

Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Т.М. Решетняк, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА.

Часть II – маркеры повреждения эндотелия, воспаления и активации клеточного иммунитета

Контакты: Елена Николаевна Александрова irramnlab@rambler.ruContact: Elena Nikolayevna Aleksandrova irramnlab@rambler.ru

По современным представлениям, синтез антифосфолипидных антител (аФЛ) создает условия для гиперкоагуляции, а тромбообразование индуцируется дополнительными медиаторами, отражающими повреждение эндотелиальных клеток (ЭК), активацию комплемента, дисрегуляцию иммунного ответа и развитие воспаления [1, 2].

Маркеры дисфункции эндотелия

Важным фактором повреждения сосудистой стенки при антифосфолипидном синдроме (АФС) и системной красной волчанке (СКВ) является активация ЭК, индуцированная провоспалительными цитокинами (фактором некроза опухоли α – ФНО α , интерлейкином 1 – ИЛ 1, интерфероном γ – ИФН γ), а также β_2 -гликопротеин I (β_2 -ГП I)-зависимыми аФЛ, антиэндотелиальными клеточными антителами и антителами к ДНК (адНК), обладающими способностью перекрестно реагировать с ЭК. Это приводит к дисфункции эндотелия, проявляющейся гиперэкспрессией клеточных молекул адгезии (КМА), синтезом провоспалительных цитокинов (ИЛ 1 β , 6), простагландинов, оксида азота, что вызывает развитие воспалительного, тромботического и атеросклеротического поражения сосудов при АФС и СКВ [3]. Одними из наиболее информативных серологических маркеров активации/дисфункции сосудистого эндотелия при АФС являются растворимые (р)КМА и антиген фактора Виллебранда (ФВАг).

В опытах *in vitro* показано, что инкубация β_2 -ГП I с ЭК индуцирует экспрессию межклеточной молекулы адгезии 1 (ICAM 1), сосудистой клеточной молекулы адгезии 1 (VCAM 1) и Е-селектина на мембране ЭК [4]. По данным экспериментальных исследований, введение мышам поликлональных и моноклональных аФЛ, выделенных из сывороток больных АФС, приводит к образованию тромба и усилению адгезии лейкоцитов к механически поврежденной вене [5]. Тромбоз не развивался у мышей с дефицитом ICAM 1, Е-селектина и Р-селектина, а также при введении мышам специфических моноклональных антител к VCAM 1 [6, 7]. Полагают, что вызываемая аФЛ гиперэкспрессия КМА, в первую очередь, Р-селектина, Е-селектина, VCAM 1 и ICAM 1, на клетках эндотелия, моноцитов и тромбоцитах является одним из ведущих механизмов развития тромботической васкулопатии, составляющей основу сосудистой патологии при АФС.

КМА – мембранные молекулы, обеспечивающие контактные взаимодействия между мембранами клеток по типу комплементарной связи [1, 8]. По биохимическим свойствам КМА относятся к белкам, гликопротеинам или лектинам. Их функция заключается в регуляции межклеточных взаимодействий, приводящих к активации клеток.

В настоящее время описано более 30 КМА, подразделяющихся на 3 основных семейства: селектины, интегрины и суперсемейство иммуноглобулинов. Селектины – гликопротеины, экспрессирующиеся на лейкоцитах, тромбоцитах и ЭК. Они состоят из N-терминального лектиноподобного Ca^{2+} -зависимого домена, за которым идет последовательность пептидов, подобная эпидермальному фактору роста, и короткий повтор, напоминающий последовательность в белках, регулирующих активность комплемента. Р-селектин (гранулярный мембранный гликопротеин с молекулярной массой 140 кДа) хранится в α -гранулах тромбоцитов и секреторных гранулах (тельца Weibel-Palade) ЭК. Мобилизация и появление на мембране клеток Р-селектина индуцируются гистамином, тромбином и другими воспалительными и тромбогенными факторами. Р-селектин в кооперации с L-селектином обеспечивает адгезию лейкоцитов к ЭК на стадии перекачивания («rolling») лейкоцитов вдоль стенки сосудов, участвует в связывании тромбоцитов с моноцитами и нейтрофилами. Е-селектин (эндотелиальная лейкоцитарная молекула адгезии 1 – ELAM 1; трансмембранный гликопротеин 1-го типа с молекулярной массой 115 кДа) транзитивно экспрессируется на мембране ЭК после их активации ИЛ 1 β , ФНО α , ИФН γ , липополисахаридом, C1q-иммунными комплексами, тромбином, эндотоксином и при взаимодействии CD40–CD40-лиганд. Е-селектин принимает участие в начальном связывании лейкоцитов с ЭК в зоне воспаления. VCAM 1 и ICAM 1 относятся к суперсемейству иммуноглобулинов. VCAM 1 (CD106) – трансмембранный гликопротеин 1-го типа с молекулярной массой 100–110 кДа, характеризующийся наличием 7 иммуноглобулиновых доменов типа C2. Экспрессия VCAM 1 выявляется на ЭК и макрофагах. ICAM 1 (CD54) – одноцепочечный трансмембранный гликопротеин 1-го типа с молекулярной массой 90 кДа, содержащий 5 IgG-подобных внеклеточных доменов. Он экспрессируется на ЭК, нейтрофилах, моноцитах, лимфоцитах, эпителиальных клетках и фибробластах. Экспрессия VCAM 1 и ICAM 1 индуцируется ИЛ 1, ФНО α и ИФН γ . Поскольку их лигандами являются лейкоцитарные интегрины, VCAM 1 и ICAM 1 принимают участие в процессах взаимодействия ЭК и лейкоцитов. Растворимые изоформы КМА лишены трансмембранного и внутриклеточного доменов и состоят только из внеклеточного домена, который высвобождается с клеточных мембран за счет ферментного расщепления или синтезируется клетками путем альтернативного сплайсинга мРНК [9]. В опытах *in vitro* установлена определенная связь между синтезом рКМА и выраженностью их экспрессии на клеточных мембранах [10].

