

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МАСЛОВА

Ирина Геннадьевна

**РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ И АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ
В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

Специальность 14.00.39 — Ревматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор А.В. Аршинов

Ярославль — 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	13
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	30
§ 2.1. Клиническая характеристика больных.....	30
§ 2.2. Методы исследования.....	34
ГЛАВА 3. Характеристика лабораторно-инструментальных показателей больных системной красной волчанкой и острым инфарктом миокарда по сравнению с контрольной группой.....	38
ГЛАВА 4. Характеристика лабораторно-инструментальных показателей больных системной красной волчанкой по сравнению с контрольной группой.....	46
ГЛАВА 5. Характеристика лабораторно-инструментальных показателей больных с инфарктом миокарда по сравнению с контрольной группой.....	56
ГЛАВА 6. Характеристика лабораторно-инструментальных показателей больных системной красной волчанкой по сравнению с группой пациентов с инфарктом миокарда.....	64
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	76
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДФ — аденозиндифосфат
- АСБ — атеросклеротическая бляшка
- АФС — антифосфолипидный синдром
- БСА — бифуркация сонной артерии
- вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИЛ — интерлейкин
- ИМ — инфаркт миокарда
- ИМТ — индекс массы тела
- КИМ — комплекс интима-медиа
- ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
- окЛПНП — окисленные липопротеиды низкой плотности
- ОСА — общая сонная артерия
- СКВ — системная красная волчанка
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- СРБ — С-реактивный белок
- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
- ТФ-4 — тромбоцитарный фактор 4
- ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа
- ECLAM — European Consensus Lupus Activity Measurement (Европейская согласованная шкала активности системной красной волчанки)
- PSGL-1 — Р-селектин-гликопротеиновый лиганд Р-селектина 1
- SLEDAI — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (индекс активности системной красной волчанки)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией широкого спектра патогенных аутоантител, мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, которым свойственно развитие обострений и ремиссий [7; 21; 121]. Разнообразные наследственные, гормональные и экологические факторы, а также нарушения иммунной системы обуславливают выраженность симптомов болезни [211]. Гетерогенная природа СКВ объясняет широкий спектр клинических проявлений (подфенотипы) заболевания. Необходимо отметить, что СКВ диагностируется преимущественно у женщин детородного возраста (соотношение женщин и мужчин 9:1) [80].

Наряду с разнообразной клинической картиной в течении болезни можно выделить характерную бимодальность. Так, в первые 3 года после постановки диагноза преимущественной причиной, определяющей тяжесть течения и смертность пациентов, являются поражение почек и инфекционные осложнения на фоне высокой активности заболевания. Однако причиной второго пика смертности, через 4–20 лет после постановки диагноза, преимущественно являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [199; 174; 215]. В то время как общая смертность при СКВ за последние десятилетия значительно снизилась в связи с улучшением контроля и эффективной иммуносупрессивной терапией, гибель от ССЗ сохраняется на высоком уровне и остается ведущей причиной смерти [24; 145]. При этом следует отметить высокую распространенность ССЗ у больных с СКВ, значительно превышающую таковую в общей популяции [10; 137; 220].

В канадском исследовании Hopkins Lupus Cohort ишемическая болезнь сердца (ИБС) зарегистрирована у 8% пациентов, включенных в исследование. Пикового уровня ИБС достигала через 8 лет от постановки диагноза и являлась

причиной смерти в 30% случаев в 3-летнем наблюдении [155]. Согласно данным исследования, общий риск сердечно-сосудистых событий, связанных с СКВ, в 2,66 раза выше, чем в популяции, при одинаковой выраженности традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [129].

Риск развития ИБС наиболее выражен у молодых женщин с СКВ, превышая распространенность в общей популяции в 5–9 раз [57; 206], а по данным S. Manzi, в 50 раз [33; 131]. В исследовании A. Doria и соавторов субклинический атеросклероз зафиксирован у 10–40% пациентов с СКВ [52]. В исследовании А. Е. Ильиной и соавторов при обследовании 62 пациентов с СКВ поражение сонных артерий определялось у 58% больных. Клинические проявления атеросклероза имели место у 42% больных, в том числе стенокардия диагностирована у 37% пациентов [4].

Фактически СКВ является независимым фактором риска развития ускоренного атеросклероза [57; 136; 192]. Однако механизмы ускоренного развития ССЗ при СКВ нуждаются в дальнейшем изучении. Роль аутоантител в ускоренном атеросклерозе при СКВ в настоящее время остается неясной [140]. Антифосфолипидные антитела часто обнаруживаются у пациентов с СКВ и рассматриваются как возможные предикторы атеросклероза, хотя исследования, проведенные для оценки их роли, показали неоднозначные результаты [12; 11; 78; 156]. В то же время отмечается существенное увеличение субклинического маркера атеросклероза — комплекса интима-медиа (КИМ) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом (АФС) по сравнению с контрольной группой [11].

Кроме того, эндотелиальные клетки при СКВ в результате повреждения под воздействием циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных клеток приобретают протромботические свойства [133]. Поврежденный эндотелий экспрессирует молекулы адгезии, которые привлекают лимфоциты и моноциты, инфильтрирующие субэндотелий [211; 161]. Ряд исследователей подтвердил выраженные ассоциации между активацией аутоиммунитета, оксидативным стрессом, воспалением и увеличением риска атеротромбоза при СКВ [175].

Активное участие в процессах ускоренного атеросклероза при СКВ принимают тромбоциты. Кроме того, что они играют важную роль в процессах гемостаза и тромбоза, тромбоциты участвуют в развитии и модуляции воспалительных реакций и иммунных ответов [19]. Данный факт установлен на основании изменения экспрессии адгезивных и иммунных рецепторов на поверхности тромбоцита и выделения множества продуктов секреции, включая воспалительные медиаторы и цитокины, которые могут обеспечивать взаимодействие с лейкоцитами и увеличивать их привлечение к сосудистой стенке. Обусловленное тромбоцитом увеличение адгезии лейкоцитов может объяснять не только усиление развития атеросклероза в процессе поражения артерий, но также и механизмы действия лимфоцитов в процессах адаптационной устойчивости и защиты хозяина [225; 69; 226; 95].

Кроме процессов формирования тромба, тромбоциты также взаимодействуют с оксидированными липопротеидами низкой плотности (окЛПНП), что приводит к активации тромбоцитов и выделению хемокинов и цитокинов, способствующих ускорению процессов развития атеросклероза [18; 191; 117; 73]. Также тромбоциты поглощают окЛПНП, и данные тромбоциты, заполненные окЛПНП, могут активировать эндотелий и ингибировать эндотелиальную регенерацию [191; 44]. Повышенное содержание окЛПНП, связанных с поверхностью циркулирующих тромбоцитов, обнаружено у пациентов с острым коронарным синдромом и коррелировало с активностью тромбоцитов [197]. Данное наблюдение предполагает, что окЛПНП являются естественным активатором тромбоцитов [19]. Повышенный уровень циркулирующего окЛПНП был описан у пациентов с СКВ, особенно у больных с клиническими проявлениями ССЗ [199; 64]. В то же время данные об уровне аутоантител к окЛПНП у пациентов с СКВ с заболеваниями сердечно-сосудистой системы достаточно противоречивы [64].

Повышение уровня окЛПНП, интерлейкина-1 (ИЛ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) приводит к активации эндотелиальной клетки и ускоренному формированию атеросклеротической бляшки (АСБ) [94]. Таким образом, окЛПНП и цитокины вызывают каскад провоспалительных,

проатерогенных изменений в эндотелии [195]. Кроме ФНО- α и ИЛ-1, активация провоспалительных цитокинов включает увеличение продукции ИЛ-6 [109].

Уровень ИЛ-6, как было продемонстрировано в ряде исследований, повышен у пациентов с СКВ и коррелирует с активностью болезни, что позволяет использовать его концентрацию для контроля активности заболевания [39; 177]. Несколько исследований экспериментальной модели СКВ показали ассоциации ИЛ-6 с прогрессированием люпус-нефрита [35]. Повышение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с ростом активности воспаления, изменением липидного профиля и тяжестью атеросклероза у больных СКВ [16].

Тромбоциты содержат три главных типа гранул хранения: плотные гранулы, лизосомы и α -гранулы, из которых α -гранулы являются самыми распространенными. Тромбоцитарные α -гранулы содержат большое количество различных белков, выделяющихся во время активации тромбоцитов и активирующих тромбоз, гемостаз, воспаление, защиту от чужеродных агентов и развитие атеросклероза [25], в том числе хемокины из семейства СХС-цитокинов.

В ответ на стимуляцию окЛПНП тромбоциты выделяют большое количество тромбоцитарного фактора 4 (ТФ-4) (СХСL4), который вызывает фенотипичные изменения в макрофагах, приводящие к увеличению их проатерогенного потенциала, делая их более восприимчивыми к формированию пенистых клеток [71; 72; 178]. Кроме того, ТФ-4 предотвращает апоптоз моноцитов, стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги и вызывает фагоцитоз и генерацию активных форм кислорода [184]. ТФ-4 вызывает выделение моноцитами цитокинов (включая СХСL8, СХСL3, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-19, ФНО- α , ССL2, ССL3 и ССL22) [99].

У пациентов с АФС также отмечена высокая концентрация СХСL4L1, таким образом его можно рассматривать как один из компонентов АФС. В частности, повышенный уровень СХСL4L1, связанный с клиническими проявлениями АФС, предлагается рассматривать в качестве биомаркера выраженности АФС [151].

Таким образом, тромбоциты играют решающую роль в начале процессов атеросклероза, облегчая миграцию лейкоцитов [95; 160; 132; 157], способствуют началу и прогрессии атеросклероза и отрицательно влияют на стабильность АСБ

[77]. Кроме того, тромбоциты непосредственно вовлечены в накопление липидов и трансформацию моноцитов-макрофагов в содержащие липиды пенистые клетки в результате контакта с моноцитами посредством механизмов взаимодействия Р-селектин-гликопротеинового лиганда Р-селектина 1 (PSGL-1) [19].

Характерным лабораторным признаком воспаления является увеличение синтеза острофазовых белков, прежде всего С-реактивного белка (СРБ). Его синтез регулируется ИЛ-6, а также другими провоспалительными цитокинами, в частности ФНО- α и ИЛ-1, играющими важную роль в развитии воспалительного компонента атеросклероза [7; 55; 152].

В общей популяции высокочувствительный СРБ (вч СРБ) однозначно связан с увеличенным риском ССЗ [168]. Однако эта зависимость менее выражена среди пациентов с СКВ, как показано, в частности, в исследовании LUMINA [202; 159] и меньшем исследовании среди 208 шведских пациентов с СКВ [81]. В то же время некоторые крупные исследования среди больных СКВ показали выраженную связь концентрации СРБ с ССЗ у пациентов с СКВ [193; 213; 214]. Тем не менее в настоящее время трудно делать выводы о роли СРБ в развитии ССЗ среди пациентов с СКВ, учитывая несогласованность имеющихся данных [185].

Раннее развитие атеросклероза, осложняющееся сердечно-сосудистой патологией, согласуется с результатами исследований, анализирующими состояние артериальной стенки у пациентов с СКВ [169; 31; 189]. Данные исследования продемонстрировали повышенную артериальную жесткость и признаки преждевременного сосудистого старения у пациентов с СКВ даже без проявлений сердечно-сосудистых заболеваний и существенных атеросклеротических повреждений. Ассоциация артериальной жесткости с уровнями СРБ и ИЛ-6, подтверждает роль хронического воспаления как важного посредника этого процесса [169]. Таким образом, у пациентов с СКВ увеличение жесткости сосудистой стенки происходит параллельно с субклиническим атеросклерозом, что подтверждается увеличением толщины каротидной стенки [179].

Одним из наиболее чувствительных и специфичных методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов и риска сердечно-сосудистых

катастроф является ультразвуковая каротидная сонография, позволяющая оценить диаметр сонных артерий, толщину КИМ и выявить АСБ. Показано, что утолщение КИМ и наличие АСБ являются предикторами инфаркта миокарда ИМ [30]. Таким образом, данное исследование позволяет судить о развитии субклинического атеросклероза у больных СКВ [170; 199; 188; 53].

В недавних исследованиях было отмечено, что несмотря на незначительное повышение сердечно-сосудистой смертности в группе больных СКВ по сравнению с группой контроля, у данных пациентов фиксируется достоверно более высокая регистрация каротидных АСБ. При проведении многовариантного анализа показано, что СКВ является независимым фактором риска развития ССЗ [180]. Таким образом, помимо традиционных факторов риска для ССЗ, ассоциация между СКВ и атеросклерозом может быть объяснена дополнительными факторами риска — воспалением и аутоиммунными процессами [7; 33; 233; 188; 135].

Исходя из имеющихся данных, представляется обоснованной важность изучения взаимосвязи между аутоиммунными процессами и активацией тромбоцитов в развитии раннего атеросклероза у больных СКВ. Данный анализ позволит определить наиболее адекватные маркеры субклинического поражения сердечно-сосудистой системы, что, в свою очередь, будет способствовать своевременной профилактике сосудистых катастроф у пациентов с СКВ.

Цель исследования

Выявить взаимосвязь между дислипидемией, активностью воспаления и функцией тромбоцитов в процессах раннего развития атеросклероза у пациентов с СКВ, а также оценить сходство и различия механизмов атерогенеза у больных СКВ и ИБС.

Задачи исследования

1. Определить концентрацию vчСРБ и ТФ-4, показатели агрегации тромбоцитов у больных СКВ, а также выявить взаимосвязь показателей выраженности воспаления и активации тромбоцитов у больных СКВ.

2. Проанализировать показатели липидного спектра у больных СКВ и определить зависимость их значений от активности воспаления.

3. Определить концентрацию антител к окЛПНП у больных СКВ. Изучить ассоциации уровня антител к окЛПНП с маркерами воспаления и показателями активации тромбоцитов.

4. Оценить концентрацию ИЛ-6 у больных СКВ и проанализировать ассоциацию уровня ИЛ-6 с выраженностью атеросклеротических изменений согласно показателям ультразвуковой каротидной сонографии у больных СКВ.

5. Определить показатели КИМ общей сонной артерии (ОСА) и бифуркации сонной артерии (БСА) у больных СКВ. Выявить ассоциации между выраженностью воспаления и активацией тромбоцитов со значениями толщины КИМ у больных СКВ.

