

Оценка лабораторных показателей воспаления, инфекции и признаков субклинического атеросклероза у больных системной красной волчанкой

А.В. Аршинов, Н.Ю. Левшин, И.Г. Маслова, А.А. Баранов, В.И. Емануйлов

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5

Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

Контакты: Аршинов Андрей Владимирович, a_arshinov@mail.ru
Contacts: Andrey Arshinov, a_arshinov@mail.ru

Поступила 30.10.2022
Принята 29.10.2024

Цель исследования – выявить взаимосвязь между активностью воспаления, инфекцией, функцией тромбоцитов и дислипидемией в развитии субклинического атеросклероза у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. Обследовано 50 женщин с СКВ, медиана возраста – 52,0 [48,0–58,0] года, медиана длительности заболевания – 11,5 [6,0–22,0] лет. Контрольную группу составила 21 здоровая женщина. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), IgG антител к *Chlamydia pneumoniae* (АСР), Толл-подобного рецептора (TLR, Toll like receptor) 2, тромбоцитарного фактора 4 (ТФ4) и антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (АОЛПНП) определяли иммуноферментным методом. Исследовали показатели агрегации тромбоцитов, липидного спектра, толщину комплекса интима – меди (ТКИМ) общих сонных артерий.

Результаты. У больных СКВ по сравнению с контролем выявлено значительное увеличение ТКИМ общей сонной артерии (медиана – 1,00 [0,80–1,10] и 0,80 [0,70–0,90] мм соответственно; $p < 0,01$) и ТКИМ бифуркации сонной артерии (1,10 [1,00–1,20] и 0,80 [0,70–1,10] мм соответственно; $p < 0,01$), повышение концентрации СРБ (3,67 [2,17–5,92] и 0,74 [0,30–1,26] мг/л соответственно; $p < 0,01$), ИЛ-6 (1,72 [1,39–2,68] и 0,60 [0,22–0,75] пг/мл соответственно; $p < 0,01$). При СКВ отмечена значительная активация тромбоцитов со статистически значимым увеличением концентрации ТФ4 (медиана – 21,5 [19,80–23,28] и 18,30 [13,88–20,46] нг/мл соответственно; $p < 0,01$), выраженная дислипидемия, повышение концентрации АОЛПНП (3,16 [1,45–4,60] и 1,39 [1,26–2,04] МЕ/мл соответственно; $p < 0,01$). Концентрация АСР и TLR2 у пациентов с СКВ и в контроле не различалась.

Заключение. Ассоциация между СКВ и субклиническим атеросклеротическим поражением сосудистой стенки, помимо традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, может быть связана с дополнительными факторами риска – воспалением и аутоиммунными процессами. Роль инфекции подлежит дальнейшему изучению.

Ключевые слова: системная красная волчанка, воспаление, тромбоциты, *Chlamydia pneumoniae*, TLR2, атеросклероз

Для цитирования: Аршинов АВ, Левшин НЮ, Маслова ИГ, Баранов АА, Емануйлов ВИ. Оценка лабораторных показателей воспаления, инфекции и признаков субклинического атеросклероза у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(6):633–639.

ASSESSMENT OF LABORATORY INDICATORS OF INFLAMMATORY, INFECTION AND INDICATORS OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Andrey V. Arshinov, Nikolay Yu. Levshin, Irina G. Maslova, Andrey A. Baranov, Vladislav I. Emanuylov

The aim of the study was to reveal the relationship between the activity of inflammation, the infectious component, platelet function and dyslipidemia, in the development of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods. Fifty women with SLE at the age of 52.0 [48.0–58.0] years and disease duration – 11.5 [6.0–22.0] years were examined. The control group consisted of 21 healthy women. The concentration of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin 6 (IL-6), IgG antibodies to *Chlamydia pneumoniae* (at IgG CP), the level of Toll-like receptor (TLR2), platelet factor 4 (PF4) and antibodies to oxidized high-density lipoproteins (at oxLDL) were determined by enzyme immunoassay. Platelet aggregation indices, lipid spectrum, intima-media thickness (IMT) of common carotid arteries were investigated.

