

ВЫРАЖЕННОСТЬ ИММУННОГО И АУТОИММУННОГО КОМПОНЕНТОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ, РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Башлакова Н. А., Тябут Т. Д., Буглова А. Е.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Обследованы 40 пациенток с системной красной волчанкой (СКВ), 45 – с ревматоидным артритом (РА), 22 – с ишемической болезнью сердца (ИБС), 54 женщины без анамнеза ревматического заболевания (РЗ) или ИБС. Определены уровни в4-СРБ, фибриногена (ФГ), ИЛ-6, ФНО- α , антител к окисленным липопротеидам низкой плотности (аОЛПНП), антифосфолипидных антител (аФЛ). У пациенток с СКВ и РА, несмотря на проводимую терапию, сохранялась лабораторная активность, что подтверждалось повышением уровней в4-СРБ, СОЭ, ФГ, ИЛ-6, ФНО- α . Установлены сходные качественные и количественные аутоиммунные изменения при СКВ и РА. Сходная концентрация антител к β 2-гликопротеину1 подтверждала значимость аутоиммунного воспаления для развития субклинического атеросклероза при РЗ и асептического аутоиммунного воспаления при ИБС.

Ключевые слова: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, ишемическая болезнь сердца, маркеры воспаления, цитокины, антифосфолипидные антитела.

Для цитирования: Башлакова, Н. А. Выраженность иммунного и аутоиммунного компонентов воспаления у пациенток с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, ишемической болезнью сердца / Н. А. Башлакова, Т. Д. Тябут, А. Е. Буглова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 4. С. 445-452. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-4-445-452>.

Введение

В последние годы проблема взаимосвязи ревматических заболеваний (РЗ) и заболеваний сердечно-сосудистой системы продолжает привлекать внимание исследователей. Ряд работ подтверждают гипотезу о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза [1, 2]. В этом контексте СКВ и РА служат классическими моделями для изучения иммуновоспалительных механизмов развития атеросклероза. Одной из основных причин смертности от РЗ являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием атеросклероза. У пациенток с СКВ и РА риск развития ИБС и ИМ в два-три раза выше, чем популяционный [3, 4], а, по данным S. Manzi и соавт., риск развития ИМ у молодых женщин с СКВ в возрасте 35 лет – 44 года в 52 раза выше, чем в популяции [5].

Раннее развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациенток с СКВ и РА нельзя связать только с наличием традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (ТрССФР). Полагают, что хроническое системное воспаление, длительность заболевания, высокая активность, иммуносупрессивная терапия могут влиять на ускорение процессов атерогенеза и дестабилизацию атеросклеротической бляшки [2].

Системное воспаление присутствует на всех стадиях развития атеросклероза [1]. Особое значение в развитии и поддержании воспаления принадлежит СРБ, фибриногену (ФГ), ИЛ-6, ФНО- α [6]. Течение РЗ сопровождается хроническим воспалительным процессом и характеризуется гиперпродукцией медиаторов вос-

паления. Уровень белков острой фазы воспаления (СРБ, ФГ), провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) отражает активность иммунного воспаления. В условиях персистирующего воспалительного процесса при РЗ возникает субклиническое воспаление сосудистой стенки с развитием эндотелиальной дисфункции, активацией перекисного окисления липидов, нарушением в системе транспорта холестерина, изменением антикоагулянтных и профибринолитических свойств эндотелия, что способствует формированию тромба [1].

Прослеживается взаимосвязь иммунного и аутоиммунного компонентов воспаления. При этом особое значение отводится ИЛ-6, участвующему как в регуляции острофазового ответа, так и в дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки с последующим синтезом антител [7].

В настоящее время накоплено много данных о влиянии аутоиммунных процессов на развитие атеротромбоза. Значимая роль отводится гиперпродукции аутоантител и циркулирующим иммунным комплексам. Среди множества разных типов аутоантител важное значение имеют антифосфолипидные антитела (аФЛ), антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности (анти-оЛПНП), антиэндотелиальные клеточные антитела и антитела к стрессорным белкам теплового шока. Представления о роли аФЛ в развитии сосудистой патологии актуальны для понимания взаимосвязи между воспалением, атеросклерозом и гиперкоагуляцией [8]. Получены данные об увеличении уровня антител к кардиолипину (аКЛ) и β 2-гликопротеину-1 (β 2-ГП1) у пациенток с ИБС по сравнению со здоровыми лицами. [9]. Однако результаты исследований о

значимости аФЛ в развитии атеросклероза и его осложнений противоречивы [10, 11, 12]. Предполагается участие аФЛ в развитии раннего атеросклероза у лиц с РЗ. Установлены корреляционные связи уровней аФЛ с наличием атеросклеротических бляшек и повышенным уровнем лейкоцитов у пациентов с СКВ [13, 14]. У пациентов с РА при наличии повышенного уровня аФЛ чаще выявляется ранний атеросклероз по сравнению с теми, у кого этих антител нет [15].

Целью нашего исследования была сравнительная оценка активности воспалительного процесса и выраженности аутоиммунного компонента воспаления у пациенток с СКВ, РА и ИБС.