6. Выявить общие тенденции и различия в механизмах развития атеросклероза у больных СКВ и ИБС.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка ассоциаций между дислипидемией, активностью воспаления, нарушением тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и сонографическими признаками субклинического атеросклероза у больных СКВ. Также впервые осуществлен сравнительный анализ механизмов развития атеросклероза у больных СКВ и больных ИБС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Повышение концентрации ИЛ-6 ассоциируется с увеличением активности воспаления, изменением липидного профиля и выраженностью атеросклеротических поражений сосудистой стенки у больных с СКВ.

2. Постоянная активация тромбоцитов способствует развитию атеросклеротических поражений сонной артерии у больных СКВ.

3. Существует взаимосвязь между воспалением, активацией тромбоцитов, дислипидемией, цитокиновой регуляцией и развитием атеросклероза у больных СКВ.

4. У больных СКВ и больных с ИМ как одной из форм ИБС имеются общие механизмы атерогенеза — воспаление, активация тромбоцитов, формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов, секреция воспалительных цитокинов, нарушение синтеза и обмена липидов. В то же время воспалительный компонент как ведущий механизм атерогенеза у пациентов с СКВ более выражен.

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования. Основные положения диссертации представлены на всероссийских научных конференциях «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии» (Москва, 2007, 2009, 2013, 2015), «Тромбозы, геморрагии, ДВС-синдром» (Москва, 2008), «Тромбы, кровоточивость, ДВС-синдром: современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2010), на конкурсе молодых ученых Института ревматологии РАМН (Москва, 2008), VI Национальном конгрессе с международным участием «Тромбозы, гемостаз и патология сосудов: современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2014), научно-практической конференции «Актуальные проблемы ревматологии в практике интерниста» (Ярославль, 2016), XX Юбилейном национальном конгрессе «Тромбозы, кровоточивость и постоянное внутрисосудистое свертывание крови» (Нижний Новгород, 2016), III Всемирном конгрессе Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH), проводимого совместно с VIII Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2016).

Вклад автора в проведенное исследование

Автором непосредственно проведены отбор и ведение пациентов, принимавших участие в исследовании, их обследование с применением шкал

SLEDAI, ECLAM, выполнены исследование агрегации тромбоцитов, ультразвуковое дуплексное сканирование периферических сосудов. Диссертантом также проведена обработка полученного материала, его систематизация, статистическая обработка и анализ полученных данных.

Внедрение результатов исследования в практику

С целью раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистых осложнений в комплексное обследование больных СКВ, проходящих лечение в ГУЗ КБ №8 и №10, было внедрено определение уровня вчСРБ. Превышение концентрации $\geq 1,6$ мг/литр при отсутствии других возможных причин повышения данного показателя рассматривалось как повышенный риск развития ИБС. Пациентам с СКВ проводилось скрининговое ультразвуковое дуплексное сканирование КИМ сосудов шеи для выявления и профилактики субклинического атеросклероза. Увеличение КИМ более 0,90 мм рассматривалось как фактор повышенного риска сосудистых осложнений. Наличие данных маркёров предполагало профилактическое лечение, направленное на коррекцию дислипидемии и прогрессирования атеросклеротического процесса.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 7 таблицами и 62 рисунками. Библиографический указатель содержит 234 источника, в том числе 8 отечественных и 226 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СКВ — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией широкого спектра патогенных аутоантител, мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, которым свойственны развитие обострений и ремиссий [7; 21; 121]. Разнообразные наследственные, гормональные и экологические факторы, а также нарушения иммунной системы способствуют выраженности болезни [211]. Гетерогенная природа СКВ объясняет широкий спектр клинических проявлений (подфенотипов) заболевания. СКВ преимущественно поражает женщин детородного возраста (соотношение женщин и мужчин 9:1) [80].

Ежегодное выявление и распространенность СКВ колеблется от 1,4 до 11 и от 7,4 до 159,4 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от множества факторов, включая возраст, пол и наследственность. Риск развития СКВ и активность заболевания наиболее выражены среди африканцев, латиноамериканцев и жителей Азии [45].

Наряду с разнообразной клинической картиной в течении болезни можно выделить характерную бимодальность. Так, в первые 3 года после постановки диагноза преимущественной причиной, определяющей тяжесть течения и смертность пациентов, являются поражение почек и инфекционные осложнения на фоне высокой активности заболевания. Однако причиной второго пика смертности через 4–20 лет после постановки диагноза преимущественно являются ССЗ [199; 174; 215]. Тогда как смертность при СКВ за последние десятилетия значительно снизилась в связи с улучшением контроля и эффективной иммуносупрессивной терапией, гибель от ССЗ при СКВ сохраняется на высоком уровне и остается ведущей причиной смерти [24; 145]. При этом следует отметить высокую распространенность ССЗ у больных с СКВ, значительно превышающую таковую в общей популяции [10; 137; 220].

В канадском исследовании Hopkins Lupus Cohort ИБС зарегистрирована у 8% пациентов, включенных в исследование, с пиковым уровнем через 8 лет от постановки диагноза, и являлась причиной 30% летальных случаев в 3-летнем наблюдении [155]. В Hopkins Lupus Cohort общий риск сердечно-сосудистых событий, связанных с СКВ, в 2,66 раза выше, чем в популяции, при одинаковой выраженности традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [129].

Особенно риск развития ИБС выражен у молодых женщин с СКВ, превышая распространенность в общей популяции в 5–9 раз [57; 206], а по данным S. Manzi, в 50 раз [33; 131]. В исследовании, проведенном среди 310 колумбийских пациентов с волчанкой, распространенность ССЗ составила 36,5%, в то время как среди жителей Северной Америки распространенность ССЗ среди больных СКВ составила 6–10% [10; 57; 101]. Кроме того, в итальянском исследовании A. Doria и соавторов субклинический атеросклероз зафиксирован у 10–40% больных СКВ [52]. В исследовании А. Е. Ильиной и соавторов при обследовании 62 пациентов с СКВ поражение сонных артерий определялось у 58% больных. Клинические проявления атеросклероза имели место у 42% больных, в том числе стенокардия диагностирована у 37% пациентов [4].

СКВ является независимым фактором риска развития ускоренного атеросклероза [57; 136; 192]. Однако механизмы ускоренного развития ССЗ при СКВ нуждаются в дальнейшем изучении.

Роль аутоантител в ускоренном атеросклерозе при СКВ в настоящее время остается неясной [140]. Антифосфолипидные антитела часто обнаруживаются у пациентов с СКВ и рассматривались как возможные предикторы атеросклероза, хотя исследования, проведенные для оценки их роли, показали неоднозначные результаты [12; 11; 78; 156]. В то же время отмечается существенное увеличение субклинического маркера атеросклероза — толщины КИМ у пациентов с первичным АФС по сравнению с контрольной группой [11]. Другие аутоантитела с предполагаемой ролью в развитии ССЗ — антитела против аполипопротеина А1, антитела против липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [147] и антитела к белку теплового шока 60 [130]. В последнем сообщении, анализирующем

результаты Хопкинской когорты (2013), на основании анализа наблюдения 2000 пациентов с СКВ делается вывод о том, что волчаночный антикоагулянт — единственные антифосфолипидные антитела, ассоциирующиеся с ИМ. Антитела к кардиолипинам не ассоциируются с атеросклерозом [59; 156].

Как сообщалось ранее, при анализе Хопкинской когорты СКВ отмечено, что возраст, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение и применение преднизолона — важные факторы риска развития ИБС при СКВ [154]. Недавний анализ подтвердил, что традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, включая возраст, пол, среднее систолическое артериальное давление, холестерин сыворотки, волчаночный антикоагулянт, доза кортикостероидов и наличие anti-dsDNA (антитела двухцепочечной ДНК) связаны с развитием сердечно-сосудистых событий у пациентов с СКВ [129]. Также идентифицированы несколько СКВ-обусловленных факторов, связанных с повышенным сердечно-сосудистым риском: низкой уровень комплемента, активность болезни по шкале SLEDAI и наличие волчаночного антикоагулянта [129].

Проводимое лечение также оказывает свой эффект. Преднизолон увеличивает сердечно-сосудистый риск как сам по себе, так и посредством увеличения традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (гипертензия, гиперлипидемия, тучность, диабет). В свою очередь, применение гидроксихлороквина уменьшает риск развития ИБС [154; 59].

Некоторые исследования рассматривают антифосфолипидные антитела как стимулятор экспрессии тканевого фактора на поверхности мононуклеарных клеток периферической крови при СКВ, коррелирующие с риском развития атеросклероза периферических артерий [139]. Учитывая роль тканевого фактора в атерогенезе [124], как и при тромбозе, индуцированном антифосфолипидными антителами [27], авторы предполагают, что тканевый фактор может играть роль запускающего механизма в развитии ССЗ при СКВ [139].

Кроме того, эндотелиальные клетки при СКВ в результате повреждения под воздействием циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных клеток приобретают протромботические свойства [133]. Поврежденный эндотелий

экспрессирует молекулы адгезии, которые привлекают лимфоциты и моноциты, инфильтрирующие субэндотелий. Одним из подтверждений данного процесса является увеличение числа эндотелиальных клеток, отмеченное в крови пациентов с СКВ [211; 161]. В свою очередь, моноциты при СКВ показали измененный митохондриальный мембранный потенциал и развитие выраженного оксидативного стресса. Ряд исследователей подтвердил выраженные ассоциации между активацией аутоиммунитета, оксидативным стрессом, воспалением и увеличением риска атеротромбоза при СКВ [175].

Важную роль в процессах ускоренного атеросклероза при СКВ играют тромбоциты. Кроме процессов гемостаза и тромбоза, тромбоциты участвуют в развитии и модуляции воспалительных реакций и иммунных ответов [19]. Это установлено на основании изменения экспрессии адгезивных и иммунных рецепторов на поверхности тромбоцита и выделения множества продуктов секреции, включая воспалительные медиаторы и цитокины, которые могут обеспечивать взаимодействие с лейкоцитами и увеличивать их привлечение. Обусловленное тромбоцитом увеличение адгезии лейкоцитов объясняет не только усиление развития атеросклероза в процессе поражения артерий, но и механизмы действия лимфоцитов в процессах адаптационной устойчивости и защиты хозяина. [225; 69; 226; 95].

В условиях покоя эндотелий выделяет простациклин и оксид азота (NO), которые ингибируют активацию и предотвращают агрегацию тромбоцитов. После активации эндотелия тромбоциты привлекаются к субэндотелиальным компонентам, которые обнажаются после сосудистого повреждения или разрыва АСБ. В условиях высокого напряжения сдвига в сосудах фактор Von Willebrand формирует мостик между обнажившимся коллагеном и тромбоцитарным гликопротеиновым комплексом (GP) Ib-V-IX на мембране тромбоцита [107]. Кроме того, обнажившийся коллаген связывается непосредственно с тромбоцитарными рецепторами (гликопротеины Ia/IIa и гликопротеин VI) GP Ia/IIa и GP VI [65].

Прикрепление коллагена к тромбоцитарному рецептору GP VI вызывает активацию тромбоцита. Кроме того, медиаторы, выделившиеся из активированных

клеток, такие как аденозиндифосфат (АДФ) и серотонин, а также другие плазменные медиаторы, такие как адреналин и тромбин, активируют рецепторы, сопряженные с G-белком тромбоцита. Это увеличивает уровень цитозольного кальция и активирует специфические сигнальные пути, изменение формы тромбоцитов и развитие их устойчивой адгезии [13]. После активации тромбоциты выделяют содержимое их α - и плотных гранул. АДФ из плотных гранул в последующем активирует тромбоцитарные нуклеотидные рецепторы P2Y1 и P2Y12, сопряженные с G-белком тромбоцита, которые вызывают дальнейшую активацию тромбоцита и выделение АДФ [198].

Финальный общий путь данных агонистов — активация GP рецептора гликопротеинов IIb/IIIa IIb/IIIa [108], который приводит к перекрестному соединению фибриногена или фактора Von Willebrand с рецепторами, приводя к агрегации тромбоцитов. Это способствует дальнейшему привлечению тромбоцитов к участку сосудистого повреждения и формированию тромбоза.

Кроме процессов формирования тромба, тромбоциты также взаимодействуют с окЛПНП, что приводит к активации тромбоцитов и выделению хемокинов и цитокинов, способствующих ускорению процессов развития атеросклероза [18; 191; 117; 73]. Кроме того, тромбоциты поглощают окЛПНП, а данные тромбоциты, заполненные окЛПНП, могут активировать эндотелий и ингибировать эндотелиальную регенерацию [191; 44]. Повышенное содержание окЛПНП, связанных с поверхностью циркулирующих тромбоцитов, обнаружено у пациентов с острым коронарным синдромом и коррелировало с активностью тромбоцитов [197]. Данное наблюдение предполагает, что окЛПНП является естественным активатором тромбоцитов [19].

Дальнейшая циркуляция активированных тромбоцитов происходит в непосредственной близости от эндотелия, продвигая таким образом рекрутирование лейкоцитов, их экстравазацию и стимулирует процесс атеросклеротического повреждения посредством P-селектин зависимых механизмов [34; 95]. Активированные тромбоциты также адгезируют с циркулирующими лейкоцитами. В то же время известно, что данные

лейкоцитарно-тромбоцитарные комплексы являются главным признаком различных воспалительных заболеваний [205]. В частности, комплексы моноцитов и тромбоцитов являются ранним предвестником развития ССЗ [66].

Подтверждением важной роли тромбоцитов в воспалении является тот факт, что активированные тромбоциты секретируют большое количество воспалительных медиаторов, которые, однако, не играют никакой роли в гемостазе [42]. Тромбоциты содержат три главных типа гранул хранения: плотные гранулы, лизосомы и α -гранулы, из которых α -гранулы являются самыми распространенными. Плотные гранулы содержат мелкие небелковые молекулы, которые играют важную роль в усилении тромбоцитарных ответов, такие как АДФ, аденозинтрифосфат и серотонин. Как было недавно показано, серотонин, выделяющийся из тромбоцитов, играет важную роль во вращении (роллинге) нейтрофилов и их прилипанию к эндотелию [56]. Тромбоцитарные лизосомы содержат протеазы, гликозидазы, ферменты, разрушающие гликозидные связи (glycosidases) и другие белки, которые имеют бактерицидный эффект [164]. Тромбоцитарные α -гранулы содержат большое количество различных белков, которые выделяются во время активации тромбоцитов и активируют тромбоз, гемостаз, воспаление, защиту от чужеродных агентов и развитие атеросклероза [25].

