

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

*Т.А. Невская, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Э.С. Мач, М.Н. Запругаева,
А.И. Сперанский, Н.Г. Гусева, Л.П. Ананьева
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Резюме

Отсутствие надежных маркеров синтеза коллагена при системной склеродермии (ССД) обуславливает поиск суррогатных молекул, связанных с тканевым воспалением и/или сосудистым повреждением, которые предшествуют развитию фиброза.

Цель. Определить диагностическое и прогностическое значение высокочувствительного СРБ (вчСРБ) при ССД, его связь с активностью болезни и сердечно-сосудистой патологией; уточнить роль провоспалительных цитокинов в индукции синтеза острофазовых белков при ССД.

Материал и методы. Уровни вчСРБ, интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-10 и рИЛ-2 P в сыворотке крови определены ИФА у 40 больных ССД и 24 лиц контрольной группы. Анализировалась связь с клиническими проявлениями заболевания, эндотелиальной дисфункцией, структурными изменениями капилляров, субклиническим атеросклерозом, суммарным коронарным риском и отдельными традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска. Инструментальное обследование включало широкопольную видеокапилляроскопию ногтевого ложа, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, ультрасонографию плечевой артерии. Для оценки прогностического значения СРБ проведен про- и ретроспективный анализ 51 больного ССД.

Результаты. Повышенные уровни вчСРБ обнаружены у 32% больных ССД и коррелировали с активностью, тяжестью ССД, HAQ и SNAQ. Выявлена положительная взаимосвязь вчСРБ с распространенностью кожного фиброза, интерстициальным поражением легких, артритом, лабораторными маркерами активности ССД (СОЭ, рИЛ-2 P) и Sc1-70. Больные с быстро прогрессирующим течением болезни имели достоверно более высокие уровни СРБ в дебюте заболевания. Концентрация вчСРБ при ССД не зависела от характера и выраженности сердечно-сосудистой патологии, субклинического атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и продукции провоспалительных цитокинов.

Вывод. ВчСРБ при ССД отражает выраженность иммуновоспалительного процесса, коррелируя с маркерами Т-клеточной активации, и может служить показателем активности болезни, тяжести кожного и легочного фиброза.

Ключевые слова: *системная склеродермия, С-реактивный белок, фиброз, микроангиопатия, атеросклероз*

Системная склеродермия (ССД) – хроническое заболевание соединительной ткани, отличительными чертами которого являются генерализованный тканевый фиброз и ангиопатия [2]. Этиология и патогенез ССД остаются невыясненными, однако

имеются убедительные доказательства роли иммунного воспаления в эндотелиальной дисфункции и патофизиологии склеродермического фиброза [34].

С-реактивный белок (СРБ) является одним из ранних медиаторов системного воспаления, уровень которого в циркуляции повышается в 1000 и более раз в ответ на воздействие воспалительного стимула [8]. Острофазовый ответ с участием СРБ в качестве опсонина, активирующего систему комплемента,

относится к нормальной протективной реакции организма, направленной на элиминацию воспалительного стимула и восстановление гомеостаза [26]. Однако при хронических заболеваниях, сопровождающихся персистенцией воспалительного ответа, создается основа для реализации плейотропных эффектов СРБ, в том числе провоспалительных, атерогенных и протромботических [19]. Так, установлено, что СРБ способен активировать эндотелиальные клетки, индуцировать экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина), интерлейкина (ИЛ)-8, MCP-1 и PAI-1, снижать биодоступность NO, приводя к дисфункции эндотелия [17]. СРБ препятствует регенерации сосудов, влияя на дифференцировку, функцию и апоптоз эндотелиальных клеток-предшественников костного мозга [36]. Важное значение имеет и участие СРБ в сосудистом ремоделировании посредством стимуляции ядерного фактора транскрипции (NF- κ B), NO-синтазы и митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) в гладкомышечных клетках сосудов, приводящих к их пролиферации, миграции и продукции кислородных радикалов [16]. Повреждение сосудов под действием СРБ доказано и экспериментально на модели трансгенных мышей: генетически детерминированная высокая клеточная экспрессия СРБ сопровождалась развитием системного сосудистого поражения и артериального тромбоза [13]. Аналогично, инфузия СРБ у людей приводит к активации эндотелиальных клеток, высвобождению медиаторов воспаления и факторов коагуляции [7]. Генерализации тканевого повреждения при хронических заболеваниях способствует и провоспалительное действие СРБ, который, связываясь с лигандом, экспрессирующимся в очагах воспаления, активирует систему комплемента, клеточный апоптоз и фиброз [8,14].

