

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СОСУДОВ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ И АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ У МУЖЧИН

А.Е. Ильина, Н.Г. Клюквина¹, Е.Н. Александрова, Т.В. Попкова,
А.А. Новиков, Э.С. Мач, О.В. Булгакова², Е.Л. Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН

¹Кафедра ревматологии ФППО Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

²Кардиологический диспансер № 2 Южного административного округа, Москва

Резюме

Цель. Выявить распространенность клинических и субклинических проявлений атеросклероза при системной красной волчанке (СКВ) и антифосфолипидном синдроме (АФС) у мужчин; оценить связь между атеросклеротическим поражением сосудов, факторами риска, концентрацией С-реактивного белка (СРБ) и антителами к кардиолипину (аКЛ).

Материал и методы. Обследовано 62 пациента, средний возраст $35,7 \pm 11,6$ лет, продолжительность заболевания - $129,3 \pm 102$ мес.

Анализировались традиционные и связанные с заболеванием факторы риска. Для выявления атеросклеротического поражения сосудов проводилось ультразвуковое сканирование сонных артерий. Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом. аКЛ изотипов Ig G и Ig M изучали твердофазным иммуноферментным методом.

Результаты. По данным ультразвукового исследования поражение сонных артерий определялось у 58% больных, клинические проявления атеросклероза - у 42%. В зависимости от толщины комплекса интима-медиа (КИМ) пациенты разделены на 2 группы, в 1-ую включено 36 больных с признаками атеросклеротического поражения сосудов (КИМ $\geq 0,9$ мм), во 2-ую - 26 пациентов с толщиной КИМ $< 0,9$ мм. Средний возраст на момент обследования, возраст начала заболевания, длительность болезни, частота курения, индекс массы тела (ИМТ) и индекс повреждения были выше у пациентов группы 1 по сравнению со 2-ой группой. Средняя концентрация СРБ в группе с атеросклерозом была достоверно выше, чем в группе без атеросклеротического поражения сосудов ($p=0,007$).

19 больных имели признаки АФС, у 43 пациентов симптомы АФС отсутствовали. Продолжительность заболевания и индекс повреждения были выше у первых по сравнению со вторыми. Выявлена достоверная корреляция между уровнем СРБ и толщиной КИМ у пациентов СКВ с и без АФС ($p<0,05$). Больные с атеросклерозом имели более высокие уровни Ig G аКЛ, хотя различия не были статистически значимыми.

Заключение. Мужчины с СКВ с/без АФС представляют собой группу высокого риска в отношении развития атеросклероза. Увеличение СРБ ассоциируется с утолщением КИМ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, мужчины, антифосфолипидный синдром, атеросклероз, С-реактивный белок, антитела к кардиолипину, толщина комплекса интима-медиа

Согласно современным представлениям атеросклеротическое поражение сосудов относится к хроническим воспалительным заболеваниям, в основе патогенеза которого лежат два взаимосвязанных процесса: дислипидемия и системное воспаление, индуцированное и поддерживаемое разнообразными иммунными механизмами [1-5]. Хотя истинные этиологические факторы атерогенеза до конца не ясны, обсуждается роль большого числа иммунологических медиаторов. К ним относят белки острой фазы воспаления, показатели активации иммунитета (провоспалительные цитокины, их растворимые рецепторы, неоптерин) и дисфункции эндотелия (клеточные молекулы адгезии, фактор Виллебранда), органонеспецифические антитела и иммунные комплексы [6-8].

Своеобразной моделью для изучения взаимосвязи аутоиммунитета и атеросклероза является иммуно-обусловленная

тромбофилия, известная как антифосфолипидный синдром (АФС), к основным проявлениям которого относят венозные и артериальные тромбозы, тромбоцитопению, привычное невынашивание беременности, а также поражение центральной нервной системы и сосудов. Серологическими маркерами АФС являются антифосфолипидные антитела (аФЛ), представленные антителами, обуславливающими ложноположительную реакцию Вассермана (ЛПРВ), волчаночным антикоагулянтом (ВА) и антителами к кардиолипину (аКЛ). АФС может быть первичным (ПАФС) или развиваться в рамках других ревматических заболеваний (РЗ), чаще системной красной волчанки (СКВ) [1]. СКВ - аутоиммунное РЗ неизвестной этиологии, характерной особенностью которого является гиперпродукция аутоантител к широкому спектру ядерных, цитоплазматических и мембранных аутоантигенов [1, 9].