В тромбоците имеется приблизительно 50–80 α -гранул, имеющих гетерогенное содержимое, состоящее из связанных с мембраной белков, которые или находятся на поверхности тромбоцитов, или выделяются после их активации [25]. Из связанных с мембраной тромбоцитов белков большинство уже присутствует на неактивной мембране, ряд других, такие как молекула адгезии Р-селектин, до активации тромбоцита присутствуют в минимальных количествах. Многие из белков, содержащихся в тромбоцитарных α -гранулах, активно участвуют в процессах гемостаза. Однако α -гранулы также играют важную роль во врожденном иммунитете, модулируя выделение тромбоцитами рецепторов адгезии, взаимодействующих с лейкоцитами, или выделяя цитокины, активирующие лейкоциты. Альфа-гранулы содержат разнообразный диапазон

хемокинов, включая хемокины из семейства СХС-цитокинов, CXCL1, ТФ-4 (CXCL4), CXCL5, CXCL7, ИЛ-8 (CXCL8), CXCL12, макрофагальный воспалительный белок (CCL3) и RANTES (CCL5) [25]. Преобладающим эффектом этих цитокинов является регуляция движения лейкоцитов, миграция их из сосудов в ткани и другие провоспалительные функции, такие как фагоцитоз и генерация активных форм кислорода. Эти механизмы участвуют в привлечении лейкоцитов к очагам воспаления и главным образом активируют их провоспалительные функции [231].

Многие из тромбоцитарных цитокинов воздействуют на моноциты. ТФ-4 (PF-4) — один из широко представленных в тромбоцитарных α -гранулах белков. Это СХС-хемокин, который имеет общие черты с хемокином ИЛ-8, хотя и с различными функциональными эффектами [144]. Как и ИЛ-8, он принимает участие в процессах тромбоза и гемостаза. ТФ-4 также проявляет активность в процессах врожденного иммунитета, включая влияние на хемотаксис моноцитов и нейтрофилов [51]. СХС4 (CXCL4, ТФ-4) модулирует тромбоцитарно-моноцитарное взаимодействие и функции моноцита [95; 71]. В ответ на стимуляцию окЛПНП тромбоциты выделяют большое количество ТФ-4 (CXCL4), который вызывает фенотипичные изменения в макрофагах, приводящие к увеличению их проатерогенного потенциала, делая их более восприимчивыми к формированию пенистых клеток [71; 72; 178]. В ответ на воздействие окЛПНП тромбоциты, выделяя ТФ-4, также стимулирует секрецию гранул нейтрофилов и адгезию к эндотелиальным клеткам, опосредованную L-селектином и антигеном, ассоциируемым с функцией лимфоцитов 1 [153]. Кроме того, ТФ-4 предотвращает апоптоз моноцитов, стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги и вызывает фагоцитоз и генерацию активных форм кислорода [184]. ТФ-4 вызывает выделение моноцитами цитокинов (включая CXCL8, CXCL3, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-19, ФНО- α , CCL2, CCL3 и CCL22) [99]. В комбинации с RANTES — хемокином, регулирующим активацию нормальных Т-клеток, ТФ-4 также стимулирует прикрепление моноцита к эндотелию [224] и экспрессию эндотелиального E-селектина [232].

У пациентов с АФС также отмечена высокая концентрация CXCL4L1, таким образом, его можно рассматривать как один из компонентов АФС. В частности, повышенный уровень CXCL4L1, связанный с клиническими проявлениями АФС, предлагается рассматривать в качестве биомаркера выраженности АФС [151].

Активированные тромбоциты выделяют провоспалительный цитокин ИЛ-1 β *in vitro* [116]. В свою очередь, ИЛ-1 является центральным в каскаде цитокинов и играет главную роль в сосудистом воспалении [126]. Под влиянием ИЛ-1 активированные тромбоциты вызывают выделение ИЛ-6 и ИЛ-8 из сосудистых гладкомышечных клеток [125]. Как известно, ИЛ-1 стимулирует продукцию сосудистого оксида азота (NO) [97] и способствует адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам [22]. Активированные тромбоциты вызывают секрецию CCL2 и межклеточной молекулы адгезии (ICAM-1, также известную как CD54) [68]. CCL2 — главный хемокин, который регулирует моноцитарный и макрофагальный хемотаксис и действует на моноцитарные рецепторы CCR2 [49].

Один из ключевых элементов тромбоцитарных α -гранул — P-selectin (также известный как CD62P) — играет ведущую роль в объединении процессов тромбоза, гемостаза и воспаления. PSGL-1 играют центральную роль во взаимодействии между тромбоцитами, лейкоцитами и эндотелиальными клетками [26].

Активированные тромбоциты экспрессируют CD40L, который имеет структуру, подобную ФНО- α , и обладают сходным эффектом. Экспрессия CD40L тромбоцитов вызывает выделение моноцитом тканевого фактора, который, в свою очередь, запускает внешний каскад коагуляции [120]. В дополнение к его прямому воздействию на лейкоциты, экспрессируемый тромбоцитами CD40L также взаимодействует с CD40 на эндотелиальных клетках, стимулируя секрецию хемокинов (ИЛ-8 и CCL2) и экспрессируя адгезивные молекулы (E-селектин, также известный как CD62E), сосудистую молекулу адгезии 1 (VCAM-1, или CD106) и ICAM-1 [89]. Эти механизмы способствуют перемещению лейкоцитов к участку сосудистого повреждения и их последующей адгезии.

Кроме экспрессии CD40L на поверхностную мембрану, тромбоциты также выделяют растворимый CD40L, который может стимулировать сосудистые клетки

к выделению Е-селектина, Р-селектина и секреции ИЛ-6 [48; 90]. Отмечено, что активированные тромбоциты являются ведущим источником растворимого CD40L [90; 115]. Значение CD40 и CD40L при атеросклерозе подтверждается резким увеличением их уровня у пациентов с острым коронарным синдромом [17; 67].

Повышенные уровни циркулирующих тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов обнаружены у пациентов с субклиническим атеросклерозом. Наличие у пациентов стабильной стенокардии сочетается с повышенным уровнем СРБ, фибриногена, ИЛ-6, RANTES и ряда других провоспалительных цитокинов. В исследовании, проведенном на большой группе пациентов со стабильной стенокардией, было показано, что высокий уровень вчСРБ положительно коррелировал с повышением количества тромбоцитов и уровнем тромбопоэтина [110]. Данные ассоциации были связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и повышенной активацией и агрегацией тромбоцитов [186; 187].

Следует отметить, что среди множества хемокинов, которые вовлечены в развитие атеросклеротических повреждений [227], важнейшую роль играет наиболее широко представленный в тромбоците хемокин — ТФ-4. Его концентрация коррелирует с серьезностью повреждения и проявлений атеросклероза. Данный факт позволяет предполагать, что постоянная активация тромбоцита может вносить вклад в развитие сосудистых повреждений и тем самым объясняет рациональность длительной терапии антиагрегантами пациентов с риском развития атеросклероза [158; 228].

Тромбоциты играют решающую роль в начале процессов атеросклероза, облегчая миграцию лейкоцитов [95; 160; 132; 157], таким образом способствуя началу и прогрессии атеросклероза и отрицательно регулируют стабильность АСБ [77]. Кроме того, тромбоциты непосредственно вовлечены в накопление липидов и трансформацию моноцитов-макрофагов в содержащие липиды пенистые клетки в результате контакта с моноцитами посредством механизмов взаимодействия PSGL-1 [19].

Кроме тромбоцитарных цитокинов в хемотаксисе моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов к сосудистой стенке важную роль играют окЛПНП. ЛПНП транспортируются в стенку артерии по градиенту концентрации [143]. Эти ЛПНП захватываются и связываются с внеклеточным матриксом субэндотелиального пространства вместе с продуктами окисления из близлежащих клеток артериальной стенки. Затем эти захваченные ЛПНП накапливают дополнительные реактивные перекисные соединения кислорода. Когда критический порог перекисных соединений достигнут ЛПНП, фосфолипиды становятся окисленными, заканчивается формирование специфических провоспалительных окисленных липидов (POVPC, PAPC, PGPC и PEIPC). Воздействие провоспалительных окисленных липидов на эндотелиальные клетки стимулирует секрецию эндотелиоцитами цитокинов типа MCP-1, M-CSF и GRO, что приводит к адгезии моноцитов, хемотаксису и их дифференцировке в макрофаги [141]. Под влиянием окЛПНП активированный эндотелий интенсивно продуцирует фактор активации тромбоцитов, тканевой фактор, ИЛ-6 и ИЛ-8.

Также окЛПНП фагоцитируются моноцитами/макрофагами (уже присоединившимися к эндотелиальным клеткам), в результате чего они становятся пенистыми клетками, вокруг которых формируется атеросклеротическое повреждение [143]. Затем моноциты и Т-клетки инфильтрируют край АСБ, сформированной пенистыми клетками [143], и стимулируют рост мышечных клеток меди артерий. Эти гладкомышечные клетки внедряются в сосудистую стенку и в конечном счете ведут к развитию фиброза, который приводит к повышенной хрупкости АСБ [142]. Таким образом, окЛПНП и цитокины вызывают каскад провоспалительных, проатерогенных изменений в эндотелии.

Повышенный уровень циркулирующих окЛПНП был зафиксирован у пациентов с СКВ, особенно у больных с клиническими проявлениями ССЗ [199; 64]. В то же время данные об уровне аутоантител к окЛПНП у пациентов с СКВ с заболеваниями сердечно-сосудистой системы достаточно противоречивы [64].

Роль циркулирующих антител к окЛПНП в развитии и прогрессировании атеросклероза неясна. Повышенные уровни антител к окЛПНП были описаны в

общей популяции, и в некоторых исследованиях рассматриваются как предикторы ИМ и прогрессирования атеросклероза [230; 182]. В других исследованиях, однако, подобные корреляции не найдены [83; 93]. Роль антител к окЛПНП у больных СКВ также остается неясной. Антитела к окЛПНП были отмечены у около 80% пациентов с СКВ и АФС [210; 217; 9; 194]. Кроме того, была отмечена ассоциация уровня антител к окЛПНП с активностью болезни при СКВ [74]. По крайней мере одно исследование показало, что аутоантитела к окЛПНП чаще встречаются у пациентов с СКВ, которые имеют ССЗ в анамнезе, чем у контрольных больных СКВ или здоровых пациентов в группе контроля [199], хотя в двух других исследованиях антитела к окЛПНП и заболевания коронарных артерий не были связаны [171; 88]. Противоречивые результаты могут возникать из-за трудностей в стандартизации антигенов ЛПНП, используемых для определения антител к окЛПНП, которые также могут изменяться из-за окисления *ex vivo* [234].

Есть предположения, что увеличенный риск тромботических и атеросклеротических событий, отмеченный у пациентов с СКВ и антифосфолипидными антителами, может быть частично обусловлен взаимодействием между антикардиолипинами и окЛПНП [217]. Действительно, подобная взаимосвязь продемонстрирована между уровнем антикардиолипинов и титром антител к окЛПНП [217; 9]. Кроме того, β 2-гликопротеин I (β 2-GPI) непосредственно и устойчиво связывается с окЛПНП [87]. Эти окЛПНП — β 2-GPI комплексы были найдены у пациентов с СКВ и АФС и связаны с повышенным риском артериальных тромбозов [106]. Интересно, что имеется повышенная комплиментарность окЛПНП — β 2-GPI комплексов к макрофагам, вероятно за счет Fc γ рецепторов макрофагов [105]. Таким образом, окЛПНП — β 2-GPI комплексы могут вносить свой вклад в развитие атеросклероза, стимулируя формирование пенистых клеток.

Изменения эндотелия приводят к ускоренному формированию АСБ. Например, когда выделяются окЛПНП, ИЛ-1 и ФНО- α , сосудистый эндотелий подвергается ряду воспалительных изменений, заканчивающихся активацией эндотелиальной клетки [94]. Активация эндотелиальной клетки, в свою очередь,

приводит к нарушению полноценности сосуда и повышению проницаемости эндотелия. Кроме того, активация эндотелиальной клетки ведет к протромбическим изменениям эндотелия, включая увеличение выработки ингибитора активатора плазминогена I типа, увеличение продукции фактора активации тромбоцитов и выработку тканевого фактора. Также выделяются хемоаттрактантные цитокины типа моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1, ИЛ-6 и ИЛ-8 [182]. Таким образом, окЛПНП и цитокины вызывают каскад провоспалительных, проатерогенных изменений в эндотелии [195].

Кроме ФНО- α и ИЛ-1, активация провоспалительных цитокинов включает увеличение продукции ИЛ-6 [109]. ИЛ-6 cDNA был первоначально выделен как терминальный фактор дифференцировки В-клеток в антитело-продуцирующие плазматические клетки. Это показало, что он — многофункциональный цитокин, который действует на разнообразные клетки. С клинической точки зрения особенно важно, что ИЛ-6 действует на гепатоциты, что вызывает выработку реагентов острой фазы, включая СРБ, сывороточный амилоидный белок А и фибриноген, и уменьшает уровень альбумина сыворотки.

ИЛ-6 является плеiotропным цитокином, который действует на широкий диапазон типов клеток, что может влиять на их рост и дифференцировку, производство аутоантител и вызывать острую фазу воспаления. Он широко вовлечен в патогенез множества воспалительных и аутоиммунных болезней, в том числе СКВ [102]. Увеличение продукции ИЛ-6 сочетается с повышением продукции ФНО- α , ИЛ-1, интерферонов I и II типа, а также ИЛ-10, что способствует иммунной дисфункции и вызывает воспаление тканей и повреждение органов у пациентов с СКВ [111; 200]. Продукция данных провоспалительных цитокинов повышает активность В-клеток и Т-клеток и производство аутоантител [177; 162]. Также ИЛ-6 вовлечен в продукцию аутоантител и снижение иммунной толерантности при СКВ путем нарушения ее регуляции посредством активации рекомбинантного гена [91]. Стимуляция процессов воспаления осуществляется за счет ингибирования генерации супрессивных регулирующих Т-клеток (22, 29) [75].

Кроме того, циркулирующий ИЛ-6 является сильнейшим независимым маркером повышенной смертности при остром коронарном синдроме. ИЛ-6 стимулирует гепатоциты к продукции СРБ и ряда других маркеров воспаления [167]. В свою очередь, СРБ, маркер реакции острой фазы, также оказывает прямой эффект на привлечение лейкоцитов и развитие апоптоза в сосудистой стенке [150; 173]. ИЛ-6 также необходим для краткосрочной регуляции присутствующего в ЛПВП антиоксидантного фермента параоксоназы 1, низкая сывороточная активность которого является независимым фактором риска инфаркта и других коронарных событий [219]. Производные из ЛПНП фосфолипиды типа oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphocholine вызывают выделение ИЛ-6, который, в свою очередь, уменьшает уровни PON mRNA (информационной (матричной) РНК) [119]. У пациентов с нестабильным коронарным синдромом отмечаются повышенные уровни ИЛ-6 и СРБ [122; 23]. Кроме того, ИЛ-6 описан как независимый предиктор эндотелиальной дисфункции у пациентов с ревматоидным артритом [50].