Определение высокочувствительного СРБ (вчСРБ) в крови используется при оценке активности многих ревматических заболеваний. Однако ряд хронических системных заболеваний (ССД, системная красная волчанка (СКВ), хронический язвенный колит и т.д.) сопровождается так называемым воспалением низкой градации и лишь незначительным повышением уровня острофазовых белков [31]. В развитии этих состояний роль острофазового ответа, механизмы индукции синтеза острофазовых белков и их диагностическая ценность остаются неясными [5]. При ССД существуют предположения о нарушенном острофазовом ответе как одном из факторов поддержания хронического воспаления, в то же время значение вчСРБ для оценки состояния больного, его вклад в развитие склеродермической ангиопатии и фиброза, взаимосвязь с другими маркерами системного воспаления не изучены.

Настоящее исследование направлено на определение диагностического значения вчСРБ при

ССД, его связи с кардиоваскулярной патологией, эндотелиальной дисфункцией и маркерами Т-клеточной активации, а также на уточнение роли провоспалительных цитокинов в индукции синтеза острофазовых белков у больных ССД. Особое внимание уделяется изучению взаимосвязи СРБ с клиническими, функциональными и структурными признаками микро- и макроангиопатии при ССД, субклиническим атеросклерозом, суммарным коронарным риском и традиционными кардиоваскулярными факторами риска. На основании ретро- и проспективного анализов когорты больных ССД изучено прогностическое значение высоких уровней СРБ в дебюте заболевания.

Материал и методы

В исследование включены 40 больных ССД, последовательно поступивших в Институт ревматологии РАМН. Диагноз ССД был верифицирован у всех больных согласно отечественным [Н.Г. Гусева, 1993] и зарубежным [ARA, 1980] диагностическим критериям. У 15 чел. (38%) определена диффузная форма ССД, у 25 (62%) – лимитированная. Длительность болезни варьировала от 2 мес до 25 лет (6,4±6,2г.). Оценка активности осуществлялась с использованием балльных шкал, разработанных Европейским центром по изучению ССД в 2001г. [35]: 28% больных имели высокую (≥ 3 баллов) и 78% – низкую степень активности. Критериями исключения являлись перекрестные синдромы, сопутствующие злокачественные новообразования, острые или обострения хронических инфекционных заболеваний, хроническая сердечная недостаточность IVст, хроническая почечная недостаточность 3 ст. Характеристика больных ССД представлена в табл. 1.

Все больные заполняли Health Assessment Questionnaire (HAQ), в том числе визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для оценки боли и 5 ССД специфических шкал (SHAQ ВАШ), разработанных V.Steen и Th.Medsgger [30]. Для определения активности синдрома Рейно (СР) и дигитальных язв использовались 15-см ВАШ (0-100). Полученные значения переведены в баллы от 0 до 3-х. Тяжесть периферической сосудистой патологии оценивалась на основании индексов, разработанных Th.Medsgger [21]. Больные заполняли Raynaud's Condition Score (RCS) – ежедневный опросник, позволяющий оценить активность СР, используя шкалы суммарной оценки ежедневной частоты, продолжительности и тяжести атак СР [22]. Врачом регистрировались количество кожных язв на момент включения пациента в исследование, прогрессирование сосудистых нарушений в течение последнего месяца, число язв, появившихся за последний год. Результаты клинического исследования сосудистой патологии суммированы в табл. 2.

Стандартное антропометрическое обследование

Таблица 1

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ ВЧСРБ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С ОСНОВНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ССД (N=40, MANN-WHITNEY U*, SPEARMAN ρ CORRELATION)

Признаки	Данные	p
Возраст, M \pm SD, годы	44,3 \pm 10,9	NS
Длительность, M \pm SD, годы	6,4 \pm 6,2	NS
Форма, % дССД/лССД	38/62	p<0,05*
Активность, баллы	2,5 \pm 2,3	p<0,0005
Тяжесть, % I / II степень	55/45	p=0,008*
Потеря веса, %	35	p<0,005*
Кожный счет, M \pm SD	11 \pm 10	p<0,01
Ротовая апертура, см	4,08 \pm 0,96	p<0,001
Палец-ладонное расстояние, см	0,99 \pm 1,4	p<0,001
Интердигитальное расстояние, см	15 \pm 3,3	p<0,01
Телеангиэктазии, %	38	NS*
Гиперпигментация, %	43	p<0,05*
Крепитация сухожилий, %	13	p<0,05*
Контрактуры, %	70	p<0,05*
Кальциноз, %	22	NS*
Мышечная слабость, %	15	NS*
Артрит/теносиновит, %	35	p<0,005*
Висцеральная патология		
Тяжесть поражения легких, % степень 0 / 1 / 2 / 3 / 4	7/40 / 23/30/0	p<0,01
Тяжесть кардиальной патологии, % 0 / 1 / 2 / 3 / 4	65/18/17/0/0	NS
Тяжесть поражения ЖКТ, % 0 / 1 / 2 / 3 / 4	5/ 87/8/0/0	NS
Тяжесть поражения почек, % 0 / 1 / 2 / 3 / 4	97/3/0/0/0	p=0,02

включало определение веса и роста, на основании которых рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Артериальная гипертония диагностировалась при величинах САД выше 140мм рт.ст. и/или ДАД выше 90 мм.рт.ст. (Рекомендации ВОЗ и МОАГ, 1999) при условии отсутствия антигипертензивной терапии. Для определения суммарного коронарного риска (СКР) был использован алгоритм, рекомендованный ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ. Курение регистрировалось при наличии соответствующего анамнеза на протяжении года к моменту исследования. Для оценки изменений углеводного обмена и диагностики сахарного диабета использовались диагностические критерии ВОЗ (1999). Анализировались социальные и демографические данные, семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (наличие ИБС или других атеросклеротических заболеваний у близких родственников: мужчин моложе 55 лет, женщин моложе 65 лет) и липидный спектр крови.

