

Значение маркеров воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений при системной красной волчанке

Т.В. Попкова¹, Т.А. Панафидина¹, Д.С. Новикова¹, Е.Н. Александрова¹,
А.А. Новиков¹, Т.Е. Новоселова², А.Н. Герасимов², Е.Л. Насонов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия;
²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова
popkovatv@mail.ru

Contacts: Tat'yana Popkova
popkovatv@mail.ru

Поступила 14.10.13

Основная причина преждевременной летальности пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) — сердечно-сосудистые катастрофы, обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов. Ускоренное развитие атеросклероза при этом заболевании связано с воспалительной природой СКВ и ассоциировано с различными медиаторами воспаления.

Цель — уточнить участие маркеров и медиаторов воспаления: растворимого CD40L (pCD40L), растворимых рецепторов фактора некроза опухоли α (pФНО α), неоптерина — в развитии атеросклероза при СКВ.

Материал и методы. Обследовано 227 пациентов (156 женщин и 71 мужчина) с СКВ, средний возраст $35,6 \pm 0,7$ года, средняя длительность заболевания $132,9 \pm 7,7$ мес. У пациентов с СКВ и лиц контрольной группы определяли наличие традиционных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний. Признаками атеросклеротического поражения сосудов считали утолщение комплекса интима-медиа и наличие атеросклеротических бляшек. Контрольная группа состояла из 116 человек, не имеющих ревматических заболеваний. Сывороточная концентрация pCD40L определена у 187, pФНО α — у 193, неоптерина — у 155 больных СКВ и 20 человек из контрольной группы.

Результаты. Уровни pCD40L, pФНО α , неоптерина при СКВ были выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Концентрация pCD40L ассоциировалась с возрастом, наличием традиционных ФР, уровнем холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности, факторами, связанными с СКВ, — индексом SLEDAI-2K, длительностью болезни, субклиническими проявлениями атеросклероза, наличием ишемической болезни сердца ($p < 0,05$ во всех случаях). Отмечена ассоциация концентрации pФНО α с артериальной гипертензией, уровнем систолического и диастолического артериального давления, концентрацией триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), аполипопротеином А1, факторами, обусловленными СКВ: длительностью болезни, наличием хронической почечной недостаточности, индексом SLEDAI-2K, индексом повреждения ($p < 0,05$ во всех случаях). Достоверной взаимосвязи между уровнем pФНО α и проявлениями атеросклероза (клиническими и субклиническими) не выявлено. Установлены достоверные различия уровня pФНО α в зависимости от пола: он составил в среднем у мужчин $5,2 \pm 1,1$ нг/мл и у женщин $4,2 \pm 0,3$ нг/мл ($p = 0,027$). Уровень неоптерина коррелировал с концентрацией ТГ, ХС ЛПВП, индексом атерогенности, клиническими проявлениями атеросклероза, факторами, связанными с СКВ: SLEDAI-2K и наличием ХПН ($p < 0,05$ во всех случаях).

Выводы. pCD40L — важный биологический маркер атеросклеротического поражения сосудов; повышение его концентрации может быть актуальным для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений при СКВ. Полученные результаты позволяют рассматривать неоптерин не только в качестве иммунологического показателя аутоиммунной патологии, но и как «предиктор» атеросклеротического поражения сосудов и связанных с ним сердечно-сосудистых катастроф. Повышение концентрации pФНО α может являться лабораторным маркером активности СКВ и атеросклеротического поражения сосудов.

Ключевые слова: системная красная волчанка; атеросклероз; фактор некроза опухоли α ; неоптерин; CD40 лиганд.

Для ссылки: Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Новикова Д.С. и др. Значение маркеров воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):646–53.

ROLE OF INFLAMMATION MARKERS IN DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND ITS COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

T.V. Popkova¹, T.A. Panafidina¹, D.S. Novikova¹, E.N. Aleksandrova¹,
A.A. Novikov¹, T.E. Novoselova², A.N. Gerasimov², E.L. Nasonov¹

Cardiovascular events caused by early development and rapid progression of atherosclerotic vascular disease are the main reason behind early lethality among patients with systemic lupus erythematosus (SLE). The rapid development of atherosclerosis in patients with this disease is related to the inflammatory nature of SLE and associated with different inflammatory mediators.

Objective. To specify the role of markers and inflammatory mediators (soluble CD40L (sCD40L), soluble tumor necrosis factor α receptors (sTNF α), and neopterin) in the development of atherosclerosis in SLE patients.

Materials and Methods. 227 patients (156 females and 71 males) with SLE were examined; median age was 35.6 ± 0.7 years; mean duration of disease was 132.9 ± 7.7 months. The presence of the conventional risk factors (RF) of cardiovascular diseases was determined in SLE patients and control group individuals. Thickening of the intima-media complex and presence of atherosclerotic plaques are signs of atherosclerotic lesion of vessels. The control group consisted of 116 individuals having no rheumatic diseases. Serum concentrations of sCD40L, sTNF α , and neopterin were determined in 187, 193, and 155 SLE patients, respectively, and in 20 control group individuals.

Results. sCD40L, sTNF α , and neopterin levels in SLE patients were higher than those in the control group ($p < 0.05$). sCD40L concentration was associated with age, presence of conventional RFs, cholesterol (CS) level, low-density lipoprotein CS, SLE-related factors (SLEDAI-2K score, duration of disease, subclinical manifestations of atherosclerosis, and presence of ischemic heart disease ($p > 0.05$ in all cases)). A relationship was found between sTNF α concentration and arterial hypertension, systolic and diastolic arterial blood pressure levels, concentrations of triglycerides (TG), high-density lipoprotein CS (HDL CS), apolipoprotein A1, factors associated with SLE (duration of disease, chronic kidney disease, SLEDAI-2K score, and lesion index ($p < 0.05$ in all cases)). No reliable association was detected between the sTNF α and manifestations (clinical and subclinical) of atherosclerosis. A reliable difference was revealed between the sTNF α levels depending on gender: the average sTNF α level in males and females was 5.2 ± 1.1 and 4.2 ± 0.3 ng/ml, respectively ($p = 0.027$). The neopterin level correlated with concentrations of TG, LDL CS, atherogenicity index, clinical manifestations of atherosclerosis, and SLE-related factors: SLEDAI-2K score and presence of chronic kidney disease ($p < 0.05$ in all cases).