ИЛ-6 способствует внутриклеточному накоплению окЛПНП в макрофагах в дозозависимой манере, тогда как применение антител к ИЛ-6 блокирует накопление окЛПНП [85]. Блокировка ИЛ-6 также ингибирует окЛПНП-индуцированную продукцию моноцитами хемоаттрактантного белка 1 — решающего белка в перемещении моноцитов в интиму сосуда, где моноциты преобразуются в пенистые клетки [86]. Поэтому ИЛ-6 рассматривается не только как маркер воспалительного статуса, но также и как стимулятор формирования пенистых клеток [84]. ИЛ-6 также стимулирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, который является существенным фактором неоваскуляризации [148]. Уровень ИЛ-6, как было продемонстрировано в ряде исследований, повышен в сыворотке пациентов с СКВ и коррелировал с активностью болезни, что позволяет использовать его концентрацию для контроля активности заболевания [39; 177]. Кроме того, уровень ИЛ-6 повышен в моче у пациентов с люпус-нефритом, коррелируя с активностью поражения почек у больных СКВ [208]. Несколько исследований экспериментальных моделей СКВ показали ассоциации ИЛ-6 с прогрессированием люпус-нефрита [35]. Повышение концентрации ИЛ-6

ассоциируется с увеличением активности воспаления, индексом массы тела (ИМТ), изменением липидного профиля, а также с тяжестью атеросклероза у больных с СКВ [16].

Средние показатели ИЛ-6, ФНО- α , и ИЛ-1 β были значительно выше у пациентов с СКВ, чем у здоровой группы контроля ($p < 0,001$). Средний уровень ИЛ-6 у пациентов с СКВ с высокой активностью ($70,45 \pm 68,32$ пг/мл) был выше ($p < 0,001$), чем у больных с СКВ с отсутствием активности ($43,85 \pm 63,36$ пг/мл) [212]. Более высокий уровень ИЛ-6 отмечен у пациентов с СКВ с активными почечными проявлениями [60; 58]. Повышенный уровень ИЛ-6 отмечен у пациентов с активными неврологическими проявлениями [212]. В то же время сообщения о корреляции между активностью заболевания согласно индексу SLEDAI и уровнем ИЛ-6 [212; 177; 39], как и об отсутствии такой корреляции носят противоречивый характер [79; 176]. Таким образом, генотипы ИЛ-6 могут predispose к развитию риск-факторов для ССЗ (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипертония, диабет), которые сочетаются с хроническими воспалительными заболеваниями [203]. Противоречивые результаты исследований ассоциации концентрации данных воспалительных цитокинов в сыворотке крови и активности болезни у пациентов с СКВ побуждают к дальнейшему изучению роли ИЛ-6 в патогенезе СКВ [177; 162].

Характерным лабораторным признаком воспаления является увеличение синтеза острофазовых белков, прежде всего СРБ. Его синтез регулируется ИЛ-6, а также другими провоспалительными цитокинами, в частности ФНО- α и ИЛ-1, играющими важную роль в развитии воспалительного компонента атеросклероза [7; 55; 152]. В общей популяции вЧСРБ однозначно связан с увеличенным риском ССЗ [168]. Однако эта зависимость менее выражена среди пациентов с СКВ в исследовании LUMINA [202; 159], как и в меньшем исследовании 208 шведских пациентов с СКВ [81]. Ряд масштабных исследований среди пациентов с СКВ показали связь СРБ с ССЗ у больных с СКВ [193; 213; 214]. Возможно, данные противоречия связаны с длительностью течения СКВ на момент обследования. Так, у больных в начальной стадии СКВ уровень вЧСРБ коррелировал с воспалительной

активностью заболевания [165; 15] и являлся независимым предиктором будущего инсульта и ИМ [112; 221]. Тем не менее в настоящее время трудно делать выводы о роли СРБ в развитии ССЗ среди пациентов с СКВ [185].

Раннее развитие атеросклероза, осложняющееся сердечно-сосудистой патологией, подтверждается результатами исследований, анализирующими состояние артериальной стенки у пациентов с СКВ [169; 31; 189]. Данные исследования продемонстрировали повышенную артериальную жесткость и признаки преждевременного сосудистого старения у пациентов с СКВ даже без проявлений ССЗ и существенных атеросклеротических повреждений. Ассоциация артериальной жесткости с уровнями СРБ и ИЛ-6 подтверждает роль хронического воспаления как важного посредника этого процесса [169]. СРБ депонируется в артериальной интиме при ранних атеросклеротических повреждениях [204], активируя развитие воспалительного и атерогенного фенотипа в эндотелиальных клетках, и стимулирует миграцию клеток и их пролиферацию [222; 20]. Таким образом, у пациентов с СКВ увеличение жесткости сосудистой стенки происходит параллельно с субклиническим атеросклерозом, что подтверждается увеличением толщины каротидной стенки [179].

Одним из наиболее чувствительных и специфичных методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов и риска сердечно-сосудистых катастроф является ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи, позволяющее оценить диаметр сонных артерий, толщину КИМ и выявить АСБ. Показано, что утолщение КИМ и наличие АСБ являются предикторами ИМ [30]. Таким образом, данное исследование позволяет судить о развитии атеросклероза у больных СКВ [30]. Имеющиеся литературные данные показывают наличие у больных СКВ признаков субклинического атеросклероза. Так, частота встречаемости АСБ у больных СКВ колеблется от 12–17% (средний возраст больных СКВ 34–36 лет) до 32–65% (возраст от 44 до 52 лет), в то время как в контрольной группе их частота — от 5 до 15% [170; 199; 188, 53; 188].

При обследовании пациенток с СКВ отмечено достоверное увеличение средних показателей толщины КИМ сонной артерии $0,73 \pm 0,12$ (SD) мм по

сравнению с данным показателем ($p < 0,05$) в популяции у здоровых женщин ($0,66 \pm 0,11$ SD мм) [41].

В исследовании 2015 г. у 44 женщин с СКВ значения толщины КИМ составляли 0,70 (0,45–1,20) мм по сравнению с группой контроля (44 здоровые женщины), у которых данный показатель составлял 0,40 (0,25–0,60) мм ($p < 0,001$). Данный показатель коррелировал с ИМТ и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) [96].

В недавних исследованиях было отмечено, что несмотря на незначительное повышение сердечно-сосудистой смертности в группе больных СКВ по сравнению с группой контроля, у данных пациентов фиксируется достоверно более высокая регистрация каротидных АСБ. При многовариантном анализе показано, что СКВ является независимым фактором риска развития ССЗ [180].

Анализ имеющихся работ, направленных на определение традиционных и специфических факторов риска развития ИБС у больных СКВ, выявил такие традиционные предикторы ИБС, как возраст (особенно постменопауза у женщин), мужской пол, артериальная гипертензия, дислипидемия и курение. В то же время для больных СКВ отмечены специфические факторы риска: активность болезни и ее продолжительность, индекс повреждения, титр антител к антифосфолипидам, повышенный уровень вчСРБ и почечная патология. Также с повышенным риском развития ИБС было связано применение глюкокортикостероидов, в то время как применение противомаларийных средств уменьшало риск развития ИБС. Из инструментальных методов исследования наиболее информативным оказался метод ультразвукового дуплексного сканирования сосудов шеи (толщина КИМ и наличие АСБ, являющиеся независимыми предикторами развития ИБС). Исследование Клиники СКВ Университета Торонто, направленное на изучение риска развития заболеваний коронарных артерий у больных СКВ, показало, что сочетание анализа традиционных и специфических факторов риска развития ИБС, подтвержденных ультразвуковым дуплексным сканированием сосудов шеи, позволяет с высокой достоверностью прогнозировать риск развития ИБС у больных СКВ [209].

Другой метаанализ, проведенный с учетом 80 исследований, анализировал связь ССЗ с толщиной КИМ и распространенностью АСБ у пациентов с СКВ (в общей сложности 6085 пациентов с СКВ и 4794 здоровых пациента из группы контроля). Данное исследование показало более высокий уровень толщины КИМ (0,07 мм ($p < 0,001$)) и повышенную распространенность каротидных АСБ ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Среди факторов риска, оказывающих существенное влияние на толщину КИМ и распространенность АСБ, отмечены как традиционные сердечно-сосудистые факторы (возраст, повышенный уровень ЛПНП и триглицеридов у пациентов с СКВ), так и связанные с волчанкой (продолжительность, СОЭ, активность по шкале SLEDAI, SLICC/ACR Damage Index и применение стероидов). Полученные авторами результаты также позволили им рекомендовать оценку толщины КИМ и наличие каротидных АСБ у больных СКВ для выявления субклинического атеросклероза в целях прогнозирования и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у данной группы больных [229; 103].

Таким образом, помимо традиционных факторов риска для ССЗ, ассоциация между СКВ и атеросклерозом может быть объяснена дополнительными факторами риска — воспалением и аутоиммунными процессами [7; 33; 233; 188; 135].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения задач исследования проводился клинический осмотр больных, также использовался комплекс лабораторных методов, включавший агрегатометрию тромбоцитов, иммунологические, биохимические и инструментальные методы исследования (ультразвуковое исследование). Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней (заведующая кафедрой — профессор, доктор медицинских наук Н. П. Шилкина) Ярославского государственного медицинского университета. Клиническая часть исследования проводилась на базе терапевтического (заведующая отделением Н. П. Петрова) и кардиологического отделений (заведующий отделением Н. А. Кокин) ГУЗ ЯО «Клиническая больница № 8» (главный врач — кандидат медицинских наук В. А. Баунов). Иммунологические и биохимические лабораторные исследования проведены на базе лаборатории ГУЗ ЯО «Клиническая больница № 8» и лаборатории «Мединком» (заведующий лабораторией — профессор, доктор медицинских наук А. А. Баранов).

§ 2.1. Клиническая характеристика больных

Обследовано 90 пациентов, из них 50 больных с СКВ и 31 пациентка с диагнозом ИМ. В контрольную группу вошла 21 здоровая женщина в возрасте от 22 до 51 года (средний возраст 46,0 (37,0–57,0)). Средний возраст больных СКВ составил 52,0 (48,0–58,0) года, длительность заболевания на момент исследования — 11,5 (6,0–22,0) лет. Средний возраст больных с ИМ — 53,0 (48,0–57,0) лет, в группу больных с ИМ входили пациентки, доставленные бригадой скорой медицинской помощи с клиническими и электрокардиографическими признаками ИМ, госпитализированные в отделение интенсивной терапии. Группы больных с СКВ и ИМ представляли только женщины. В таблицах 1 и 2

представлено распределение пациентов по нозологическим формам, возрасту и давности заболевания.

Таблица 1. Распределение больных СКВ в зависимости от возраста и длительности заболевания

Нозология	Число больных	Возраст (годы)	Длительность болезни (годы)
СКВ	50	52,0 (48,0–58,0)	11,5 (6,0–22,0)

В таблице 2 представлено распределение пациенток с острым коронарным синдромом и доноров контрольной группы в зависимости от возраста.

Таблица 2. Средний возраст пациентов контрольной группы и больных с острым коронарным синдромом

Нозология	Число доноров	Возраст (годы)
Пациентки с острым коронарным синдромом	31	53,0 (48,0–57,0)
Контрольная группа	21	46,0 (37,0–57,0)

Критерии включения в исследование:

1. Подписанное информированное согласие.
2. Пациенты женского пола в возрасте ≥ 18 лет.
3. Пациенты с клиническим диагнозом СКВ (согласно критериям АРА) [201].
4. Пациенты с диагнозом острого коронарного синдрома, выставленным на этапе госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Критерии исключения из исследования:

1. АФС.
2. Наличие тяжелых интеркуррентных инфекций.
3. Прием на момент исследования статинов или их отмена менее чем за 6 мес. до исследования.

Диагноз СКВ устанавливали согласно диагностическим критериям, предложенным Американской ревматологической ассоциацией (1982). Степень

активности заболевания определяли по рекомендациям В. А. Насоновой [8], а также используя индексы SLEDAI и ECLAM [1; 28; 223].

Среди наблюдаемых больных СКВ преобладали больные с подострым и хроническим течением (67,5%) и минимальной степенью активности (55%). Средний счет по индексам SLEDAI 2 — 4,5 (4,0–7,0) баллов, ECLAM — 3,5 (2,0–5,0). Среди клинических проявлений при СКВ у данной группы больных наиболее часто встречались артралгии — 52%, миалгии — 28%, синдром артериальной гипертензии — 42%, патология почек (преимущественно изолированный мочевого синдром) — в 54% случаев.

Таблица 3. Клинико-лабораторная характеристика больных СКВ ($n=50$)

Признак	Количество больных	
	абс.	%
Пол:		
- мужчины	0	0
- женщины	50	100
Течение:		
- острое	0	0
- подострое	17	34
- хроническое	33	66
Активность:		
- I	32	64
- II	13	26
- III	3	6
Фотосенсибилизация	7	14
«Сосудистая бабочка»	8	16
Алоpecia	11	22
Трофические расстройства	2	4
Миалгии	14	28
Артрит/артралгии	26	52
Синдром Рейно	11	22
Поражение почек	27	54
Поражение нервной системы	8	16
Синдром артериальной гипертензии	21	42

Признак	Количество больных	
	абс.	%
ИБС: стабильная стенокардия напряжения, функциональный клас II	7	14
Головные боли / мигрень	16	32
Анемия	15	30
Лейкопения	4	8
Тромбоцитопения	7	14
СОЭ >15 мм/ч	40	80

Среди поражений кожи и слизистых оболочек при СКВ наиболее часто встречались фотосенсибилизация (14%) и «сосудистая бабочка» (16%). Трофические нарушения в виде алопеции и трофических язв обнаружены у 22% и 4% пациентов. Синдром Рейно выявлен в 14% случаев. Суставной синдром отмечен чуть более чем у половины больных (52%), преимущественно по типу артралгий. Поражение почек (преимущественно мочевого синдром — у 54% больных. Артериальная гипертензия отмечена у 42% больных. Анемия зарегистрирована у 30%, лейкопения — у 8% и тромбоцитопения — у 14% пациентов. Повышение СОЭ выявлено в 80% случаев.

Все больные на момент исследования получали глюкокортикостероиды в дозе 5–10 мг в сутки. 8% пациентов принимали цитостатики (азатиоприн), 26% — нестероидные противовоспалительные средства, 11% — аминохинолиновые препараты. Больные СКВ не получали дезагреганты на момент включения в исследования и забора крови для лабораторных исследований.