Еще в ранних исследованиях М.В. Urowitz и соавт. [10] описали бимодальный характер смертности при СКВ - "ранняя" наиболее часто связана с активностью заболевания и присоедине-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ СКВ С/БЕЗ АФС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРИЗНАКОВ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ

Показатели	С атеросклерозом (n=36)	Без атеросклероза (n=26)	p
Возраст, годы	42,6±8,6	26,2±7,9	<0,001
Возраст начала заболевания, годы	30,3±12,8	18,5±5,0	<0,001
Продолжительность болезни, мес.	153,3±107,4	96,2±85,4	0,01
ИМТ, кг/м ²	25,9±4,3	23,3±4,1	0,01
АГ (АД ≥ 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов)	23 (64%)	13 (50%)	нд
Наследственность по ССЗ	16 (44%)	8 (31%)	нд
Курение на момент исследования	27 (75%)	13 (50%)	0,03
Холестерин > 190 мг/дл, %	27 (75%)	18 (70%)	нд
ECLAM (баллы)	2,9±2,0	2,9±2,5	нд
SLEDAI (баллы)	12,3±9,7	14,1±11,6	нд
Индекс повреждения (баллы)	2,14±1,6	1,38±1,4	0,04
Кумулятивная доза ГК, г	37,6±31,2	27,5±24	нд
АФС (%)	15 (42%)	4 (15%)	0,02
СРБ, мг/л	5,1±4,5	2,4±2,2	0,007

Таблица 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С СКВ С НАЛИЧИЕМ И ОТСУТСТВИЕМ АФС

Показатели	С АФС (n=19)	Без АФС (n=43)	p
Возраст, годы	37,3±10,4	35,0±12,2	нд
Возраст начала заболевания, годы	22,2±9,8	26,8±12,4	нд
Продолжительность болезни, мес.	181,8±109,5	106,1±90,4	0,01
ИМТ, кг/м ²	25,4±4,1	24,5±4,48	нд
АГ (АД ≥ 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов)	11 (57,9%)	25 (58%)	нд
Наследственность по ССЗ	7 (36,8%)	17 (39,5%)	нд
Курение на момент исследования	15 (79%)	24 (56%)	нд
Холестерин > 190 мг/дл, %	13 из 19 (68%)	32 из 40 (80%)	нд
ECLAM (баллы)	2,68±2,2	2,98±2,22	нд
SLEDAI (баллы)	13,3±10,8	12,95±10,4	нд
Индекс повреждения (баллы)	2,74±1,7	1,42±1,3	0,002
Кумулятивная доза ГК, г	42,9±33,6	29,1±25,5	нд
Толщина КИМ >0,9 мм	15 из 19 (79%)	21 из 43 (49%)	0,02
Клинические проявления атеросклероза:			
- стенокардия	8 из 19 (42%)	15 из 43 (35%)	
- инфаркт миокарда	2	-	
- инсульт	4	1	
Всего	12 из 19 (63%)	16 из 43 (37%)	0,05

нием вторичной инфекции, в то время как по мере увеличения продолжительности болезни одно из первых мест (примерно у трети пациентов) в структуре летальности занимает сердечно-сосудистая патология, обусловленная атеросклерозом и тромботическими осложнениями [11-15]. По данным проспективных исследований примерно у 10% пациентов с СКВ наблюдаются клинические проявления атеросклероза (стенокардия, инфаркт миокарда, поражение мозговых и периферических артерий), а

на аутопсии атеросклероз выявляется более чем у половины пациентов [1, 12, 13, 16]. Субклинические формы заболевания (наличие бессимптомных атеросклеротических бляшек) регистрируются у 35-40% больных [17]. В недавних исследованиях было показано, что относительный риск развития атеросклероза при СКВ составляет 4,8 (по выявлению атеросклеротических бляшек в сонных артериях с помощью ультразвукового исследования - УЗИ) [18] и [9,8] (при изучении содержания кальция в

коронарных артериях по данным электронно-лучевой компьютерной томографии) [19].

Таблица 2
СВЯЗЬ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ СРБ
И ТОЛЩИНОЙ КИМ

	Концентрация С-реактивного белка (мг/л)		p
	<3	>3	
	n=29	n=32	
КИМ средн., мм	0,75±0,17	0,96±0,36	0,005
КИМ макс., мм	0,89±0,27	1,38±0,76	0,001

Исходя из теоретических предпосылок, особенно существенную роль в патогенезе атеротромбоза при СКВ и АФС могут играть аутоиммунные нарушения, лабораторными признаками которых является увеличение уровня органонеспецифических аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

ление СРБ с помощью высокочувствительных (high-sensitive-hs), хорошо стандартизованных методов (hsСРБ) рассматривается как информативный лабораторный тест для оценки риска развития и прогрессирования атеросклероза и атеротромбоза [23-27].

Одним из наиболее чувствительных и специфичных методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов и риска сердечно-сосудистых катастроф является УЗИ сонных артерий с высоким разрешением, позволяющее выявлять атеросклеротические бляшки, оценить толщину комплекса интима-медиа (КИМ) и диаметр сонных артерий [28, 29]. Увеличение толщины КИМ на каждые 0,1 мм сопряжено с повышением риска развития инфаркта миокарда на 11%.