Conclusions: sCD40L is the key biological marker of atherosclerotic lesions in blood vessels; the increase in its concentration can be used to predict the risk of cardiovascular complications in SLE patients. The results allow one to consider neopterin both as an immunological indicator of autoimmune pathology and as a predictor of atherosclerotic lesions in blood vessels and related cardiovascular catastrophes. The increase in sTNF α can be used as a laboratory marker of the activity of SLE and atherosclerotic vascular disease.

Keywords: systemic lupus erythematosus; atherosclerosis; tumor necrosis factor α ; neopterin; CD40 ligand.

For references: Popkova TV, Panafidina TA, Novikova DS, et al. Role of inflammation markers in development of atherosclerosis and its complications in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):646–53.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-646-53>

Системная красная волчанка (СКВ) – системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и нарушение функций внутренних органов [1].

Основной причиной преждевременной летальности при СКВ являются сердечно-сосудистые катастрофы: инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапная сердечная смерть, – обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [2–5].

В клинических исследованиях показано, что ускоренное развитие атеросклероза при СКВ обусловлено воспалительной природой заболевания и ассоциировано с различными медиаторами воспаления. Прогрессирование иммунопатологического процесса при СКВ сопровождается развитием широкого спектра аутоиммунных нарушений, которые могут иметь патофизиологическое значение в развитии атеросклероза.

При хронической активации иммунного ответа наблюдается гиперпродукция провоспалительных и относительная недостаточность синтеза противовоспалительных цитокинов [6, 7]. Возникновение дисбаланса цитокиновой сети способствует развитию сосудистых нарушений, составляющих основу атерогенеза: дисфункции эндотелия, вазоконстрикции, перекисного окисления липидов и липопротеидов, гиперкоагуляции, в дальнейшем – формированию и «дестабилизации» атеросклеротических бляшек (АТБ) и развитию сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [8–10].

Многие иммунологические маркеры атеросклероза и иммунные комплексы, с одной стороны, являются «предикторами» сердечно-сосудистых катастроф, ассоциируясь с традиционными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8, 11], а с другой – отражают течение хронического воспалительного процесса при СКВ [8, 12].

Значительное число исследований, посвященных проблеме ускоренного развития атеросклероза при аутоиммунной патологии, поиск новых лабораторных биомаркеров подтверждают их роль в развитии атеросклероза и связанных с ним осложнений при СКВ. Это создает реальные предпосылки не только для более точной оценки прогноза атеросклеротического поражения сосудов, но и для разработки новых патогенетически обоснованных подходов к его профилактике и лечению больных СКВ.

В литературе обсуждается значение гиперэкспрессии системы CD/CD40 лиганд (CD40L) и маркеров активации клеточного иммунитета (неоптерин) в индукции иммунного ответа, хронического воспаления, тромбообразования при аутоиммунных заболеваниях и атеросклерозе [13–17].

CD40L – костимуляторная молекула из суперсемейства фактора некроза опухоли α (ФНО α), экспрессирующаяся на активированных CD4+T-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках, естественных клетках-киллерах, эндотелиальных, гладкомышечных, эпителиальных, тучных клетках, эозинофилах, базофилах и тромбоцитах [18]. CD40L может находиться в клеточно-ассоциированной и биологически активной растворимой форме (pCD40), оказывать провоспалительное, протромботическое и проатерогенное действие [13, 15, 19].

Информативным лабораторным маркером активации клеточного иммунитета при СКВ является неоптерин. Динамика его уровня может отражать важный клеточный иммунопатогенетический механизм, связанный с интерферон γ (ИФН γ)-зависимой активацией моноцитов/макрофагов, лежащий в основе атеросклеротического процесса. Макрофаги, активированные ИФН γ , синтезируют неоптерин, который модулирует внутриклеточный окислительно-восстановительный баланс, стимулируя синтез NO [20].

Исходя из теоретических предпосылок, важную роль в патогенезе атеротромбоза при СКВ может играть ФНО α , который обладает иммуномодулирующими и провоспалительными эффектами, большинство из которых могут иметь существенное значение в развитии атеротромбоза [8]. ФНО α индуцирует дисфункцию эндотелия; усиливает экспрессию клеточных молекул адгезии, способствующих миграции лейкоцитов в сосудистую стенку; участвует в «дестабилизации» АТБ; подавляет антикоагулянтные и усиливает «прокоагулянтные» свойства сосудистого эндотелия; индуцирует нарушение сократимости миокарда; способствует развитию дислипидемии (ДЛП); принимает участие в регуляции синтеза С-реактивного белка.

Цель исследования – уточнить участие маркеров и медиаторов воспаления: pCD40L, растворимых рецепторов ФНО α I типа (pФНО α), неоптерина – в развитии атеросклеротического процесса при СКВ.

Материал и методы

В исследование включены 227 пациентов (156 женщин и 71 мужчина) с диагнозом СКВ (критерии Американской коллегии ревматологов – ACR – 1997 г.), обследованных по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России [1]. Контрольная группа (n=116) состояла из лиц, не имеющих признаков ревматических, инфекционных и обострения хронических воспалительных заболеваний. Средний возраст пациентов составил 35,6±0,7 года, длительность заболевания – 132,9±7,7 мес, преобладал хронический вариант течения СКВ (табл. 1). Активность заболевания по шкале SLEDAI-2K варьировала от 0 до 35 баллов (в среднем 9,4±0,5 балла), индекс повреждения (ИП) – от 0 до 10 баллов (в среднем 1,89±0,13 балла).