Больным с острым коронарным синдромом выставлен диагноз «Острый ИМ» (100%). Среди сопутствующих заболеваний у 7 больных отмечались: ИБС — стабильная стенокардия напряжения, функциональный класс II (14%), хронический холецистит (8%), сахарный диабет (7%), варикозная болезнь вен нижних конечностей (4%), хронический пиелонефрит (10%).

На момент госпитализации пациенты с СКВ получали сопутствующую терапию в виде ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (34%), бета-

блокаторов (42%), диуретиков (16%). Больные, получавшие лечение статинами и дезагрегантами на постоянной основе в исследование не включались. Все больные с острым коронарным синдромом на этапе госпитализации получали стандартную терапию, включавшую в себя прием дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел). Больные СКВ не получали дезагреганты на момент включения в исследование и забора крови для лабораторных исследований.

§ 2.2. Методы исследования

Иммунологические исследования:

1. Определение концентрации вчСРБ. Определение концентрации в сыворотке крови проводилось методом нефелометрии с использованием коммерческих реактивов Cardio Phase hs-CRP (Siemens, Германия).

2. Определение концентрации ИЛ-6 проводилось количественным ультрачувствительным иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора реагентов фирмы Bender MedSystems GmbH (Австрия).

3. Определение антител к окЛПНП. Данное исследование проводилось методом иммуноферментного анализа согласно инструкции фирмы производителя (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Австрия). Диапазон измерения: 0,8–10 мкг/мл. Чувствительность: 0,8 мкг/мл.

4. Определение ТФ-4. Для выполнения данного исследования использовался набор для определения ТФ-4 методом иммуноферментного анализа фирмы American Diagnostica inc., IMUCLONE® Platelet Factor 4 ELISA (США). Набор Platelet Factor 4 ELISA основан на иммуноферментном анализе и предназначен для количественного определения человеческого ТФ-4 в образцах свободной от тромбоцитов плазмы или других биологических жидкостях, в которых может присутствовать ТФ-4. Концентрация ТФ-4 в разведенных образцах может быть рассчитана непосредственно по калибровочной кривой. Для получения реальной концентрации ТФ-4 в исходном образце умножают значение, рассчитанное по

калибровочной кривой, на соответствующий коэффициент разведения (например, при разведении в два раза умножают значение, полученное из калибровочной кривой, на 2 или при разведении в пять раз умножают на 5). Для расчета результатов используется программное обеспечение. Повышенные уровни ТФ-4 наблюдаются при различных состояниях, ассоциированных с активацией тромбоцитов.

Исследование агрегационной функции тромбоцитов проводилось *in vitro* с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов BIOLA-230LA по методу G. Born в модификации З. А. Габбасова и соавторов [2], основанной на регистрации изменений светопропускания богатой тромбоцитами плазмы. Анализ изменения показателей осуществлялся автоматически с помощью прилагаемой коммерческой программы AGGR версии 2.20. По кривой светопропускания проводилось исследование спонтанной агрегации тромбоцитов, а также исследование агрегации тромбоцитов с индукторами агрегации: ристоцетином, АДФ, 5 мкМ, производства «Технология-Стандарт» (Барнаул).

Биохимические исследования:

1. Определение ЛПНП проводилось методом гомогенного прямого измерения с использованием коммерческих реактивов «DIASIS», Германия.

2. Определение триглицеридов проводилось ферментативным фотометрическим методом с использованием теста с глицерол-3-фосфатоксидазой с использованием коммерческих реактивов DIASIS, Германия.

3. Определение общего холестерина (ОХ) проводилось ферментативным фотометрическим методом с использованием теста CHOD-PAP с использованием коммерческих реактивов DIASIS, Германия.

4. Определение степени атерогенности. Степень атерогенности — расчетный показатель, который вычислялся по формуле: степень атерогенности = (ОХ — ЛПВП) / ЛПВП.

Атеросклеротическое поражение сосудов выявляли с помощью ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в режиме реального

времени, используя линейный датчик с диапазоном частот 12,5 МГц, ультразвуковой аппарат PHILIPS En Visor C HD.

Согласно национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов [5] стандартный протокол измерения толщины КИМ включает измерения на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке ОСА (как наиболее отдаленной от датчика). Толщина КИМ определяется как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда согласно методике Pignoli и Salonen. Первая линия представляет собой границу между стенкой сосуда и его просветом, а вторая — прослойку коллагена по краю адвентиции. В дальнейшем рассчитывается средняя толщина КИМ как среднее из всех 12 измерений. Воспроизводимость данного индекса достигает 95%. Используется датчик высокого разрешения (7,5 МГц). Визуализация задней стенки в дистальной трети ОСА возможна практически в 100% случаев (тогда как качественная визуализация структуры стенки внутренней сонной артерии доступна лишь в 50–88% случаев), здесь артерия располагается близко к поверхности кожи, параллельно ей и практически перпендикулярно ультразвуковому лучу, что обеспечивает высокую воспроизводимость измерений КИМ на этом участке [6].

В качестве нормы экспертами Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов [3] выбраны значения: толщина КИМ <0,9 мм, утолщение КИМ — 0,9–1,3 мм, а критерием бляшки обозначен КИМ, равный 1,3 мм (т. е. за бляшку принимается фокальное утолщение стенки артерии со стороны просвета высотой >1,3 мм).

Статистический анализ данных. Анализ данных проводился с помощью статистического пакета STATISTICA версии 10.0 с соблюдением принципов и требований к статистической обработке материала в биологических и медицинских исследованиях. Данные, не имеющие приблизительно нормального распределения описаны в формате Me (25–75%). При анализе показателей для проверки гипотез о равенстве дисперсий использовался тест Левена. Сравнение трех независимых групп проведено с использованием непараметрического критерия Краскела —

Уоллиса. Сравнение двух независимых групп проведено с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни. При анализе связей двух признаков применялся непараметрический метод Спирмена.

**ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ
И ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ**

В исследование были включены 50 больных СКВ в фазу обострения при хроническом течении процесса, 31 пациент, поступивший в стационар с диагнозом «Острый ИМ», подтвержденным на основании данных электрокардиографии и лабораторных маркеров ИМ, а также 21 человек из группы контроля. При сравнении трех указанных независимых групп больных проводился дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса. Результаты исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4. Лабораторные и инструментальные показатели у больных СКВ, пациентов с ИМ и группы контроля

Показатель	Группа			p-level
	1-я, больные острым ИМ, n=31	2-я, больные СКВ, n=50	3-я, контроль, n=21	
Количество эритроцитов ($\times 10^{12}$ л)	4,71 (4,34–5,12)	4,16 (3,87–4,47)	3,91 (3,69–4,36)	0,0003
Гемоглобин г/л	136,0 (126,0–143,0)	125,5 (116,0–133,0)	124,0 (118,0–136,0)	0,0015
Количество лейкоцитов ($\times 10^9$ л)	7,1 (6,7–7,6)	7,25 (5,2–9,4)	6,6 (5,0–7,5)	0,2656
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ л)	249,0 (209,0–294,0)	253,5 (212,0–314,0)	264,0 (194,0–308,0)	0,7631
СОЭ мм/ч	19,0 (10,0–28,0)	21,0 (18,0–26,0)	10,0 (7,0–14,0)	0,0000
ИЛ-6 (пг/мл)	1,1 (0,69–1,82)	1,72 (1,39–2,68)	0,60 (0,22–0,75)	0,0000
вЧСРБ (мг/л)	3,36 (1,44–5,90)	3,67 (2,17–5,92)	0,74 (0,30–1,26)	0,0000
Антитела к окЛПНП (мг/мл)	2,05 (1,43–3,26)	3,16 (1,45–4,60)	1,39 (1,26–2,04)	0,0147

Показатель	Группа			p-level
	1-я, больные острым ИМ, n=31	2-я, больные СКВ, n=50	3-я, контроль, n=21	
ТФ-4 (нг/мл)	20,76 (19,00–23,50)	21,5 (19,80–23,28)	18,30 (13,88–20,46)	0,0032
ОХ (ммоль/л)	4,79 (3,64–5,61)	6,63 (5,93–7,12)	4,9 (4,50–5,10)	0,0000
ЛПНП (ммоль/л)	2,69 (2,05–3,16)	3,50 (3,05–4,57)	3,1 (2,29–3,24)	0,0001
ЛПВП (ммоль/л)	1,05 (0,88–1,21)	1,17 (0,88–1,30)	1,32 (1,24–1,37)	0,0041
Триглицериды (ммоль/л)	1,53 (1,33–2,33)	1,52 (1,20–1,98)	1,75 (1,38–1,90)	0,4396
Коэффициент атерогенности	3,34 (2,00–4,10)	4,75 (4,10–7,10)	2,45 (2,40–2,70)	0,0000
Толщина КИМ ОСА (мм)	0,90 (0,80–1,10)	1,00 (0,80–1,10)	0,80 (0,70–0,90)	0,0026
Толщина КИМ бифуркации (мм)	1,20 (1,10–1,40)	1,10 (1,00–1,20)	0,80 (0,70–1,10)	0,0009
Количество АСБ	9	10	1	0,0811
Креатинин (ммоль/л)	74,10 (69,00–86,50)	97,40 (82,10–108,50)	67,10 (62,80–85,90)	0,0004
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин/1,73 м ²)	77,84 (67,00–87,00)	62,26 (51,00–70,00)	93,38 (79,00–108,0)	0,0004
Глюкоза (ммоль/л)	5,00 (4,10–5,86)	4,90 (4,30–5,70)	4,30 (3,70–4,90)	0,0077
ИМТ	28,83 (25,71–32,79)	27,56 (24,74–31,98)	21,80 (20,76–24,84)	0,0002
Возраст	53 (48–57)	52 (48–58)	46 (37–57)	0,1085
Вес	77 (70–88)	73 (65–86)	62 (58–66)	0,0001

Изучив полученные результаты, можно отметить, что количество тромбоцитов у пациентов с острым ИМ, СКВ и в группе контроля практически не отличались ($249,0 (209,0–294,0) \times 10^9/\text{л}$, $253,5 (212,0–314,0) \times 10^9/\text{л}$ и $264,0 (194,0–308,0) \times 10^9/\text{л}$, $p=0,7631 (>0,05)$); то же можно сказать о количестве лейкоцитов и уровне триглицеридов.

Отмечалось достоверное отличие уровня СОЭ (у пациентов с острым ИМ — 19,0 (10,0–28,0), с СКВ — 21,0 (18,0–26,0), в группе контроля — 10,0 (7,0–14,0), p-level — 0,0000), рисунок 1.

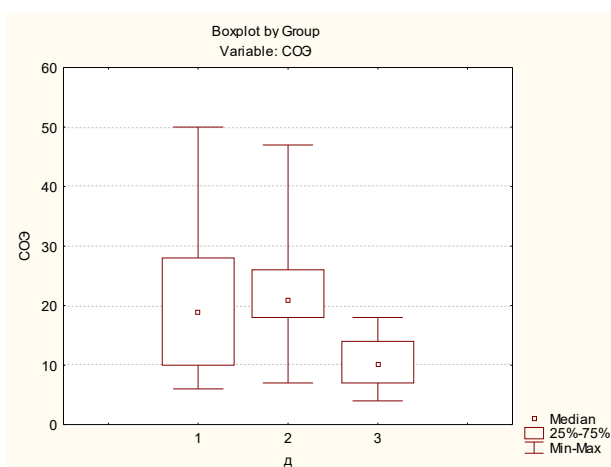


Рисунок 1. Показатели СОЭ у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Важнейший маркер воспаления и одновременно риска развития сердечно-сосудистых осложнений ИЛ-6 был значительно повышен в обеих группах обследованных больных, причем у больных с СКВ он заметно превышал показатели у пациентов с острым ИМ (у пациентов с острым ИМ — 1,1 (0,69-1,82), с СКВ — 1,72 (1,39-2,68), в группе контроля — 0,60 (0,22-0,75), p-level — 0,0000), рисунок 2.

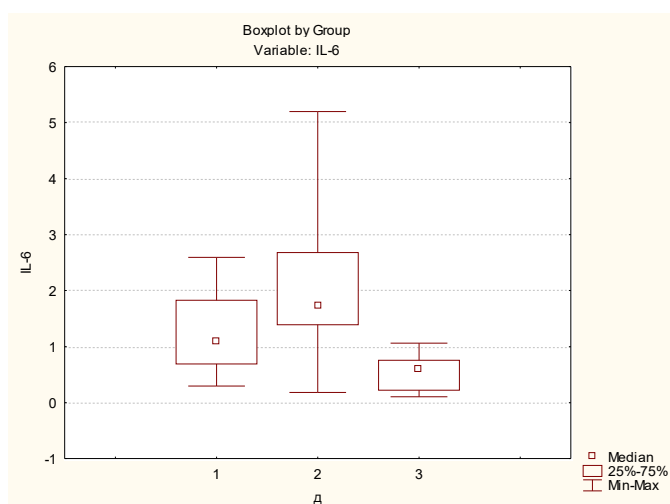


Рисунок 2. Показатели ИЛ-6 у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Заметно отличались значения вчСРБ у пациентов с острым ИМ и СКВ по сравнению с группой контроля (в группе с острым ИМ — 3,36 (1,44–5,90), с СКВ — 3,67 (2,17–5,92), в группе контроля — 0,74 (0,30–1,26), p-level — 0,0000) (рисунок 3).

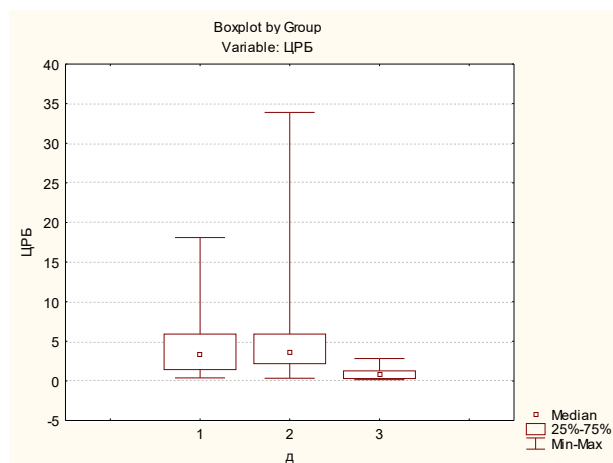


Рисунок 3. Показатели вчСРБ у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Также отмечено выраженное повышение концентрации антител к окЛПНП как у больных с СКВ, так и пациентов с острым ИМ (в группе больных с острым ИМ — 2,05 (1,43–3,26), с СКВ — 3,16 (1,45–4,60), в контрольной группе — 1,39 (1,26–2,04), p-level — 0,0147) (рисунок 4).