Полагают, что повышенный уровень СРБ и утолщение КИМ сонных артерий следует рассматривать в качестве независимых факторов риска развития инсульта и инфаркта в общей популяции [30-35].

В последние годы опубликован ряд работ, в которых оценивалась связь между развитием атеросклеротического поражения сосудов и концентрацией СРБ при СКВ [17, 18, 36, 37-43], однако полученные результаты противоречивы.

Таблица 4
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОМУ ПОРАЖЕНИЮ СОСУДОВ ПРИ СКВ И/ИЛИ АФС И СВЯЗИ
С ЧАСТОТОЙ ВЫЯВЛЕНИЯ АФЛ

Авторы	n	Женский пол	АФС±СКВ	Частота выявления утолщения КИМ и (или) атеросклеротических бляшек (АТБ) в сонных артериях	Корреляция с аФЛ
G. Medina et al, 2003 [81]	28	57%	ПАФС	Утолщение КИМ и АТБ - 82% Контроль - 25%	Нет данных (нд)
P.G. Vlachoyiannopoulos et al, 2003 [38]	33	100%	33-ПАФС, 33-СКВ/аКЛ+, 33-СКВ/аКЛ-, 33-РА, 3 - контроль	АТБ - ПАФС-15% СКВ/аКЛ+ - 6% РА-3% СКВ/аКЛ- 12%, Контроль-3%	нд
P.R. Ames et al, 2002 [48]	42	69%	29-ПАФС, 13-с повышенным и аКЛ	ТИМ выше у мужчин по сравнению с женщинами и (p=0,02), коррелировала с возрастом	С аКЛ Ig G, p<0,005
P.R. Ames et al, 2005 [82]	20	65%	ПАФС	ТИМ выше у б-х с ПАФС, чем в контроле (p=0,04)	нд
Собственные данные	62	Все мужчины	СКВ ± АФС	Утолщение КИМ - 23% АТБ - 35%	нд
	19		Вторичный АФС	Утолщение КИМ - 37% АТБ - 42%	

Среди аутоантител широко обсуждается значение аФЛ. Кроме того, увеличение концентрации ЦИК и аутоантител связано с риском сердечно-сосудистых катастроф в общей популяции больных коронарным атеросклерозом [1, 20, 13].

Характерным лабораторным признаком воспаления является увеличение синтеза острофазовых белков, прежде всего С-реактивного белка (СРБ). Его синтез регулируется интерлейкином (ИЛ)-6, а также другими провоспалительными цитокинами - фактором некроза опухоли-α (ФНО-α) и ИЛ-1, играющими важную роль в развитии воспалительного компонента атеросклероза [1, 21, 22].

В сыворотке здоровых людей СРБ обнаруживается в следовых количествах, находящихся за пределами чувствительности стандартных лабораторных тестов (< 1 мг/л) (базовый уровень). Полагают, что при отсутствии очевидных причин (инфекция, травма, опухоли и др.) небольшое увеличение концентрации СРБ отражает субклиническое воспаление в сосудистой стенке, связанное с атеросклеротическим процессом. Поэтому опреде-

В патогенезе атеросклероза при СКВ и АФС широко обсуждается роль аФЛ. Сведения об атерогенезе при АФС неоднозначны. По данным R.A. Asherson и соавт., из 70 больных с ПАФС у 5 развился инфаркт миокарда [44]. J. Font и соавт. сообщают об инфаркте миокарда у 1 из 23 пациентов с ПАФС [45]. В Хопкинской когорте развитие инфаркта миокарда описано у 3,3% аКЛ-позитивных и у 5,9% аКЛ-негативных больных СКВ (p=0,06), а наличие атеросклеротических бляшек при УЗИ было равным в обеих группах пациентов [46]. Установлено, что риск развития сосудистых осложнений у женщин с СКВ в возрасте 35-44 лет в 50 раз выше, чем в основной популяции, однако данные о роли аКЛ в атерогенезе отсутствуют [47]. Среди 42 пациентов с аКЛ без СКВ P.R. Ames и соавт. выявили положительную корреляцию титров Ig G аКЛ с утолщением КИМ [48]. В общей популяции распространение аКЛ-позитивных больных, перенесших инфаркт миокарда, составляло от 5 до 15% [49] и повышалось до 21% у пациентов в возрасте до 45 лет [50]. По результатам A. Hamsten и соавт., и A. Bili и соавт. [51], аКЛ являлись

Рисунок

СООТНОШЕНИЕ ЧИСЛА БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ С УРОВНЕМ СРБ



1. Больные без венозных тромбозов и без атеросклероза
2. Больные с венозными тромбозами и атеросклерозом
3. Больные без венозных тромбозов с атеросклерозом

независимым предиктором возникновения повторных инфарктов миокарда. Противоположные данные получены К.Е. Sletnes и соавт. [52], которые не выявили положительной корреляции между наличием аКЛ и развитием инфаркта миокарда. R. De Caterina и соавт. [53] также не установили различий в уровне аКЛ между пациентами с ангиографически доказанной ИБС и здоровым контролем.