Повышение концентрации рКМА в сыворотке крови наблюдается при многих воспалительных, аутоиммунных, инфекционных, опухолевых заболеваниях, атеросклеротическом поражении сосудов, системных васкулитах [9, 11]. Нами обнаружено увеличение сывороточной концентрации рVCAM 1 при первичном АФС (ПАФС), вторичном АФС (ВАФС) и СКВ [1, 12]. Сходные результаты, свидетельствующие о гиперпродукции рVCAM 1 при ПАФС и ВАФС, получены Г. Kaplanski и соавт. [13], которые выявили значительное повышение уровня рVCAM 1 у больных АФС с тяжелыми рецидивирующими тромбозами, тромбоцитопенией и тромботическим поражением почек. При ВАФС и СКВ показана положительная корреляция уровня рVCAM 1 с SLEDAI и ECLAM, СОЭ и титрами АДНК [1, 12–14]. J.E. Joseph и соавт. [15] установили повышение сывороточной концентрации рР-селектина и числа активированных тромбоцитов при ПАФС и СКВ. В исследовании F.M. Williams и соавт. [16] и в нашей работе сывороточный уровень рР-селектина у больных ПАФС и ВАФС не отличался от данного показателя у доноров и был достоверно ниже, чем у больных СКВ [1, 12]. В работе I. Takeda и соавт. [17] четкой связи уровня рР-селектина с активностью СКВ не прослеживалось. Однако у обследованных нами больных СКВ с АФС концентрация рР-селектина положительно коррелировала с индексом SLEDAI, СОЭ и протеинурией. По нашим данным, повышение сывороточного уровня рЕ-селектина было наиболее выраженным у больных ПАФС с венозными тромбозами и акушерской патологией в анамнезе; при ВАФС концентрация рЕ-селектина не отличалась от нормы, а ее повышение, как правило, ассоциировалось с увеличением SLEDAI [1, 12]. В работе Г. Kaplanski и соавт. [13] статистически значимых различий по уровню рЕ-селектина в сыворотках больных ПАФС, СКВ с АФС и доноров не выявлено.

ФВАг — мультимерный гликопротеин с молекулярной массой 229 кДа, который присутствует в мегакариоцитах, α -гранулах тромбоцитов и тельцах Weibel-Palade ЭК [11]. В плазме здоровых людей ФВАг обнаруживается в концентрации <2 МЕ/мл (10 мкг/мл). ФВ высвобождается из ЭК *in vitro* под действием различных стимулов (механическая травма, форболовый эфир, тромбин, эндотоксин, гистамин, ИЛ 1, ИФН γ , мембраноатакующий комплекс комплемента, окислительный стресс и др.) [18]. Кроме того, способностью индуцировать продукцию ФВАг в культуре ЭК обладает IgG-фракция, выделенная из сывороток больных АФС, и IgG-фракция, содержащая АДНК [19]. Повышение уровня ФВАг в сыворотке крови наблюдается при системных некротизирующих васкулитах (гранулематозе Вегенера, узелковом полиартериите), гигантоклеточном артериите, артериите Такаясу, облитерирующем тромбангиите, болезни Бехчета, СКВ, ревматоидном артрите (РА), болезни Шегрена, дерматомиозите, системной склеродермии (ССД), сахарном диабете, атеросклерозе и инфекциях [11]. У больных СКВ увеличение концентрации ФВАг отражает в основном воспалительную активность заболевания. Наряду с этим повышение уровня ФВАг может являться фактором риска развития тромбозов и атеросклеротического поражения сосудов в рамках СКВ и АФС [1, 11]. Нами обнаружено повышение сывороточного уровня ФВАг при ПАФС, ВАФС и СКВ по сравнению с донорами [20]. При ВАФС у больных с венозными тромбозами наблюдалось достоверное увеличение концентрации ФВАг (Ме; интерквартильный размах 25–75%) по сравнению с

данным показателем у больных с сочетанными тромбозами ($n=15$; 4,10; 2,70–5,20 МЕ/мл и $n=4$; 1,60; 1,05–2,35 МЕ/мл соответственно, $p<0,05$). При ПАФС уровень ФВАг в сыворотках больных с поражением клапанов сердца ($n=5$; 3,6; 2,3–3,6 МЕ/мл) в 2 раза превышал соответствующий показатель у больных без признаков поражения клапанов сердца ($n=13$; 1,8; 1,3–2,4 МЕ/мл, $p<0,03$). Таким образом, увеличение концентрации ФВАг при АФС ассоциировалось с поражением клапанов сердца и наличием венозных тромбозов. При СКВ с АФС уровни растворимых клеточных молекул адгезии и ФВАг положительно коррелировали с индексами активности SLEDAI и ECLAM.

С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) — классический острофазовый белок плазмы крови, концентрация которого быстро возрастает в 100 раз и более на фоне воспаления, инфекции и тканевого повреждения [21, 22]. Синтез СРБ в гепатоцитах индуцируется провоспалительными цитокинами — ИЛ 6, 1, ФНО α . По современным представлениям, СРБ играет важную роль в регуляции аутоиммунных реакций и воспаления [23]. Связывание СРБ с различными лигандами (фосфолипидами — ФЛ, нативными и модифицированными липопротеидами, поврежденными клеточными мембранами, хроматином, компонентами UIРНП, апоптотическими клетками, микробными антигенами и др.) инициирует взаимодействие с C1q и активацию системы комплемента по классическому пути. СРБ обладает способностью реагировать с Fc γ -рецепторами лейкоцитов и усиливать фагоцитоз определенных антигенов и микроорганизмов, а также принимает участие в клиренсе апоптотических клеток и ядерных антигенов из циркуляторного русла, что может лежать в основе его протективного эффекта при аутоиммунных заболеваниях [21–24].

СРБ является наиболее чувствительным лабораторным маркером активности патологического процесса при РА, васкулитах и других хронических воспалительных заболеваниях [24]. При СКВ уровень СРБ, как правило, незначительно повышен или находится в пределах нормы независимо от активности болезни, однако может возрастать на фоне интеркуррентной инфекции [21]. По современным представлениям, небольшое увеличение базальной концентрации СРБ, определяемого с помощью высокочувствительных методов (вчСРБ), отражает хроническое, субклинически текущее воспаление сосудистой стенки и рассматривается в качестве маркера и независимого перспективного фактора риска кардиоваскулярных осложнений у здоровых лиц и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [25, 26]. Механизмы протромботического и проатерогенного действия СРБ включают увеличение экспрессии КМА, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (МХБ 1), эндотелина 1, матриксных металлопротеиназ 1, 9, ИЛ 8 и ингибитора активатора плазминогена 1 ЭК; снижение продукции eNOS, простациклина, активатора тканевого плазминогена в ЭК; повышение синтеза ИЛ 1 β , 6, ФНО α и тканевого фактора моноцитами; усиление хемотаксиса моноцитов в зоне атеросклеротической бляшки; стимуляция захвата липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) макрофагами; активацию рецепторов ангиотензина 1 в гладкомышечных клетках (ГМК) и др. [27]. Полагают, что по спектру лиганд-связывающей активности и механизмам поражения сосудистой стенки СРБ сходен с аФЛ, поэтому изучение клинического и патогенетического значения СРБ при ПАФС и АФС, ассоциированном с СКВ, представляет