Results. A significant increase in IMT of the common carotid artery (1.00 [0.80–1.10] and 0.80 [0.70–0.90] mm, respectively; $p < 0.01$) and TKIM of the carotid bifurcation (1.10 [1.00–1.20] and 0.80 [0.70–1.10] mm, respectively; $p < 0.01$), increased hsCRP concentration (3.67 [2.17–5.92] and 0.74 [0.30–1.26] mg/L, respectively; $p < 0.01$), IL-6 (1.72 [1.39–2.68] and 0.60 [0.22–0.75] pg/mL, respectively; $p < 0.01$). Significant platelet activation was noted in SLE: significant increase in TF4 concentration (21.5 [19.80–23.28] and 18.30 [13.88–20.46] ng/mL, respectively; $p < 0.01$), marked dyslipidemia, increased concentration of oxLDL (3.16 [1.45–4.60] and 1.39 [1.26–2.04] kp, respectively; $p < 0.01$). At IgG CP concentration and TLR2 values in patients with SLE did not differ from controls.

Conclusion. In addition to traditional risk factors for the development of cardiovascular disease, the association between SLE and subclinical atherosclerotic lesions of the vascular wall can be explained by additional risk factors – inflammation and autoimmune processes. The role of the infectious component is for further study.

Key words: systemic lupus erythematosus, inflammation, platelets, chlamydia pneumoniae, TLR2, atherosclerosis

For citation: Arshinov AV, Levshin NYu, Maslova IG, Baranov AA, Emanuylov VI. Assessment of laboratory indicators of inflammatory, infection and indicators of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(6):633–639 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-633-639

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией широкого спектра патогенных аутоантител, мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, чередованием обострений и ремиссий [1, 2]. В течении болезни можно выделить характерную «бимодальность». Так, в первые три года после постановки диагноза преимущественной причиной, определяющей тяжесть течения и смертность пациентов, являются поражение почек и инфекции. Однако причиной второго пика смертности, через 4–20 лет после постановки диагноза, преимущественно являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [3]. Распространенность ишемической болезни сердца у пациентов с СКВ варьирует от 3,8% до 16% [4].

Традиционные факторы риска, связанные с атеросклерозом, такие как курение, диабет, повышенный индекс массы тела (ИМТ), дислипидемия или гипертония, также присутствуют у пациентов с СКВ. Однако высокую частоту ишемических событий, наблюдаемую до сих пор, нельзя объяснить только традиционными факторами риска, поскольку атеросклеротический процесс ускоряется у пациентов с СКВ из-за сложного взаимодействия традиционных и воспалительных механизмов. Более того, СКВ сама по себе является независимым фактором риска развития эндотелиальной дисфункции и ускоренного течения атеросклероза [4, 5].

Необходимо отметить, что в то время как смертность от всех причин при СКВ за последние десятилетия значительно снизилась в связи с улучшением мониторинга больных и применения эффективной иммуносупрессивной терапии, частота их гибели от ССЗ сохраняется на высоком уровне, и ССЗ остаются ведущей причиной смерти пациентов [6, 7]. Однако механизмы ускоренного развития ССЗ при СКВ нуждаются в дальнейшем изучении.

Целью исследования является анализ взаимосвязи между активностью воспаления, инфекцией, функцией тромбоцитов и дислипидемией в развитии субклинического атеросклероза у пациентов с системной красной волчанкой.

Материалы и методы

В исследование включено 50 больных СКВ (все женщины). Медиана возраста составила 52,0 [48,0–58,0] года, медиана длительности заболевания на момент исследования – 11,5 [6,0–22,0] лет. В контрольную группу включена 21 практически здоровая женщина, сопоставимая по возрасту с больными СКВ.

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия; женский пол; возраст ≥ 18 лет; диагноз СКВ, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology). Критерии исключения: антифосфолипидный синдром; наличие тяжелых интеркуррентных инфекций; прием на момент исследования статинов или их отмена менее чем за 6 месяцев до включения; прием на момент исследования антиагрегантов.

Степень активности СКВ определяли по рекомендациям В.А. Насоновой [8, 9]. Среди наблюдаемых больных СКВ преобладали пациенты с подострым и хроническим течением (67,5%) и минимальной степенью активности (55%);

медиана счета по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – 4,5 [4,0; 7,0] балла.