Таким образом, роль аФЛ и СРБ в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза остается неизвестной и нуждается в дальнейших исследованиях.

Материал и методы

Обследовано 62 пациента с достоверным диагнозом СКВ по критериям Американской Ревматологической Ассоциации [54, 55], 19 из которых имели признаки вторичного АФС [56]. Возраст больных колебался от 15 до 55 лет (средний возраст 35,7 ± 11,6 лет), продолжительность болезни варьировала от 3 до 372 мес. (в среднем 129,3 ± 102 мес.). У пациентов определялось наличие традиционных факторов риска (возраст на момент обследования, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, избыточная масса тела, наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, дислиппротеинемия) [57] и специфических (связанных с заболеванием) (возраст начала и длительность заболевания, активность СКВ, индекс повреждения (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) [58], кумулятивная доза глюкокортикоидов - ГК). Активность СКВ оценивалась по шкалам SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [59] и ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) [60]. У больных с АФС венозные тромбозы встречались в 17 (90%) случаях, артериальные - в 4 (21%), сетчатое ливедо - в 14 (74%), хронические язвы голеней - в 12 (63%). Детальная характеристика пациентов представлена в табл. 1 и 3.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое сканирование сонных артерий в режиме реального времени; использовался линейный датчик с частотой излучения 7,5 МГц, УЗ-аппарат Voluson 730 Expert, Австрия. Определялась толщина КИМ сонных артерий (мм) в трех точках (задняя стенка): начальной, на 1 см от входа в луковичу и перед входом в бифуркацию. Наличие атеросклероза оценивалось по толщине КИМ при его утолщении от 0,9 до 1,2 мм и выявлении атеросклеротических бляшек (локальное увеличение интима-медиа более 1,2 мм) [61]. Клинические проявления атеросклеротического поражения сосудов

(стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт) диагностировались на основании соответствующих клинико-инструментальных и лабораторных критериев [62].

аКЛ изотипов Ig G и Ig M изучали твердофазным иммуноферментным методом, результаты выражались в международных единицах концентрации MPL и GPL [63].

Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора BN 100 фирмы "BEHRING", Германия [64].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием ППП Statistica. Применялись методы описательной статистики, непараметрические методы определения статистической значимости различий между множествами значений (критерии Фишера, Манна-Уитни), метод ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены в виде M ± SD. За достоверные принимались отличия на уровне 95% значимости (p < 0,05).

Результаты и обсуждение

По данным УЗИ поражение сонных артерий определялось у 36 (58%) больных, при этом утолщение КИМ - у 14 (23%), атеросклеротические бляшки - у 22 (35%) пациентов. Клинические проявления атеросклероза имели место у 26 (42%) больных, в том числе стенокардия - у 23 (37%), инфаркт миокарда - у 2-х, инсульт - у 5-и.

В зависимости от толщины КИМ пациенты были условно разделены на 2 группы. В группу 1 было включено 36 больных с признаками атеросклеротического поражения сонных артерий (атеросклеротические бляшки и утолщение КИМ более 0,9 мм). В группу 2 вошли 26 пациентов с толщиной КИМ менее 0,9 мм. Как видно из табл. 1, средний возраст на момент обследования, возраст начала заболевания, длительность болезни, частота курения, индекс массы тела (ИМТ) и индекс повреждения были выше у пациентов группы 1 по сравнению со 2-ой группой. Различий по частоте других кардиоваскулярных факторов риска, а также активности СКВ (индексы ECLAM и SLEDAI) и по кумулятивной дозе ГК не выявлено (p > 0,05 во всех случаях).

Средняя концентрация СРБ в группе 1 составила 5,1 ± 4,5 мг/л и была достоверно выше, чем в группе 2 (2,4 ± 2,21 мг/л) (p = 0,007).

Отмечена достоверная связь между увеличением толщины КИМ и значениями СРБ менее 3 и более 3 мг/л (табл. 2).