На момент исследования 12 (30%) больных ССД не получали болезнь-модифицирующую терапию. Остальные принимали низкие дозы глюкокортикоидов (28 чел., 70%), Д-пеницилламин (12 чел., 30%), циклофосфан (8 чел., 20%) и метотрексат (3 чел., 7%). Все вазоактивные препараты были отменены

Таблица 2

КЛИНИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ССД (N=40)

Признаки	Данные
Сосудистые проявления	
Дигитальные язвы, % больных	28
Число язв у пациента, M \pm SD	2,7 \pm 2
Число язв в год, M \pm SD	6 \pm 4,8
Дигитальные рубчики, % больных	40
Raynaud's Condition Score, M \pm SD	2,8 \pm 2,6
Оценка больным СР (ВАШ), M \pm SD	45 \pm 26
Оценка больным кожных язв (ВАШ), M \pm SD	16 \pm 31
Оценка врачом СР (ВАШ), M \pm SD	38 \pm 21
Оценка врачом кожных язв (ВАШ), M \pm SD	28 \pm 35
SHAQ ВАШ для боли, M \pm SD	0,97 \pm 0,96
SHAQ ВАШ для СР, M \pm SD	1,2 \pm 0,98
SHAQ ВАШ для кожных язв, M \pm SD	0,74 \pm 1,19
Тяжесть СР, % б-х 0 / 1 / 2 / 3 / 4 ст.	0/55/17/28/0
Эндотелий-зависимая вазодилатация, %	16,7 \pm 10,8
Комплекс интима-медиа сонных артерий, мм	0,89 \pm 0,17
Плотность капилляров, кап/мм	5,48 \pm 1,8
Средняя ширина капилляра (μ m)	47,33 \pm 16,2
% расширенных капилляров	64,22 \pm 22,04
% измененных капилляров	75,9 \pm 21,3
% кустовидных капилляров	27,4 \pm 22,2
Периваскулярный отек, %	40
Геморрагии (наличие), %	50
Геморрагии (степень), %	26
2	7
3	17
Тип капилляроскопической картины, %	
Ранний	30
Активный	57
Поздний	13

как минимум за 1 неделю до начала исследования.

Двадцать четыре здоровых донора составили группу контроля, сопоставимую с основной по возрасту (45 \pm 9 г, p=0,5) и полу (все женщины).

С целью определения прогностического значения СРБ, мы изучили историю развития заболевания у 51 больного ССД, поступившего в ИР в период 2001-2003гг.; основные критерии включения: доступная информация о клинико-лабораторных данных и значениях СРБ на момент дебюта болезни до назначения терапии и последующий минимальный период наблюдения в Институте 4 года для определения характера течения ССД. Проанализировав временной интервал между началом заболевания и появлением тяжелой висцеральной патологии (2 степень тяжести по Th.Medsgger), мы выделили две группы больных – с быстро прогрессирующим течением (тяжелая висцеральная патология развилась на протяжении первых трех лет болезни) и медленно прогрессирующим (то же, но на более поздних сроках) течением. В обеих группах изучен дебют ССД, клинический симптомокомплекс и лабораторные данные первого года болезни с целью

возможного определения факторов прогнозирования дальнейшего течения заболевания и быстроты развития органного поражения.

Микроваскулярная патология была изучена у 30 больных ССД и 20 лиц контрольной группы методом *широкопольной видеокapилляроскопии* ногтевого ложа (ШКНЛ). Капилляры дистального ряда на 2-5 пальцах кистей исследованы на видеомикроскопе (Leica MZ6, DCC "Sony" DXC 107AP) при 20x и 800x увеличении. *Вазорегулирующая активность эндотелия* оценивалась с использованием проб с реактивной гиперемией и нитроглицерином по методу D.Celermajer и соавт. (1992). Для получения в режиме двухмерного ультразвукового сканирования изображения правой плечевой артерии, измерения ее диаметра и линейной скорости кровотока в ней использовали систему ACUSON 128 XP, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц. Измерение *толщины комплекса интима-медиа* (ТИМ) проводилось при сканировании дистальной части правой и левой общих сонных артерий в продольном сечении. Рассчитывались ТИМправ., ТИМлев. и ТИМсред. – среднее арифметическое ТИМправ. и ТИМлев.

Исследование сывороточных уровней ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-10 and pИЛ-2P выполнено количественным иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов, согласно рекомендациям фирмы изготовителя (EuroClone, UK).

Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммуноферментным методом (фирма "Biomerica", USA). Чувствительность метода составляла 0,1 мг/л. В группе больных, отобранных для ретроспективного анализа, концентрация СРБ определялась методом радиальной иммунодиффузии в агарозном геле, чувствительность метода – 0,1мг%.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Использовались методы описательной статистики, непараметрические методы проверки статистических гипотез (Mann-Whitney U, Spearman r correlation). Для сравнения частот бинарных признаков в несвязанных группах проводился анализ таблиц 2x 2 с использованием точного критерия Фишера, критерия χ^2 .

Результаты

I. Оценка диагностического значения высокочувствительного СРБ у больных ССД

Средние уровни вч СРБ в сыворотках больных ССД были достоверно выше, чем в контрольной группе (14,7 \pm 7,9 мг/л и 5,2 \pm 2,4 мг/л, p<0,005). Повышенные уровни вчСРБ были обнаружены у 32% больных ССД (13/40) и коррелировали с активностью ССД (r=0,54, p<0,0005), тяжестью болезни (r=0,43, p=0,007), показателями НАQ (r=0,64,

p<0,0001) и SHAQ (r=0,65, p<0,0001).

Анализ органной патологии позволил выявить следующие закономерности:

1. Распространенные индуративные изменения кожи у больных ССД сопровождалась повышением уровня вчСРБ в крови. Установлена прямая корреляция между значениями вчСРБ и клиническими параметрами, отражающими тяжесть фиброза кожи и сухожильно-связочного аппарата: кожным счетом (r=0,39, p<0,01), размером ротовой апертуры (r=0,6, p<0,001), пальце-ладонным расстоянием (r=0,5, p<0,001) и интердигитальным расстоянием (r=0,44, p<0,01). Наличие диффузной гиперпигментации, сопровождающей генерализацию кожного фиброза, также было взаимосвязано с величиной вчСРБ (r=0,32, p<0,05).

2. Уровень вчСРБ в крови отражал тяжесть интерстициального поражения легких, коррелируя со степенью тяжести легочного фиброза (тяжесть от 0 до 4 баллов по шкале Th.Medsger, 1999) (r=0,43, p<0,01), и редукцией диффузионной способности легких (DLCO) (r=0,45, p<0,01).

3. Наличие у больных ССД воспалительных изменений в суставах и/или теносиновитов, подтвержденных при УЗ исследовании, сопровождалось повышением вчСРБ в крови (r=0,49, p=0,002).

Тяжесть общего состояния больного, оцениваемая по ВАШ и по шкале Th.Medsger, которая включает конституциональные симптомы (потеря веса), повышение гематокрита и анемии, также коррелировала с сывороточными уровнями вчСРБ (r=0,6, p<0,0001 и r=0,35, p<0,05, соответственно).

Обнаружена достоверная прямая корреляция вчСРБ со значениями СОЭ (r=0,4, p<0,01) и титром прогностически неблагоприятных ССД-специфических аутоантител Scl-70 (r=0,5, p<0,01).

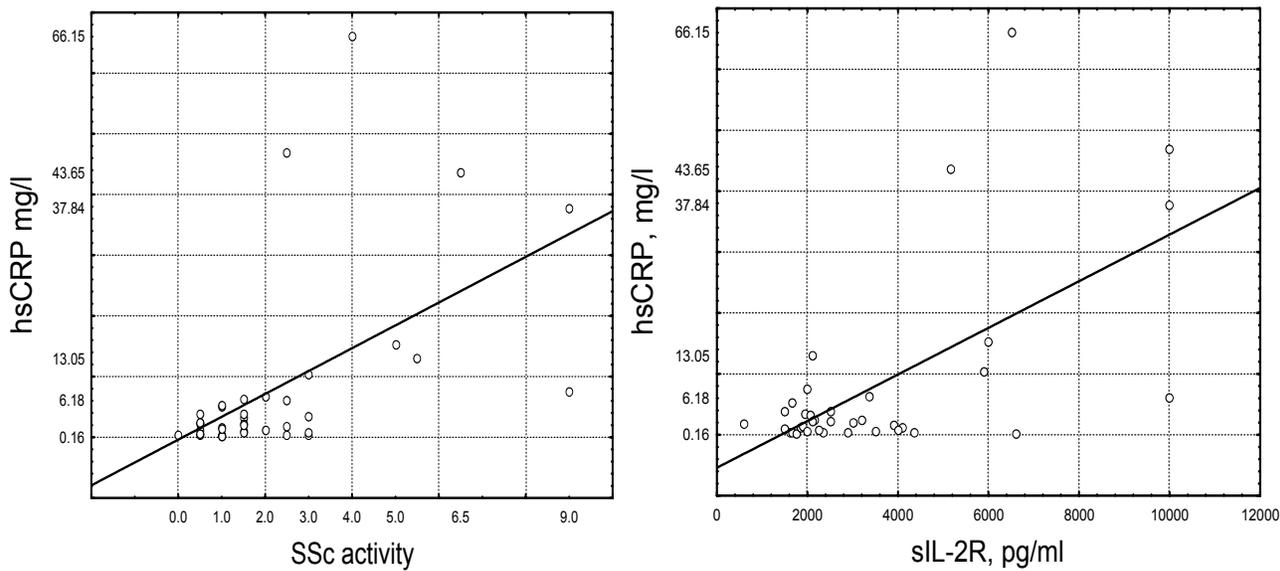
Изучение цитокинов крови (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-10 и pИЛ-2P) позволило выявить прямую связь вчСРБ с уровнями pИЛ-2P (r=0,5, p<0,01) (рис.1), маркера Т-клеточной активации и общепринятого в настоящее время лабораторного показателя активности ССД. Взаимосвязи с другими цитокинами, в том числе ИЛ-6, который индуцирует синтез острофазовых белков в печени, обнаружено не было.