Среди поражений кожи и слизистых оболочек наиболее часто встречались фотосенсибилизация (14%) и «сосудистая бабочка» (16%). Алопеция и трофические язвы обнаружены у 22% и 4% пациентов соответственно. Синдром Рейно выявлен в 22% случаев. Вовлечение суставов отмечалось у 52% больных, преимущественно по типу артралгий. Поражение почек (преимущественно мочевого синдрома) выявлено у 54% больных (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных системной красной волчанкой (n=50)

Признаки	Количество больных	
	n	%
Фотосенсибилизация	7	14
«Сосудистая бабочка»	8	16
Алопеция	11	22
Трофические расстройства	2	4
Миалгии	14	28
Артрит/артралгии	26	52
Синдром Рейно	11	22
Поражение почек	27	54
Поражение нервной системы	8	16
Анемия	15	30
Лейкопения	4	8
Тромбоцитопения	7	14

Все больные СКВ на момент исследования получали глюкокортикоиды в дозе 5–10 мг/сут. в пересчете на преднизолон. 8% пациентов принимали цитостатики (азатиоприн), 26% – нестероидные противовоспалительные препараты (не более 3 месяцев), 11% – аминохинолиновые препараты. На момент госпитализации 34% больных получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 42% – бета-блокаторы.

Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) проводилось методом нефелометрии, интерлейкина 6 (ИЛ-6) – количественным ультрачувствительным иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора реагентов, антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (АОЛПНП) и тромбоцитарного фактора 4 (ТФ4) – методом иммуноферментного анализа согласно инструкции фирмы-производителя. Исследование агрегационной функции тромбоцитов проводилось *in vitro* с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов VIOLA-230LA (ООО НПФ «Биола», Россия) по методу G.V.R. Vorn. В качестве индуктора агрегации использовали: 5 мкМ аденозин-5'-дифосфата (АДФ) производства «Технология-Стандарт» (Барнаул). Определение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) производилось селективным ФС-методом с использованием коммерческих реактивов; триглицеридов – ферментативным фотометрическим методом с применением теста с глицерол-3-фосфатоксидазой, с использованием коммерческих реактивов; общего холестерина (ХС) – ферментативным фотометрическим методом, человеческого Толл-подобного рецептора 2 (TLR2, Toll like receptor 2) – количественным ультрачувствительным

иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора реагентов, IgG антител к *Chlamydia pneumoniae* (АСР) – иммуноферментным методом с использованием тест-системы «Chlamydia pneumoniae-IgG».

Атеросклеротическое поражение сосудов выявляли с помощью ультразвукового дуплексного сканирования в дистальной трети общей сонной артерии (ОСА) и в области бифуркации ОСА (БСА), справа и слева в режиме реального времени, оценивая толщину комплекса интима – медиа (ТКИМ) в мм, используя линейный датчик с диапазоном частот 12–5 МГц, ультразвуковой аппарат Philips Envisor с HD (Philips, Нидерланды). ТКИМ определяли как расстояние между поверхностью интимы и медиа-адвентиции. Значение ТКИМ, проанализированное в нашем исследовании, представляло собой среднюю ТКИМ как левой, так и правой сонных артерий. Бляшка определялась как величина ТКИМ более 1,5 мм или очаговое утолщение интимы в медиальной части более чем на 50% окружающей площади [10, 11].

Статистический анализ данных проводился с помощью статистического пакета Statistica версии 10.0 (StatSoft Inc., США) с соблюдением принципов и требований к статистической обработке материала в биологических и медицинских исследованиях. Сравнение двух независимых групп в зависимости от вида распределения количественного признака проведено с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. При анализе связей двух признаков применялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (R). Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили].

Результаты

Не отмечено статистически значимых различий между пациентами с СКВ и группой контроля по количеству эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрации гемоглобина и триглицеридов (табл. 2).

У пациентов с СКВ в сравнении с контролем, отмечалось статистически значимое увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня СРБ, а также ИЛ-6 (табл. 2). Кроме того, при СКВ наблюдалось статистически значимое повышение концентрации общего ХС и ХС ЛПНП, а также снижение содержания ХС ЛПВП. При этом у больных СКВ зафиксировано значительное увеличение концентрации АОЛПНП по сравнению с группой контроля (медиана – 3,16 [1,45; 4,60] и 1,39 [1,26; 2,04] МЕ/мл соответственно; $p < 0,01$).

Проявлением активации агрегации тромбоцитов у больных СКВ явилось статистически значимое увеличение показателя агрегации с АДФ (ПААДФ) по сравнению с контрольной группой (67,20 [55,60; 86,70] и 51,90 [49,60; 52,70] соответственно; $p < 0,01$). Значения ПААДФ имели статистически значимые корреляции с ТКИМ БСА ($R=0,35$; $p < 0,05$) и уровнем СРБ ($R=0,30$; $p < 0,05$).

