

**Ю.С. Сегеда**  
**С.В. Шевчук**

Науково-дослідний інститут  
реабілітації інвалідів  
(навчально-науково-  
лікувальний комплекс)  
Вінницького національного  
медичного університету  
ім. М.І. Пирогова

## РІВНІ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ТА ФНП-α У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ, ЗВ'ЯЗОК З УРАЖЕННЯМ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

### Ключові слова:

антифосфоліпідний синдром,  
маркери запалення,  
антифосфоліпідні антитіла,  
ураження серцево-судинної  
системи.

*Мета дослідження — вивчення в сироватці крові маркерів запального процесу (С-реактивного білка (СРБ) та фактора некрозу пухлин (ФНП)-α) та оцінка їх зв'язку з ураженням серцево-судинної системи у пацієнтів із антифосфоліпідним синдромом (АФС). У дослідженні взяв участь 131 хворий, включаючи 34 (26%) пацієнти із первинним АФС, 48 (36,6%) — зі вторинним АФС та 49 (37,4%) — із системним червоним вовчаком без АФС. Встановлено суттєве зростання концентрації СРБ та ФНП-α у пацієнтів із АФС порівняно із групою контролю. Виявлено достовірні відмінності за середніми концентраціями СРБ та ФНП-α між хворими без клінічних проявів ураження серцево-судинної системи та з ураженнями судин. Встановлено асоціативні взаємозв'язки між гіперпродукцією різного класу антифосфоліпідних антитіл та підвищенням рівнів маркерів запального процесу (СРБ, ФНП-α) у сироватці крові та зростанням тяжкості органних уражень. Проведений аналіз дозволяє припустити, що підвищення концентрації СРБ та ФНП-α може слугувати предикторами раннього розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із АФС та мати суттєве прогностичне значення у прогресуванні атеросклеротичного процесу.*

### ВСТУП

Відповідно до сучасних даних основним пусковим фактором розвитку атеросклерозу є запальний процес, первинно локалізований у судинній стінці (Vorchheimer D.A., Fuster V., 2001; Asanuma Y. et al., 2006; McMahon M., Nahna B.H., 2007). Локальне запалення в інтимі судин, яке виникає у відповідь на пошкодження ендотелію різноманітними факторами, призводить до генерації цілого каскаду запальних реакцій, результатом яких є системний запальний процес в організмі. У пацієнтів із аутоімунною патологією серцево-судинні ускладнення також асоціюються із системним запальним процесом (Abou-Raya A., Abou-Raya S., 2006). Вважається, що маркери запалення можуть виступати у ролі предиктора майбутніх судинних ускладнень і у пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом (АФС) (Miesbach W. et al., 2005). Однак патогенетичні механізми атеросклеротичного ураження судин за участю С-реактивного білка (СРБ) та інших маркерів запалення при АФС до кінця не вивчені. Є повідомлення про тісний взаємозв'язок між антифосфоліпідними антитілами (АФЛ-АТ) і підвищеними маркерами запального процесу у пацієнтів із АФС (Miesbach W. et al., 2005; Sidemann J.J. et al., 2007), причому саме АФЛ-АТ стимулюють синтез прозапальних цитокінів (Visvanathan S., McNeil H.P., 1999; Karakantza M. et al., 2004). У літературі наявні повідомлення, що підвищений рівень СРБ є незалежним предиктором інсульту і транзиторної ішемічної ата-

ки (ТІА) у АФЛ-АТ-позитивних пацієнтів із неврологічною патологією (Miesbach W. et al., 2005). Водночас деякі автори (Sailer T. et al., 2005) не підтверджують взаємозв'язків між запальним процесом та розвитком судинних ускладнень у цих хворих. Тому дослідження ролі маркерів запалення як предикторів виникнення серцево-судинних уражень у пацієнтів із АФС є особливо актуальним.

Виходячи з вищезазначеного мета виконаної роботи — дослідити рівні маркерів запального процесу — СРБ та фактора некрозу пухлин (ФНП)-α у пацієнтів із АФС, зіставити їх з ураженнями серцево-судинної системи (ССС) та перебігом захворювання.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене дослідження включало 131 хворого. Учасників розподілили на три групи: 34 (26%) хворих із первинним АФС (ПАФС), 48 (36,6%) — зі вторинним АФС (ВАФС) на фоні системного червоного вовчака (СЧВ) (АФС + СЧВ) та 49 (37,4%) хворих на СЧВ без АФС. Співвідношення жінок і чоловіків становило 4:1. Частка чоловіків була найбільшою у групі пацієнтів із ПАФС (41,2%), дещо меншою (12,5%) — у ВАФС і ще меншою — у групі з СЧВ без АФС (7,1%). У контрольну групу увійшли 37 практично здорових осіб. Групи учасників були зіставні за віком і тривалістю захворювання. Діагноз АФС встановлювали на основі міжнародних діагностичних критеріїв, прийнятих у 2006 р. в Сіднеї, Австралія (Myakis S. et al., 2006).