На момент обследования среди клинических проявлений СКВ чаще наблюдались поражение центральной нервной системы (ЦНС), серозных оболочек, артрит, активный нефрит. Длительность нефрита варьировала от 0 до 348 мес (в среднем 33,2±4,27 мес). Признаки хронической почечной недостаточности (ХПН) выявлены у 16 (10,1%) из 159 пациентов с СКВ. Иммунологические и гематологические нарушения отмечались у 58,4 и 31,7% больных соответственно; 53,7% пациентов были позитивны по антинуклеарному фактору (АНФ). Глюкокортикоиды (ГК) получали 186 (81,9%) из 227 больных. В 41 случае диагноз СКВ установлен впервые во время настоящего исследования и ГК назначали после его завершения. Цитостатики принимали 50 (22,2%) из 225 больных, 14,2% из них получали циклофосфамид (ЦФ), 8,0% – азатиоприн (АЗА). Аминохинолиновые препараты получали 40,5% больных.

У пациентов с СКВ и лиц контрольной группы определяли наличие традиционных ФР ССЗ (табл. 2).

Атеросклеротическое поражение сосудов оценивали по значению толщины комплекса интима–медиа (КИМ) в виде утолщения (от 0,9 до 1,2 мм) и обнаружению АТБ (локальное увеличение толщины КИМ $\geq 1,2$ мм).

Сывороточная концентрация pCD40L определена у 187 пациентов с СКВ, pФНО α – у 193 больных, неоптерина – у 155 больных СКВ количественным иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов фирм Bender MedSystems (Австрия) и IBL (Германия) согласно инструкциям фирм-изготовителей. Уровни pCD40L, превышающие 7,43 нг/мл ($M \pm 3SD$ доноров; SD – стандартное отклонение), pФНО α – 2,87 нг/мл ($M \pm SD$ доноров), неоптерина ($M \pm SD$ доноров) – 11,7 нмоль/л рассценивали как повышенные.

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 15.0. Для описания распределения анализируемых показателей рассчитывали частоты для дискретных переменных или средние для непрерывных, используя стандартное представление $M \pm m$. Для сравнения средней силы корреляционных связей в группах разной численности рассчитывали среднеквадратичное значение преобразования Фишера от выборочного коэффициента корреляции, поправленного на размер группы [20]. При необходимости анализа реальной значимости ФР по отношению к некоторому клиническому проявлению, вероятность которого существенно зависела от возраста (или наличия других факторов), рассчитывали и анализировали коэффициенты частной корреляции под контролем возраста (или наличия другого фактора).

Результаты

Уровень pCD40L у больных системной красной волчанкой: связь с факторами риска, инструментальными и клиническими проявлениями атеросклероза

У больных СКВ (n=187) уровень pCD40L был выше, чем в контроле (n=20): $8,17 \pm 0,38$ и $5,89 \pm 0,69$ нг/мл соответственно (p=0,05). Верхняя граница нормы составляла 7,37 нг/мл. У пациентов с СКВ концентрация pCD40L находилась в диапазоне от 0,5 до 26,7 нг/мл. При этом сывороточный уровень pCD40L $> 7,37$ нг/мл выявлен у 94 (42,4%) из 187 больных СКВ и у 5 (25%) из 20 в группе контроля (p=0,032).

Концентрация pCD40L коррелировала с возрастом ($r=0,174$; p=0,016), уровнем холестерина (ХС; $r=-0,145$; p=0,029), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП; $r=-0,138$; p=0,039), активностью СКВ по SLEDAI-2K ($r=-0,299$; p<0,001), длительностью болезни ($r=0,189$; p=0,009), с субклиническими проявлениями атеросклероза (утолщением КИМ и наличием АТБ; $r=0,25$; p=0,0004), средней ($r=0,233$; p=0,0013) и максимальной толщиной КИМ ($r=0,240$; p=0,0009), а также наличием ишемической болезни сердца (ИБС; $r=0,155$; p=0,033).

У пациентов с СКВ, имеющих ИБС и атеросклеротическое поражение сонных артерий (утолщение КИМ и наличие АТБ), концентрация pCD40L была выше, чем у больных без клинических и субклинических признаков атеросклероза: $10,3 \pm 1,0$ и $7,8 \pm 0,4$; $9,6 \pm 0,6$ и $6,9 \pm 0,5$ нг/мл соответственно (p<0,05 во всех случаях), при поправке на возраст данная закономерность сохранялась (p=0,011).

У больных СКВ частота атеросклеротического поражения сонных артерий нарастала при увеличении уровня pCD40L от 4 нг/мл и более (см. рисунок).

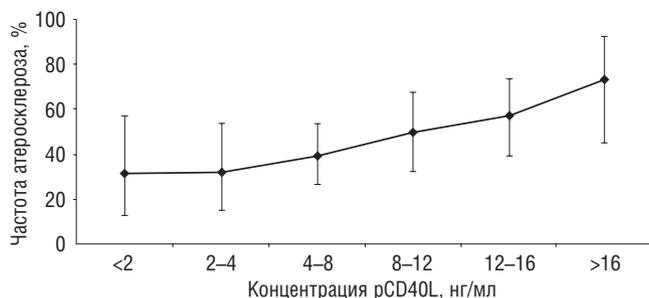
Таблица 1 Клиническая характеристика больных СКВ (n=227)

Показатели	Значение на момент обследования
Пол, ж/м, n	156/71
Возраст, годы, $M \pm m$	$35,6 \pm 0,7$
Длительность болезни, мес, $M \pm m$	$132,9 \pm 7,7$
Характер течения:	
острое/подострое/хроническое, %	20,7/18,5/60,8
Активность по SLEDAI-2K, баллы, $M \pm m$	$9,4 \pm 0,5$
Индекс повреждения, баллы, $M \pm m$	$1,89 \pm 0,13$
Частота диагностических критериев, %:	
эритема лица в форме «бабочки»	23,7
дискоидные высыпания	6,7
фотосенсибилизация	36
поражение слизистых оболочек (энантема, язвенный стоматит)	16,9
артрит	62,2
серозит (плеврит и/или перикардит)	55,1
нефрит (протеинурия $> 0,5$ г/сут и/или цилиндрурия)	52,4
поражение ЦНС (судороги и/или психозы)	72,2
гематологические нарушения – гемолитическая анемия, и/или лейкопения ($< 4 \cdot 10^9/л$), и/или тромбоцитопения ($< 100 \cdot 10^9/л$)	31,7
иммунологические нарушения (аДНК, аКЛ)	58,4
антинуклеарный фактор	53,7
Проводимая терапия:	
ГК*, %	81,9
кумулятивная доза, г	$52,3 \pm 3,4$
Цитостатики, %	22,2
кумулятивная доза ЦФ, г	$9,1 \pm 1,5$
кумулятивная доза АЗА, г	$82,1 \pm 14,8$
Гидроксихлорохин, %	40,5
кумулятивная доза, г	$651,6 \pm 184,3$

Примечание. * – дозы ГК приведены в пересчете на преднизолон, аДНК – антитела к ДНК, аКЛ – антитела к кардиолипину.