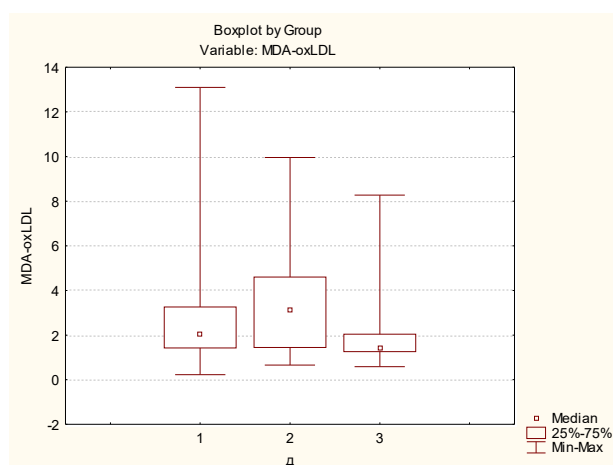


Рисунок 4. Показатели антител к окЛПНП у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

ТФ-4, характеризующий выраженность агрегации тромбоцитов, был достоверно повышен в группе больных с острым ИМ и СКВ, что подтверждает значительную активацию тромбоцитарно-сосудистого гемостаза у данных больных (в группе больных с острым ИМ — 20,76 (19,00–23,50), с СКВ — 21,5 (19,80–23,28), в контрольной группе — 18,30 (13,88–20,46), p-level — 0,0032) (рисунок 5).

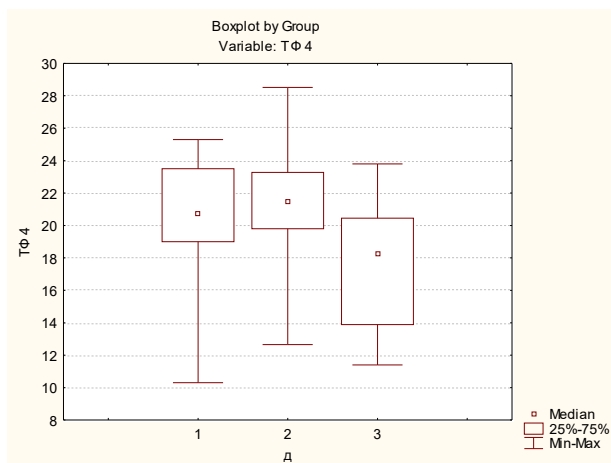


Рисунок 5. Показатели ТФ-4 у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Ярким проявлением дислипидемии у больных СКВ является значительное повышение концентрации ОХ, ЛПНП и коэффициента атерогенности по сравнению с контрольными значениями. Следует отметить, что вышеуказанные показатели у больных СКВ превышали не только данные значения у контрольной группы, но и у группы больных с острым ИМ.

Значения ОХ были следующими: при остром ИМ — 4,79 (3,64–5,61), при СКВ — 6,63 (5,93–7,12), в группе контроля — 4,9 (4,50–5,10), p-level — 0,0000 (рисунок 6). Значения ЛПНП составили: в группе с острым ИМ — 2,69 (2,05–3,16), с СКВ — 3,50 (3,05–4,57), в группе контроля — 3,1 (2,29–3,24), p-level — 0,0001 (рисунок 7), показатели коэффициента атерогенности: в группе с острым ИМ — 3,34 (2,00–4,10), в группе с СКВ — 4,75 (4,10–7,10), в контрольной группе — 2,45 (2,40–2,70), p-level — 0,0000 (рисунок 8).

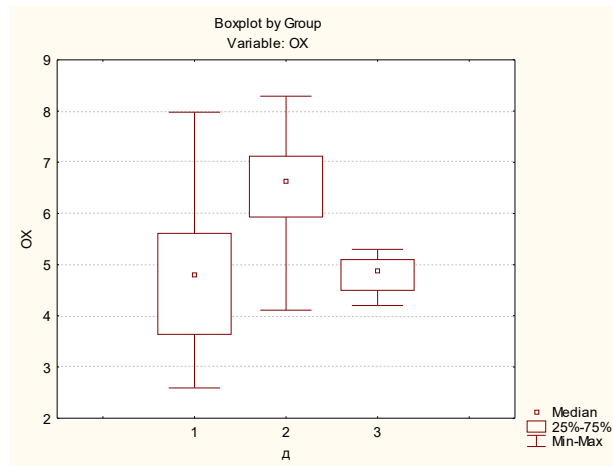


Рисунок 6. Показатели ОХ у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

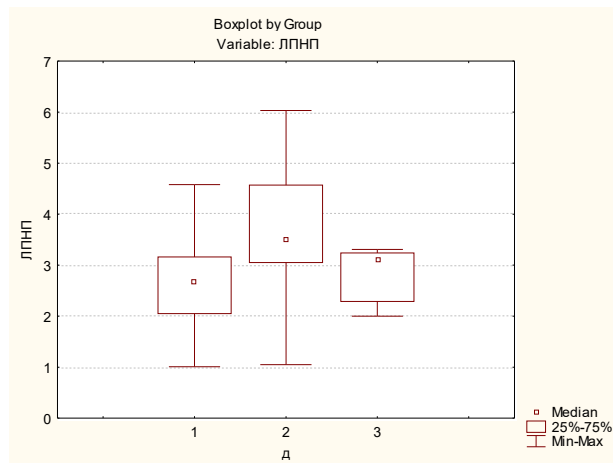


Рисунок 7. Показатели ЛПНП у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

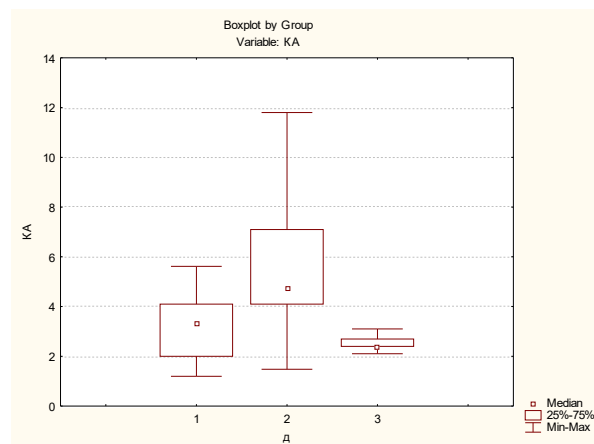


Рисунок 8. Показатели коэффициента атерогенности у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Изменения показателей липидного спектра у пациентов с СКВ и острым ИМ сочетались со значительными проявлениями атеросклероза со стороны сосудистой стенки у данных больных. Так, отмечены достоверные изменения толщины КИМ ОСА (в группе больных с острым ИМ — 0,90 (0,80–1,10), в группе с СКВ — 1,00 (0,80–1,10), в контрольной группе — 0,80 (0,70–0,90), p-level — 0,0026) (рисунок 9), толщины КИМ в области бифуркации (больные с острым ИМ — 1,20 (1,10–1,40), пациенты с СКВ — 1,10 (1,00–1,20), группа контроля — 0,80 (0,70; 1,10), p-level — 0,0009) (рисунок 10).

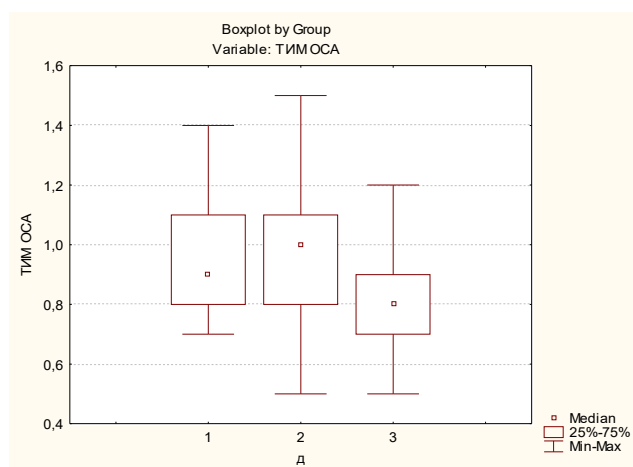


Рисунок 9. Показатели толщины КИМ ОСА у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

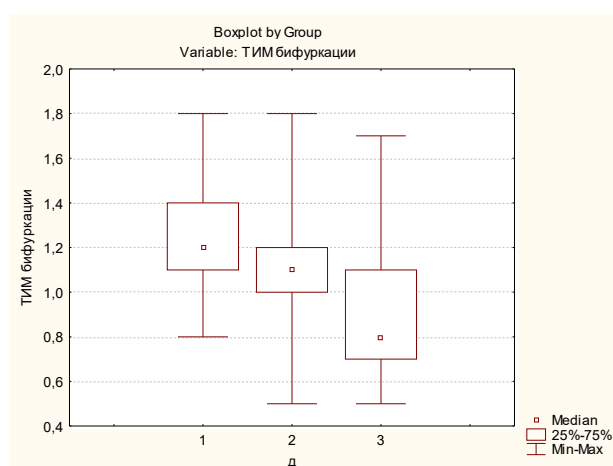


Рисунок 10. Показатели толщины КИМ в области бифуркации у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Также отмечены достоверные отличия концентрации креатинина у больных СКВ, острым ИМ и контрольной группы (больные с острым ИМ — 74,10 (69,00; 86,50), пациенты с СКВ — 97,40 (82,10; 108,50), группа контроля — 67,10 (62,80; 85,90), p-level — 0,0004) (рисунок 11).

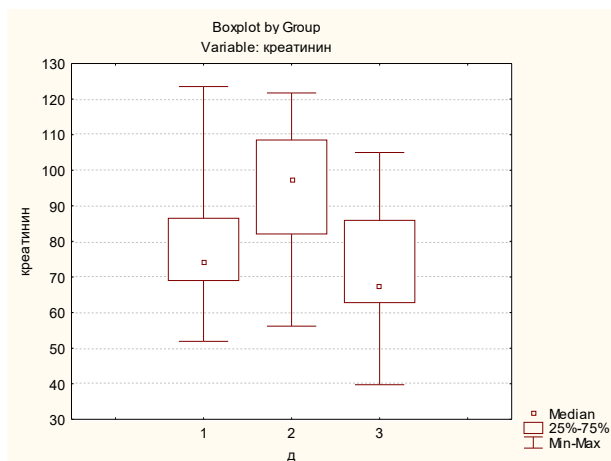


Рисунок 11. Показатели креатинина у пациентов с ИМ (1), больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Таким образом, проведенный дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса при сравнении трех независимых групп показал достоверные отличия сравниваемых групп и целесообразность дальнейшего парного сравнения с применением критерия Манна — Уитни.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ

В исследование были включены 50 больных СКВ в фазу обострения при хроническом течении процесса. Комплексное обследование лабораторных и инструментальных показателей проводилось до назначения терапии. Результаты исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5. Сравнительная характеристика лабораторных и инструментальных показателей у больных СКВ

Показатель	Больные СКВ, <i>n</i> =50	Группа контроля, <i>n</i> =21	p-level
Количество эритроцитов ($\times 10^{12}$ л)	4,16 (3,87–4,47)	3,91 (3,69–4,36)	0,105459
Гемоглобин г/л	125,5 (116,0–133,0)	124,0 (118,0–136,0)	0,805933
Количество лейкоцитов ($\times 10^9$ л)	7,25 (5,2–9,4)	6,6 (5,0–7,5)	0,198766
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ л)	253,5 (212,0–314,0)	264,0 (194,0–308,0)	0,984922
СОЭ мм/ч	21,0 (18,0–26,0)	10,0 (7,0–14,0)	0,000000
ИЛ-6 (пг/мл)	1,72 (1,39–2,68)	0,60 (0,22–0,75)	0,000000
вчСРБ (мг/л)	3,67 (2,17–5,92)	0,74 (0,30–1,26)	0,000000
Антитела к окЛПНП (мг/мл)	3,16 (1,45–4,60)	1,39 (1,26–2,04)	0,010166
ТФ-4 (нг/мл)	21,5 (19,80–23,28)	18,30 (13,88–20,46)	0,001152
ОХ (ммоль/л)	6,63 (5,93–7,12)	4,9 (4,50–5,10)	0,000000
ЛПНП (ммоль/л)	3,50 (3,05–4,57)	3,1 (2,29–3,24)	0,005908
ЛПВП (ммоль/л)	1,17 (0,88–1,30)	1,32 (1,24–1,37)	0,005261
Триглицериды (ммоль/л)	1,52 (1,20–1,98)	1,75 (1,38–1,90)	0,187982
Коэффициент атерогенности	4,75 (4,10–7,10)	2,45 (2,40–2,70)	0,000000
Агрегация тромбоцитов спонтанная, %	1,23 (0,69–1,90)	0,59 (0,46–0,62)	0,000102
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	67,20 (55,60–86,70)	51,90 (49,60–52,70)	0,000099
Агрегация тромбоцитов с ристоцетином, %	69,15 (63,90–98,60)	51,10 (49,60–52,70)	0,000000
Толщина КИМ ОСА	1,00 (0,80–1,10)	0,80 (0,70–0,90)	0,002024
Толщина КИМ бифуркации	1,10 (1,00–1,20)	0,80 (0,70–1,10)	0,003684
Количество АСБ	10	1	0,319588

Показатель	Больные СКВ, n=50	Группа контроля, n=21	p-level
Креатинин (ммоль/л)	97,40 (82,10–108,50)	67,10 (62,80–85,90)	0,000016
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	62,26 (51,00–70,00)	93,38 (79,00–108,0)	0,000000
Глюкоза (ммоль/л)	4,90 (4,30–5,70)	4,30 (3,70–4,90)	0,004771
ИМТ	27,56 (24,74–31,98)	21,80 (20,76–24,84)	0,000080

Средние показатели эритроцитов и гемоглобина в обследованной группе больных СКВ не отличались от контрольных значений. Количество тромбоцитов у больных СКВ также не отличалось от контрольных показателей ($253,5 (212,0–314,0) \times 10^9/\text{л}$ и $264,0 (194,0–308,0) \times 10^9/\text{л}$) ($p=0,984922$). Однако среди пациентов с СКВ отмечены случаи тромбоцитопении — у 7 (14%) больных. Снижение показателей гемоглобина ниже 120 г/л отмечено у 15 (30%) больных. Также не отмечено снижение средних показателей лейкоцитов по сравнению с группой контроля ($7,25 (5,2–9,4)$ и $6,6 (5,0–7,5)$) ($p=0,198766$). У больных СКВ отмечалось достоверное повышение уровня СОЭ ($21,0 (18,0–26,0) > 10,0 (7,0–14,0)$), $p=0,000000$. Зафиксировано повышение концентрации ИЛ-6 более чем в два раза по сравнению с группой контроля ($1,72 (1,39; 2,68) > 0,60 (0,22; 0,75)$), $p=0,000000$. Особенно характерным проявлением активности воспалительного процесса явилось значительное увеличение концентрации вчСРБ ($3,67 (2,17; 5,92) > 0,74 (0,30; 1,26)$) $p=0,000000$, рисунок 12.