Материал и методы

В исследование включены 40 пациенток с достоверным диагнозом СКВ (АРА, 1997), 45 – с достоверным диагнозом серопозитивного РА (АРА, 1987 г.), формирующих 2 основные группы. Группу сравнения представляли 22 пациентки с ИБС, контрольную группу (КГ) – 54 женщины без анамнеза РЗ и ИБС.

Средний возраст пациенток с СКВ составил 33,5 (27,5; 44,5) года, средняя длительность заболевания – 8,0 (5,0; 14,5) лет, активность СКВ по шкале SLEDAI-2K – 7,0 (4,0; 11,5) баллов, высокая степень активности (11 и более баллов) – у 11 (27,50%), средняя (6-10 баллов) – у 18 (45,00%), низкая (1-5 баллов) – у 11 (27,50%) пациенток, у 2 (5,00%) пациенток была клинико-лабораторная ремиссия (0 баллов).

Пациентки с РА были старше – средний возраст 43,0 (33,0; 52,0) года, средняя длительность заболевания 9,0 (5,0; 13,0) лет, активность РА по индексу DAS28 – 5,37 (4,69; 5,89) баллов. Активность высокой степени ($DAS28 > 5,1$) была у 27 (60,00%) пациенток, средней ($DAS28 = 3,2-5,1$) – у 18 (40,00%). В нашей выборке не было пациенток с низкой степенью активности или ремиссией РА.

Все пациентки получали терапию в соответствии с протоколами и стандартами лечения РЗ, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь. В группе СКВ глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе 10,00 (5,63; 15,00) мг (в пересчете на преднизолон) получали все пациентки, средняя длительность приема составила 6,5 (3,0; 10,0) лет. В качестве базисной терапии гидроксихлорохин (плаквенил) получали 22 человека, азатиоприн – 9 человек, 2 пациентки получали комбинированную терапию азатиоприном и гидроксихлорохином, 1 пациентка получала метотрексат. Длительность приема иммуносупрессивной терапии составила 4,0 (2,0; 7,5) года.

В группе РА основным препаратом базисной терапии был метотрексат в средней дозе 10,0 (7,5; 12,5) мг в неделю, средняя длительность приема составляла 3,0 (2,0; 5,0) года. Кроме того, 26 (57,78%) пациенток в связи с высокой активностью заболевания или наличием системных проявлений получали в момент включения в исследование ГК в пересчете на преднизолон 10,00 (5,00; 10,00) мг в сутки, средняя длитель-

ность приема составила 1,0 (0,0; 3,0) год. Прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) осуществлялся в режиме «по требованию» у всех пациенток, что свидетельствовало о сохраняющейся активности заболевания.

Определение уровней высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), ИЛ-6, ФНО- α , аОЛПНП, аКЛ, $\alpha\beta$ -ГП1, антител к аннексину V (aAnV), к протромбину (аПТ) классов IgG и IgM проводили иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов для количественного определения, согласно инструкции производителя.

Атеросклеротические изменения сосудистой стенки диагностировали с помощью ультразвукового исследования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (БЦА) на аппарате Toshiba Aplio XG модель SSA – 79A с использованием датчиков 7,5-10 МГц в режиме двухмерной серошкальной эхографии (В-режим) с билатеральным измерением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации. Учитывалась максимальная величина КИМ (КИМ-М) в любой из точек измерения, средняя толщина КИМ по данным 6 измерений (КИМ-m), наличие атеросклеротических бляшек (АСБ) [16].

Статистическая обработка проведена с использованием пакетов программ «Microsoft Office Excel» для Windows, Statistica 10. Применялись методы описательной статистики для количественных и качественных признаков, сравнения групп по количественному и качественному признаку, проводился анализ связи признаков. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ результатов оценки показателей активности воспалительного процесса у пациенток с СКВ, РА, ИБС и КГ представлен в таблице 1.

Установлено, что при СКВ и РА средние уровни СОЭ, вч-СРБ, фибриногена, ИЛ-6, ФНО- α были достоверно выше, чем в КГ. При сравнении этих показателей у пациенток с СКВ и ИБС оказалось, что уровни СОЭ, вч-СРБ, ФГ не имели достоверных различий, что может свидетельствовать о схожести воспалительного процесса в данных группах. Однако содержание цитокинов было достоверно выше при СКВ. Пациентки с РА имели более высокие уровни вч-СРБ, СОЭ, ФГ, ИЛ-6, чем пациентки с ИБС, что обусловлено высокой активностью РА, однако уровни ФНО- α были сходными. С помощью корреляционного анализа у пациенток с СКВ обнаружена положительная связь уровней СОЭ, ИЛ-6, ФНО- α с активностью заболевания по индексу SLEDAI-2K, у пациенток с РА – уровней СОЭ и вч-СРБ с DAS28.

Сравнительный анализ маркеров аутоиммунного ответа у пациенток обследованных групп представлен в таблице 2.