Стан ССС оцінювали на основі даних клінічного, лабораторного та інструментальних методів обстеження. До групи з серцево-судинними ураженнями віднесли хворих зі стенокардією, безбольовою ішемією міокарда, інфарктом міокарда (ІМ), ішемічним інсультом, ТІА в анамнезі. Лабораторне обстеження включало проведення біохімічного дослідження, оцінку маркерів активності запального процесу (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), ФНП-α, СРБ), визначення антитіл до кардіоліпіну (аКЛ) ізотипу IgG та сумарних антитіл до β<sub>2</sub>-глікопротеїну-1 (αβ<sub>2</sub>-ГП-1). Вміст СРБ та ФНП-α визначали за допомогою імуноферментного методу (набір «Diagnostic Automation Inc.», США, та набір «Calbiotech», Німеччина). Вміст аКЛ ізотипу IgG визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Trinity Biotech Cartia», США — Ірландія. Вміст αβ<sub>2</sub>-ГП-1 класу IgA, IgG, IgM визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «ORGenTec GmbH», Німеччина.

Серед інструментальних методів використовували електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ехоКГ), холтеровський моніторинг ЕКГ, магнітно-резонансну томографію (МРТ) із контрастуванням, коронарографію, артеріографію, флебографію. Усім пацієнтам із АФС проводили оцінку тяжкості захворювання за індексом ушкодження та сумарним показником активності SLEDAI.

Статистичний аналіз матеріалу проводили за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм «Excel 7.0» для персонального комп'ютера. Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний критерій Стьюдента, при визначенні зв'язків між показниками — кореляційний аналіз за Пірсоном, при порівнянні частоти змін — критерій Фішера. Достовірною вважалась різниця при p<0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження проаналізовано рівні основних маркерів запального процесу — СРБ та ФНП-α у груп

пах пацієнтів із ПАФС, ВАФС, АФС без СЧВ та у групі контролю (табл. 1, 2). Згідно з отриманими даними, у осіб із ПАФС, а особливо з ВАФС, мало місце значне підвищення середньої концентрації СРБ (на 15 та 45% відповідно) порівняно з контролем (див. табл. 1). У осіб із ПАФС реєстрували більш високі рівні СРБ. Так, за середніми величинами цей показник у пацієнтів із ПАФС на 15% перевищував такий у контролі. У осіб із ВАФС середня концентрація СРБ становила 7,31±0,38 і була достовірно вищою не лише за таку в контрольній групі, а також і в групі пацієнтів із ПАФС (на 45 та 26% відповідно). Загалом у групі пацієнтів із ВАФС лише у 33,3% відзначали нормальний рівень СРБ, у 18,7% — помірно високий і у 47,9% — високий. У хворих на СЧВ без АФС середній рівень СРБ становив 6,67±0,19, нормальний рівень відзначали у 30,6% пацієнтів, помірно високий та високий — у 38,8 та 30,6% відповідно. Кількість осіб з нормальним рівнем СРБ серед здорових осіб становила 70,3%, в той час як серед пацієнтів із ПАФС — 58,8%, а серед осіб із ВАФС — лише 33,3%. Частка осіб із високим рівнем цих маркерів активності достовірно збільшувалася з 10,8% у контрольній групі до 32,4% — серед пацієнтів із ПАФС і 47,9% — з ВАФС.

Подібну тенденцію простежували і при аналізі рівня ФНП-α у досліджуваних групах (див. табл. 2). Встановлено, що у пацієнтів із ПАФС, а особливо з ВАФС, має місце значне підвищення середньої концентрації ФНП-α (на 27,4 та 200% відповідно) порівняно з контролем. Так, середній рівень досліджуваного маркера серед здорових осіб був майже у 2 рази нижчий, ніж у пацієнтів із ВАФС та СЧВ без АФС, причому високі рівні ФНП-α за перцентильним розподілом спостерігали у понад половини пацієнтів із ВАФС та СЧВ без АФС (56,2 та 59,2% відповідно) та у кожного четвертого пацієнта із ПАФС. Кількість осіб із нормальним рівнем ФНП-α серед здорових учасників дослідження становила 73%, в той час як серед пацієнтів із ПАФС — 58%, а серед осіб із ВАФС та СЧВ без АФС — 27 та 28,6% пацієнтів відповідно.