Таблица 2 Традиционные ФР ССЗ и их определение

ФР	Определение
АГ	Уровень САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. при двух и более последовательных измерениях или прием антигипертензивных препаратов
СД	Уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,1$ ммоль/л или прием противодиабетических препаратов
Курение	В анамнезе или на момент обследования ≥ 1 сигареты в день
Избыточная масса тела	ИМТ [масса тела, кг/(рост, м) 2] ≥ 25 кг/м 2
Отягощенная наследственность по ССЗ	ИМ или внезапная смерть у близких родственников (у мужчин моложе 55 лет, у женщин моложе 65 лет)
Дислипидемия (отклонение от нормы уровней одного или нескольких классов липидов и липопротеидов):	
повышение уровня ХС	$> 5,0$ ммоль/л
повышение уровня ХС ЛПНП	$> 3,0$ ммоль/л
повышение уровня ТГ	$> 1,7$ ммоль/л
снижение уровня ХС ЛПВП	$< 1,0$ ммоль/л



Встречаемость атеросклероза в зависимости от значений CD40L у больных СКВ

Уровень рФНО α у больных системной красной волчанкой: связь с факторами риска, инструментальными и клиническими проявлениями атеросклероза

Концентрация рФНО α у больных СКВ (n=193) была выше, чем в контрольной группе (n=20): $4,57 \pm 0,44$ и $2,18 \pm 0,15$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$). Верхняя граница нормы составляла 2,87 нг/мл. У пациентов с СКВ концентрация рФНО α находилась в диапазоне от 0,36 до 70,7 нг/мл.

Концентрация рФНО α коррелировала с наличием артериальной гипертензии (АГ; $r=0,203$; $p=0,004$), уровнем систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД; $r=0,246$; $p < 0,001$), концентрацией триглицеридов (ТГ; $r=0,213$; $p=0,003$), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП; $r=-0,167$; $p=0,02$), аполипопротеина А1 ($r=-0,233$; $p=0,01$), факторами, обусловленными СКВ: длительностью болезни ($r=0,279$; $p < 0,001$), наличием ХПН ($r=0,396$; $p < 0,001$), индексом SLEDAI-2K ($r=0,407$; $p < 0,001$), ИП ($r=0,209$; $p=0,003$). Достоверной взаимосвязи между уровнем рФНО α и проявлениями атеросклероза (клиническими и субклиническими) не выявлено.

У мужчин уровень рФНО α был достоверно выше, чем у женщин ($5,2 \pm 1,1$ и $4,2 \pm 0,3$ нг/мл соответственно; $p=0,027$). Риск развития атеросклеротического поражения сонных артерий при увеличении концентрации рФНО α у мужчин выше, чем у женщин ($r=0,25$ и $r=-0,45$ соответственно); полученная закономерность сохранялась и при поправке на возраст ($p < 0,001$).

Уровень неоптерина у больных системной красной волчанкой: связь с факторами риска, инструментальными и клиническими проявлениями атеросклероза

Средняя концентрация неоптерина у больных СКВ (n=155) была значительно выше, чем в контрольной группе (n=20): $16,58 \pm 1,42$ и $6,4 \pm 0,92$ пг/мл соответственно ($p=0,032$). Верхняя граница нормы составляла 11,7 пг/мл. У пациентов с СКВ концентрация неоптерина находилась в диапазоне от 0 до 131,6 пг/мл.

Уровень неоптерина коррелировал с содержанием в крови ТГ ($r=0,196$; $p=0,014$), ХС ЛПВП ($r=-0,381$; $p < 0,001$), индексом атерогенности ($r=0,174$; $p=0,03$), клиническими проявлениями атеросклероза ($r=0,182$; $p=0,02$), активностью СКВ по SLEDAI-2K ($r=0,407$; $p < 0,001$) и наличием ХПН ($r=0,230$; $p=0,008$).

Для оценки взаимосвязи рCD40L, неоптерина и рФНО α с ФР развития атеросклероза (традиционными и обусловленными СКВ) и его проявлениями условно были выделены следующие группы. Группа традиционных ФР включала АГ, ДЛП, сахарный диабет (СД), семейный

анамнез ССЗ, курение, увеличение массы тела, повышенные значения индекса массы тела (ИМТ), суммарного коронарного риска (СКР), САД и ДАД; группа «ФР развития атеросклероза, обусловленных СКВ», – продолжительность болезни и длительность нефрита, наличие ХПН, индекс активности SLEDAI-2K, ИП; группа «клинических проявлений атеросклероза» – наличие ИБС, ИМ, инсульта; группа «атеросклеротического поражения сосудов» – увеличение толщины КИМ и наличие АТБ (табл. 3). В дальнейшем анализировали силу корреляционной связи между указанными выше маркерами воспаления и сформированными группами с поправкой на конечность выборки [20, 21].

Из табл. 3 видно, что у больных СКВ имеются значимые корреляционные связи между уровнями рCD40L, неоптерина и анализируемыми группами. При «поправке» на возраст и традиционные ФР (АГ, ДЛП, курение) достоверность связи между концентрацией рCD40L и неоптерина с клиническими проявлениями атеросклероза и атеросклеротическим поражением сонных артерий, а также ФР, обусловленными СКВ, сохраняется ($p_{1,2,3} < 0,05$ во всех случаях).