Таким образом, уровни вчСРБ в сыворотках больных ССД достоверно коррелировали с активностью и тяжестью болезни, клиническими проявлениями кожного и висцерального фиброза, а также с основными лабораторными показателями активности: СОЭ, Scl-70 и pИЛ-2P.

II. Анализ концентрации вчСРБ в зависимости от характера и выраженности микро- и макроваскулярной патологии при ССД

Патология сосудов у больных ССД оценивалась комплексно на основании клинических, морфологических (данные ШКНЛ, ТИМ сонных артерий) и функциональных (эндотелий-зависимая и

КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЕЙ *vc*СРБ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С АКТИВНОСТЬЮ ССД (N=40) И КОНЦЕНТРАЦИЕЙ РИЛ-2P (N=30) (SPEARMAN'S RANK CORRELATION)



эндотелий-независимая вазодилатация) показателей (табл.2). Была выявлена высокая частота поражения сонных артерий: утолщенная медиа (M-IMT значения $> 0,9$ мм) и атеросклеротические бляшки (M-IMT значения $> 1,3$ мм) обнаружены у 33% (13/40) и 5% (2/40) больных соответственно, преимущественно при быстропрогрессирующем заболевании с тяжелым органом поражением ($r=0,33$, $p<0,05$) и поздней стадией ССД ($r=0,55$, $p<0,001$). Высокий СКР (≥ 20) имели 2% больных, промежуточный (5-20) – 38%, низкий (<5) – 60%. Распространенность традиционных кардиоваскулярных факторов риска в изучаемой группе была следующей: повышение общего холестерина ≥ 200 мг/дл обнаружено у 11 больных (27,5%), ЛПВП <50 мг/дл – у 12 (30%), систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. – у 4 (10%), курение – у 7 (17,5%), сахарный диабет – у 2 (5%), ИМТ >25 кг/м² – у 9 (22,5%), гиподинамия – у 10 (25%), отягощенный семейный анамнез по кардиоваскулярным заболеваниям – у 11 (27,5%). Проведенный корреляционный анализ не выявил связи между значениями *vc*СРБ и периферическими сосудистыми или кардиальными проявлениями ССД, а также величиной СКР, ТИМ сонных артерий и эндотелиальной дисфункцией.

III. Прогностическое значение *vc*СРБ у больных ССД (проспективный и ретроспективный анализ)

Значение клинических симптомов и лабораторных показателей (в том числе *vc*СРБ) в дебюте заболевания в качестве предикторов дальнейшего течения ССД было изучено у 51 больного. Повышение СРБ в начале болезни относилось к прогностически неблагоприятным признакам дебюта ($10,03 \pm 9,5$ мг/л и 3 ± 2 мг/л, $p<0,05$), наряду с такими клиническими характеристиками, как начало заболевания с кожного процесса (54% и 17%, $p<0,005$), диффузное

поражение кожи (61% и 17%, $p<0,005$), клинически маломанифестный СР (71% и 47%, $p<0,05$) с быстрым развитием ишемических дигитальных нарушений (31% и 5%, $p<0,05$), а также высокими значениями СОЭ ($24,5 \pm 11,2$ мм/час и $17,2 \pm 8,3$ мм/час, $p<0,05$) и наличием *a*-Scl-70 антител (50% и 0%, $p<0,05$).*

*Примечание. Первая величина в парных сравнениях соответствует быстро-, вторая – медленно прогрессирующему течению ССД

Обсуждение

В работе установлено повышение уровней *vc*СРБ в сыворотках больных ССД и установлена их достоверная корреляция с основными показателями активности и тяжести заболевания, что свидетельствует об адекватном острофазовом ответе при ССД, выраженность которого варьирует в зависимости от клинических особенностей болезни. Эти результаты согласуются с данными ряда исследований о высоких значениях СРБ при ССД [1,20,28] и других заболеваниях склеродермической группы [33,24]. Ввиду отсутствия надежных маркеров синтеза коллагена для оценки активности этих состояний, актуальным является использование в этих целях таких суррогатных молекул, как *vc*СРБ, отражающих степень иммунного воспаления, предшествующего развитию фиброза.