Таблиця 1

Ранжирування рівнів СРБ у досліджуваних групах, n (%)

Група	СРБ			
	Абсолютна величина	Нормальний рівень	Помірно високий (75–90-та перцентиль)	Високий (>90-та перцентиль)
	M±m	<5,9 мг/л	5,9–7,0 мг/л	>7,0 мг/л
Здорові дорослі особи (n=37)	5,04±0,23	26 (70,3)	7 (18,9)	4 (10,8)
Пацієнти з ПАФС (n=34)	5,79±0,32	20 (58,8)	3 (8,8)	11 (32,4)
Пацієнти з ВАФС (n=48)	7,31±0,38*	16 (33,3)*	9 (18,7)	23 (47,9)
Пацієнти із СЧВ без АФС (n=49)	6,67±0,19	15 (30,6)	19(38,8)	15(30,6)

У табл. 1 і 2: \*достовірна відмінність відносно здорових осіб; \*достовірна відмінність відносно пацієнтів із ПАФС.

Таблиця 2

Ранжирування рівнів ФНП-α у досліджуваних групах, n (%)

Група	ФНП-α			
	Абсолютна величина	Нормальний рівень	Помірно високий (75–90-та перцентиль)	Високий (>90-та перцентиль)
	M±m	<95,2 мг/л	95,2–119,2 мг/л	>119,2мг/л
Здорові дорослі особи (n=37)	78,0±5,18	27 (73,0)	6 (16,2)	4 (10,8)
Пацієнти з ПАФС (n=34)	99,4±7,30*	20 (58,8)	5 (14,7)	9 (26,5)
Пацієнти з ВАФС (n=48)	159,5±11,3**	13 (27,1)*	8 (16,7)	27 (56,2)*
Пацієнти із СЧВ без АФС (n=49)	149,92±10,66	14 (28,6)	6 (12,2)	29 (59,2)*

Результати порівняльного аналізу рівня СРБ та ФНП-α серед груп пацієнтів із ПАФС та ВАФС свідчать про достовірне зростання середньої концентрації досліджуваних маркерів у групі пацієнтів із ВАФС порівняно із ПАФС (на 20,8 та 37,7% відповідно), що може вказувати на мультиплікативний ефект запального процесу, характерного для СЧВ.

Оскільки тривалий хронічний запальний процес, характерний при аутоімунних захворюваннях, в тому числі при АФС, супроводжується зростанням продукції численних медіаторів запалення і є фактором ризику уражень судинної системи, нами оцінено можливість асоціації між вмістом прозапальних цитокінів та СРБ у сироватці крові та ураженнями серця і судин. Для цього усіх пацієнтів із АФС було розподілено на дві групи — хворі без ураження ССС (n=17) та з ураженням ССС (n=65). Окремим блоком проаналізовано пацієнтів із більш тяжкими ураженням ССС — із наявністю ішемічного інсульту та ІМ в анамнезі (n=21) порівняно з пацієнтами зі стенокардією і ТІА (n= 30).

У пацієнтів із АФС з ураженням ССС виявляли вищі середні показники концентрації СРБ, ніж у пацієнтів без серцево-судинних ускладнень (рис. 1).

Серед пацієнтів з АФС з ураженням ССС лише у 36,9% осіб вміст СРБ становив <5,9 мг/л, а у 50,6% пацієнтів >7,0 мг/л, тоді як серед хворих без клінічних проявів атеросклеротичного ураження судин нормальний рівень СРБ був у 70,6%, а високий — у 29,4% осіб (табл. 3). Результати детального аналізу даних свідчать, що у пацієнтів з ішемічним інсультом та ІМ середній рівень СРБ був достовірно вищим на 21%, ніж у хворих з ТІА та стенокардією. Серед пацієнтів з інсультом та ІМ частка осіб з нормальним рівнем СРБ була на 29% меншою, ніж се-

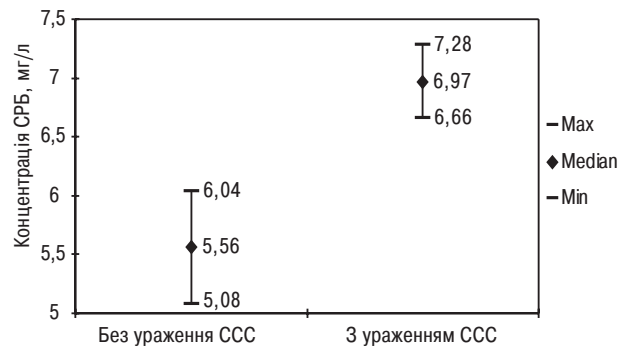


Рис. 1. Концентрація СРБ залежно від наявності ураження ССС у пацієнтів із АФС

ред осіб із ТІА та стенокардією, а частка хворих із високим рівнем цього показника — на 32,9% більшою. Виявлені відмінності є достовірними.