Таблица 1. – Сравнительная характеристика уровней маркеров воспаления, цитокинов у пациенток с СКВ, РА, ИБС и лиц контрольной группы

Table 1. – Comparative characteristics of the levels of markers of inflammation, cytokines in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, coronary artery disease and persons in the control group

Группы сравнения Маркеры воспаления	СКВ (n=40) a	РА (n=45) b	КГ (n=54) c	ИБС (n=22) d	P a-b	P a-c	P b-c	P a-d	P b-d
Уровень СОЭ, мм/ч (Ме, %)	14,50 (9,50; 27,00)	25,00 (15,00; 33,00)	6,50 (4,00; 12,00)	12,50 (10,00; 20,00)	0,004*	<0,0001*	<0,0001*	0,418	0,0006**
Уровень вч-СРБ, г/л (Ме, %)	3,36 (1,18; 8,54)	11,41 (4,51; 20,69)	1,10 (0,70; 1,91)	1,62 (0,62; 4,23)	<0,0001*	0,0002*	<0,0001*	0,070	<0,0001**
Уровень фибриногена, г/л (Ме, %)	3,90 (3,20; 4,50)	4,10 (3,50; 5,12)	3,15 (2,80; 3,70)	3,59 (2,99; 4,00)	0,311	0,0004*	0,0001*	0,117	0,026**
Уровень ИЛ-6, пг/мл (Ме, %)	5,93 (2,01; 8,42)	11,05 (5,70; 23,09)	0,74 (0,35; 1,56)	1,63 (0,84; 4,13)	0,0002*	<0,0001*	<0,0001*	0,002**	<0,0001**
Уровень ФНО- α , пг/мл (Ме, %)	3,80 (0,82; 7,85)	1,89 (0,66; 7,73)	0,41 (0,18; 2,05)	1,31 (0,37; 3,03)	0,484	<0,0001*	<0,0001*	0,019**	0,123

Примечание - * статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; ** статистическая значимость различий при сравнении групп пациенток с СКВ, РА и ИБС

Таблица 2. – Сравнительная характеристика уровней аутоантител у пациенток с СКВ, РА, ИБС и контрольной группы

Table 2. – Comparative characteristics of the levels of autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, coronary heart disease and people in the control group

Фактор риска	СКВ (n=40) a	РА (n=45) b	КГ (n=54) c	ИБС (n=22) d	P a-b	P a-c	P b-c	P a-d	P b-d
аКЛ класса IgG, Ед/мл	43,57 (19,93; 63,35)	38,10 (26,69; 51,10)	13,74 (10,13; 19,43)	25,85 (19,20; 27,84)	0,634	<0,0001*	<0,0001*	0,018**	0,002**
аКЛ класса IgM, Ед/мл	14,74 (12,29; 32,25)	22,90 (16,54; 49,32)	17,03 (5,63; 25,87)	18,35 (12,32; 24,20)	0,034*	0,196	0,00025*	0,971	0,025**
а β 2-ГП1 класса IgG, Ед/мл	7,08 (4,57; 11,88)	5,00 (2,45; 10,20)	4,11 (3,42; 5,19)	7,06 (4,00; 10,75)	0,075	<0,0001*	0,093	0,508	0,371
а β 2-ГП1 класса IgM, Ед/мл	3,90 (2,19; 6,32)	2,90 (1,98; 4,58)	1,56 (0,76; 2,11)	2,19 (1,12; 2,66)	0,208	<0,0001*	<0,0001*	0,005**	0,020**
аAnV класса IgG, Ед/мл	2,53 (1,82; 3,95)	3,38 (2,13; 5,18)	1,91 (1,08; 2,74)	2,13 (1,44; 5,01)	0,064	0,019*	<0,0001* (0,00006)	0,746	0,146
аAnV класса IgM, Ед/мл	1,87 (1,15; 3,45)	1,97 (1,11; 2,80)	1,03 (0,25; 1,86)	0,97 (0,55; 1,90)	0,465	<0,0001* (0,00004)	0,0002*	0,008**	0,022**
аПТ класса IgG, Ед/мл	3,55 (1,93; 6,24)	2,67 (2,01; 3,77)	2,55 (1,89; 3,86)	1,66 (0,84; 2,40)	0,151	0,122	0,891	0,002**	0,008**
аПТ класса IgM, Ед/мл	1,68 (0,60; 2,51)	1,60 (1,03; 2,53)	1,32 (0,62; 1,85)	0,87 (0,20; 1,37)	0,702	0,351	0,105	0,024**	0,001**
ВА	1,31 (1,14; 1,56) (n=32)	1,22 (1,13; 1,38) (n=19)	1,04 (0,81; 1,16) (n=10)	1,12 (1,05; 1,29) (n=18)	0,161	0,0009*	0,007*	0,031**	0,288
аОЛПНП класса IgG, МЕ/мл	415,48 (321,58; 875,08)	388,36 (185,02; 743,46)	194,53 (94,46; 425,00)	187,14 (91,33; 417,12)	0,307	<0,0001* (0,00005)	0,001*	0,0005**	0,004**

Примечание - * статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; ** статистическая значимость различий при сравнении групп пациенток с СКВ, РА и ИБС

Несмотря на то, что уровни аКЛ классов IgG и IgM находились в пределах нормативных значений, в группе с СКВ аКЛ класса IgG были в 3 раза выше, чем в КГ и в 1,7 раза выше, чем в группе ИБС. У пациенток с РА уровни аКЛ этого же класса были в 2,8 раза выше, чем в КГ и в

1,5 раза выше, чем у пациенток с ИБС. Уровни аКЛ класса IgM достоверно не различались у пациенток с СКВ, КГ и ИБС. У пациенток с РА аКЛ класса IgM были достоверно выше, чем у пациенток с СКВ.