Концепция иммунного воспаления в настоящее время активно разрабатывается при ССД. Обсуждается роль Т-лимфоцитов в активации эндотелиальных клеток (гипотеза иммунной атаки на эндотелий) и фибробластов (гипотеза иммунного фиброза). Т-клеточная иммунная инфильтрация в участках раннего склеродермического поражения, а также наличие активированных Т-лимфоцитов в периферической крови больных ССД позволя-

ют предположить, что Т-клетки могут напрямую (цитотоксическое действие γ/δ Т-лимфоцитов) или опосредованно [паракринное действие ИЛ-2, ИЛ-4 и трансформирующего фактора роста (ТФР)- β] играть ведущую роль в развитии сосудистого поражения и склеродермического фиброза. Нами установлена достоверная взаимосвязь сывороточных уровней вЧСРБ и рИЛ-2Р – маркера Т-клеточной активации, который является чувствительным лабораторным показателем активности ССД и используется в мониторинге терапии [3]. Следовательно, вЧСРБ может рассматриваться как дополнительный маркер иммуновоспалительного процесса у больных склеродермией.

Выявленная взаимосвязь уровня вЧСРБ с распространенностью кожного процесса и тяжестью поражения легких подтверждает роль иммунного воспаления в развитии органного фиброза при ССД. В настоящее время для оценки активности интерстициального заболевания легких используются инвазивные, дорогостоящие и требующие затрат времени процедуры (биопсия, исследование клеточного состава смыва при бронхоальвеолярном лаваже, компьютерная томография легких), интерпретация данных которых не всегда однозначна. Корреляция вЧСРБ с функцией и тяжестью поражения легких, оцениваемой по шкале Medsger и значениями DLCO, позволяет рекомендовать этот маркер для определения активности легочного процесса у больных ССД. При ряде фиброзных интерстициальных заболеваний легких (идиопатический фиброзирующий альвеолит, криптогенный легочный фиброз), повышенные уровни СРБ также коррелируют с нарушением функции легких и являются единственным надежным предиктором исхода [15,23]. Тяжесть поражения легких определяет прогноз ССД и в настоящее время является основной причиной летальности, следовательно, высокие уровни вЧСРБ в крови могут иметь прогностическое значение. Проведенный нами анализ клинических симптомов и лабораторных показателей дебюта заболевания в качестве предикторов последующего течения ССД выявил достоверную взаимосвязь между высокими уровнями СРБ и развитием тяжелой висцеральной патологии в первые 3 года от начала болезни. Аналогичные данные получены у больных неспецифической интерстициальной пневмонией и криптогенном фиброзом легких: повышение вЧСРБ являлось неблагоприятным прогностическим признаком, наряду с низкими значениями DLCO, высоким уровнем эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже и снижением ЖЕЛ [11,18,25]. По-видимому, при данных хронических заболеваниях имеется общность патогенетических механизмов – универсальность тканевого ответа в виде усиления синтеза провоспалительных цитокинов, клеточного апоптоза и прогрессирующего фиброза. При этом высокие системные уровни

цитокинов и/или вЧСРБ предшествуют появлению клинических признаков болезни, ее прогрессированию и развитию осложнений [14].

В данной работе не обнаружено взаимосвязи вЧСРБ с микро- и макроваскулярной патологией у больных ССД. Несмотря на разнообразие биохимических и иммунных нарушений, описанных при ССД, до настоящего времени не установлены существенных патогенетических ассоциаций, способных объяснить повреждение эндотелия. Предполагается, что реперфузионное повреждение и непосредственное воздействие цитотоксических Т-лимфоцитов (γ/δ ТКР субтип) способствуют развитию эндотелиальной дисфункции при ССД, в то время как вклад цитокинов (ФНО- α и др.), ЦИК и СРБ не столь значителен [9]. Возможно, что антитела к СРБ и церуллоплазмину, которые обнаруживаются соответственно у 30% и 45% больных ССД [6], уменьшают патогенное действие белков острофазового ответа на эндотелий.