Для изучения особенностей атеросклеротического поражения сосудов у пациентов СКВ с и без АФС больные также были разделены на 2 группы: 1-ую составили 19 пациентов с клинико-лабораторными проявлениями АФС (30,7%), 2-ую - 43 человека без симптомов АФС. Как видно из табл. 3, продолжительность болезни и индекс повреждения были выше у пациентов группы 1 по сравнению со 2-ой группой. Различий по возрасту, частоте кардиоваскулярных факторов риска, а также активности СКВ (индексы ECLAM и SLEDAI) и кумулятивной дозе ГК не выявлено (p > 0,05 во всех случаях). Признаки атеросклеротического поражения сонных артерий (атеросклеротические бляшки и утолщение КИМ более 0,9 мм) достоверно чаще выявлялись у больных с АФС - у 15 из 19 чел. (79%) по сравнению с пациентами без АФС - у 21 из 43 чел. (49%) (p < 0,05). Клинические проявления, обусловленные атеросклеротическим изменением сосудов, имелись у 12 (63%) больных с АФС и у 16 (37%) без АФС (p = 0,05).

Пациенты с вторичным АФС также были разделены на 2 группы в зависимости от толщины КИМ (≥ 0,9 мм и < 0,9 мм). При этом больные с признаками атеросклероза оказались значительно старше по возрасту (p = 0,01), по другим же показателям группы достоверно не различались (p > 0,05). Следует отметить, что пациенты с атеросклеротическим поражением сосудов имели более высокие уровни Ig G аКЛ (44,5 ± 65,8 vs 20,1 ± 10,9), хотя различия не были статистически значимыми.

В то же время выявлена достоверная корреляция между уровнем СРБ и толщиной КИМ у пациентов СКВ с и без АФС.

В зависимости от наличия венозных тромбозов в анамнезе и атеросклеротического поражения сосудов больные были разделены на 3 группы: 1-я - пациенты без тромбозов и с толщиной

КИМ < 0,9 мм; 2-я - с тромбозами и с толщиной КИМ \geq 0,9 мм; 3-я - без тромбозов и толщиной КИМ \geq 0,9 мм. Установлено, что у пациентов с тромбозами уровень СРБ оказался достоверно выше, чем у больных без тромбозов ($p < 0,05$) (рис.).

Исследование сонных артерий при СКВ и АФС проводилось многими авторами (табл. 4). По данным S. Manzi и соавт., обследовавших 175 женщин с СКВ, средняя толщина КИМ составила 0,71 (0,14) мм, у 40% пациенток были найдены атеросклеротические бляшки, однако связи с выявлением аКЛ и ВА не было обнаружено [43]. В недавнем исследовании M.J. Roman и соавт. [65], в котором участвовали 180 пациентов с СКВ и 180 чел. контрольной группы, установлено достоверное увеличение толщины КИМ при СКВ (0,67 мм) по сравнению с контролем (0,62 мм) ($p < 0,002$) и высокая частота атеросклеротических бляшек (37% - при СКВ и 16% - в контрольной группе, $p < 0,001$). При этом каких-либо различий в частоте "традиционных" факторов риска отмечено не было. В нашем исследовании средняя толщина КИМ составила 0,86 (0,3) мм, максимальная 1,16 (0,62) мм, что несколько выше, чем по данным литературы. В исследовании P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт. у пациентов с СКВ и СКВ в сочетании с АФС чаще, чем у больных ревматоидным артритом или здоровых лиц, обнаруживали атеросклеротические бляшки в сонных артериях ($p = 0,042$). У пациентов с АФС и СКВ без АФС частота выявления бляшек была примерно одинаковой. Статистический анализ показал, что наличие АФС или СКВ увеличивает риск атеросклеротического поражения сосудов в 4,35 раз, в то время как выявление аФЛ не связано с повышенным риском атеросклероза [38]. G. Medina и соавт. представили результаты УЗИ толщины КИМ у 28 пациентов ПАФС и 28 здоровых лиц контрольной группы. Утолщение КИМ обнаружено у 23 из 28 пациентов с ПАФС и только у 7 человек из контрольной группы ($p = 0,0001$) [66]. По данным P.R.J. Ames и соавт., увеличение уровня Ig G аКЛ является независимым фактором риска утолщения КИМ у пациентов с ПАФС ($p < 0,005$) [67]. По нашим данным поражение сонных артерий определялось у 36 (58%) больных СКВ с/без АФС, при этом утолщение КИМ - у 14 (23%), атеросклеротические бляшки - у 22 (35%) пациентов. Следует отметить, что эти признаки атеросклеротического поражения сонных артерий достоверно чаще выявлялись у больных с АФС - у 15 чел. (79%) по сравнению с пациентами без АФС - у 21 чел. (49%) ($p < 0,05$). Значения Ig G аКЛ были выше у больных АФС с атеросклерозом по сравнению с пациентами с толщиной КИМ < 0,9 мм, однако различия не были статистически значимыми.