Средний уровень $\alpha 2$ -ГП1 класса IgG у пациенток с СКВ и ИБС превышал верхнюю границу нормы и подтверждал сходство аутоиммунных реакций при данных заболеваниях. Уровень антител данного класса при аутоиммунной патологии – СКВ и РА – был выше, чем в КГ. Уровень $\alpha 2$ ГП-1 класса IgM достоверно выше при СКВ и РА, чем в группе ИБС и в КГ.

Концентрация аАнV классов IgG достоверно выше при СКВ, РА и ИБС, чем в КГ. Уровни этих антител класса IgM были выше у пациенток с РЗ, чем в группе контроля и сравнения.

Средние уровни аПТ классов IgG и IgM у пациенток с СКВ и РА схожи со значениями в КГ, но достоверно выше, чем в группе ИБС.

Средние уровни волчаночного антикоагулянта (ВА) незначительно превышали верхнюю границу нормы у пациенток с РЗ, они были выше у пациенток с СКВ, по сравнению с КГ и группой ИБС, у пациенток с РА эти антитела выше по сравнению с КГ и сопоставимы с группой ИБС.

Средние значения аОЛПНП превышали верхнюю границу нормы у пациенток с СКВ и РА и были в 2 раза выше, чем у лиц КГ и у пациенток с ИБС.

При проведении корреляционного анализа уровней аФЛ с показателями активности РЗ получена положительная корреляция между уровнями аКЛ класса IgG и индексом SLEDAI-2K у пациенток с СКВ ($r=0,335$, $p=0,034$), у пациенток с РА достоверных корреляционных связей аФЛ с активностью заболевания не выявлено.

Помимо определения концентрации аФЛ в сыворотке крови нами проведен сравнительный анализ частоты встречаемости повышенных уровней аФЛ у пациенток с РЗ, КГ и ИБС. Установлено наличие большей частоты встречаемости повышенных уровней аКЛ IgG/IgM у пациенток с СКВ и РА в сравнении с пациентками с ИБС и КГ. Этот тип аФЛ выявлялся у 60,00% пациенток с СКВ, 57,78% пациенток с РА, 13,64% пациенток с ИБС и только у 1,85% лиц КГ ($p<0,0001$, $p<0,0001$, $p=0,0005$, $p=0,0006$, соответственно). Повышенные уровни $\alpha 2$ -ГП1 класса IgG/IgM выявлялись с сопоставимой частотой у лиц с РЗ и ИБС (в 57,50%, 44,44%, 50,00%, соответственно). ВА был повышен у 68,75% пациенток с СКВ, 52,63% – с РА, и у 27,78% пациенток с ИБС. Ни у кого из лиц КГ не обнаружено повышенного уровня ВА. Наличие повышенных уровней аАнV и аПТ классов IgG/IgM менее распространено среди пациентов с РЗ, ИБС и лиц КГ. Тем не менее, повышенные значения IgG/IgM аАнV выявлялись у 15,00% пациенток с СКВ, 26,67% пациенток с РА, 27,27% пациенток с ИБС, 5,56% лиц КГ. Несмотря на то, что средние уровни аПТ классов IgG/IgM достоверно не различались у пациенток с СКВ и КГ, они выявлялись чаще при СКВ (17,50% по сравнению с 1,85%, соответственно, $p=0,010$). Частота встречаемости повышенных уровней аПТ у пациенток с РА, ИБС и КГ была сопоставима. У пациенток с СКВ и РА повышенные уровни аОЛПНП выявлялись с высокой частотой (в 80,00 и 64,44% случаев, соответственно) по

сравнению с КГ и пациентками с ИБС ($p=0,0004$, $p=0,030$, $p=0,0006$ и $p=0,030$, соответственно). Повышенные уровни аФЛ у пациенток с СКВ и РА встречались с одинаковой частотой.

Проанализирован долевого состав пациентов с одновременным повышением нескольких видов аФЛ – аКЛ, $\alpha 2$ ГП-1, аАнV, аПТ классов IgG и IgM. Установлено, что четыре и три вида аФЛ выявлялись только у пациенток с РЗ. Для пациенток с ИБС характерно наличие аФЛ одного или двух видов, в КГ встречались аФЛ только какого-либо одного вида. Одновременное повышение 4 видов аФЛ выявлялось у 2,50% пациенток с СКВ и у 4,44% – с РА, 3 видов – у 17,50% пациенток с СКВ и у 11,11% – с РА, 2 видов аФЛ – у 27,50% пациенток с СКВ, 35,56% – с РА и 27,27% – с ИБС, 1 вид аФЛ был повышен у 32,50% пациенток с СКВ, у 15,56% – с РА, у 40,91% – с ИБС, у 12,96% в КГ.