Аутоиммунное воспаление при системных ревматических заболеваниях в настоящее время рассматривается как один из основных факторов риска развития раннего атеросклероза и связанных с ним кардиоваскулярных заболеваний. Предполагается, что вЧСРБ может являться связующим звеном между воспалением, коагуляцией и тромбозом. Так, установлено, что вЧСРБ обладает прямым про-атерогенным действием на сосудистую стенку, стимулируя продукцию цитокинов и молекул адгезии, а также способствует захвату окисленных ЛПНП клетками моноцитарно-макрофагальной системы, увеличивает в них экспрессию цитокинов, матриксной металлопротеиназы 1 и тканевого фактора, который инициирует каскад сериновых протеаз коагуляционной системы [17]. В то же время при ССД механизм взаимосвязи аутоиммунного воспаления и атеросклеротического поражения сосудистой стенки мало изучен. В нашей работе атерогенный липидный профиль, субклинический атеросклероз сонных артерий и суммарный коронарный риск не ассоциировались с повышенными значениями вЧСРБ. В исследовании E.Vorba и соавт. (2005) также не обнаружена корреляция вЧСРБ с дислипидемией при ССД [10]. Следовательно, несмотря на связь с активностью болезни, высокие значения вЧСРБ в крови больных ССД не ассоциируются с увеличенным риском развития атеросклероза. Возможно, необходимы дополнительные факторы для реализации атерогенного эффекта вЧСРБ (гипергликемия, курение, высокий ИМТ, и т.п.). Также требует уточнения вопрос об ускоренном атерогенезе при ССД, во многих исследованиях частота развития атеросклеротического поражения сосудов и значения ТИМ у больных были сопоставимы с популяционными [4,29]. К настоящему времени нет однозначных данных и в отношении роли вЧСРБ в атерогенезе при ряде других ревматических

заболеваний (анкилозирующем спондилите, СКВ) [27]. Причина отсутствия прямых корреляционных связей может заключаться и в том, что вЧСРБ является чувствительным, лабильным показателем, который нормализуется на фоне иммуносупрессивного лечения ревматических заболеваний, в то время как структурные и функциональные изменения сосудов (в генезе которых он, возможно, играет роль) сохраняются без существенной динамики.

Механизмы индукции острофазового ответа при ССД требуют дальнейшего изучения. Мы не обнаружили корреляции вЧСРБ с ИЛ-6 – провоспалительным цитокином, индуцирующим синтез острофазовых белков в печени. Аналогичные результаты приведены в работе E. Smith и соавт. [28].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов Р.Т., Баранов А.А., Абайтова Н.Е. Клинические ассоциации С-реактивного белка при системной склеродермии. Тер.архив, 2006, 78 (6), 30-35.
2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М., 1993, 13.
3. Невская Т.А., Гусева Н.Г., Раденска-Лоповок С.Г., Сперанский А.И. Т-клеточные иммунные нарушения при ранней системной склеродермии. Ревматология, 2006, 4, 17-24.
4. Akram M. R., Handler C. E., Williams M. et al. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma. Rheumatology, 2004, 30, 2435-2501.
5. 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(8), 576-582.
6. Bell S.A., Faust H., Schmid A., Meurer M. Autoantibodies to C-reactive protein (CRP) and other acute-phase proteins in systemic autoimmune diseases. Clin.Exp.Immunol., 1998, 113(3), 327-332.
7. Bisoendial J., Kastelein M.P., Levels J.H.M. et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. Circ.Res., 2005, 96, 714-716.
8. Black S., Kushner I., Samols D. C-reactive protein. J.Biol.Chem., 2004, 47, 487-490.
9. Blann A.D., Illingworth K., Jayson M.I. Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. J.Rheumatol., 1993, 20(8), 1325-1330.
10. Borba E.F., Borges C.T., Bonfa E. Lipoprotein profile in limited systemic sclerosis. Rheumatol. Int., 2005, 25(5), 379-383.
11. Bradley J., McAlister O., Elborn S. Pulmonary function, inflammation, exercise capacity and quality of life in cystic fibrosis. Eur.Respir. J., 2001, 17(4), 712-715.
12. Cutolo M., Sulli A., Pizzorni C., Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. J. Rheumatol., 2000, 27, 155-160.
13. Danenberg H.D., Szalai A.S., Swaminathan R.V. et al. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice. Circulation, 2003, 108, 512-520.
14. Forrester J.S. Common ancestors: chronic progressive diseases have the same pathogenesis. Clin. Cardiol., 2004, 27(4), 186-190.
15. Fujita J., Yamadori I., Suemitsu I. et al. Clinical features of non-specific interstitial pneumonia. Respir. Med., 1999, 93(2), 113-118.
16. Hattori Y., Matsumura M., Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. Cardivasc.Res., 2003, 58, 186-195.
17. Jialal I., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: risk or mediator in atherogenesis? Hypertension, 2004, 44, 6-11.
18. Levy H., Kalish L.A., Huntington I. et al. Inflammatory markers of lung disease in adult patients with cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol., 2007, 42(3), 256-262.
19. Li J.J., Fang C.H. C-reactive protein isn't only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease. Med.Hypothesis, 2004, 62, 499-506.
20. Lippi G., Caramaschi P., Montagnana M. et al. Lipoprotein-a and the lipid profile in patients with systemic sclerosis. Clin. Chim. Acta, 2006, 364(1-2), 345-348.
21. Medsger T.A., Silman A.J., Steen V.D. et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. J.Rheumatol., 1999, 26, 2159-2167.
22. Merkel P., Herlyn K., Martin R. et al. Measuring Disease Activity and Functional Status in Patients With Scleroderma and Raynaud's Phenomenon. Arthr.Rheum., 2002, 46, 2410-2420.
23. Nagata N., Nagatomo H., Yoshii C. et al. Features