Нами не встановлено достовірних відмінностей за середнім рівнем ФНП-α та при його ранжируванні між хворими без клінічних проявів ураження ССС та пацієнтами з ураженнями судин (рис. 2), хоча кількість осіб з помірно високими та високими значеннями цього показника серед останніх була дещо більшою (табл. 4).

Однак у пацієнтів з ІМ та ішемічним інсультом вміст ФНП-α в сироватці крові був достовірно вищим (на 34,8%), ніж в осіб з ТІА та стенокардією. Підвищені рівні ФНП-α в останній групі виявлялись у 36,6% і були достовірно нижчими, ніж у групі з ІМ та ішемічним інсультом, де частка пацієнтів із високими рівнями ФНП-α сягала 61%.

Гіперпродукція різного класу АФЛ-АТ у пацієнтів із АФС також асоціювалася з підвищенням рів-

Таблиця 3

Ранжирування рівнів СРБ у пацієнтів з АФС залежно від наявності ураження ССС, n (%)

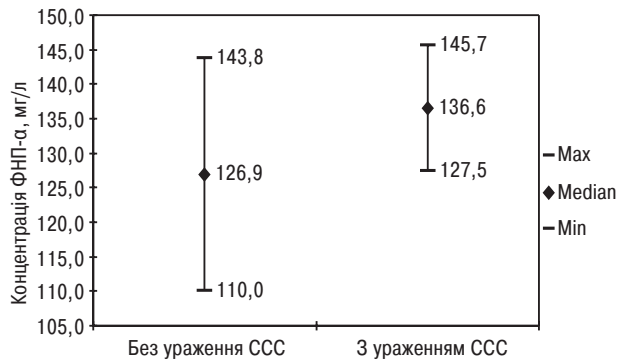
Група	СРБ			
	Абсолютна величина	Нормальний рівень	Помірно високий (75–90-та перцентиль)	Високий (>90-та перцентиль)
	M±m	<5,9 мг/л	5,9–7,0 мг/л	>7,0 мг/л
Усі пацієнти з АФС без ураження ССС (n=17)	5,56±0,48	12 (70,6)	0	5 (29,4)
Усі пацієнти з АФС з ураженнями ССС (n=65)	6,97±0,31*	24 (36,9)*	8 (12,3)*	33 (50,7)*
У тому числі:				
Пацієнти з ТІА та стенокардією (n=30)	6,69±0,46	13 (43,3)	4 (13,4)	13 (43,3)
Пацієнти з ішемічним інсультом та ІМ (n=21)	8,10±0,48*	3 (14,3)*	2 (9,5)	16 (76,2)*

У табл. 3 і 4: \*достовірна відмінність між хворими з ураженнями та без уражень ССС; \*достовірна відмінність відносно пацієнтів із ТІА + стенокардією.

Таблиця 4

Ранжирування рівнів ФНП-α у пацієнтів із АФС залежно від ураження ССС, n (%)

Група	ФНП-α			
	Абсолютна величина	Нормальний рівень	Помірно високий (75–90-та перцентиль)	Високий (>90-та перцентиль)
	M±m	<95,2 мг/л	95,2–119,2 мг/л	>119,2 мг/л
Усі пацієнти з АФС без ураження ССС (n=17)	126,9±16,9	8 (47,1)	3 (17,4)	6 (35,3)
Усі пацієнти з АФС з ураженнями ССС (n=65)	136,6±9,1	25 (38,5)	12 (18,5)	28 (43,0)
У тому числі:				
Пацієнти з ТІА та стенокардією (n=30)	122,7±11,9	14 (46,7)	5 (16,7)	11 (36,6)
Пацієнти з ішемічним інсультом та ІМ (n=21)	165,5±17,2*	5 (23,8)*	3 (14,3)	13 (61,9)*