особый интерес [24]. При СКВ обнаружена прямая корреляция сыровоточного уровня вЧСРБ с кардиоваскулярными факторами риска, утолщением комплекса интима—медиа (КИМ), наличием атеросклеротических бляшек, скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), концентрацией С3-компонента комплемента и ИЛ 6 [28, 29]. Установлено повышение базального уровня вЧСРБ при ПАФС, сопоставимое с таковым при ВАФС и СКВ [30]. Показано, что у больных АФС увеличение концентрации СРБ ассоциируется с высоким риском кардиоваскулярных осложнений, наличием артериальных тромбозов и гиперпродукцией IgG анти-тел к кардиолипину (аКЛ) [30, 31]. Изучение полиморфизма гена СРБ у больных СКВ показало, что увеличение базальной концентрации вЧСРБ и высокий риск артериальных сосудистых осложнений тесно связаны с носительством аллеля GT20 [32]. Возможно, мутации гена СРБ, повышающие его базальный уровень в сыровотке крови, являются важным фактором тромбообразования при АФС. С другой стороны, гипотеза о потенциальной роли инфекции в этиопатогенезе АФС позволяет предположить, что гиперпродукция вЧСРБ отражает нарушения иммунного ответа и развитие воспаления, индуцированные молекулярной микрией микробных агентов и β_2 -ГП I [33].

Маркеры активации клеточного иммунитета

В последние годы интенсивно изучаются клеточные иммунные механизмы АФС [34, 35]. Наиболее информативными серологическими маркерами, отражающими активацию клеточного иммунного ответа при системных ревматических заболеваниях, являются цитокины, ко-стимуляторные молекулы и неоптерин.

Важным фактором иммунопатогенеза АФС является дисрегуляция нормального цитокинового баланса. Цитокины — семейство белковых и гликопротеидных молекул, выполняющих функцию медиаторов межклеточных взаимодействий и принимающих участие в пролиферации, дифференцировке клеток, репарации и ремоделировании тканей, а также в регуляции иммунного ответа и воспаления [36]. По данным литературы, развитие АФС ассоциируется с Th1-типом иммунного ответа, характеризующегося β_2 -ГП I-зависимой продукцией ИФН γ и ИЛ 2 аутореактивными CD4+ Т-лимфоцитами, в то время как при СКВ преобладает Th2-тип иммунного ответа [35]. Недавно было показано, что $\alpha\beta_2$ -ГП I, выделенные из сыровоток больных ПАФС, индуцируют экспрессию генов, кодирующих хемокины (MIP 3, CCL20, CXCL3, CX3CL1, CXCL5, CXCL2, CXCL1), провоспалительные цитокины (ИЛ 6, 1 β , ФНО α , ИЛ 8, рецепторы ИЛ 18) и факторы роста (колониестимулирующие факторы гранулоцитов/макрофагов, фактор роста фибробластов) в культуре ЭК человека [37]. Хемокины, продуцируемые в ответ на стимуляцию $\alpha\beta_2$ -ГП I, вызывают рекрутирование, хемотаксис и пролиферацию мононуклеарных клеток и гранулоцитов с усилением адгезии моноцитов к сосудистому эндотелию [4] и накоплением макрофагов и нейтрофилов в ткани плаценты [38], что способствует развитию тромботических осложнений и акушерской патологии у больных АФС. Провоспалительные Th1-цитокины, в первую очередь ФНО α , ИЛ 1 β , ИФН γ и ИЛ 18, синтез которых опосредуется $\alpha\beta_2$ -ГП I, активируют ЭК и макрофаги, индуцируя экспрессию молекул адгезии (VCAM 1, ICAM 1, Р-селектин, Е-селектин), антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) и ко-стимуляторных молекул, а также регулируют продукцию оксида азота ЭК [37, 39]. Зависимое от $\alpha\beta_2$ -ГП I усиление синтеза проангиогенных цитокинов, в

том числе ИЛ 8 и фактора роста фибробластов, может лежать в основе пролиферации ЭК и гиперплазии интимы сосудов кожи и почек, характерных для тромботической васкулопатии при ПАФС [40].

ИЛ 6 представляет собой мономер с молекулярной массой 19–34 кДа, продуцируемый Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, ЭК, фибробластами, кератиноцитами, гепатоцитами, мезангиальными клетками, клетками трофобласта и другими клетками. Индукторами выработки ИЛ 6 могут быть бактериальные продукты, ИЛ 1, ФНО α , ИФН γ , колониестимулирующие факторы. ИЛ 6 — мультифункциональный Th2-цитокин, участвующий в дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие антитела, а также в регуляции острофазового ответа [41]. Увеличение концентрации ИЛ 6 в сыровотке крови наблюдается при РА, СКВ, ювенильном артрите, височном артериите, болезни Крона и других системных воспалительных «ИЛ 6-зависимых» заболеваниях человека, в том числе у больных с атеросклерозом [42–45]. Повышение базального уровня ИЛ 6 ассоциируется с возрастанием риска сосудистых осложнений и преждевременной смерти в общей популяции, причем влияние ИЛ 6 на неблагоприятный прогноз не зависит от концентрации СРБ [46]. Полагают, что ИЛ 6 играет важную патогенетическую роль при СКВ. В исследованиях *in vitro* продемонстрирована способность ИЛ 6 стимулировать продукцию аДНК и иммуноглобулинов В-клетками [47], а также увеличение спонтанной выработки ИЛ 6 в культуре клеток больных активной СКВ по сравнению с клетками больных в неактивную фазу заболевания и здоровыми донорами [48]. Кроме того, аДНК стимулируют высвобождение ИЛ 6 в культуре ЭК [49]. По данным ряда авторов, гиперпродукция ИЛ 6 при СКВ селективно коррелирует с индексами активности (SLEDAI, ECLAM, SLAM), СОЭ и уровнем СРБ [42, 44, 50]. Наряду с этим в работе Y. Asanuma и соавт. [42] отмечена достоверная связь между повышением уровня ИЛ 6, кальцификацией сонных артерий и уменьшением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) у больных СКВ, что свидетельствует о потенциальном участии ИЛ 6 в развитии атеросклеротических нарушений при данном заболевании. R.R. Forastiero и соавт. [51] выявили достоверное увеличение сыровоточной концентрации ИЛ 6 при ПАФС. По нашим данным, уровень ИЛ 6 у больных ПАФС был в пределах нормы, а у больных СКВ с АФС — выше, чем у здоровых доноров [50]. При этом гиперпродукция ИЛ 6 коррелировала с увеличением титров IgG анти-тел к протромбину (аПТ) и снижением количества тромбоцитов в крови, что свидетельствует о возможном участии ИЛ 6 в патогенезе тромбоцитопении и других гематологических нарушений, характерных для АФС.