Повышение агрегации тромбоцитов происходило одновременно с увеличением уровня ТФ4. Так, его концентрация в плазме больных СКВ статистически значимо превышала контрольные значения (медиана – 21,5 [19,80; 23,28] и 18,30 [13,88; 20,46] нг/мл соответственно; $p < 0,01$) (рис. 1). Концентрация ТФ4 у больных СКВ статистически значимо коррелировала с СОЭ ($R=0,32$; $p < 0,05$).

Таблица 2. Характеристика лабораторных показателей больных системной красной волчанкой в сравнении с группой контроля

Показатели	Больные СКВ (n=50)	Контроль (n=21)	p
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	4,16 [3,87; 4,47]	3,91 [3,69; 4,36]	>0,05
Гемоглобин, г/л	125,5 [116,0; 133,0]	124,0 [118,0; 136,0]	>0,05
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/л$	7,25 [5,2; 9,4]	6,6 [5,0; 7,5]	>0,05
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/л$	253,5 [212,0; 314,0]	264,0 [194,0; 308,0]	>0,05
СОЭ, мм/ч	21,0 [18,0; 26,0]	10,0 [7,0; 14,0]	<0,01
Общий ХС, ммоль/л	6,63 [5,93; 7,12]	4,9 [4,50; 5,10]	<0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,50 [3,05; 4,57]	3,1 [2,29; 3,24]	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,17 [0,88; 1,30]	1,32 [1,24; 1,37]	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,52 [1,20; 1,98]	1,75 [1,38; 1,90]	>0,05
Коэффициент атерогенности	4,75 [4,10; 7,10]	2,45 [2,40; 2,70]	<0,01
СРБ, мг/л	3,67 [2,17; 5,92]	0,74 [0,30; 1,26]	<0,01
ИЛ-6, пг/мл	1,72 [1,39; 2,68]	0,60 [0,22; 0,75]	<0,01
АО ЛПНП, МЕ/мл	3,16 [1,45; 4,60]	1,39 [1,26; 2,04]	<0,01
ТФ4, нг/мл	21,5 [19,80; 23,28]	18,30 [13,88; 20,46]	<0,01
ПААДФ, %	67,20 [55,60; 86,70]	51,90 [49,60; 52,70]	<0,01
TLR2, пг/мл	635,71 [357,14; 978,50]	451,535 [352,045; 775,0]	>0,05
IgG АСР, кп	0,06 [0,04; 0,12]	0,04 [0,02; 0,07]	>0,05
ТКИМ ОСА, мм	1,00 [0,80; 1,10]	0,80 [0,70; 0,90]	<0,01
ТКИМ БСА, мм	1,10 [1,00; 1,20]	0,80 [0,70; 41,10]	<0,01
Количество атеросклеротических бляшек, n (%)	10 (20)	1 (5)	<0,05

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин 6; АОЛПНП – антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности; ТФ4 – тромбоцитарного фактора 4; ПААДФ – показатель агрегации с аденозин-5-дифосфатом; TLR2 – Толл-подобный рецептор 2 (Toll like receptor 2); АСР – антитела к *Chlamydia pneumoniae*; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ОСА – общая сонная артерия; БСА – бифуркация общей сонной артерии; данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе

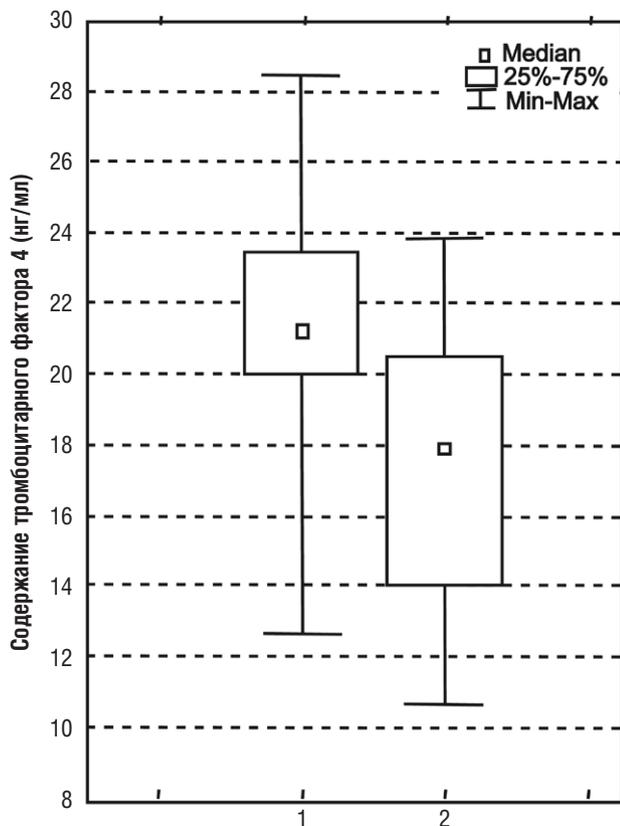


Рис. 1. Содержание тромбоцитарного фактора 4 в крови больных системной красной волчанкой (1) и у здоровых лиц (2) ($p < 0,05$)