**Рис. 2.** Концентрація ФНП-α залежно від наявності ураження ССС у пацієнтів із АФС

нів маркерів запального процесу в сироватці крові (СРБ, ФНП-α) та зростанням тяжкості органних уражень (табл. 5–6). Зокрема, у пацієнтів із позитивними АФЛ-АТ рівні СРБ та ФНП-α були зіставними з такими в осіб із відсутністю АФЛ-АТ, в той час як у хворих із сильно позитивними АФЛ-АТ мало місце вірогідне зростання рівня цих медіаторів. Так, у групі пацієнтів із ВАФС у носіїв (сильно позитивні результати тестування) цих антитіл, порівняно із хворими з їх відсутністю, вміст СРБ та ФНП-α був відповідно на 32 та 44% вищим, а сумарний показник активності SLEDAI — на 33% вищим (див. табл. 5). Додатковим підтвердженням цих взаємозв'язків було існування вірогідних кореляційних асоціацій

між рівнями СРБ, ШОЕ, ФНП-α, SLEDAI та індексу ушкодження з титром аКЛ та аβ<sub>2</sub>-ГП-1 ( $r=0,29-0,58$ ).

Водночас при ПАФС отриманий зв'язок між рівнями аКЛ та аβ<sub>2</sub>-ГП-1 із запальним процесом був значно меншої сили (див. табл. 6). Так, ШОЕ та рівень ФНП-α у хворих із сильно позитивними рівнями аКЛ та аβ<sub>2</sub>-ГП-1 практично не відрізнялися від таких у осіб з їх відсутністю. Лише вміст СРБ мав тісну асоціацію з антитільним навантаженням ( $r=0,36-0,43$ ).

## ДИСКУСІЯ

Таким чином, результати аналізу маркерів запального процесу сироватки крові пацієнтів із АФС свідчать, що високі рівні СРП та ФНП-α реєстрували у 59,2 та 30,6% пацієнтів із ВАФС та у 56,2 і 47,9% відповідно — з ПАФС. Дані літератури також свідчать про високу частоту лабораторних показників активності у цих хворих, і за різними джерелами (Berman J. et al., 2005; Александрова Е.Н. и соавт., 2009) вона становить від 22,8 до 76% пацієнтів. Існують дослідження, які свідчать, що частота високих рівнів у контексті з іншими традиційними факторами ризику у пацієнтів із АФС не відрізняється від загальної популяції (Sailer T. et al., 2005).

Отримані нами дані дозволяють вважати, що підвищення концентрації в сироватці крові СРБ та ФНП-α є несприятливими чинниками прогресування структурно-функціональних змін в судинах у хворих з АФС. У пацієнтів з ПАФС та ВАФС з високими рівнями СРБ та ФНП-α ( $\geq 90$ -та перцентиль) часті-

Таблиця 5

**Зв'язок рівнів аКЛ та аβ<sub>2</sub>-ГП-1 із тяжкістю перебігу захворювання та активністю запального процесу у пацієнтів із ВАФС**

Показник	Розподіл хворих залежно від рівнів аКЛ класу IgG			Кореляція
	Відсутні (n=15)	Позитивні (n=11)	Сильно позитивні (n=22)	
СРБ, мг/л	6,33±0,67	5,91±0,90	8,38±0,52*	0,29 <sup>†</sup>
ФНП-α, нг/л	122,5±20,4	151,5±22,9	175,9±14,5*	0,30 <sup>†</sup>
ШОЕ, мм/год	26,7±2,94	23,1±3,03	35,2±2,05*	0,39 <sup>†</sup>
SLEDAI, балів	18,07±1,76	18,82±1,90	24,0±1,47*	0,26
Індекс ушкодження, балів	6,93±0,43	6,91±0,61	7,77±0,42	0,05
Показник	Розподіл хворих залежно від рівнів аβ <sub>2</sub> -ГП-1			Кореляція
	Відсутні (n=8)	Позитивні (n=16)	Сильно позитивні (n=24)	
СРБ, мг/л	6,10±1,18	5,02±0,38	8,97±0,42*	0,58 <sup>†</sup>
ФНП-α, нг/л	118,2±19,1	130,2±13,9	181,0±18,2*	0,35 <sup>†</sup>
ШОЕ, мм/год	23,3±3,27	23,8±3,10	36,0±1,55*	0,58 <sup>†</sup>
SLEDAI, балів	21,0±3,36	16,8±1,35	23,8±1,27	0,37 <sup>†</sup>
Індекс ушкодження, балів	6,25±0,56	6,25±0,27	8,38±0,38*	0,42 <sup>†</sup>

У табл. 5 і 6: \*достоверна відмінність відносно осіб з відсутністю АФЛ-АТ; <sup>†</sup>вірогідні коефіцієнти кореляції.