Атеросклеротические изменения сосудистой стенки диагностированы у 60% пациенток с СКВ и у 48,89% с РА. При проведении сравнительного анализа уровней маркеров воспаления, цитокинов у пациенток с СКВ и РА и атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки (АСК+) и без таковых (АСК-) не выявлено достоверных различий. Сравнительный анализ уровней аФЛ в подгруппах пациенток с СКВ (АСК+) и (АСК-) показал, что только в подгруппе (АСК+) уровни аКЛ класса IgG были достоверно выше. У пациенток с РА с АСК изменениями и без таковых достоверных различий по уровням аФЛ не было.

Не обнаружено корреляционных связей между толщиной КИМ-т, КИМ-М ОСА и выраженностью воспаления у пациенток с СКВ. У пациенток с РА выявлена положительная корреляционная связь между КИМ-т и ФНО- α ($r=0,326$, $p=0,029$).

При проведении корреляционного анализа показателей толщины КИМ ОСА с наличием аФЛ у пациенток с СКВ получены положительные корреляционные связи между КИМ-т, КИМ-М и аКЛ класса IgG ($r=0,340$, $p=0,032$ и $r=0,345$, $p=0,029$), КИМ-т и аАнV класса IgG ($r=0,320$, $p=0,044$). У пациенток с РА выявлена отрицательная корреляционная связь между КИМ-т и аКЛ класса IgM ($r=-0,347$, $p=0,019$).

Результаты исследования показали, что у пациенток с СКВ и РА при неадекватной базисной терапии без клинико-лабораторной и иммунологической ремиссии сохраняется активный воспалительный процесс, характеризующийся увеличением уровней вч-СРБ, СОЭ, фибриногена, ИЛ-6, ФНО- α .

Отсутствие достоверных различий по уровням СОЭ, вч-СРБ, фибриногена у пациенток с СКВ и ИБС, ФНО- α у пациенток с РА и ИБС может указывать на схожую направленность воспалительных реакций у пациенток с РЗ и ИБС. Наши результаты сходны с данными некоторых исследований, выявивших увеличение риска развития ССЗ при активном ревматическом процессе с высокими уровнями медиаторов воспаления [17, 18].

Пациенты с СКВ в нашей выборке имели лучший контроль активности заболевания, чем пациенты с РА, что также согласуется с результатами других исследователей [2, 19]. J. M. Kahlenberg и соавт. [2] доказали, что провоспалительные цитокины ИЛ-6 и ФНО- α имеют большее патогенетическое значение для развития и тяжести течения РА, чем СКВ. Эти данные свидетельствуют, что изученные нами медиаторы воспаления, принимающие участие в развитии эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, могут иметь качественные и количественные различия у пациентов с РЗ и ИБС.

Аутоиммунное воспаление при СКВ, сопровождающееся гиперпродукцией аутоантител, отражает как активность, так и тяжесть заболевания. При этом наличие аФЛ более свойственно пациентам с СКВ [20]. Результаты нашего исследования показали сходство изменений уровней аФЛ при СКВ и РА с более высокими средними уровнями аКЛ класса IgM при РА. Частота встречаемости повышенных уровней аФЛ в группах пациентов с РЗ была сопоставима, что свидетельствует не только об активном аутоиммунном воспалении, но и его схожести у пациентов с СКВ и РА.

Превышение верхней границы уровня $\alpha\beta$ -ГП1 класса IgG при СКВ и ИБС, сопоставимость их средних значений, а также средних значений аАнV классов IgG у пациентов с СКВ, РА и ИБС может свидетельствовать о схожем аутоиммунном ответе у обследованных пациентов.

По данным ряда авторов, аФЛ могут быть предиктором развития ССЗ у пациентов с СКВ [21], а также участвовать в раннем атерогенезе [13, 14]. Результаты исследования J. Gustafsson и соавт. [21] показали прогностическую значимость титров аКЛ и $\alpha\beta$ -ГП1 класса IgG для развития ССЗ. Значимую корреляцию между аФЛ и толщиной КИМ ОСА выявили F. Conti [13], A. Djokovic [14], однако результаты метаанализа G. C. Wu и соавт. [22] не подтвердили эти данные.

У пациентов с РА аФЛ изучены не так широко, как при СКВ. Проведенные исследования демонстрируют связь аФЛ с маркерами воспаления, но не с активностью заболевания, оцениваемой по DAS28 [23]. Значимость аФЛ для развития ССЗ изучена недостаточно. В работе K. J. Kim и соавт. [24] была показана ассоциация между аФЛ и артериальными тромбозами, однако данные о связи аФЛ с атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки противоречивы. I. Pereira и соавт. на небольшой выборке пациентов с РА (n=71) не получил значимой

корреляции аКЛ, $\alpha\beta$ -ГП1 классов IgG/IgM с толщиной КИМ или наличием АСБ [25]. I. Hols и соавт. [26] у пациентов с РА также не нашли ассоциации аФЛ с прогрессированием атеросклероза за 5,5 лет наблюдения. Однако другие исследователи обнаружили ассоциацию аФЛ с утолщением КИМ [15].