Согласно современным представлениям уровень hsCRP отражает субклинически текущее (low grade) воспаление в интиме сосуда, а увеличение СРБ ассоциируется с риском развития атеросклеротических осложнений, дополняя прогностическую информацию, которую дают классические факторы риска [68]. hsCRP является независимым сильным предиктором острого инфаркта миокарда у практически здоровых лиц среднего возраста, мужчин и женщин, у пожилых, у больных ИБС [32, 69-74].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М., 2004.
2. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N. Engl. J. Med., 1999, 340, 115-126
3. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation, 2002, 105, 1135-1143
4. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. Am. J. Cardiol., 2003, 91 (suppl.), 3A-6A
5. Tousoulis D., Davies G., Stefanadis C. et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. Heart, 2003, 89, 993-997
6. Ridker P.M. Evaluating novel cardiovascular risk factor can we better predict heart attack? Ann. Intern. Med., 1999, 130, 933-937
7. Blake G.J., Ridker P.M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circ. Res., 2001, 89, 763-771
8. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. Тер. архив, 2002, 5, 80-85
9. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М., 1972.
10. Urowitz M.B., Bookman A.A.M., Kochler B.E. et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am. J. Med., 1976, 60, 221-225
11. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D. et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. I. Causes of death. J. Rheumatol., 1995, 22, 1259-1264
12. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических заболеваниях: анализ патогенеза. Тер. архив, 1998, 9, 92-95
13. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. Вест. РАМН, 2003, 7, 6-10
14. Petri M., Spence D., Bone L.R., Hochberg M.C. Coronary artery disease risk factors in the John Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventing practices. Medicine, 1992, 71, 291-302
15. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? Rheumatology, 2000, 39, 353-359

Данные недавних исследований также продемонстрировали, что hsCRP является более сильным маркером кардиоваскулярного риска, чем холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛНП), а наибольшее прогностическое значение имеет сочетание определения hsCRP и соотношения общего холестерина к холестерину липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (hsCRP + оХс/Хс-ЛВП) [1, 21-25, 68-74]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, где уровень СРБ в группе больных с атеросклерозом оказался достоверно выше, чем у пациентов без атеросклеротического поражения сосудов ($p = 0,007$). При этом уровень холестерина значительно не различался между группами.

В ряде исследований выявлена ассоциация между венозными тромбозами и атеросклеротическим поражением сосудов [75-78]. Так, в работе P. Prandoni и соавт. обследовано 153 пациента со спонтанными венозными тромбозами, 146 с вторичными тромбозами и 150 человек контрольной группы без тромбозов. Всем проводилось УЗИ сонных артерий. Оказалось, что у больных со спонтанными тромбозами значительно чаще выявлялись атеросклеротические бляшки (в 47,1% случаев) по сравнению с пациентами второй и третьей групп (27,4% и 32% соответственно). Авторы делают вывод, что, возможно, наличие атеросклеротического поражения может индуцировать развитие венозных тромбозов путем активации системы коагуляции или же оба состояния имеют общие факторы риска [77]. В нашем исследовании венозные тромбозы выявлялись у 17 из 62 пациентов (27,4%), из них признаки атеросклероза имелись у 14 (82,4%) больных ($p < 0,001$). Уровень СРБ оказался повышенным в группе больных с венозными тромбозами и атеросклерозом по сравнению с пациентами без тромбозов ($p < 0,05$), что, вероятно, обусловлено наличием субклинического системного воспаления у этих больных, которое, по мнению ряда авторов, может способствовать тромбообразованию (рис.). Однако между 2-ой и 3-ей группами пациентов (с венозными тромбозами и без, но с атеросклерозом) статистически значимых различий выявлено не было, что может быть объяснено наличием атеросклеротического поражения сосудов в обеих группах больных, которое также ассоциируется с повышенным уровнем СРБ. Эти данные открывают новые возможности в профилактике как венозных, так и артериальных тромбозов, что может быть достигнуто при использовании, в частности, статинов, обладающих, помимо гиполипидемического действия, многочисленными плеiotропными эффектами (противовоспалительным, антитромботическим, антиоксидантным и др.) [79, 80].

Таким образом, представленные результаты убедительно демонстрируют, что мужчины с СКВ, особенно в сочетании с АФС, представляют собой группу высокого риска в отношении развития атеросклероза и связанных с ним осложнений, что диктует необходимость проведения тщательного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы, своевременного выявления и коррекции модифицируемых факторов риска и выработки тактики лечения этой категории пациентов.