Таблиця 6

**Зв'язок рівнів аКЛ та аβ<sub>2</sub>-ГП-1 з лабораторними показниками активності запального процесу у пацієнтів із ПАФС**

Показник	Розподіл хворих залежно від рівнів аКЛ класу IgG			Кореляція
	Відсутні (n=8)	Позитивні (n=8)	Сильно позитивні (n=18)	
ШОЕ, мм/год	15,6±1,84	16,6±2,55	20,4±1,70	0,30
СРБ, мг/л	4,74±0,59	5,69±0,59	6,71±0,46*	0,43 <sup>†</sup>
ФНП-α, нг/л	79,2±11,3	94,6±9,08	98,1±7,32	0,18
Показник	Розподіл хворих залежно від рівнів аβ <sub>2</sub> -ГП-1			Кореляція
	Відсутні (n=5)	Позитивні (n=10)	Сильно позитивні (n=19)	
ШОЕ, мм/год	17,2±2,97	15,3±2,08	20,1±1,61	0,29
СРБ, мг/л	3,88±0,77	6,02±0,70*	6,45±0,35*	0,36 <sup>†</sup>
ФНП-α, нг/л	75,2±19,0	78,3±9,17	104,1±5,29	0,22



ше реєстрували серцево-судинні ураження порівняно з такими у хворих з оптимальним рівнем. Встановлено також, що у хворих з ішемічним інсультом та ІМ середні рівні СРБ та ФНП- $\alpha$  були достовірною вищими, ніж у хворих з ТІА та стенокардією. На нашу думку, тісний зв'язок між запальним процесом та ураженням судин у пацієнтів із АФС не є випадковим. При цьому можна стверджувати, що несприятлива дія системного запального процесу при АФС реалізується як через ініціювання та акселерацію атеросклеротичного процесу в судинах, так і через пряму негативну дію медіаторів запалення на ендотелій судин та функцію ССС в цілому.

Високі рівні ФНП- $\alpha$  в гострий період (інфаркт та інсульт) відображають більш активну запальну реакцію, яка виникає у пацієнтів у відповідь на тяжке пошкодження серця та мозку, якими є інфаркт та інсульт. Дані літератури також стверджують, що протягом перших днів, тижнів після гострих серцево-судинних катастроф реєструють значне підвищення вмісту цитокінів, фібриногену, гаптоглобіну та інших маркерів запалення в сироватці крові (Waje-Andreassen U. et al., 2005). Крім того, відомо, що прозапальні цитокіни в надмірних кількостях здатні ініціювати апоптичну загибель клітинних елементів ендотелію судин (van der Poll T., van Deventer J.H., 1999; Polavarapu R. et al., 2005). Тому цілком переконливими виглядають дані М.А. Gonzalez-Gay та співавторів (2006), в яких продемонстровано, що застосування протизапальної терапії, спрямованої на зниження концентрації ФНП- $\alpha$ , сприяє не лише зниженню активності запального процесу, але й суттєвому покращенню функції ендотелію (Gonzalez-Gay M.A. et al., 2006).

Вплив запалення на ураження серця та судин при АФС продемонстрований і в інших дослідженнях (Miesbach W. et al., 2005; Ames P.R.J. et al., 2007). При дослідженні рівнів СРБ у 20 пацієнтів із ПАФС порівняно із 24 пацієнтами зі спадковою тромбофілією та 30 особами контрольної групи встановлено, що у пацієнтів із ПАФС середнє значення СРБ було вищим, ніж в інших двох групах, причому вищі показники цього маркера активності виявлено у пацієнтів з артеріальними тромбозами і ще вищі — в осіб із багаторазовими епізодами тромбозу, ніж з поодинокими (Ames P.R.J. et al., 2008). За іншими даними підвищений рівень СРБ у пацієнтів з АФС не асоціювався з атеросклеротичним ураженням судин (Sailer T. et al., 2005).

Нами встановлено, що підвищення активності запального процесу асоціюється з антитільним навантаженням. Зокрема, у хворих із сильно позитивними результатами тесту на наявність аКЛ та  $\alpha_2$ -ГП-1 реєстрували вірогідно вищі рівні СРБ та ФНП- $\alpha$ . Результати кореляційного аналізу свідчили, що концентрація ФНП- $\alpha$  та СРБ у сироватці крові пацієнтів із ПАФС та ВАФС прямо корелювала з аКЛ класу IgG та  $\alpha_2$ -ГП-1 ( $r=0,30$  та  $0,43$ ).