Согласно литературным данным, для пациентов с СКВ характерно наличие более двух видов аФЛ [27]. В нашем исследовании для пациенток с СКВ также характерно наличие двух и более видов аФЛ. Эта же тенденция прослеживалась и у пациенток с РА, причем при сравнении с группой ИБС и контроля одновременное повышение трех и четырех видов аФЛ диагностировано только у пациенток с РЗ. У четверти пациенток с ИБС выявлено увеличение двух видов антител, однако ни у кого из лиц контрольной группы не было одновременного повышения нескольких видов антител. Показано, что при одновременном повышении нескольких видов аФЛ у пациентов с СКВ шанс развития АСБ увеличивается в 4 раза [28], а также нарастает риск тромбозов [8, 20].

Выводы

1. У пациенток с СКВ и РА терапия, проводимая в условиях реальной клинической практики, не позволила достигнуть медикаментозной ремиссии, что подтверждается повышенными уровнями вч-СРБ, СОЭ, ФГ, ИЛ-6, ФНО- α .

2. Установлены сходные качественные и количественные аутоиммунные изменения при СКВ и РА. У пациенток с СКВ в 60% случаев выявлены повышенные уровни аКЛ, в 57,50% – $\alpha\beta$ -ГП1, в 68,75% – ВА, в 15,00%, – аАнV, в 80,00% – аОЛПНП, у пациенток с РА – в 57,78%, 44,44%, 52,63%, 26,67% и 64,44% случаев, соответственно.

3. Выявлено сходное увеличение средних уровней аКЛ класса IgG, $\alpha\beta$ -ГП1, аАнV класса IgG/IgM, ВА, аОЛПНП в группах пациенток с РЗ. Для пациенток с аутоиммунной патологией характерно одновременное повышение трех или четырех видов антител, для ИБС – двух.

4. Доказана ассоциация активности аутоиммунного воспаления с развитием субклинического атеросклероза у пациенток с СКВ и РА, проявляющаяся преимущественным увеличением уровней аКЛ.

5. Развитие субклинического атеросклероза при РЗ и асептического аутоиммунного воспаления при ИБС имеет общие механизмы, связанные с повышением уровня $\alpha\beta$ -ГП1.

Литература

1. Libby, P. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention / P. Libby, F. Crea // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 31, iss. 7. – P. 777-783. – doi: 10.1093/eurheartj/ehq022.
2. Kahlenberg, J. M. Mechanisms of Premature Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Lupus / J. M. Kahlenberg,

- M. J. Kaplan // Ann. Rev. Med. – 2013. – Vol. 64. – P. 249-263. – doi: 10.1146/annurev-med-060911-090007.
3. Schoenfeld, S. R. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review / S. R. Schoenfeld, S. Kasturi, K. H. Costenbader // Semin. Arthr. Rheum. – 2013. – Vol. 43, iss. 7. – P. 77-95. – doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.002.