Таким образом, наши данные свидетельствуют об адекватном острофазовом ответе при ССД, выраженность которого взаимосвязана с активностью болезни, тяжестью органного фиброза и маркерами Т-клеточного иммунного воспаления. Следовательно, определение в крови больных ССД концентрации вЧСРБ целесообразно для мониторинга активности иммунопатологического процесса. На основании ретро-и проспективного анализа группы больных ранней ССД показано, что повышение уровней вЧСРБ в дебюте заболевания свидетельствует о высокой активности иммунного воспаления, и такие больные нуждаются в более активной терапии и динамическом наблюдении в плане возможного развития тяжелой легочной

- of idiopathic pulmonary fibrosis with organizing pneumonia. *Respirat.*, 1997, 64(5), 331-335.
24. Nakada Y., Simajiri M., Shimabukuro M. et al. An elderly case of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 1991, 28(6), 811-816.
 25. Ohhata I., Ochi T., Hanamoto S. et al. Prognosis of idiopathic interstitial pneumonia. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.*, 1994, 32(11), 1049-1055.
 26. Pandolfi A. C-reactive protein: a potential new molecular link between inflammation, thrombosis and vascular cell proliferation. *Cardiovasc.Res.*, 2005, 68, 3-4.
 27. Sari I., Okan T., Akar S. et al. Atherosclerotic lesion of the vessels in systemic lupus erythematosus in males: relations with concentration of C-reactive protein. *Ter. Arkh.*, 2005, 77(6), 61-65.
 28. Smith E.A., Kahaleh M.B., LeRoy E.C. The acute phase response in scleroderma. Differing responses to intravenous PGE1. *Clin.Exp.Rheumatol.*, 1986, 4(4), 341-345.
 29. Stafford L., Englert H., Gover J. and Bertouch J. Distribution of macrovascular disease in scleroderma. *Ann.Rheum.Dis.*, 1998, 57, 476-479
 30. Steen V.D., Medsger T.A. Jr. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthr.Rheum.*, 1997, 40, 1984-1991.
 31. Stuart R.A., Littlewood A.J., Maddison P.J., Hall N.D. Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders. *Clin.Exp.Rheumatol.*, 1995, 13(1), 17-22.
 32. Svenungsson E., Jensen-Urstad K., Heimburger M. et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation*, 2001, 104, 1887.
 33. Tada Y., Onoue H., Koarada S. et al. A case of idiopathic fibrosing mediastinitis presented with bilateral pleural effusion. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2002, 25(2), 177-180.
 34. Trojanowska M., Le Roy E.C., Kekes B. and Krieg T. Pathogenesis of fibrosis: type I collagen and the skin. *J.Mol.Med.*, 1998, 76, 266-274.
 35. Valentini G., Della Rossa A., Bombardieri S. et al. European multicentre study of define disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann.Rheum.Dis.*, 2001, 60, 592-598.
 36. Verma S., Kaliszewski M.A., Li S. et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function. Further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation*, 2004, 109, 2058-2067.

Поступила 10.08.07

Abstract

T.A. Nevskaya, A.A. Novikov, E.N. Alexandrova, E.S. Mach, M.E. Zapryagaeva, A.I. Speransky, N.G. Guseva, L.P. Ananjeva

Clinical significance of high-sensitivity C- reactive protein in systemic sclerosis

Objective. To determine diagnostic and prognostic significance of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in systemic sclerosis (SS), to define relationship of this factor with activity of the disease and cardiovascular pathology, to assess role of pro-inflammatory cytokines in induction of acute phase proteins synthesis in SS.

Material and methods. Serum levels of hsCRP, interleukin (IL) 6, IL 1 β , IL1ra, IL 10, sIL2r were evaluated by enzyme immunoassay (EIA) in 40 pts with SS and 24 subjects of control group. Relationship with clinical features of the disease, endothelial dysfunction, capillaries structure changes, sub-clinical atherosclerosis, total coronary risk and some traditional cardiovascular risk factors was analyzed. Instrumental assessment included nailfold capillaroscopy, sonographic duplex examination of carotids, brachial artery sonographic examination. HsCRP prognostic significance was assessed in 51 pts with SS.

Results. Elevated levels of hsCRP were found in 32% of SS pts and correlated with activity and severity of the disease, HAQ and SHAQ. Direct correlation of hsCRP with skin fibrosis distribution, interstitial lung disease, arthritis, laboratory indices of SS activity (ESR, sIL2r) and Scl-70 was revealed. HsCRP concentration in SS did not depend on character and intensity of cardiovascular pathology, subclinical atherosclerosis, endothelial dysfunction and proinflammatory cytokines production.

Conclusion. HsCRP in SS reflects intensity of immuno-inflammatory process, correlates with T-cell activation markers and can be used as index of the disease activity, severity of skin and lung fibrosis.

Key words: *systemic sclerosis, C-reactive protein, fibrosis, microangiopathy, atherosclerosis*