Можливість асоціативних взаємозв'язків між синтезом АФЛ-АТ та активацією системного запального процесу підтверджують дані багатьох дослідників (Farzaneh-Far A. et al., 2006; Sidelmann J.J. et al.,

2007). Вважається, що СРБ може слугувати предиктором персистенції АФЛ-АТ (Twito O. et al., 2006), а також виступати у ролі предиктора майбутніх судинних ускладнень у пацієнтів з АФС (Miesbach W. et al., 2005). Гіперпродукцію маркерів запалення при АФС підтверджують також А. Farzaneh-Far та співавтори (2006), які показали, що у пацієнтів із АФС, а також носіїв АФЛ-АТ рівень ФНП- $\alpha$  та його розчинних рецепторів (рФНП-Р1 та рФНП-Р2) значно вищий порівняно з концентрацією цих маркерів у здорових осіб (Farzaneh-Far A. et al., 2006). Заслужують на увагу експериментальні дані J. Verman та співавторів (2005), які свідчать, що введення щуром аКЛ класу IgG супроводжувалося пропорційним підвищенням рівнів ФНП- $\alpha$ , причому передчасна втрата плода виникала саме у ФНП- $\alpha$ -позитивних тварин, які отримали ін'єкцію АФЛ-АТ (Verman J. et al., 2005).

Вважаємо, що саме запальний процес при АФС і є тим тригерним патогенетичним механізмом, який запускає множинні механізми ураження судин та підвищує ризик розвитку судинних катастроф у хворих, і саме він, очевидно, має бути ключовою мішенню для фармакотерапевтичного впливу, що зазвичай не виключає доцільність призначення засобів, що виявляють вазодилативні та вазопротекторні властивості.

## ВИСНОВКИ

1. Високі рівні СРБ та ФНП- $\alpha$  виявляють у 34,4 і 26,2% відповідно пацієнтів із ПАФС та 47,9 і 56,2% — зі ВАФС і лише у 10,8% осіб контрольної групи.

2. Серед пацієнтів з ураженнями (ІМ, стенокардія, ішемічний інсульт, ТІА) ССС порівняно з особами без уражень в 1,2–1,7 рази частіше виявляють пацієнтів з високими рівнями СРБ та ФНП- $\alpha$ . У осіб із АФС з ішемічним інсультом та ІМ середні рівні СРБ та ФНП- $\alpha$  є достовірно вищими на 21 та 34,8% відповідно, ніж у хворих з ТІА та стенокардією.

3. Гіперпродукція різного класу АФЛ-АТ у пацієнтів із АФС асоціювалася з підвищенням рівнів маркерів запального процесу (СРБ, ФНП- $\alpha$ ) у сироватці крові та зростанням тяжкості органних уражень. Так, у групі осіб із ВАФС у носіїв (сильно позитивні результати тестування) цих антитіл вміст СРБ та ФНП- $\alpha$  був відповідно на 32 та 44% вищим, а сумарний показник активності SLEDAI — на 33% вищим, ніж у серонегативних пацієнтів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М.** (2009) Цитокіни и неоптерин при антифосфолипидном синдроме. Науч.-практ. ревматол., 2: 10–16.
- Abou-Raya A., Abou-Raya S.** (2006) Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. Autoimmun. Rev., 5(5): 331–337.
- Ames P.R.J., Antinolfi I., Ciampa A.** (2008) Primary antiphospholipid syndrome: a low-grade auto-inflammatory disease? Oxford J. Med. Rheumatol., 47(12): 1832–1837.
- Ames P.R.J., Brancaccio V., Ciampa A.** (2007) C-reactive protein in primary antiphospholipid syndrome. J. Rheumatol., 34: 650.
- Asanuma Y., Chung C.P., Oeser A.** (2006) Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus relationship to cardiovascular risk factors. J. Rheumatol., 33(3): 539–545.

**Berman J., Girardi G., Salmon J.** (2005) TNF- $\alpha$  is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *J. Immunol.*, 174: 485–490.

**Farzaneh-Far A., Roman M.J., Lockshin M.D.** (2006) Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 54(12): 3918–3925.

**Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Miranda-Filloy J.A.** (2006) Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Biomed. Pharmacother.*, 60(10): 673–677.

**Karakantza M., Theodorou G.L., Meimaris N.** (2004) Type 1 and type 2 cytokine-producing CD4+ and CD8+ T-cells in primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Hematol.*, 83: 704–711.

**McMahon M., Hahna B.H.** (2007) Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus: mechanistic basis of the association. *Curr. Opin. Immunol.*, 19(6): 633–639.

**Miesbach W., Gokpinar B., Gilzinger A.** (2005) Predictive role of hs-C-reactive protein in patients with antiphospholipid syndrome. *Immunobiology*, 210: 755–760.

**Myakis S., Lockshin M.D., Atsumi A.** (2006) International consensus statement on an updated of the classification criteria for the definite antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.*, 4: 295–306.