Достоверной связи между концентрацией рФНО α с клиническими проявлениями атеросклероза и атеросклеротическим поражением сонных артерий не выявлено, в то же время имеется ассоциация указанного маркера с клиническими проявлениями СКВ и традиционными ФР.

Обсуждение

Доказано, что при СКВ и атеросклерозе существует сходный профиль активации системного и местного иммунитета (усиление Th2-иммунного ответа): активация Т-клеток и тучных клеток, продукция провоспалительных цитокинов, повышение уровня металлопротеиназ, способствующих разрушению внеклеточного матрикса, а также увеличение экспрессии молекул адгезии лейкоцитов [22]. Цитокины играют двойственную роль: Th2-зависимые и провоспалительные цитокины способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, в то время как противовоспалительные цитокины, связанные с регуляторными Т-клетками (T_{рег}), демонстрируют отчетливое антиатерогенное действие [10]. Наряду с активированными Т-клетками и макрофагами АТБ содержат небольшое количество активированных В-клеток, тучных и дендритных клеток.

При СКВ иммунологические нарушения включают активацию стимуляции Т-клеток (увеличение экспрессии CD40L), коррелирующую с прогрессированием атеросклероза, нарушение регенерации эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК); увеличение синтеза провоспалительных цитокинов; интегральных маркеров активации клеточного иммунитета (неоптерин), обладающих проатерогенной активностью [1, 23].

У больных СКВ повышенная концентрация рCD40L ассоциируется с активностью болезни [14, 25]. Механизм патогенетического действия рCD40L при СКВ и других аутоиммунных заболеваниях реализуется через поликлональную активацию В-лимфоцитов, ускорение переключения синтеза основных классов иммуноглобулинов, образование аутоантител, увеличение продукции провоспалительных цитокинов, повышение стимулирующей функции антигенпредставляющих клеток, акти-

Таблица 3 Сила корреляционной связи между уровнем маркеров и медиаторов воспаления и ФР развития атеросклероза и его проявлениями у больных СКВ

Маркеры/ медиаторы воспаления	Сила корреляционной связи	Группы			
		клинические проявления атеросклероза	атеросклеротическое поражение сосудов	ФР, обусловленные СКВ	традиционные ФР ССЗ
pCD40L		n=185	n=185	n=127	n=184
	$r_1 (R_1), p_1$	0,173 (0,157), $p_1=0,009$	0,238 (0,227), $p_1<0,011$	0,345 (0,335), $p_1<0,001$	0,341 (0,334), $p_1<0,001$
	$r_2 (R_2), p_2$	0,123 (0,078), $p_2=0,047$	0,144 (0,124), $p_2=0,024$	0,274 (0,260), $p_2<0,001$	0,282 (0,273), $p_2<0,001$
	$r_3 (R_3), p_3$	0,125 (0,099), $p_3=0,044$	0,131 (0,108), $p_3=0,037$	0,277 (0,264), $p_3<0,001$	–
Неоптерин		n=135	n=153	n=128	n=153
	$r_1 (R_1), p_1$	0,219 (0,204), $p_1=0,003$	0,136 (0,11), $p_1=0,045$	0,519 (0,514), $p_1<0,001$	0,415 (0,409), $p_1<0,001$
	$r_2 (R_2), p_2$	0,227 (0,213), $p_2=0,002$	0,134 (0,107), $p_2=0,048$	0,498 (0,493), $p_2<0,001$	0,412 (0,406), $p_2<0,001$
	$r_3 (R_3), p_3$	0,217 (0,202), $p_3=0,003$	0,168 (0,148), $p_3=0,018$	0,277 (0,264), $p_3<0,001$	–
pФНО α		n=191	n=191	n=126	n=190
	$r_1 (R_1), p_1$	0,084 (0), нд	0,042 (0), нд	0,645 (0,642), $p_1<0,001$	0,374 (0,368), $p_1<0,001$
	$r_2 (R_2), p_2$	0, нд	0, нд	0,645 (0,642), $p_2<0,001$	0,372 (0,366), $p_2<0,001$
	$r_3 (R_3), p_3$	0, нд	0, нд	0,608 (0,605), $p_3<0,001$	–

Примечание. r_1 – коэффициент ранговой корреляции, R_1 – сила корреляционной связи исходных ранговых коэффициентов корреляции, поправленная на конечность выборки; r_2 – частный ранговый коэффициент корреляции под контролем возраста, R_2 – сила корреляционной связи для частных коэффициентов корреляции под контролем возраста, поправленная на конечность выборки; r_3 – коэффициент частной корреляции под контролем возраста и традиционных ФР (АГ, ДЛП, курения), R_3 – сила корреляционной связи для частных коэффициентов корреляции под контролем возраста и традиционных ФР (АГ, ДЛП, курения), поправленная на конечность выборки; p_i , где $i=1,2,3$ – достоверность отличия от нуля соответствующей корреляционной связи.

вазию эндотелиальных клеток. В исследовании К. Kato и соавт. [14] у 26 больных СКВ выявлена более высокая концентрация pCD40L, чем у 21 донора ($6,8\pm 4,3$ и $0,29\pm 0,34$ нг/мл соответственно; $p<0,0001$). При этом уровень pCD40L ассоциировался с активностью заболевания (SLEDAI >10 баллов) и увеличением титров антител к ДНК. Сходные результаты получены Р.К. Vakkalanka и соавт. [24] при обследовании 66 больных СКВ, у которых концентрация pCD40L при высокой степени активности патологического процесса была значительно выше, чем у пациентов с умеренной и низкой степенью активности заболевания.