Концентрация TLR2 у пациентов с СКВ и в контроле существенно не различалась, ее медиана составила соответственно 635,7 [357,1; 978,5] и 451,54 [352,05; 775,0] пг/мл ($p > 0,05$). У больных СКВ отмечена статистически значимая корреляция уровня TLR2 с содержанием окисленных (ок) ЛПНП ($R=0,34; p < 0,05$), ТКИМ ОСА ($R=0,32; p < 0,05$) и СОЭ ($R=0,36; p < 0,05$).

Концентрация IgG АСР у пациентов с СКВ и в контроле не различалась, ее медиана составляла соответственно 0,07 [0,04; 0,12] и 0,04 [0,02; 0,07] кп ($p > 0,05$).

При СКВ отмечалось статистически значимое увеличение ТКИМ. Так, у больных СКВ медиана ТКИМ ОСА составила 1,00 [0,80; 1,10] мм, ТКИМ БСА – 1,10 [1,00; 1,20] мм, а в контроле – соответственно 0,80 [0,70; 0,90] ($p < 0,01$) и 0,80 [0,70; 1,10] мм ($p < 0,01$).

Кроме того, у больных СКВ обнаружено увеличение количества атеросклеротических бляшек по сравнению с группой контроля (20% и 5% соответственно; $p < 0,05$). ТКИМ БСА при СКВ статистически значимо коррелировала с возрастом пациентов ($R=0,38; p < 0,05$), значением ПААДФ ($R=0,35; p < 0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,30; p < 0,05$).

Таким образом, у больных СКВ выявлено статистически значимое увеличение ТКИМ сонной артерии и количества атеросклеротических бляшек по сравнению с контролем. Одновременно у пациентов с СКВ зафиксировано статистически значимое повышение уровня лабораторных маркеров воспаления, агрегации тромбоцитов, концентрации АОЛПНП и явления дислипидемии. Повышения содержания TLR2 и IgG АСР не отмечено.

Обсуждение

Проанализировав полученные результаты, можно отметить, что у больных СКВ действуют механизмы, характерные для атерогенеза: секреция воспалительных цитокинов, активация тромбоцитов, нарушение синтеза и обмена липидов, увеличение ТКИМ и формирование атеросклеротических бляшек.

Подтверждением активации процессов воспаления явилось повышение СОЭ, уровня СРБ и концентрации ИЛ-6. При проведении корреляционного анализа отмечена связь СОЭ и уровня СРБ с активацией агрегации тромбоцитов у больных СКВ. Обнаружена корреляция между СОЭ и концентрацией ТФ4 ($R=0,32; p < 0,05$), между концентрацией СРБ и ПААДФ ($R=0,30; p < 0,05$).

Концентрация ИЛ-6, ассоциирующегося, по данным литературы [12], с увеличением активности воспаления, изменением липидного профиля и выраженностью атеросклеротических проявлений у больных СКВ, статистически значимо коррелировала с уровнем СРБ ($R=0,63; p < 0,05$), числом тромбоцитов ($R=0,34; p < 0,05$) и ТКИМ БСА ($R=0,30; p < 0,05$). ИЛ-6 способствует внутриклеточному накоплению окЛПНП в макрофагах. В ответ на стимуляцию окЛПНП тромбоциты выделяют большое количество ТФ4, который вызывает фенотипические изменения в макрофагах, приводящие к увеличению их проатерогенного потенциала, делая их более восприимчивыми к формированию пенных клеток [13].