**Polavarapu R., Gongora M.C., Winkles J.A.** (2005) Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis increases the permeability of the neurovascular unit through nuclear factor-kappa B pathway activation. *J. Neurosci.*, 25(44): 10 094–10 100.

**Sailer T., Vormittag R., Pabinger I.** (2005) Inflammation in patients with lupus anticoagulant and implications for thrombosis. *J. Rheumatol.*, 32(3): 462–468.

**Sidelmann J.J., Sjøland J.A., Gram J.** (2007) Lupus anticoagulant is significantly associated with inflammatory reactions in patients with suspected deep vein thrombosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 67(3): 270–279.

**Twito O., Reshef T., Ellis M.H.** (2006) C-reactive protein level as a predictor of transient vs sustained anticardiolipin antibody positivity. *Eur. J. Haematol.*, 76: 206–209.

**van der Poll T., van Deventer J.H.** (1999) Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 13(2): 413–426.

**Visvanathan S., McNeil H.P.** (1999) Cellular immunity to  $\beta_2$ -glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *J. Immunol.*, 162: 6919–6925.

**Vorchheimer D.A., Fuster V.** (2001) Inflammatory markers in coronary artery disease. Let prevention douse the flames. *JAMA*, 286: 2154–2156.

**Waje-Andreassen U., Kråkenes J., Ulvestad E.** (2005) IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.*, 111(6): 360–365.

## УРОВНІ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА І ФНО- $\alpha$ У ПАЦІЕНТІВ С АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ, СВ'ЯЗЬ С ПОРАЖЕННЯМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЇ СИСТЕМИ

Ю.С. Сегеда, С.В. Шевчук

**Резюме.** *Цель исследования — изучение в сыворотке крови маркеров воспалительного процесса (С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ) и оценка их связи с поражением сердечно-сосудистой системы у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС). В исследовании принял участие 131 больной, включая 34 (26%) пациента с первичным АФС, 48 (36,6%) — со вторичным АФС и 49 (37,4%) — с системной красной волчанкой без АФС. Установлено существенное повышение концентрации СРБ и ФНО- $\alpha$  у пациентов с АФС по сравнению с группой контроля. Выявлены достоверные различия по средним концентрациями СРБ и ФНО- $\alpha$  между больными без клинических проявлений поражения*

*сердечно-сосудистой системы и с поражениями сосудов. Установлены ассоциативные взаимосвязи между гиперпродукцией разного класса антифосфолипидных антител и повышением уровня маркеров воспалительного процесса (СРБ, ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови и ростом тяжести органических поражений. Проведенный анализ позволяет предположить, что повышение концентрации СРБ и ФНО- $\alpha$  может служить предиктором раннего развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АФС и иметь существенное прогностическое значение в прогрессировании атеросклеротического процесса.*

**Ключевые слова:** антифосфолипидный синдром, маркеры воспаления, антифосфолипидные антитела, поражения сердечно-сосудистой системы.

## LEVELS OF C-REACTIVE PROTEIN AND TNF- $\alpha$ IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME, CONNECTION WITH CARDIOVASCULAR SYSTEM AFFECTION

Yu.S. Segeda, S.V. Shevchuk

**Summary.** *The aim of the study — to evaluate serum markers of inflammation (C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and to assess their relationship with cardiovascular system affection in patients with antiphospholipid syndrome (APS). 131 patients were enrolled into the study, among them 34 (26%) patients with primary APS, 48 (36.6%) — with secondary APS and 49 (37.4%) — with systemic lupus erythematosus without APS. Significant increase of CRP and TNF- $\alpha$  concentrations in patients with APS compared to the control group was established. Significant differences in the average concentrations of CRP and TNF- $\alpha$  among patients without clinical evidence of a cardiovascular and vascular lesions were found. Strong associative connection between different classes of antiphospholipid antibodies and increased levels of inflammation markers (CRP, TNF- $\alpha$ ) in serum and increasing severity of organ lesions was established. The analysis suggests that increasing concentrations of CRP and TNF- $\alpha$  may serve as predictors of early development of cardiovascular complications in patients with APS and have significant prognostic value in the progression of atherosclerotic process.*

**Key words:** antiphospholipid syndrome, inflammatory markers, antiphospholipid antibodies, the defeat of the cardiovascular system.

### Адреса для листування:

Шевчук Сергій Вікторович  
21100, Вінниця, Хмельницьке шосе, 104  
НДІ реабілітації інвалідів  
ВНМУ ім. М.І. Пирогова,  
відділ клінічної ревматології  
E-mail: shev\_sv2@mail.ru