4. Gabriel, S. E. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases / S. E. Gabriel, K. Michaud // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11, iss. 3. – Art. 229. – doi: 10.1186/ar2669.
5. Age specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study / S. Manzi [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 145, iss. 5. – P. 408-415. – doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122.
6. Ridker, P. M. Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials? / P. M. Ridker // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* – 2013. – Vol. 124. – P. 174-190.
7. Иммунологические маркеры антифосфолипидного синдрома. Часть II – маркеры повреждения эндотелия, воспаления и активации клеточного иммунитета / Е. Н. Александрова [и др.] // *Науч.-практ. ревматол.* – 2010. – Т. 48, № 5. – С. 67-74.
8. Насонов, Е. Л. Антифосфолипидный синдром / Е. Л. Насонов. – Москва : Литтерра, 2004. – 440 с.
9. Acute myocardial infarction in young adults with Antiphospholipid syndrome: report of two cases and literature review / L. Abid [et al.] // *Pan. Afr. Med. J.* 2011. – Vol. 8. – P. 13.
10. Immunoglobulin G (IgG) anticardiolipin antibodies and recurrent cardiovascular events. A systematic review and Bayesian meta-regression / D. Pastori [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2019. – Vol. 18, iss. 5. – P. 519-525. – doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.005.
11. Antiphospholipid antibodies in patients with myocardial infarction / G. Grosso [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2019. – Vol. 170, iss. 4. – P. 277-280. – doi: 10.7326/M18-2130.
12. Impact of antiphospholipid syndrome and/or systemic lupus erythematosus on the long-term adverse cardiovascular outcomes in patients after percutaneous coronary intervention. A Systematic Review and Meta-analysis / P. K. Bundhun [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95, iss. 12. – P. 1-8. – doi: 10.1097/MD.0000000000003200.
13. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: focus on 2GPI-specific T cell response / F. Conti [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34, iss. 3. – P. 661-668. – doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302680.
14. Does the presence of secondary antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus accelerate carotid arteries intima-media thickness changes? / A. Djokovic [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2014. – Vol. 34, iss. 3. – P. 321-327. – doi: 10.1007/s00296-013-2903-0.
15. Is atherosclerosis an autoimmune disease? / E. Matsuura [et al.] // *BMC Medicine.* – 2014. – Vol. 12. – P. 47-51. – doi: 10.1186/1741-7015-12-47.
16. ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of arterial Hypertension 2007 / European Society of Hypertension, European Society of Cardiology ; G. Mancia [et al.] // *J. Hypertension.* – 2007. – Vol. 25, iss. 9. – P. 1751-1762. – doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f0580f.
17. Incidence and predictors of cardiovascular events in a cohort of patients with rheumatoid arthritis / A. M. Castro [et al.] // *Acta Reumatol. Port.* – 2016. – Vol. 41, iss. 3. – P. 213-219.
18. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort / J. P. Guillermo [et al.] // *Rheumatology.* – 2009. – Vol. 48, iss. 7. – P. 817-822. – doi: 10.1093/rheumatology/kep102.
19. Macrophage activation and coronary atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / Y. H. Rho [et al.] // *Arthritis Care Res.* – 2011. – Vol. 63, iss. 4. – P.535-541. – doi: 10.1002/acr.20365.
20. Ревматология : национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.
21. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study / J. Gustafsson [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11, iss. 6. – R. 186. – doi: 10.1186/ar2878.
22. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis / G. C. Wu [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2016. – Vol. 15, iss. 1. – P. 22-37. – doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.002.
23. Prevalence of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients and relationship with disease activity / R. Jeleniewicz [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2012. – Vol. 122, iss. 10. – P. 480-486.
24. Association between antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis in patients with rheumatoid arthritis / K. J. Kim [et al.] // *Lupus.* – 2017. – Vol. 26, iss. 1. – P. 88-94. – doi:10.1177/0961203316658557.
25. Auto-antibodies do not influence development of atherosclerotic plaques in rheumatoid arthritis / I. Pereira [et al.] // *Joint Bone Spine.* – 2008. – Vol. 75, iss. 4. – P. 416-421. – doi: 10.1016/j.jbspin.2008.01.022.
26. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from rheumatoid arthritis - a five-year follow-up study / I. Holc [et al.] // *Immunobiology.* – 2011. – Vol. 216, iss. 12. – P. 1331-1337. – doi: 10.1016/j.imbio.2011.05.008.
27. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus / G. J. Pons-Estel [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2017. – Vol. 76. – P. 10-20. – doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.004.
28. Antiphospholipid antibodies as independent predictors of accelerate atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients / L. Stojanovich [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74, suppl. 2. – P. 1-574.

References

1. Libby P, Crea F. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. *Eur. Heart. J.* 2010;31(7):777-783. doi: 10.1093/eurheartj/ehq022.
2. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Mechanisms of Premature Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis and Lupus. *Annu Rev. Med.* 2013;64:249-263. doi: 10.1146/annurev-med-060911-090007.
3. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):77-95. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.002.
4. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11(3):229. doi:10.1186/ar2669.
5. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, D'Agostino RB, Kuller LH. 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(5):408-415. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122.
6. Ridker PM. Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials? *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2013;124:174-190.