16. Gladman D.D., Urowitz M.B. Morbidity in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1987, 14, 223-226
17. Svenungsson E., Jensen-Urstad K., Heimburger M. et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*, 2001, 16, 1887-1893
18. Roman M.J., Shanker B.A., Davis A. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 2399-2406
19. Asanuma Y., Oeser A., Shintani A.K. et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 2407-2415
20. Atherosclerosis and autoimmunity. Ed. Y. Shoenfeld, D. Harats, G. Wick. Elsevier, 2001, 370 p
21. Du Clos T.W. C - reactive protein as a regulator of autoimmunity and inflammation. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48 (6), 1475-1477
22. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C - reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest.*, 2003, 111, 1805-1808
23. Ridker P.M. Clinical application of C - reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003, 107, 363-369
24. Ridker P.M. CRP. A simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation*, 2003, 108, 81-85
25. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. *Кардиология*, 1999, 2, 81-85
26. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок - маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология*, 2002, 42, 53-60
27. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C - reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort study, 1984 to 1992. *Circulation*, 1999, 99, 237-242
28. Mancini J. Carotid intima media thickness as a measure of vascular target organ damage. *Curr. Hypertension Reports*, 2000, 2, 71-77
29. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation*, 1997, 96, 1432-1437
30. Wang T.J., Nam B-H., Wilson P.W.F. et al. Association of C - reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, 1662-1667
31. Cao J.J., Thach C., Manolio T.A. et al. C - reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly. *Circulation*, 2003, 108, 166-170
32. Tracy R.P., Lemaitre R.N., Psaty B.M. et al. Relationship study of C - reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, 17, 1121-1127
33. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 14-22
34. Winbeck K., Kukla C., Poppert H. et al. Elevated C - reactive protein is associated with an increased intima to media thickness of the common carotid artery. *Cerebrovas. Dis.*, 2002, 13, 57-63
35. Hashimoto H., Kitagawa K., Hougaku H. et al. C - reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation*, 2001, 104, 63-67
36. Клюквина Н.Г., Баранов А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. С-реактивный белок при системной красной волчанке у мужчин: связь с тромботическими осложнениями. *Клин. мед.*, 1997, 8, 24-27
37. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus*, 2000, 9, 170-175
38. Vlachoyiannopoulos P.G., Kanellopoulos P.G., Ioannidis J.P.A. et al. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatology*, 2003, 42, 645-651
39. Wolak T., Todosoui E., Szendro G. et al. Duplex study of the carotid and femoral arteries of patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 909-914
40. Selzer F., Sutton-Tyrrell K., Fitzgerald S.G. et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 151-159
41. Cederholm A., Svenungsson E., Stengel D. et al. Platelet-activating - acetylhydrolase and other novel risk and protective factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 2869-2876
42. Doria A., Shoenfeld Y., Wu R. et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 1071-1077
43. Manzi S., Selzer F., Sutton-Tyrrell K. et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 51-60
44. Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)*, 1989, 68, 366-374
45. Font J., Lopez-Soto A., Cervera R. et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: antiphospholipid antibodies pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmunity*, 1991, 9, 69-75
46. Lockshin M.D., Tenedios F., Petri M. et al. Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report. *Lupus*, 2003, 12, 518-523
47. Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.*, 1997, 145, 408-415
48. Ames P.R., Margarita A., Delgado Alves J. et al. Anticardiolipin antibody titer and plasma homocysteine level independently predict intima media thickness of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 2002, 11, 208-214
49. Cuadrado M.J., Hughes G.R. Hughes (antiphospholipid) syndrome. Clinical features. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2001, 27, 507-524
50. Hamsten A., Norberg R., Bjorkholm M. et al. Antibodies to cardiolipin in young survivors of myocardial infarction: an association with recurrent cardiovascular events. *Lancet*, 1986, 1, 113-116
51. Bili A., Moss A.J., Francis C.W. et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent coronary events - a prospective study of 1150 patients. *Circulation*, 2000, 102, 1258-1263
52. Sletnes K.E., Smith P., Abdelnoor M. et al. Antiphospholipid antibodies after myocardial infarction and their relation to mortality, reinfarction, and non-haemorrhagic stroke. *Lancet*, 1992, 339, 451-453
53. De Caterina R., d Ascanio A., Mazzone A. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1990, 65, 922-923
54. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1982, 25, 1271-1277
55. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 1725
56. Wilson W.A., Gharavi A., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1309-1311
57. Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 1998, 97, 1837-1847
58. Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C. et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 363-369
59. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35, 630-640