В то же время активация CD40/CD40L рассматривается как ключевое звено в развитии атеросклероза и его осложнений [13, 15, 19, 25, 26], индуцирующее синтез провоспалительных и проатерогенных медиаторов на всех стадиях атерогенеза. Р. Aukrust и соавт. [27] показали, что концентрация pCD40L у 22 больных нестабильной стенокардией была значительно выше, чем у 19 здоровых доноров. По данным С.Д. Garlachs и соавт. [28], которые обследовали 15 больных с ИМ, 25 больных с нестабильной стенокардией, 15 больных со стабильной стенокардией и 12 здоровых добровольцев, средние уровни pCD40L у них составили 5,2; 4,2; 2,9 и 3,0 нг/мл соответственно. Наиболее высокий базальный уровень экспрессии CD40L на тромбоцитах отмечался у больных с нестабильной стенокардией с развитием острых ССО в течение 30 дней после госпитализации. D. Feggo и соавт. [29] сообщают, что повышенные уровни pCD40L в сыворотках 25 (83%) из 30 больных СКВ ассоциировались с гиперпродукцией антифосфолипидных антител и наличием тромбозов в анамнезе. Наряду с этим увеличение концентрации pCD40L в сыворотках больных СКВ коррелировало с кальцификацией коронарных артерий [30], что свидетельствовало о потенциальном участии pCD40L в развитии атеросклеротического поражения сосудов при СКВ.

Имеются единичные работы, в которых доказано значение pCD40L как маркера атеросклеротического поражения сосудов при СКВ [30]. В нашем исследовании выявлена положительная корреляция указанного маркера с традиционными и нетрадиционными ФР, а также с клиническими проявлениями атеросклероза и атеросклеротическим поражением сонных артерий, что подтверждает это сообщение. При этом частота атеросклеротического поражения сонных артерий (увеличение толщины КИМ и формирование АТБ) нарастала при уровне pCD40L ≥ 4 мг/мл. Полученные результаты подтверждают, что pCD40L – важный биологический маркер атеросклеротического поражения сосудов, а определение его концентрации имеет значение не только для прогнозирования риска развития ССО при СКВ, но и для расшифровки роли активации клеточного иммунитета в развитии атеросклероза при аутоиммунных заболеваниях.

Еще одним иммунологическим маркером активации клеточного иммунитета является неоптерин. Вследствие измененного окислительно-восстановительного равновесия неоптерин активирует транслокацию ядерного фактора транскрипции κB (nuclear factor κB – NF- κB) внутрь клеточного ядра. NF- κB связывается с промоторными участками генов и индуцирует экспрессию большого числа провоспалительных и проатерогенных медиаторов: ФНО α , ИФН γ , интерлейкина 1 (ИЛ1), ИЛ6, молекул адгезии [17]. Увеличение концентрации неоптерина в сыворотке обнаружено при атеросклеротическом поражении сонных [31], коронарных [16, 17, 32, 33] и периферических артерий [16], и особенно выраженное – при остром коронарном синдроме [34–36].

Исследования по изучению роли неоптерина в иммунопатогенезе СКВ единичны. Все они свидетельствуют о значительном повышении его концентрации у больных СКВ по сравнению со здоровыми донорами и положительной корреляции с активностью болезни [37–40], что сов-

падает с нашими результатами. В настоящей работе, как и в публикациях других авторов, при СКВ отмечена положительная корреляция уровня неоптерина с индексом активности болезни (SLEDAI-2K) [39] и наличием ХПН [41]. Исследования, посвященные проблеме взаимосвязи уровня неоптерина и атеросклеротического поражения у больных СКВ, отсутствуют. В настоящем исследовании впервые установлена ассоциация гиперпродукции неоптерина с клиническими и субклиническими проявлениями атеросклероза, а также с традиционными ФР. При поправке на возраст и ТФР (АГ, ДЛП и курение) данная закономерность сохранялась.

Можно предположить, что динамика уровня неоптерина отражает одно из важных клеточных иммунопатогенетических звеньев, связанных с ИФН γ -зависимой активацией моноцитов/макрофагов, лежащих в основе атерогенеза [16, 17, 32, 33, 35, 36]. Полученные результаты позволяют рассматривать неоптерин не только в качестве иммунологического маркера аутоиммунной патологии, но и как «предиктор» атеросклеротического поражения сосудов и связанных с ним сердечно-сосудистых катастроф.

Ранее была выявлена связь между повышением уровня ФНО α и заболеваниями, ассоциирующимися с атеросклеротическим поражением сосудов у пациентов, не страдающих аутоиммунными ревматическими заболеваниями [42, 43]. По данным P.M. Ridker и соавт. [43], увеличение концентрации ФНО α коррелирует с риском повторного ИМ и ССО.

В настоящее время изучается роль ФНО α в иммунопатогенезе СКВ [44]. Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что при СКВ увеличение концентрации ФНО α и его рецепторов в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания [40, 44–47]. Имеются данные, что у больных СКВ с ССО в анамнезе уровень ФНО α и его рецепторов достоверно выше, чем у больных СКВ без ССО [48, 49]. В то же время M.J. Roman и соавт. [50] не выявили связи между уровнем ФНО-рецепторов и наличием АТБ в сонных артериях (по данным УЗИ) у пациентов с СКВ. В нашем исследовании концентрация рФНО α коррелировала с традиционными ФР, факторами, обусловленными СКВ: длительностью болезни, наличием ХПН, — индексом SLEDAI-2K, ИП, что согласуется с данными J. Frostergard и соавт. [48]. В целом по группе достоверной взаимосвязи между уровнем рФНО α и проявлениями атеросклероза (клиническими и субклиническими) не выявлено, хотя в ряде работ [48, 49] прослежена ассоциация между увеличением концентрации ФНО α и развитием ССО при СКВ. Вместе с тем при анализе этих параметров у больных СКВ нами установлены достоверные различия в уровнях рФНО α в зависимости от пола. Риск развития атеросклеротического поражения сонных артерий при увеличении концентрации рФНО α у мужчин выше, чем у женщин, причем полученная закономерность сохраняется и при поправке на возраст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720 с. [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 p.]
2. Björnadal L, Yin L, Granath F, et al. Cardiovascular disease a