7. Aleksandrova EN, Novikov AA, Reshetnyak TM, Nasonov EL. Immunologicheskie markery antifosfolipidnogo sindroma. Chast II – Markery povrezhdenija jendotelija, vospaleniya i aktivacii kletocnogo immuniteta. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2010;48(5):67-74. doi: 10.14412/1995-4484-2010-733. (Russian).
8. Nasonov EL. Antifosfolipidnyj sindrom. Moskva: Litterra; 2004. 440 p. (Russian)
9. Abid L, Frikha F, Bahloul Z, Kammoun S. Acute myocardial infarction in young adults with Antiphospholipid syndrome: report of two cases and literature review. *Pan. Afr. Med. J*. 2011;8:13.
10. Pastori D, Bucci T, Triggiani M, Ames PRJ, Parrotto S, Violi F, Pignatelli P, Farcomeni A. Immunoglobulin G (IgG) anticardiolipin antibodies and recurrent cardiovascular events. A systematic review and Bayesian meta-regression. *Autoimmun. Rev*. 2019;18(5):519-525 doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.005.
11. Grosso G, Sippl N, Kjellström B, Amara K, de Faire U, Elvin K, Lindahl B, Näsman P, Ryden L, Norhammar A, Svenungsson E. Antiphospholipid antibodies in patients with myocardial infarction. *Ann. Intern. Med*. 2019;170(4):277-280. doi: 10.7326/M18-2130.12.
12. Bundhun PK, Boodhoo KD, Long MY, Chen MH. Impact of antiphospholipid syndrome and/or systemic lupus erythematosus on the long-term adverse cardiovascular outcomes in patients after percutaneous coronary intervention. A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(12):1-8. doi: 10.1097/MD.0000000000003200.
13. Conti F, Spinelli FR, Alessandri C, Pacelli M, Ceccarelli F, Marocchi E, Montali A, Capozzi A, Buttari B, Profumo E, Sorice M, Arca M, Valesini G, Rigano R. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: focus on β 2GPI-specific T cell response. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. 2014;34(3):661-668. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302680.
14. Djokovic A, Stojanovich LJ, Stanisavljevic N, Bisenic V, Radovanovic S, Soldatovic I, Simic DV. Does the presence of secondary antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus accelerate carotid arteries intima-media thickness changes? *Rheumatol. Int*. 2014;34(3):321-327. doi: 10.1007/s00296-013-2903-0.
15. Matsuura E, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Turiel M, Lopez LR, Nurmohamed MT. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Medicine*. 2014;12:47-15. doi: 10.1186/1741-7015-12-47.
16. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A; European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of arterial Hypertension. *J. Hypertens*. 2007;25(9):1751-1762. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f0580f.
17. Castro AM, Carmona-Fernandes D, Rodrigues AM, Pedro LM, Santos MJ, Canhão H, Fonseca JE. Incidence and predictors of cardiovascular events in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol. Port*. 2016;41(3):213-219.
18. Pons-Estel GJ, González LA, Zhang J, Burgos PI, Reveille JD, Vilá LM, Alarcón GS. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort. *Rheumatology*. 2009;48(7):817-822. doi: 10.1093/rheumatology/kep102.
19. Rho YH, Solus J, Raggi P, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Stein CM. Macrophage activation and coronary atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2011;63(4):535-541. doi: 10.1002/acr.20365.
20. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologija: nacionalnoe rukovodstvo*. Moskva: GJeOTAR-Media; 2010. 720 p. (Russian).
21. Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, Pettersson S, Möller S, Fei GZ, Elvin K, Simard JF, Hansson LO, Lundberg IE, Larsson A, Svenungsson E. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus – a prospective cohort study. *Arthritis Res. Ther*. 2009;11(6):R186. doi: 10.1186/ar2878.
22. Wu GC, Liu HR, Leng RX, Li XP, Li XM, Pan HF, Ye DQ. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev*. 2016;15(1):22-37. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.002.
23. Jeleniewicz R, Majdan M, Targońska-Stepniak B, Dryglewska M. Prevalence of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients and relationship with disease activity. *Pol. Arch. Med. Wewn*. 2012;122(10):480-486.
24. Kim KJ, Baek IW, Park KS, Kim WU, Cho CS. Association between antiphospholipid antibodies and arterial thrombosis in patients with rheumatoid arthritis. *Lupus*. 2017;26(1):88-94. doi: 10.1177/0961203316658557.
25. Pereira I, Laurindo I, Burlingame R, Anjos L, Viana V, Leon E, Vendramini M, Borba E. Auto-antibodies do not influence development of atherosclerotic plaques in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(4):416-421. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.01.022.
26. Holc I, Hojs R, Cikeš N, Ambrožič A, Cučnik S, Kveder T, Rozman B, Pahor A. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from rheumatoid arthritis - a five-year follow-up study. *Immunobiology*. 2011;216(12):1331-1337. doi: 10.1016/j.imbio.2011.05.008.
27. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2017;76:10-20. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.004.
28. Stojanovich L, Djokovic A, Todic B, Radovanovic S. Antiphospholipid antibodies as independent predictors of accelerate atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients. *Ann. Rheum. Dis*. 2015;74(Suppl 2):1-574.

DEMONSTRATION OF THE IMMUNE AND AUTOIMMUNE COMPONENTS OF INFLAMMATION IN FEMALE PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, RHEUMATOID ARTHRITIS AND ISCHEMIC HEART DISEASE

Bashlakova N. A., Tyabut T. D., Buglova A. E.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

A total of 40 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 45 females with rheumatoid arthritis (RA), 22 patients with ischemic heart disease (IHD) as well as 54 women without a history of rheumatic disease (RD) or IHD were examined. The levels of hs-CRP, fibrinogen (FG), IL-6, TNF- α , antibodies to oxidized low-density lipoproteins (aOxLDL), and antiphospholipid antibodies (aPL) were determined. Despite ongoing therapy, there was no achievement of drug remission in patients with SLE and RA, which was confirmed by increased levels of hs-CRP, ESR, FG, IL-6 and TNF- α . Similar qualitative and quantitative autoimmune changes in SLE and RA were established. A similar concentration of antibodies to β 2-glycoprotein I confirmed the importance of autoimmune inflammation for the development of subclinical atherosclerosis in RD and aseptic autoimmune inflammation in IHD.

Keywords: *systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, ischemic heart disease, inflammatory markers, cytokines, antiphospholipid antibodies.*

For citation: *Bashlakova NA, Tyabut TD, Buglova AE. Demonstration of the immune and autoimmune components of inflammation in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, ischemic heart disease. Journal of the Grodno State Medical University. 2019;17(4):445-452. <https://doi.org/10.2598/2221-8785-2019-17-4-445-452>.*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Башлакова Надежда Анатольевна / Bashlakova Nadezhda., e-mail: nadzina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5141-6036

Тябут Тамара Дмитриевна / Tyabut Tamara, e-mail: tamara_dt@mail.ru

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 28.06.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 10.07.2019