ФНО α — гомотример с молекулярной массой 17 кДа, биологически активная форма которого состоит из 157 аминокислот. Клетками-продуцентами ФНО α служат активированные макрофаги и моноциты, нейтрофилы, НК-клетки, фибробласты, ЭК, клетки почечного эпителия и мезангия, миелоидные клетки, клетки нейроглии, реже — активированные Т-клетки [36]. ФНО α проявляет множественные провоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, имеющие фундаментальное значение в развитии аутоиммунных, тромботических и атеросклеротических нарушений при ревматических заболеваниях. ФНО α усиливает синтез белков острой фазы гепатоцитами; активирует моноциты; стимулирует фагоцитоз и продукцию свободных

радикалов; индуцирует экспрессию цитокинов (ИЛ 1, 6, ИФН γ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, трансформирующего фактора роста β) и клеточных молекул адгезии; вызывает неоангиогенез; увеличивает выработку коллагена II типа [52]. Системные токсические эффекты ФНО α включают гипертермию, усиление катаболизма, гиперкоагуляцию, а также гипотонию вследствие стимуляции выработки эндотелина и окиси азота [53]. ФНО α может способствовать развитию инсулинорезистентности, дислипотеинемии, резорбции костной ткани и других метаболических нарушений [54–56]. Установлено выраженное повышение уровня ФНО α в крови больных РА, псориазом, болезнью Крона, рассеянным склерозом [43, 57]. Активно изучается клиническое и патогенетическое значение ФНО α при СКВ и ССД [57]. По данным литературы, увеличение сывороточной концентрации ФНО α у больных СКВ коррелирует с активностью патологического процесса и поражением почек [55, 57]. E. Svenungsson и соавт. [55] обнаружили при СКВ тесную взаимосвязь между гиперпродукцией ФНО α , дислипотеинемией и наличием в анамнезе сердечно-сосудистых осложнений. В исследованиях с использованием мышиной экспериментальной модели АФС продемонстрирована важная роль ФНО α в патогенезе индуцированных аФЛ потеря плода и возможность коррекции данной патологии биологическими агентами, блокирующими активность ФНО α [2]. M.L. Bertolaccini и соавт. [58] показали, что развитие артериального тромбоза и акушерской патологии у больных АФС ассоциируется с носительством TNFA-308*А генотипа (ОР 3,7 и 3,95 соответственно). Получены результаты, свидетельствующие о значительном повышении уровня ФНО α в сыворотках больных ПАФС [50, 51] и ВАФС [50, 59]. По нашим данным, увеличение концентрации ФНО α при ПАФС ассоциировалось с поражением клапанов сердца и ЦНС, а при ВАФС — с повышением SLEDAI, ECLAM, СОЭ и титров аДНК [50].

ФНО α проявляет свою биологическую активность после связывания с растворимой (р) и мембранной формами специфических рецепторов двух типов: с молекулярной массой 55–60 кДа (тип I, CD120a, рФНО-PI) и 75–80 кДа (тип II, CD120b, рФНО-PII) [52]. Рецепторы к ФНО α экспрессируются различными типами клеток (нейтрофилами, Т-лимфоцитами, моноцитами, ЭК, фибробластами), активация которых в ответ на воздействие ФНО α и ряда других цитокинов (ИЛ 1, 2, 6) индуцирует высвобождение ФНО-Р с клеточных мембран за счет ферментативного расщепления с последующим увеличением концентрации рФНО-Р в циркуляторном русле. Повышение сывороточного уровня рФНО-Р продемонстрировано при СКВ, ССД, смешанном заболевании соединительной ткани, дерматомиозите, РА [57], а также у больных с периодическим воспалительным синдромом TRAPS, который вызван мутацией внеклеточного домена ФНО-PI [43]. У больных СКВ обнаружена корреляция между уровнями ФНО α и рФНО-PI в сыворотке крови, при этом увеличение содержания рФНО-Р ассоциируется с клинико-лабораторными показателями активности заболевания (SLEDAI, ECLAM, СОЭ, СРБ, аДНК) и поражением почек [60]. Имеются данные, что повышение уровня рФНО-Р обоих типов и активация системы ФНО α /рФНО-Р тесно связаны с развитием атеросклеротических нарушений при СКВ [55, 61]. Выявлено увеличение сывороточной концентрации рФНО-PI при ПАФС и ВАФС, которое было наиболее выраженным у больных

ВАФС с тромбоцитопенией, протеинурией, увеличением SLEDAI, ECLAM, СОЭ и титров аДНК [50].

ИЛ 10 — гомодимер с молекулярной массой 18 кДа, синтезируемый Th2-лимфоцитами, макрофагами и В-лимфоцитами, инфицированными вирусом Эпштейна—Барр. Он подавляет продукцию цитокинов (ИЛ 1, 6, 8, ФНО α , гранулоцитарного и макрофагального колониестимулирующих факторов), экспрессию на клеточной мембране белков класса II ГКГ и антигенпредставляющую способность моноцитов/макрофагов; выработку цитокинов (ИЛ 2 и ИФН γ) Th1-лимфоцитами; пролиферацию Т-лимфоцитов [62]. В то же время ИЛ 10 индуцирует активацию В-клеток и синтез ими иммуноглобулинов [63]. Предполагается, что ИЛ 10 играет ведущую роль в регуляции механизмов, определяющих доминирование Th1 (клеточных) и Th2 (гуморальных) иммунных реакций. Гиперэкспрессия ИЛ 10 может иметь важное патогенетическое значение при СКВ, поскольку является мощным фактором поликлональной В-клеточной активации, характерной для этого заболевания [64]. Введение моноклональных антител к ИЛ-10 приводило к снижению выработки аДНК и уменьшению выраженности заболевания у мышей NZB/W F1 [65]. Наряду с этим при СКВ обнаружено усиление спонтанной продукции ИЛ 10 В-клетками и моноцитами периферической крови, а также повышение сывороточного уровня данного цитокина, коррелировавшее с увеличением SLEDAI, титров аДНК и другими клинико-лабораторными параметрами активности патологического процесса [66, 67]. В последние годы ИЛ 10 рассматривается как наиболее значимый антиатерогенный цитокин, что связано с его способностью подавлять активацию иммунного ответа Th1-типа, лежащего в основе развития атеросклероза [68]. Однако роль ИЛ 10 в патогенезе кардиоваскулярных нарушений при аутоиммунных ревматических заболеваниях изучена недостаточно. При СКВ повышенный уровень ИЛ 10, по-видимому, не является протективным фактором в отношении атерогенеза, так как уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений наиболее часто имеет место у больных с низкой продукцией данного цитокина, обусловленной полиморфизмом гена ИЛ 10 [69, 70]. По нашим данным, сывороточный уровень ИЛ 10 у больных ВАФС и СКВ был выше данного показателя у доноров, а при ПАФС не отличался от нормы [50]. Важно отметить, что у больных АФС увеличение концентрации ИЛ 10 коррелировало с уменьшением количества случаев тромбозов в анамнезе, а у больных ВАФС — со снижением индекса повреждения SLICC в баллах. Данные результаты позволяют предположить, что ИЛ 10, ингибируя клеточные иммунные реакции Th1-типа, является протективным фактором в отношении развития тромботических осложнений и тяжелых органических повреждений при АФС [70]. С другой стороны, при АФС с СКВ гиперпродукция ИЛ 10 может стимулировать гуморальный иммунный ответ Th2-типа в виде активации В-лимфоцитов и усиления синтеза аДНК, индуцируя тем самым повышение иммуновоспалительной активности заболевания [67]. Об этом, в частности, свидетельствуют наши данные о положительной корреляции сывороточного уровня ИЛ 10 с индексами SLEDAI и ECLAM, титрами аДНК и суточной протеинурией у больных СКВ с АФС.