Таким образом, концентрация рФНО α может рассматриваться как лабораторный маркер активности СКВ и атеросклеротического поражения сосудов. В то же время для уточнения клинического значения рФНО α в прогнозировании риска развития сердечно-сосудистых катастроф при СКВ необходимы дальнейшие исследования. Результаты, полученные у больных СКВ в данном исследовании, свидетельствуют об определенном влиянии рФНО α на развитие ранних проявлений атеросклероза, его осложнений и ведущей роли данного биомаркера в иммунопатологическом процессе при СКВ, что послужило основанием для внедрения в клиническую практику ингибиторов ФНО α , блокирующих активность этого цитокина в циркуляции и на клеточном уровне [51]. Проблеме ускоренного развития атеросклероза при аутоиммунной патологии посвящено большое количество исследований, однако важным остается поиск новых иммунологических маркеров, подтверждающих их роль в развитии атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений при СКВ. Это создает реальные предпосылки для более точной оценки прогноза атеросклеротического поражения сосудов, разработки адекватных подходов к его профилактике и лечению больных с данной патологией.

С появлением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), влияющих на основные патогенетические звенья аутоиммунных заболеваний, определение роли ключевых медиаторов в развитии атерогенеза при СКВ вызывает особый интерес.

Полученные нами данные позволяют говорить о целесообразности использования ГИБП (антител к CD40L) для коррекции и профилактики ранних проявлений атеросклероза и ССО, при аутоиммунной патологии. Действие указанных средств на сердечно-сосудистую систему разнообразно и неоднозначно, а полученные результаты предполагают их разнонаправленные эффекты. Прослежено действие некоторых фармакологических агентов, проявляющееся снижением концентрации CD40L в исследованиях *in vivo* и *in vitro* [52]. В то же время лечение атеросклеротического поражения сосудов антителами к CD40L приводит к стабилизации АТБ [53] и уменьшению прогрессирования атерогенеза [26]. При лечении волчаночного нефрита антителами CD40L (I/II фаза) также получены определенные позитивные результаты [54]. Блокада ФНО α может влиять на атеросклеротическое поражение сосудов как напрямую, так и опосредованно, улучшая сердечно-сосудистые исходы.

Полученные результаты и данные литературы свидетельствуют о необходимости дальнейшего поиска биологических маркеров атеросклероза при СКВ, с тем чтобы разработать новые подходы к лечению, позволяющие не только подавлять активность заболевания, но и предотвращать развитие и прогрессирование раннего атеросклероза при аутоиммунной патологии.

- hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964–95. J Rheumatol. 2004;31(4):713–19.
3. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from defined population. Medicine (Baltimore). 1989;68(3):141–50. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-198905000-00002>.
4. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age specific incidence rates of myocardial infarction angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol*. 1997;145(5):408–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009122>.
 5. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(2):338–46. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199902\)42:2%3C338::AID-ANR17%3E3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199902)42:2%3C338::AID-ANR17%3E3.0.CO;2-U).
 6. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;91(4):281–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000029784.15893.10>.
 7. Von der Thusen JH, Kuiper J, van Berkel TJ, Biessen EA. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol Rev*. 2003;55(1):133–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.55.1.5>.
 8. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 440 с. [Nasonov EL. Antifosfolipidnyi sindrom. Moscow: Litterra; 2004. 440 p.]
 9. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(3):286–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.bor.0000158150.57154.f9>.
 10. Tedgui A, Mallat Z. Antiinflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res*. 2001;88(9):877–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hh0901.090440>.
 11. Насонов ЕЛ. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Терапевтический архив*. 2002;(5):80–5. [Nasonov EL. Immunologicheskie markery ateroskleroza. *Terapevticheskii arkhiv*. 2002;(5):80–5.]
 12. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89(9):763–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hh2101.099270>.
 13. Andre P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, Phillips DR. Platelet-derived CD40L. The switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106(8):896–99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000028962.04520.01>.
 14. Kato K, Santana-Sahagun E, Rassenti LZ, et al. The soluble CD40 ligand sCD154 in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1999;104(7):947–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI17014>.
 15. Phillips RP. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and CD40/CD40 ligand system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(13):6930–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.97.13.6930>.
 16. Erren M, Reinecke H, Junker T, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10):2355–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.19.10.2355>.
 17. Garcia-Moll X, Cole D, Zouridakis E, Kaski JC. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart*. 2000;83(3):346–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.83.3.346>.
 18. Van Kooten C, Blanchereau J. CD40-CD40 ligand: a multifunctional receptor-ligand pair. *Adv Immunol*. 1996;(61):1–77.
 19. Freedman JE. CD40-ligand assessing risk instead of damage? *N Engl J Med*. 2003;348(12):1163–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe030012>.
 20. Герасимов АН, Разжевайкин ВН, Шпитонков МИ. Применение метода корреляционной адаптометрии в медико-биологических задачах. Исследование операций. Москва: ВЦ РАН им. А.А. Дородницына; 2003. С. 51–5. [Gerasimov AN, Razzhevaikin VN, Shpitionkov MI. *Primenenie metoda korrelyatsionnoi adaptometrii v mediko-biologicheskikh zadachakh. Issledovanie operatsii*. Moscow: VTs RAN im. A.A. Dorodnitsyna; 2003. P. 51–5.]
 21. Герасимов АН, Шпитонков МИ. Сравнительный анализ автокорреляционной функции и размаха для некоторых эпидемиологических задач. Труды Института системного анализа РАН. 2008;32(1):290–4. [Gerasimov AN, Shpitionkov MI. *Sravnitel'nyi analiz avtokorrelyatsionnoi funktsii i razmakha dlya nekotorykh epidemiologicheskikh zadach. Trudy Instituta sistemnogo analiza RAN*. 2008;32(1):290–4.]
 22. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. The interplay of inflammation and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):203. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3264>.
 23. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112(21):3337–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.507996>.
 24. Vakkalanka RK, Woo C, Kiron KA, et al. Elevated levels and functional capacity of soluble CD40 ligand in systemic lupus erythematosus sera. *Arthritis Rheum*. 1999;42(5):871–81. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199905\)42:5%3C871::AID-ANR5%3E3.0.CO;2-J](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199905)42:5%3C871::AID-ANR5%3E3.0.CO;2-J).
 25. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Растворимый CD40 лиганд при аутоиммунных заболеваниях и атеросклерозе. *Терапевтический архив*. 2005;77(12):91–5. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. *Rastvorimyy CD40 ligand pri autoimmunnykh zabolevaniyakh i ateroskleroze. Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(12):91–5.]
 26. Schönbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*. 2001;89(12):1092–103. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hh2401.101272>.
 27. Aukrust PA, Muller F, Ueland T. Enhanced levels of soluble and membranebound D40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndrome. *Circulation*. 1999;100(6):614–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.100.6.614>.
 28. Garlichs CD, Eskafi S, Raaz D, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD454 on platelets. *Heart*. 2001;86(6):649–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.86.6.649>.
 29. Ferro D, Pignatelli P, Loffredo L, et al. Soluble CD154 plasma levels in patients with systemic lupus erythematosus: modulation by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1693–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20177>.
 30. Scalzi VV, Cron RC, Von Feldt JM. Correlation of increased soluble CD40 ligand levels and coronary artery calcification in SLE patients (abstract). *Arthritis Rheum*. 2002;45 Suppl 9:55.
 31. Weiss G, Willeit J, Kiechl S, et al. Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1994;106(2):263–71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(94\)90131-7](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(94)90131-7).
 32. Schumacher M, Eber B, Tatzber F, et al. Neopterin levels in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1992;94(1):87–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(92\)90191-1](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(92)90191-1).
 33. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, et al. Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary syndrome. *J Amer Coll Cardiol*. 1997;30:703–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00172-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00172-1).
 34. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Quiles J, et al. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris. *Europ Heart J*. 2005;26(9):457–63. Epub 2005 Jan 31.
 35. Gupta S, Fredericks S, Schwartzman R, et al. Serum neopterin in acute coronary syndrome. *Lancet*. 1997;349(9060):1252–3. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)62447-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)62447-6).
 36. Gurfinkel EP, Scirica BM, Borovich G, et al. Serum neopterin levels and the angiographic extent of coronary arterial narrowing in unstable angina pectoris and in non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1999;83(4):515–8. DOI:

- [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00905-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00905-9).
37. Leohirun L, Thuvasethakul P, Sumethkul V, et al. Urinary neopterin in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem*. 1991;37(1):47–50.
 38. Lim KL, Jones AC, Brown NS, Powell RJ. Urine neopterin as a parameter of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: comparisons with serum sIL-2R and antibodies to dsDNA, erythrocyte sedimentation rate, and plasma C3, C4, and C3 degradation products. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(6):429–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.52.6.429>.
 39. Mahmoud RA, El-Gendi HI, Ahmed HH. Serum neopterin, tumor necrosis factor-alpha and soluble tumor necrosis factor receptor II (p75) levels and disease activity in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem*. 2005;38(2):134–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clin-biochem.2004.11.002>.
 40. Samsonov MU, Tilz GP, Nasonov E, et al. Serum soluble markers of immune activation and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1995;4(1):29–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/096120339500400107>.
 41. Lhee HY, Kim H, Joo KJ, et al. The Clinical significance of serum and urinary neopterin levels in several renal diseases. *J Korean Med Sci*. 2006;21(4):678–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2006.21.4.678>.
 42. Bruunsgaard H, Andersen-Ranberg K, Jeune B, et al. A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 1999;54(7):357–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/54.7.M357>.
 43. Ridker PM. Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical trial. *Eur Heart J*. 2001;22(23):2135–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/euhj.2001.2990>.
 44. Aringer M, Smolen JS. Complex cytokine effect in a complex autoimmune disease: tumor necrosis factor in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(4):172–7. Epub 2003 May 14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar770>.
 45. Бородин АГ, Баранов АА, Ключкина НГ и др. Клинико-патогенетическое значение фактора некроза опухоли-альфа при системной красной волчанке. *Терапевтический архив*. 2002;(5):32–5. [Borodin AG, Baranov AA, Klyukvina NG i dr. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie faktora nekroza opukholi-al'fa pri sistemnoi krasnoi volchanke. *Terapevticheskii arkhiv*. 2002;(5):32–5.]
 46. Кричевская ОА, Ключкина НГ, Александрова ЕН и др. Клиническое значение растворимых рецепторов фактора некроза опухоли-альфа у больных с системной красной волчанкой. *Клиническая медицина*. 2004;82(10):51–5. [Krichevskaya OA, Klyukvina NG, Aleksandrova Ye N. Clinical value of soluble tumor necrosis factor-a receptors in patients with systemic lupus erythematosus. *Klinicheskaya meditsina*. 2004;82(10):51–5.]
 47. Gabay C, Cakir N, Moral F, et al. Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptor in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic disease and correlate with disease activity. *J Rheumatol*. 1997;24(2):303–8.
 48. Svenungsson E, Guo-Zhong F, Jensen-Urstad K, et al. TNF-alfa – a link between inflammation and dyslipoproteinemia in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus*. 2002;11(11):744–52.
 49. 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. *Arthritis Rheum*. 2003;(48):2533–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11264>.
 50. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2399–406. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa035471>.
 51. Насонов ЕЛ. Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные. *Российский медицинский журнал*. 2004;20:1123–7. [Nasonov EL. Primenenie infliksimaba (monoklonal'nye antitela k faktoru nekroza opukholi) v revmatologii: novye dannye. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*. 2004;(20):1123–7.]
 52. Vishnevetsky D, Kiyani VA, Gandhi PJ. CD40 ligand: a novel target in the fight against cardiovascular disease. *Ann Pharmacother*. 2004;38(9):1500–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1D611>. Epub 2004 Jul 27.
 53. Lutgens E, Gorelik L, Daemen MJ, et al. Requirement for CD154 in the progression of atherosclerosis. *Nat Med*. 1999;5(11):1313–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/15271>.
 54. Sidiropoulos PI, Boumpas DT. Lessons learned from anti-CD40L treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2004;13(5):391–7.