60. Vitali C., Bencivelli W., Isenberg D.A. et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. Clin. Exp. Rheumatol., 1992, 10, 541-547
61. Doria A., Shoenfeld Y., Wu R. et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62, 1071-1077
62. Чазов Е.И. Болезни органов кровообращения. М., Медицина, 1997.
63. Насонов Е.Л., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. и соавт. Антитела к кардиолипину: метод определения и клиническое значение. Клини. мед., 1987, 11, 100-104
64. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Высокочувствительный метод определения С-реактивного белка. (Обзор литературы). Клини. и лаб. диагностика, 2004, 11, 16-18
65. Roman M.J., Shanker B.A., Loschin M. et al. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: clinical correlations and time dependency. Arthr. Rheum., 2002, (suppl.), 57, 40 (abst.)
66. Medina G., Casaos D., Jata L.J. et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62, 607-610
67. Ames P.R., Margarita A., Delgado Alves J. et al. Anticardiolipin antibody titer and plasma homocysteine level independently predict intima media thickness of carotid arteries in subjects with idiopathic antiphospholipid antibodies. Lupus, 2002, 11, 208-214
68. Albert M.A., Glynn R.J., Ridker P.M. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham coronary heart disease risk score. Circulation, 2003, 108, 161-165
69. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. 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, 391-397
70. Shishenbor M.H., Bhatt D.L., Topol E.J. Using C-reactive protein to assess cardiovascular disease risk. Cleveland Clinic. J. M., 2003, 70, 634-640
71. Barinas-Mitchell E., Cushman M., Meilahn E.N. et al. Serum levels of C-reactive protein are associated with obesity, weight gain, and hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. Am. J. Epidemiol., 2001, 153, 1094-1101
72. Rifai N., Buring J.E., I-Min Lee et al. Is C-reactive protein specific for vascular disease in women? Ann. Int. Medicine, 2002, 136, 529-533
73. Editorial. Koenig W., Pepys M.B. C-reactive protein risk prediction: low specificity, high sensitivity. Ann. Int. Medicine, 2002, 136, 550-552
74. Blake G.J., Rifai N., Buring J.E., Ridker P.M. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. Circulation, 2003, 108, 2993-2999
75. Editorial. Bobba R., Landolt-Marticorena C., Fortin P.R. Thrombosis and inflammation: a question in need of an answer. J. Rheumatol., 2005, 32, 397-399
76. Sailer T., Vormittag R., Pabinger I. et al. Inflammation in patients with lupus anticoagulant and implications for thrombosis. J. Rheumatol., 2005, 32, 462-468
77. Prandoni P., Bilora F., Marchiori A. et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. N. Engl. J. Med., 2003, 348, 1435-1441
78. de Maat M.P.M., Bladbjerg E.M., Drivsholm T. et al. Inflammation, thrombosis and atherosclerosis: results of the Glostrup study. J. Thromb. Haemost., 2003, 1, 950-957
79. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии. РМЖ, 2003, 11, 1273-1276
80. Насонов Е.Л. Патогенетическое и клиническое обоснование применения статинов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Клинич. фармакол. и терапия, 2004, 1, 82-89
81. Medina G., Casaos D., Jata L.J. et al. Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62, 607-610
82. Ames P.R.J., Margarita A., Sokol K.B. et al. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. Ann. Rheum. Dis., 2005, 64, 315-317

Поступила 18.09.05

Abstract

A.I. Iljina, N.G. Klyukvina, E.N. Alexandrova, T.V. Popkova, A.A. Novikov, E.S. Mach, O.V. Bulgakova, E.L. Nasonov

Atherosclerotic vessel damage in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in men.

Objective. To study prevalence of clinical and subclinical atherosclerosis signs in men with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome, to assess relationship between atherosclerotic vessel damage, risk factors, CRP and anti-cardiolipin antibodies (ACA)

Material and methods. 62 pts were included. Mean age was 35,7±11,6 years, mean disease duration - 129,3±102 months. Traditional and related to the disease risk factors were analyzed. To reveal atherosclerotic vessel damage carotid sonographic examination was performed. Serum CRP concentration was evaluated by high sensitivity nephelometric immunoassay. IgG and IgM ACA were assessed by solid-phase immuno-enzyme assay.

Results. Sonographic signs of carotid damage was revealed in 58% of pts, clinical signs of atherosclerosis - in 42%. Pts were divided into two groups according to intima-media complex thickness (IMCT). Group 1 included 36 pts with atherosclerotic vessel damage signs (IMCT≥0,9 mm), Group 2 - 26 pts with IMCT<0,9 mm. Mean age at the examination, age of disease onset, disease duration, smoking frequency damage index in group 1 pts were higher than in group 2 pts. Mean CRP concentration in atherosclerosis group was significantly higher than in group 2 (p=0,007). 19 pts had APS signs, 43 pts did not. CRP level significantly correlated with IMCT in SLE pts with and without APS (p<0,05). Pts with atherosclerosis had higher IgG ACA level though the differences were not statistically significant.

Conclusion. Men with SLE with or without APS have high risk of atherosclerosis development. CRP elevation is associated with IMCT increase.

Key words: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, C-reactive protein, anti-cardiolipin antibodies, intima-media complex thickness