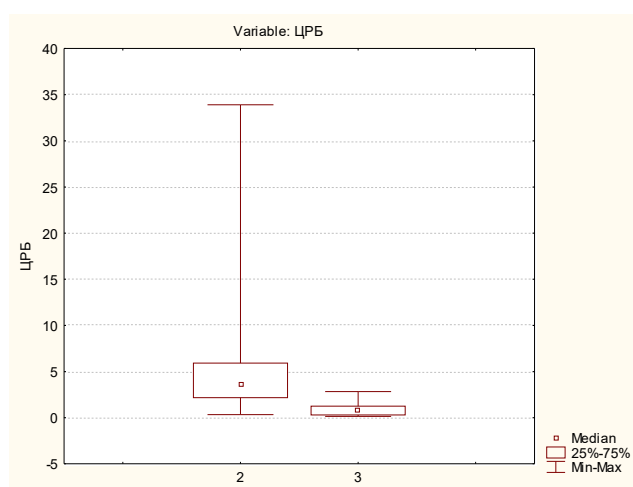


Рисунок 12. Показатели концентрации вчСРБ у больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

При проведении корреляционного анализа отмечена зависимость между показателем СОЭ и рядом клинико-лабораторных признаков.

Обнаружена достоверная средняя корреляция между уровнем СОЭ и концентрацией ТФ-4 ($R=0,32$, $p<0,05$), зарегистрирована умеренная корреляция, хотя и недостоверная, между величиной СОЭ и толщиной КИМ в области бифуркации аорты ($R=0,20$, $p>0,05$). Также отмечены средние корреляции между концентрацией вчСРБ и показателями агрегации с АДФ ($R=0,30$, $p<0,05$), тенденция к корреляции с показателями спонтанной агрегации ($R=0,23$, $p>0,05$), а также уровнем антител к окЛПНП ($R=0,24$, $p>0,05$). Выраженная корреляция зафиксирована между уровнем вчСРБ и концентрацией ИЛ-6 ($R=0,63$, $p<0,05$).

В обследованной группе больных СКВ отмечено достоверное увеличение концентрации ИЛ-6 — $1,72$ ($1,39-2,68$) $> 0,60$ ($0,22-0,75$), $p=0,000000$, более чем в два раза превышающее контрольные значения, рисунок 13.

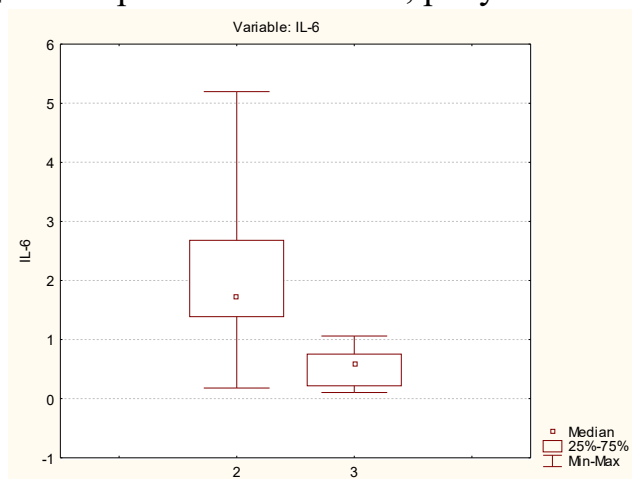


Рисунок 13. Показатели концентрации ИЛ-6 у больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Повышение уровня ИЛ-6, ассоциирующегося, по данным литературы [16], с повышением активности воспаления, изменением липидного профиля и тяжестью атеросклероза у больных СКВ, достоверно коррелировало с повышением уровня вчСРБ ($R=0,63$, $p<0,05$), с концентрацией ЛПНП ($R=0,40$, $p<0,05$), ЛПВП ($R= -0,34$, $p<0,05$), показателем спонтанной агрегации тромбоцитов ($R=0,34$, $p<0,05$) и толщиной КИМ БСА ($R=0,30$, $p<0,05$), а также с уровнем креатинина ($R=0,35$, $p<0,05$), отмечена тенденция к корреляции с коэффициентом атерогенности ($R=0,23$, $p>0,05$), рисунок 14.

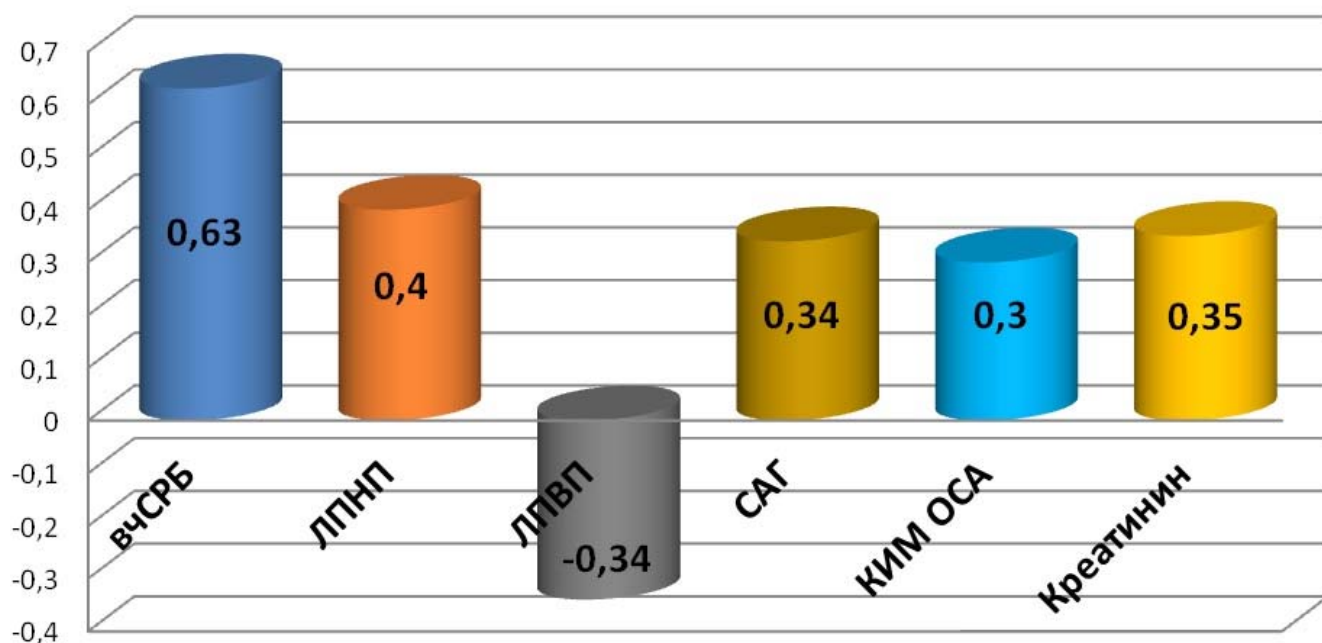


Рисунок 14. Достоверная корреляционная зависимость концентрации ИЛ-6 с лабораторными и инструментальными данными у больных СКВ ($n=50$): САГ — спонтанная агрегация тромбоцитов

Отмечены также значительные изменения показателей липидного спектра. В частности, отмечалось достоверное повышение концентрации ОХ ($6,63 (5,93-7,12) > 4,9 (4,50; 5,10)$, $p=0,000000$), уровня ЛПНП ($3,50 (3,05-4,57) > 3,1 (2,29-3,24)$, $p=0,005908$) и снижение концентрации ЛПВП ($1,17 (0,88-1,30) < 1,32 (1,24-1,37)$, $p=0,005261$) (рисунок 15).

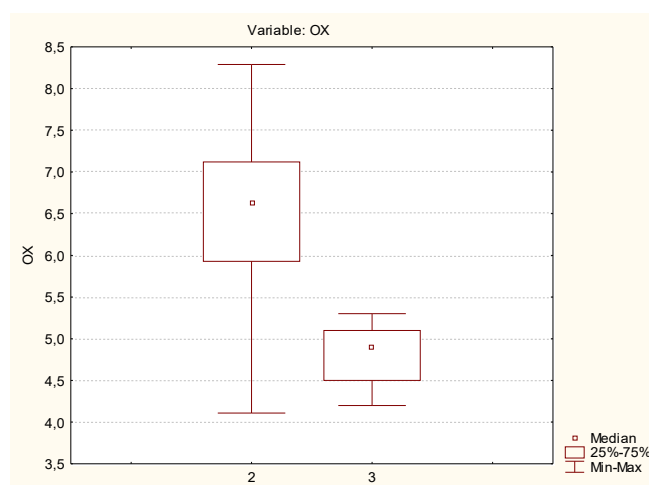


Рисунок 15. Показатели концентрации ОХ у больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Уровень ОХ достоверно коррелировал с ИМТ ($R=0,43$, $p<0,05$), активностью по шкале SLEDAI ($R=0,30$, $p<0,05$), уровнем ЛПНП ($R=0,31$, $p<0,05$), концентрацией триглицеридов ($R=0,62$, $p<0,05$) и коэффициентом атерогенности ($R=0,48$, $p<0,05$), отмечена тенденция к корреляции с возрастом пациентов ($R=0,27$, $p>0,05$), рисунок 16.

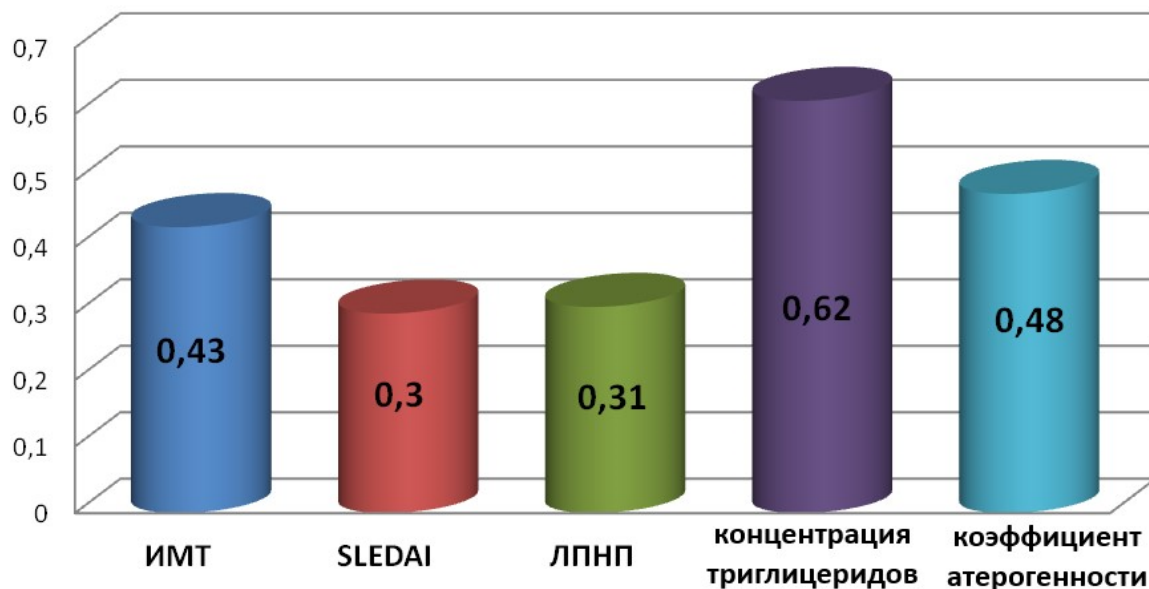


Рисунок 16. Достоверная корреляционная зависимость уровня ОХ с клинико-лабораторными показателями у больных СКВ ($n=50$)

Концентрация ЛПНП коррелировала с показателем спонтанной агрегации тромбоцитов ($R=0,39$, $p<0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,40$, $p<0,05$), отмечена тенденция к корреляции с толщиной КИМ ОСА ($R=0,21$, $p>0,05$). Концентрация ЛПВП имела обратную корреляционную зависимость от уровня ИЛ-6 ($R= -0,34$, $p<0,05$).

Одновременно с развитием дислипидемии у пациентов с СКВ зафиксировано значительное увеличение титра антител к окЛПНП, рисунок 17. Так, уровень антител к окЛПНП у больных СКВ достоверно превышал его значения в группе контроля ($3,16$ ($1,45-4,60$) $>$ $1,39$ ($1,26-2,04$), $p=0,010166$). Концентрация антител к окЛПНП имела тенденцию к корреляции с АСБ ($R=0,21$, $p>0,05$), уровнем ТФ-4 ($R=0,25$, $p>0,05$) и концентрацией вчСРБ ($R=0,24$, $p>0,05$).

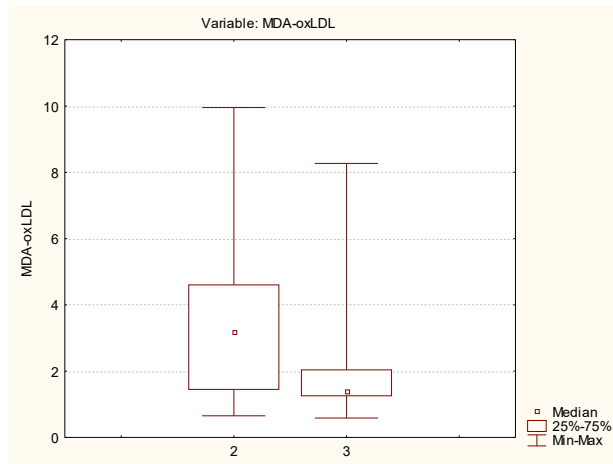


Рисунок 17. Показатели концентрации антител к окЛПНП у больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Проявлением активации агрегации тромбоцитов у больных СКВ явилось достоверное увеличение показателей спонтанной агрегации (1,23 (0,69–1,90) > 0,59 (0,46–0,62), $p=0,000102$) по сравнению с контрольной группой. Также были достоверно повышены показатели агрегации с АДФ (67,20 (55,60–86,70) > 51,90 (49,60–52,70), $p=0,000099$) и с ристоцетином (69,15 (63,90–98,60) > 51,10 (49,60–52,70), $p=0,000000$) по сравнению с группой контроля (рисунок 18).