ИЛ 18 (ИФН γ -индуцирующий фактор) — мономер с молекулярной массой 18 кДа, состоящий из 157 аминокислотных остатков. ИЛ 18 является одним из 4 представителей семейства ИЛ 1, объединенных структурой β -цепи [71].

Он продуцируется активированными моноцитами и тканевыми макрофагами (купферовскими клетками печени), кератиноцитами, остеобластами, эпителием тонкого кишечника. ИЛ 18 индуцирует иммунный ответ по Th1-типу, стимулируя пролиферацию Th1-лимфоцитов, синтез ИФН γ , ИЛ 2, ФНО α и гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора [72]. Кроме того, он повышает цитотоксичность НК-клеток через усиление экспрессии Fas лиганда [73]. Индукторами экспрессии ИЛ 18 макрофагами являются ИЛ 1 β , ФНО α и ИЛ 6. ИЛ 18 рассматривается как провоспалительный атерогенный цитокин, принимающий важное участие в формировании и дестабилизации атеросклеротической бляшки [74]. Показано, что увеличение базального уровня ИЛ 18 является предиктором фатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных с ишемической болезнью сердца [75], а также независимым фактором риска кардиоваскулярных катастроф у здоровых мужчин [76]. Наряду с этим повышенная концентрация ИЛ 18 определяется у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа [77], метаболическим синдромом [78], гипергомоцистеинемией [77, 79] и ожирением [80]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано увеличение сывороточной концентрации ИЛ 18 при СКВ, наиболее выраженное у больных с высокой активностью патологического процесса и волчаночным нефритом [81, 82]. По нашим данным, уровень ИЛ 18 у больных ПАФС и ВАФС был достоверно выше, чем у доноров [50]. При ПАФС повышение уровня ИЛ 18 ассоциировалось с хроническими язвами ног; при ВАФС — с увеличением SLEDAI, ECLAM и титров адННК. У больных АФС обнаружена положительная корреляция значений ИЛ 18 с концентрацией триглицеридов и отрицательная — с уровнем ХС ЛПВП в крови, что указывает на возможное участие ИЛ 18 в развитии атеросклеротических нарушений при АФС.

По современным представлениям, ключевым звеном патогенеза аутоиммунных реакций, хронического воспаления, тромбоза и атеросклероза при системных ревматических заболеваниях, включая СКВ и АФС, является активация взаимодействия CD40/CD40-лиганд [83–88]. CD40-лиганд — гомотримерный трансмембранный гликопротеин II типа, относящийся к суперсемейству ФНО α . CD40-лиганд является ко-стимуляторной молекулой, экспрессирующейся на активированных CD4⁺ Т-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках, ЭК, ГМК, тромбоцитах и других клетках [89]. CD40-лиганд может экспрессироваться в клеточно-ассоциированной и биологически активной растворимой форме (pCD40-лиганд). Полагают, что более 95% pCD40-лиганда, циркулирующего в крови, высвобождается из активированных тромбоцитов [83]. CD40-рецептор представляет собой трансмембранный гликопротеин I типа, имеющий структурную гомологию с ФНО-рецепторами. CD40 — важный активационный рецептор, конститутивно экспрессирующийся на В-лимфоцитах, макрофагах, дендритных клетках, ЭК, ГМК, фибробластах и кератиноцитах [89, 90]. Связывание CD40-лиганда активированных CD4⁺ Т-лимфоцитов с CD40-рецептором В-лимфоцитов индуцирует Т-зависимую пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, образование В-клеток памяти, подавление апоптоза В-клеток, изотипическое переключение синтеза иммуноглобулинов В-лимфоцитами и усиление экспрессии ко-стимуляторных молекул B7-1 на поверхности В-клеток [87, 90]. Взаимодействие между CD40-лигандом активированных Т-лимфоцитов и CD40-рецептором

на дендритных клетках и макрофагах инициирует продукцию Th1-цитокинов и эффекторную функцию CD8⁺ Т-лимфоцитов [89]. Связывание CD40-лиганда с CD40-рецептором макрофагов, ЭК и ГМК сосудов стимулирует синтез КМА, провоспалительных цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ и тканевого фактора [91]. Активация системы CD40/CD40-лиганд сопровождается гиперэкспрессией pCD40-лиганда, оказывающего выраженное провоспалительное, протромботическое и проатерогенное действие [83, 85, 87]. Протромботическое действие pCD40-лиганда опосредуется пептидной последовательностью KGD (лизин—аргинин—глутаминовая кислота), отвечающей за его связывание с ГП IIb/IIIa на мембране активированных тромбоцитов, что приводит к усилению агрегации тромбоцитов и стабилизации тромба [92]. Провоспалительная активность pCD40-лиганда связана с доменом, гомологичным ФНО, и проявляется при взаимодействии с CD40-рецептором на лимфоцитах, макрофагах, ЭК и ГМК [83]. Повышение сывороточной концентрации pCD40-лиганда наблюдается при аутоиммунных заболеваниях, системных васкулитах, вирусных инфекциях, злокачественных новообразованиях, отторжении трансплантата, сахарном диабете и атеросклеротическом поражении сосудов [93]. Увеличение концентрации pCD40-лиганда у больных СКВ, РА, ССД и другими ревматическими заболеваниями связывают с высокой иммуновоспалительной активностью процесса и развитием сосудистой патологии [84, 86, 94–97]. Увеличение концентрации pCD40-лиганда в сыворотках больных СКВ ассоциируется с гиперпродукцией аФЛ [87], кальцификацией коронарных артерий [96], а также с утолщением КИМ, наличием атеросклеротических бляшек, повышением уровня ХС ЛПНП и суммарного коронарного риска [98]. По нашим данным, сывороточный уровень pCD40-лиганда (Ме; интерквартильный размах 25–75%) у больных ВАФС (n=33; 5,40; 3,30–11,60 нг/мл) и СКВ (n=159; 7,55; 4,67–12,30 нг/мл) превышал данный показатель у доноров (n=36; 4,00; 0,80–5,85 нг/мл; p<0,01), а при ПАФС (n=20; 0,99; 0,53–4,38 нг/мл) достоверно не отличался от нормы (p>0,05) [99]. При ВАФС у больных с венозными тромбозами (n=19; 7,25; 4,10–12,05 нг/мл) наблюдался более высокий уровень pCD40-лиганда по сравнению с таковым у больных с артериальными тромбозами (n=5; 3,45; 3,30–4,25 нг/мл; p<0,05). При ПАФС и ВАФС обнаружена прямая корреляционная связь между увеличением концентрации pCD40-лиганда и количеством случаев тромбозов в анамнезе (n=20; r=0,5; p<0,05 и n=33; r=0,4; p<0,05 соответственно). При ВАФС повышение уровня pCD40-лиганда коррелировало со снижением ECLAM и титров адННК. Полученные результаты совпадают с данными литературы о гиперэкспрессии pCD40-лиганда при ВАФС и СКВ [84, 86, 97], однако, в отличие от других исследователей, мы, а также М. Bijl и соавт. [100] не обнаружили связи между увеличением концентрации pCD40-лиганда и повышением активности СКВ. В работе D. Ferro и соавт. [84] усиление синтеза pCD40-лиганда у больных СКВ сопровождалось гиперпродукцией аФЛ и наличием тромбозов в анамнезе. По нашим данным, повышение уровня pCD40-лиганда при АФС отрицательно коррелирует с концентрацией аКЛ, но ассоциируется с увеличением количества случаев тромботических осложнений и наличием венозных тромбозов в анамнезе, что подтверждает важную роль pCD40-лиганда в развитии тромботической васкулопатии при АФС.