Одна из важных функций ХС ЛПВП заключается в предотвращении окисления липидов низкой плотности. Окисленные ХС ЛПНП легче проникают в макрофаги, делая их проатерогенными. Параоксоназа – фермент, связанный с ХС ЛПВП, играет ключевую роль в предотвращении окисления ХС ЛПНП. Воспаление и инфекция уменьшают экспрессию параоксоназы I в печени, что приводит к снижению ее активности в организме. Отмечено, что уровень параоксоназы снижен у пациентов с ревматоидным артритом, СКВ и при инфекции [14]. ЛПНП транспортируются в стенку артерии по градиенту концентрации. Затем эти захваченные ХС ЛПНП накапливают дополнительные реактивные перекисные соединения кислорода. Когда критический порог перекисных соединений достигнут, ХС ЛПНП становятся окисленными, заканчивается формирование специфических провоспалительных окисленных липидов – окЛПНП. Под влиянием окЛПНП активированный эндотелий интенсивно продуцирует фактор активации тромбоцитов, тканевой фактор, ИЛ-6 и ИЛ-8 [15].

Повышение уровня АОЛПНП, которое было описано в общей популяции, в некоторых исследованиях рассматривается как предиктор инфаркта миокарда и прогрессирования атеросклероза. Роль АОЛПНП у больных СКВ остается менее выясненной. В единичных исследованиях была отмечена ассоциация уровня АОЛПНП с активностью болезни при СКВ по SLEDAI, развитием субклинического атеросклероза, увеличением ТКИМ [16–18].

В соответствии с имеющимися данными литературы, в нашем исследовании у пациентов с СКВ зафиксировано значительное увеличение уровня АОЛПНП. Уровень АОЛПНП у больных СКВ превышал значения в группе контроля.

Взаимодействие тромбоцитов с окЛПНП приводит к активации тромбоцитов, выделению хемокинов и цитокинов, способствующих ускорению процессов развития

атеросклероза. [19]. Проявлением активации агрегации тромбоцитов у больных СКВ в нашем исследовании явилось статистически значимое увеличение ПААДФ ($p < 0,01$) по сравнению с группой контроля. Его значение статистически значимо коррелировало с ТКИМ БСА и уровнем СРБ.

Повышение агрегации тромбоцитов происходило одновременно с увеличением уровня ТФ4, экскретируемого в процессе их активации. Так, содержание ТФ4 в плазме больных СКВ было выше, чем в группе контроля ($p < 0,01$). В свою очередь ТФ4 является важным медиатором атерогенеза, и повышение его концентрации связано с выраженностью атеросклеротического поражения. Он взаимодействует с ХС ЛПНП, ингибируя деградацию их рецептора и способствуя поглощению окЛПНП макрофагами [20]. Его концентрация коррелирует с повреждением сосудистой стенки и проявлениями атеросклероза [21]. Можно констатировать, что тромбоциты облегчая миграцию лейкоцитов играют решающую роль в формировании и прогрессировании атеросклероза, а также отрицательно влияют на стабильность атеросклеротической бляшки [22, 23]. В нашем исследовании концентрация ТФ4 у больных СКВ статистически значимо коррелировала с СОЭ.

Молекулы, полученные из нейтрофилов в процессе воспаления, в свою очередь способствуют активации тромбоцитов посредством нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET, neutrophil extracellular traps) через TLR4 тромбоцитов. TLR не могут непосредственно индуцировать активацию тромбоцитов, но они усиливают активацию, стимулируемую ядерным фактором κ B (NF- κ B, nuclear factor κ B), тромбоксаном, АДФ и аденозинтрифосфатом [20, 24]. Так, у пациентов с острым коронарным синдромом отмечено повышение уровня TLR1, 2, 4, 6 тромбоцитов [25]. Активированные TLR2 ускоряют развитие атеросклероза путем иницирования сигнальных каскадов, кульминацией которых являются выработка провоспалительных цитокинов и активация адаптивного иммунитета [26]. Инфицирование *S. pneumoniae* может индуцировать высвобождение провоспалительных цитокинов через TLR2 [27]. Ассоциация TLR2 и рецептора хемокинов CXCR4 необходима для ускорения развития атеросклероза, вызванного *S. pneumoniae*, путем индуцирования миграции сосудистых гладкомышечных клеток (vSMC, vascular smooth muscle cells). Через инфицирование моноцитов, полученных из альвеол, *S. pneumoniae* может переноситься из легких на стенку сосуда, а затем инфицировать vSMC и развиваться в них. Это вызывает фенотипические изменения, а также пролиферацию и миграцию vSMC [28], способствуя тем самым развитию атеросклероза [29]. В нашем исследовании концентрация TLR2 у пациентов с СКВ была повышена, хотя статистически значимых различий их содержания при СКВ и в контроле отмечено не было.

Одним из чувствительных и специфичных методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов является ультразвуковая каротидная сонография [30]. Данный метод позволяет судить о развитии субклинического атеросклероза у больных СКВ [31].