Одним из наиболее чувствительных и информативных серологических маркеров активации Th1-типа иммунного ответа при заболеваниях человека является неоптерин [101, 102]. Неоптерин (D-эритро-1',2',3',-тригидроксипропилптерин) представляет собой низкомолекулярное вещество, которое образуется в активированных моноцитах и макрофагах из гуанозинтрифосфата. Основным индуктором его синтеза является ИФН γ , при этом другие представители цитокинов Th1-типа (ФНО α и ИЛ 2) резко усиливают стимулированную ИФН γ выработку неоптерина. Цитокины Th2-типа (ИЛ 4 и 10), а также глюкокортикоиды, наоборот, подавляют его продукцию активированными макрофагами. Кроме того, неоптерин может вырабатываться ЭК, стимулированными ФНО α [11]. Это дает основание рассматривать неоптерин в качестве интегрального показателя цитокинзависимой (ИФН γ и ФНО α) активации моноцитов/макрофагов и ЭК. Гиперпродукция неоптерина характерна для многих аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, включая РА, СКВ, гранулематоз Вегенера, полимиозит/дерматомиозит, острую ревматическую лихорадку, дилатационную кардиомиопатию [101–103]. При этом повышение сыровоточного уровня неоптерина, как правило, коррелирует с активностью заболевания. Увеличение концентрации неоптерина в сыворотке обнаружено при атеросклеротическом поражении сонных,

коронарных и периферических артерий [1, 104]. Уровень неоптерина у этих больных коррелирует с распространенностью атеросклероза, степенью стенозирования коронарных артерий, концентрацией в/сРБ, фибриногена, ИЛ 6 и гомоцистеина. Согласно нашим результатам, уровень неоптерина в сыворотках больных ПАФС и ВАФС был выше, чем у доноров, и не отличался от такового у больных СКВ [50]. Гиперпродукция неоптерина при АФС ассоциировалась с поражением клапанов сердца, а также коррелировала с увеличением концентрации ИЛ 6, ФНО α , ИЛ 10 и 18. При СКВ с АФС отмечена положительная корреляция уровня неоптерина с SLEDAI, ECLAM и титрами аДНК.

Заключение

Комплексное изучение антифосфолипидных антител, маркеров дисфункции эндотелия, активации клеточного иммунитета и острофазового ответа свидетельствует о существовании тесной патогенетической взаимосвязи между аутоиммунными реакциями, повреждением эндотелиальных клеток, нарушением Т-клеточной иммунорегуляции и хроническим субклиническим воспалением сосудистой стенки при АФС, что имеет важное значение для углубления представлений о роли иммунопатологических процессов в тромбообразовании, оценки факторов риска кардиоваскулярных осложнений, прогнозирования исходов, разработки новых методов диагностики и лечения АФС.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004; 440 с.
- Shoenfeld Y., Meroni P.L., Cervera R. Antiphospholipid syndrome dilemmas still be to solved: 2008 status. *Ann Rheum Dis* 2008;67:438–42.
- Raschi E., Testoni C., Borghi M.O. et al. Endothelium activation in the anti-phospholipid syndrome. *Biomed Pharmacother* 2003;57:282–6.
- Del Papa N., Guidali L., Sala A. et al. Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies: human polyclonal and monoclonal anti-beta2-glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent beta2-glycoprotein I and induce endothelial activation. *Arthr Rheum* 1997;40:551–61.
- Pierangeli S.S., Liu X., Espinola R. et al. Functional analyses of patient-derived IgG monoclonal anticardiolipin antibodies using in vivo thrombosis and in vivo microcirculation models. *Thromb Haemost* 2000;84:388–95.
- Espinola R.G., Liu X., Colden-Stanfield M. et al. E-selectin mediated pathogenic effects of antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2002;1:843–8.
- Pierangeli S.S., Espinola R.G., Liu X., Harris E.N. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circ Res* 2001;88:245–50.
- Taylor A.N., Granger D.G. Role of adhesion molecules in vascular regulation and damage. *Curr Hypertens Reports* 2000;2:78–83.
- Guering A.J.H. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993;14:506–12.
- Pigott R., Dillon L.P., Hemingway I.H., Gearing A.J.H. Soluble forms of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187:584–9.
- Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999;616 с.
- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М. и др. Растворимые молекулы адгезии при антифосфолипидном синдроме, связанном с системной красной волчанкой, и первичном антифосфолипидном синдроме. *Тер арх* 2002;5:23–7.
- Kaplanski G., Cacoub P., Farnier C. et al. Increased soluble vascular cell adhesion molecule 1 concentrations in patients with primary or systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: correlations with the severity of thrombosis. *Arthr Rheum* 2000;43:55–64.
- Sprong P.E., Bootsma H., Huitema M.G. et al. Levels of soluble VCAM-1, soluble ICAM-1, and soluble E-selectin during disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a long term prospective study. *Clin Exp Immunol* 1994;97:439–44.
- Joseph J.E., Donohoe S., Harrison P. et al. Platelet activation and turnover in the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998;7:333–40.
- Williams F.M., Parmar K., Hughes G.R., Hunt B.J. Systemic endothelial cell markers in primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2000;84:742–6.
- Takeda I., Kaise S., Nishimaki T., Kasukawa R. Soluble P-selectin in the plasma of patients with connective tissue diseases. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1994;105:128–34.
- Mannucci P.M. von Willebrand factor: a marker of endothelial damage? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1359–62.
- Lai K.N., Leung J.C., Lai K.B. et al. Upregulation of adhesion molecule expression on endothelial cells by anti-DNA autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;81:229–38.
- Новиков А.А., Александрова Е.Н., Попкова Т.В. и др. Антиген фактора Виллебранда при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. *Науч-практич ревматол* 2004;4:35–8.
- Pepys M.B., Lanham J.G., De Beer F.C. C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982;8:91–103.
- Pepys M.B., Baltz M.L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141–212.
- Du Clos T.W. C-reactive protein as a regulator of autoimmunity and inflammation. *Arthr Rheum* 2003;48:1475–7.
- Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805–12.
- Насонов Е.Л., Панюгова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология* 2002;7:53–62.

26. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
27. Venugopal S.K., Devaraj S., Jialal I. Effect of C-reactive protein on vascular cells: evidence for a proinflammatory, proatherogenic role. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:33–7.
28. Ильина А.Е., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке у мужчин: связь с концентрацией С-реактивного белка. *Тер арх* 2005;6:61–5.
29. Barnes E.V., Narain S., Naranjo A. et al. High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. *Lupus* 2005;14:576–82.
30. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М. и др. Клинико-иммунологическая оценка высокочувствительного метода определения С-реактивного белка при антифосфолипидном синдроме. *Науч-практич ревматол* 2007;1:9–15.
31. 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;8:24–7.
32. Szalai A.J., Alarcon G.S., Calvo-Alen J. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US Cohort (LUMINA). XXX: association between C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms and vascular events. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:864–8.
33. Shoenfeld Y., Blank M., Cervera R. et al. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:2–6.
34. Visvanathan S., McNeil H.P. Cellular immunity to 2-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *J Immunol* 1999;162:6919–25.
35. Karakantza M., Theodorou G.L., Meimaris N. et al. Type 1 and type 2 cytokine-producing CD4+ and CD8+ T cells in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Hematol* 2004;83:704–11.
36. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии. *Иммунология* 1997;5:7–14.
37. Hamid C., Norgate K., D'Cruz D.P. Anti-β2GPI-antibody-induced endothelial cell gene expression profiling reveals induction of novel pro-inflammatory genes potentially involved in primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1000–7.
38. Girardi G., Berman J., Redecha P. et al. Complement C5a receptors and neutrophil mediated fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2003;112:1644–54.
39. Raines E.W., Ferri N. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. *Lipid Res* 2005;46:1081–92.
40. Frampton G., Hicks J., Cameron J.S. Significance of anti-phospholipid antibodies in patients with lupus nephritis. *Kidney Int* 1991;39:1225–31.
41. Kishimoto T., Akira S., Narazaki M., Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995;86:1243–54.
42. Asanuma Yu., Chung C.P., Oeser A. et al. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. *J Rheumatol* 2006;33:539–45.
43. Dayer E., Dayer J.-M., Roux-Lombard P. Primer: the practical use of biological markers of rheumatic and systemic inflammatory diseases. *Nat Clin Pract Rheum* 2007;3:512–20.
44. Spronk P.E., ter Borg E.J., Limburg P.C., Kallenberg C.G. Plasma concentration of IL-6 in systemic lupus erythematosus; an indicator of disease activity? *Clin Exp Immunol* 1992;90:106–10.
45. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000;21:1574–83.
46. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767–72.
47. Kitani A., Hara M., Hirose T. et al. Autostimulatory effects of IL-6 on excessive B cell differentiation in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of IL-6 production and IL-6R expression. *Clin Exp Immunol* 1992;88:75–83.
48. Brink I., Thiele B., Burmester G.R. Effects of anti-CD4 antibodies on the release of IL-6 and TNF alpha in whole blood samples from patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:723–30.
49. Neng Lai K., Leung J.C., Bik Lai K. et al. Anti-DNA autoantibodies stimulate the release of interleukin-1 and interleukin-6 from endothelial cells. *J Pathol* 1996;178:451–7.
50. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М. и др. Цитокины и неоптерин при антифосфолипидном синдроме. *Науч-практич ревматол* 2009;2:10–16.
51. Forastiero R.R., Martinuzzo M.E., de Larranga G.F. Circulating levels of tissue factor and proinflammatory cytokines in patients with primary antiphospholipid syndrome or leprosy related antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2005;14:129–36.
52. Zhang M., Tracey K.J. Tumor necrosis factor. The cytokine handbook. 3rd ed. A.W. Thompson (ed.). New York: Academic Press, 1998;515–48.
53. Chia S., Qadan M., Newton R. et al. Intra-arterial tumor necrosis factor-α impairs endothelium-dependent vasodilation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:659–65.
54. Bertolini D.R., Nedwin G.E., Binman T.S. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumor necrosis factors. *Nature* 1986;319:516–8.
55. Svenungsson E., Gunnarsson I., Fei G.Z. et al. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor alpha/tumor necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2003;48:2533–40.
56. Warne J.P. Tumor necrosis factor α: a key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 2003;377:351–5.
57. Кричевская О.А., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. Фактор некроза опухоли α и его растворимые рецепторы при ревматических заболеваниях: клиническое и патогенетическое значение. *Науч-практич ревматол* 2005;2:43–6.
58. Bertolaccini M.L., Atsumi T., Lanchbury J.C. et al. Plasma tumor necrosis factor alpha level and 238* promoter polymorphism in patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2001;85:193–4.
59. Бородин А.Г., Баранов А.А., Клюквина Н.Г. и др. Клинико-патогенетическое значение фактора некроза опухоли альфа при системной красной волчанке. *Тер арх* 2002;5:32–4.
60. Кричевская О.А., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. Клиническое значение растворимых рецепторов фактора некроза опухоли α у больных системной красной волчанкой. *Клин мед* 2004;10:51–5.
61. Ильина А.Е., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. Растворимые рецепторы α-фактора некроза опухолей: связь с атеросклеротическим поражением сосудов при системной красной волчанке у мужчин. *Тер арх* 2006;6:20–4.
62. Howard M., O'Garra A., Ishida H. et al. Biological properties of interleukin 10. *J Clin Immunol* 1992;12:239–42.
63. Rousset F., Garcia E., DeFrance T. et al. Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1890–3.
64. Llorente L., Zou W., Levy Y. et al. Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1995;181:839–44.
65. Ishida H., Muchamuel T., Sakaguchi S. et al. Continuous administration of anti-interleukin 10 antibodies delays onset of autoimmunity in NZB/W F1 mice. *J Exp Med* 1994;179:305–10.
66. Capper E.R., Maskill J.K., Gordon C., Blakmore A.I. Interleukin (IL)-10, IL-1ra and IL-12 profiles in active and quiescent systemic lupus erythematosus: could longitudinal studies reveal patients subgroups of different pathology? *Clin Exp Immunol*

- 2004;138:348–56.
67. Llorente L., Richaud-Patin Y., Wijdenes J. et al. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw* 1993;4:421–7.
 68. Mallat Z., Besnard S., Duriez M. et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999;85:17–24.
 69. Fei G.Z., Svenungsson E., Frostegard J., Padyukov L. The A-1087 IL-10 allele is associated with cardiovascular disease in SLE. *Atherosclerosis* 2004;177:409–14.
 70. Westerweel P.E., Luyten R.K., Koomans H.A. et al. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2007;56:1384–96.
 71. Okamura H., Tsutsi H., Komatsu T. et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995;378:88–91.
 72. Micallef M.J., Ohtsuki T., Kohno K. et al. Interferon-gamma-inducing factor enhances T helper 1 cytokine production by stimulated human T cells: synergism with interleukin-12 for interferon-gamma production. *Eur J Immunol* 1996;26:1647–51.
 73. Tsutsui H., Nakanishi K., Matsui K. et al. IFN-gamma-inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones. *J Immunol* 1996;157:3967–73.
 74. Mallat Z., Corbaz A., Scoazec A. et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001;104:1598–603.
 75. Blankenberg S., Tiret L., Bickel C. et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002;106:24–30.
 76. Blankenberg S., Luc G., Ducimetiere P. et al. Interleukin-18 and the risk for coronary heart disease in European men. The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003;108:2453–9.
 77. Aso Y., Okumura K., Takebayashi K. et al. Relationships of plasma interleukin-18 concentrations to hyperhomocysteinemia and carotid intimal-media wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2622–7.
 78. Hung J., McQuillan B.M., Chapman C.M.L. et al. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1268–73.
 79. McLachlan C.S., Chua W.C., Wong P.T. et al. Homocysteine is positively associated with cytokine IL-18 plasma levels in coronary artery bypass surgery patient. *Biofactors* 2005;23:69–73.
 80. Esposito K., Pontillo A., Ciotola M. et al. Weight loss reduces IL-18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3864–6.
 81. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Алекберова З.С. и др. Интерлейкин-18 при системной красной волчанке: связь с клиническими проявлениями заболевания и атеросклеротическим поражением сосудов. *Тер арх* 2008;5:41–6.
 82. Wong C.K., Li E.K., Lam C.W.K. Elevation of plasma interleukin-18 concentration is correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2000;39:1078–81.
 83. Andre P., Nannizzi-Alaimo L., Prasad S.K., Phillips D.R. Platelet-derived CD40L. The switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:896–9.
 84. Ferro D., Pignatelli P., Loffredo L. et al. Soluble CD154 plasma levels in patients with systemic lupus erythematosus: modulation by antiphospholipid antibodies. *Arthr Rheum* 2004;50:1693–4.
 85. Freedman J.E. CD40-ligand assessing risk instead of damage? *N Engl J Med* 2003;348:1163–5.
 86. Kato K., Santana-Sahagun E., Rassenti L.Z. et al. The soluble CD40 ligand sCD154 in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1999;104:947–55.
 87. Phillips R.P. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and CD40-CD40 ligand system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:6930–2.
 88. Schönbeck U., Varo N., Libby P. et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001;104:2266–8.
 89. Van Kooten C., Blanchereau J. CD40-CD40 ligand: a multifunctional receptor-ligand pair. *Adv Immunol* 1996;61:1–77.
 90. Schönbeck U., Libby P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:4–43.
 91. Schönbeck U., Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001;89:1092–103.
 92. Andre P., Prasad S.K., Denis C.V. et al. CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta-3 integrin-dependent mechanism. *Nat Med* 2002;8:247–52.
 93. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Растворимый лиганд CD40 при аутоиммунных заболеваниях и атеросклерозе. *Тер арх* 2005;12:91–5.
 94. Allanore Y., Borderie D., Meune C. et al. Increased plasma soluble CD40 ligand concentrations in systemic sclerosis and association with pulmonary arterial hypertension and digital ulcers. *Ann Rheum Dis* 2005;64:481–3.
 95. Tamura N., Kobayashi S., Kato K. et al. Soluble CD154 in rheumatoid arthritis: elevated plasma levels in cases with vasculitis. *J Rheumatol* 2001;28:2583–90.
 96. Scalzi V.V., Cron R.C., von Feldt J.M. Correlation of increased soluble CD40 ligand levels and coronary artery calcification in SLE patients (abstract). *Arthr Rheum* 2002;45(Suppl. 9):55.
 97. Vakkalanka R.K., Woo C., Kiron K.A. et al. Elevated levels and functional capacity of soluble CD40 ligand in systemic lupus erythematosus sera. *Arthr Rheum* 1999;42:871–81.
 98. Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Александрова Е.Н. и др. Растворимый CD40-лиганд при системной красной волчанке: связь с атеросклеротическим поражением сосудов. *Тер арх* 2008;5:37–41.
 99. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Попкова Т.В. и др. Растворимый лиганд CD40 при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. *Тер арх* 2006;6:35–9.
 100. Bijl M., Horst G., Limburg P.C., Kallenberg C.G. Expression of costimulatory molecules on peripheral blood lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001;60:523–6.
 101. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г., Фукс Д. Неоптерин: новый иммунологический маркер аутоиммунных ревматических заболеваний. *Клин мед* 2000;8:43–6.
 102. Фукс Д., Самсонов М.Ю., Насонов Е.Л., Беленков Ю.Н. Клиническое значение неоптерина при заболеваниях человека. *Тер арх* 1993;5:80–7.
 103. Mahmoud R.A., El-Gendi H.I., Ahmed H.H. Serum neopterin, tumor necrosis factor-alpha and soluble tumor necrosis factor receptor II (p75) levels and disease activity in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem* 2005;38:134–41.
 104. Rudzite V., Jurica E., Schroecksnadel K. et al. Usefulness of neopterin, C-reactive protein, homocystein, piridoxol-5-phosphatase, and phospholipid determination in coronary artery disease. *Pteridines* 2005;16:15–21.

Поступила 26.01.2009