В нашем исследовании отмечено, что, несмотря на сопоставимый возраст женщин в группе СКВ и в кон-

троле, у пациенток с СКВ отмечалось статистически значимое увеличение ТКИМ, которое вместе с наличием атеросклеротических бляшек является признаком развития субклинического атеросклероза [32, 33]. Так, у больных СКВ ТКИМ ОСА и ТКИМ БСА превышали соответствующие показатели в группе контроля. ТКИМ БСА при СКВ статистически значимо коррелировала с возрастом пациентов, ПААДФ и уровнем ИЛ-6.

Таким образом, у больных СКВ выявлено статистически значимое увеличение ТКИМ сонной артерии по сравнению с контролем. Данные изменения ассоциировались с повышением уровня маркеров воспаления. Кроме того, у пациентов с СКВ отмечена значительная активация тромбоцитов. Несмотря на имеющиеся тенденции, участие TLR и *S. pneumoniae* в формировании атеросклеротического повреждения сосудистой стенки не нашло своего подтверждения. Данный механизм атерогенеза нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

Актуальность проблемы, связанной с факторами риска ССЗ у больных СКВ, не вызывает сомнения. Аутоиммунное воспаление является основным фактором в развитии атеросклероза у данной категории больных. Анализируя полученные результаты, можно отметить, что повышение уровня маркеров воспаления у больных СКВ сочеталось с характерным для субклинического атеросклероза увеличением ТКИМ и количества атеросклеротических бляшек. Полученные результаты согласуются с мнением авторов, расценивающих воспаление как один из компонентов патогенеза атеросклероза и рассматривающих СКВ как модель его раннего развития. Активация агрегации тромбоцитов и дислипидемия, отмеченные у больных СКВ в нашем исследовании, также соответствуют имеющейся концепции развития атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

Сообщения об участии инфекции и, в частности, *Chlamidia pneumoniae* в развитии субклинического атеросклероза обусловили определение АСР и TLR2 в обследованной группе больных. Однако повышения их концентрации у пациентов с СКВ в нашем исследовании не было отмечено. Таким образом роль инфекции подлежит дальнейшему изучению.

Подтверждением выраженности воспаления у пациентов с СКВ было, в частности, значительное увеличение концентрации ИЛ-6, являющееся важным маркером риска повышенной смертности от ССЗ, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве предиктора развития сердечно сосудистых осложнений у пациентов с СКВ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119-128. [Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA. Problems of early diagnosis of systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):119-128 (In Russ.)]. doi:10.47360/1995-4484-2021-119-128
2. Drosos GC, Konstantonis G, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Lipid management in systemic lupus erythematosus according to risk classifiers suggested by the European Society of Cardiology and disease-related risk factors reported by the EULAR recommendations. *RMD Open*. 2023;9(1):e002767. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002767
3. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768-779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733
4. Guzmán-Martínez G, Marañón C. Immune mechanisms associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A path to potential biomarkers. *Front Immunol*. 2022;(13):974826. doi: 10.3389/fimmu.2022.974826
5. Reiss AB, Jacob B, Ahmed S, Carsons SE, DeLeon J. Understanding accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Toward better treatment and prevention. *Inflammation*. 2021;44(5):1663-1682. doi: 10.1007/s10753-021-01455-6
6. Yazdany J, Pooley N, Langham J, Nicholson L, Langham S, Emberton N, et al. Systemic lupus erythematosus; stroke and myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2020;6(2):e001247. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001247
7. Gerasimova EV, Popkova TV, Gerasimova DA, Kirichenko TV. Macrophage dysfunction in autoimmune rheumatic diseases and atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4513. doi: 10.3390/ijms23094513
8. Насонова ВА. Системная красная волчанка. М.: Медицина; 1972. [Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow: Meditsina; 1972 (In Russ.)].
9. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2013;2(51):186-200. [Aseeva EA, Solovyev SK, Nasonov EL. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):186-200 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-648
10. Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, Kim ESH, Park MM, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):917-933. doi: 10.1016/j.echo.2020.04.021
11. Chen C, Li T, Zhu X, Yuan Y, Wang Y. Haemoglobin A1c variability is independently associated with carotid intima media thickness and plaque in type 2 diabetes: A retrospective, cross-sectional study. *Endocr J*. 2023;70(9):891-900. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0134
12. López P, Rodríguez-Carrio J, Martínez-Zapico A, Pérez-Álvarez ÁI, Suárez-Díaz S, Mozo L, et al. Low-density granulocytes and monocytes as biomarkers of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(7):1752-1764. doi: 10.1093/rheumatology/keaa016
13. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2021;128:1728-1746. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
14. Tanhapour M, Miri A, Vaisi-Raygani A. Synergism between apolipoprotein E4 allele and paraoxonase (PON1) 55-M allele is associated with risk of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2018;37:971-977. doi: 10.1007/s10067-017-3859-3
15. Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, Saini V, Sharma A, Saini RV, et al. Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:5245308. doi: 10.1155/2020/5245308
16. Ye Y, Wu T, Zhang T, Han J, Habazi D, Saxena R, et al. Elevated oxidized lipids, anti-lipid autoantibodies and oxidized lipid immune complexes in active SLE. *Clin Immunol*. 2019;205:43-48. doi: 10.1016/j.clim.2019.05.004
17. Wirestam L, Jönsson F, Enocsson H, Svensson C, Weiner M, Wetterö J, et al. Limited association between antibodies to oxidized low-density lipoprotein and vascular affection in patients with established systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8987. doi: 10.3390/ijms24108987
18. Blachut D, Przywara-Chowaniec B, Tomasik A, Kukulski T, Morawiec B. Update of potential biomarkers in risk prediction and monitoring of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus to prevent cardiovascular disease. *Biomedicines*. 2023;11(10):2814. doi: 10.3390/biomedicines11102814
19. Obermayer G, Afonyushkin T, Binder CJ. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):418-428. doi: 10.1111/jth.13925
20. Theofilis P, Sagris M, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory mediators of platelet activation: Focus on atherosclerosis and COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11170. doi: 10.3390/ijms22011170
21. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: Signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7
22. Gremmel T, Ay C, Riedl J, Kopp CW, Eichelberger B, Koppensteiner R, et al. Platelet-specific markers are associated with monocyte-platelet aggregate formation and thrombin generation potential in advanced atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2016;115(3):615-621. doi: 10.1160/TH15-07-0598
23. Badrnya S, Schrottmaier WC, Kral JB, Yaiw KC, Volf I, Schabbauser G, et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(3):571-580. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302919
24. Reshetnyak T, Nurbaeva K. The role of neutrophil extracellular traps (NETs) in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13581. doi: 10.3390/ijms241713581
25. Hally KE, La Flamme AC, Larsen PD, Harding SA. Platelet Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated platelet activation in acute myocardial infarction. *Thromb Res*. 2017;158:8-15. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.031
26. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: Signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7
27. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(14):2751-2769. doi: 10.1007/s00018-020-03453-7
28. Xue L, Liang YH, Gao YY, Wang XJ. Clinical study of *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with coronary heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):110. doi: 10.1186/s12872-019-1099-9
29. Miao G, Zhao X, Wang B, Zhang L, Wang G, Zheng N, et al. TLR2/CXCR4 coassociation facilitates *Chlamydia pneumoniae* infection-induced atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(6):H1420-H1435. doi: 10.1152/ajpheart.00011.2020
30. Бойцов СА, Кухарчук ВВ, Карпов ЮА, Сергиенко ИВ, Драпкина ОМ, Семенова АЕ, и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):82-86. [Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, Sergienko IV, Drapkina OM, Semenova AE, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular events. *Cardiovasc Ther Prev*. 2012;11(3):82-86 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2012-3-82-86

31. Peng J, Dönnès P, Ardoin SP, Schanberg LE, Lewandowski L. Atherosclerosis progression in the APPLE trial can be predicted in young people with juvenile-onset systemic lupus erythematosus using a novel lipid metabolomic signature. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(3):455-468. doi: 10.1002/art.42722
32. Попкова ТВ, Панафилина ТА, Новикова ДС, Александрова ЕН, Новиков АА, Новоселова ТЕ, и др. Значение маркеров воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(6):646-653. [Popkova TV, Panafidina TA, Novikova DS, Aleksandrova EN, Novikov AA, Novoselova TE, et al. Role of inflammation markers in development of atherosclerosis and its complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6): 646-653 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-646-53
33. Oliveira CB, Mariana JK. Cardiovascular disease risk and pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Semin Immunopathol.* 2022;44(3):309-324. doi: 10.1007/s00281-022-00922-y

Аршинов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0297-8163>

Левшин Н.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4846-4931>

Маслова И.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2781-814X>

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

Емануйлов В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5716-3423>