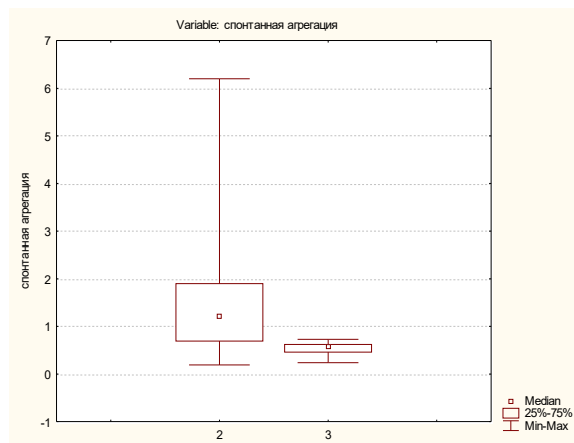


Рисунок 18. Показатели спонтанной агрегации тромбоцитов у больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Показатель спонтанной агрегации тромбоцитов достоверно коррелировал уровнем ЛПНП ($R=0,39$, $p<0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,34$, $p<0,05$), имелась тенденция к корреляции с концентрацией вчСРБ ($R=0,23$, $p>0,05$) и активностью по шкале ECLAM ($R=0,25$, $p>0,05$) (рисунок 19). Значения агрегации тромбоцитов с АДФ имели прямые достоверные корреляции с толщиной КИМ бифуркации аорты

($R=0,35$, $p<0,05$) и уровнем вчСРБ ($R=0,30$, $p<0,05$), рисунок 20. Показатель агрегации тромбоцитов с ристоцетином имел тенденцию к корреляции с КИМ бифуркации аорты ($R=0,20$, $p>0,05$).

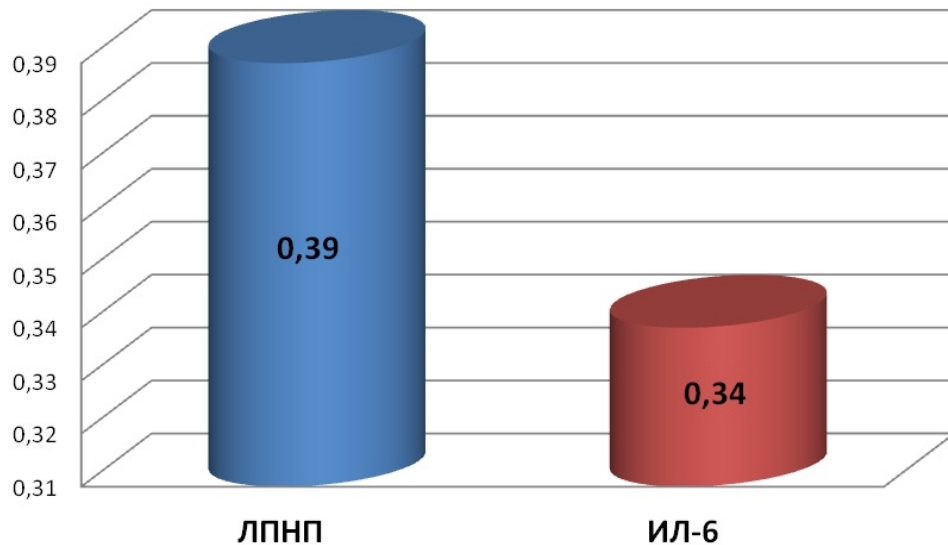


Рисунок 19. Достоверная корреляционная зависимость показателя спонтанной агрегации тромбоцитов с лабораторными показателями у больных СКВ ($n=50$)

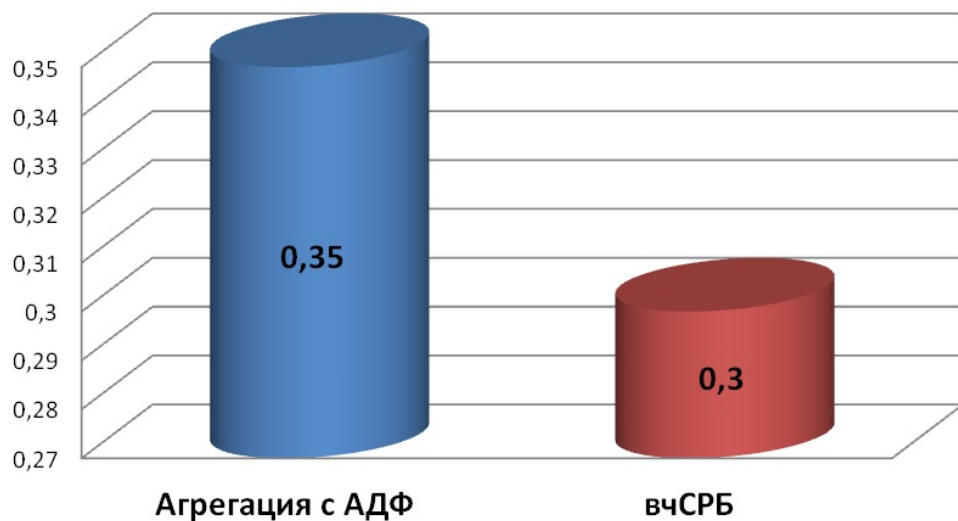


Рисунок 20. Достоверная корреляционная зависимость показателя агрегации тромбоцитов с АДФ с лабораторными и инструментальными показателями у больных СКВ ($n=50$)

Повышение агрегации тромбоцитов происходило одновременно с повышением уровня ТФ-4, экскретируемого в процессе их активации. Так, уровень ТФ-4 в плазме больных СКВ достоверно превышал контрольные значения — 21,5 (19,80–23,28) > 18,30 (13,88–20,46), $p=0,001152$ (рисунок 21).

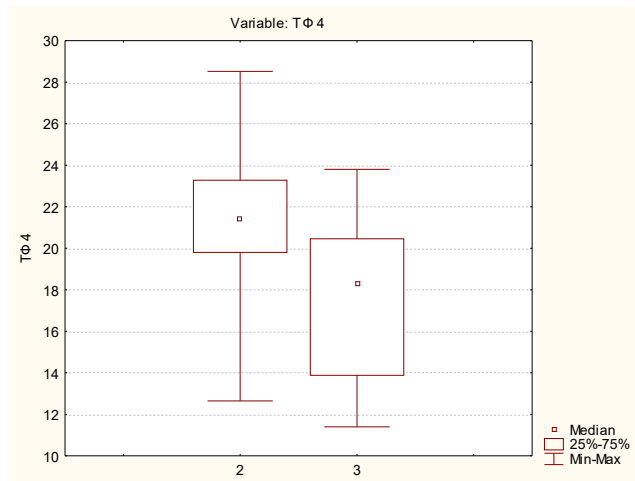


Рисунок 21. Показатели концентрации ТФ-4 у больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Концентрация ТФ-4 достоверно коррелировала с показателем СОЭ ($R=0,32$, $p<0,05$), имела тенденцию к корреляции с коэффициентом атерогенности ($R=0,20$, $p>0,05$) и уровнем антител к окЛПНП ($R=0,25$, $p>0,05$).

Несмотря на сопоставимый возраст пациентов с СКВ с возрастом женщин в группе контроля, у пациенток с СКВ отмечались достоверные отличия показателя толщины КИМ, что является критерием развития субклинического атеросклероза. Так, у больных СКВ толщина КИМ ОСА составила $1,00$ ($0,80-1,10$) $> 0,80$ ($0,70-0,90$) ($p=0,002024$), а толщина КИМ БСА — $1,10$ ($1,00-1,20$) $> 0,80$ ($0,70-1,10$) ($p=0,003684$), что превышает данные показатели в группе контроля (рисунок 22).

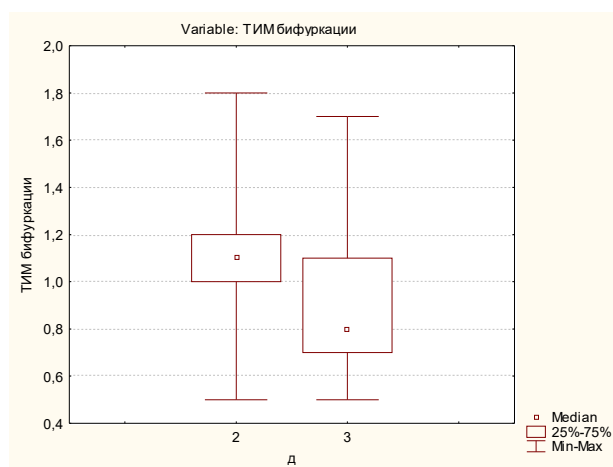


Рисунок 22. Показатели толщины КИМ БСА у больных СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Толщина КИМ ОСА достоверно коррелировала с возрастом пациента ($R=0,39, p<0,05$), а также имелась тенденция к корреляции с ИМТ ($R=0,24, p>0,05$), активностью по шкале ECLAM ($R=0,22, p>0,05$) и уровнем глюкозы крови ($R=0,254, p>0,05$). Толщина КИМ БСА также достоверно коррелировала с возрастом пациентов ($R=0,38, p<0,05$), значением агрегации тромбоцитов с АДФ ($R=0,35, p<0,05$), показателем АСБ ($R=0,52, p<0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,30, p<0,05$). Также имелась тенденция к корреляции с длительностью течения СКВ ($R=0,24, p>0,05$) и показателем СОЭ ($R=0,20, p>0,05$) (рисунок 23).

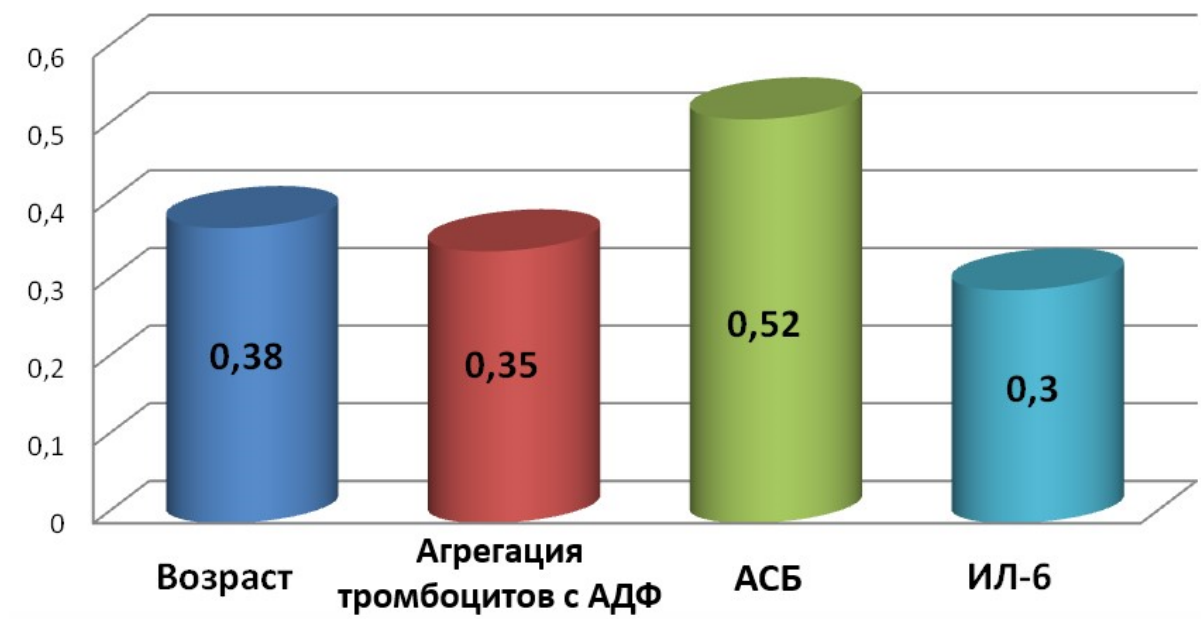


Рисунок 23. Достоверная корреляционная зависимость толщины КИМ БСА с лабораторными и инструментальными показателями у больных СКВ ($n=50$)

Несмотря на то, что среди обследованных больных СКВ не было больных с явлениями люпус-нефрита, проведенный анализ показал достоверное повышение концентрации креатинина у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой ($97,40 (82,10-108,50) > 67,10 (62,80-85,90), p=0,000016$), хотя данный показатель и не выходил за пределы нормы. Уровень креатинина коррелировал с толщиной КИМ бифуркации аорты ($R=0,30, p<0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,35, p<0,05$). Также имелась тенденция к корреляции с ИМТ ($R=0,27, p>0,05$), активностью по шкале SLEDAI ($R=0,22, p>0,05$), значениями ЛПНП ($R=0,22, p>0,05$) и показателем АСБ ($R=0,23, p>0,05$). Показатель шкалы активности ECLAM коррелировал с

показателем АСБ ($R=0,34$, $p<0,05$) и отмечалась тенденция к корреляции с толщиной КИМ ОСА ($R=0,22$, $p>0,05$). Активность по шкале SLEDAI коррелировала с уровнем ОХ ($R=0,30$, $p<0,05$). Отмечена тенденция к корреляции с показателем АСБ ($R=0,21$, $p>0,05$) и концентрацией креатинина ($R=0,22$, $p>0,05$).

Анализ полученных результатов показал, что у больных СКВ повышались показатели активности воспаления, это подтверждалось достоверным увеличением уровня СОЭ, вчСРБ и ИЛ-6. Данные процессы сопровождалась активацией тромбоцитов и выделением ими множества продуктов секреции, включая воспалительные медиаторы, цитокины, хемокины (в частности ТФ-4), которые могут обеспечивать взаимодействие с лейкоцитами и увеличивать их привлечение к сосудистой стенке с последующим ускоренным процессом развития атеросклероза, что находило свое отражение в достоверном увеличении толщины КИМ в области ОСА и БСА. Процесс ускоренного атеросклероза у больных СКВ происходил на фоне выраженной дислипидемии — достоверное повышение уровня ОХ, ЛПНП, триглицеридов и снижение уровня ЛПВП. Указанные изменения ассоциировались с выраженностью процессов воспаления, а именно с активностью по шкале SLEDAI и уровнем ИЛ-6.

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ

Длительное время атеросклероз рассматривался лишь как пассивное накопление липидов в сосудистой стенке. В настоящее время не вызывает сомнений, что воспаление играет роль не только в развитии атеросклеротического повреждения, но также и в остром разрыве АСБ, приводя к развитию сосудистых катастроф. Прогрессирование заболевания индивидуально для каждого пациента, но обычно требуются десятилетия, чтобы развились первые атеросклеротические повреждения, ответственные за клинические проявления.

В этой связи вызывает интерес тот факт, что у больных ревматическими заболеваниями, в частности СКВ и ревматоидным артритом, имеется повышенный риск раннего развития ИБС и инсультов. Как и при ИБС, в патогенезе СКВ осуществляется многогранное межклеточное взаимодействие и секреция многочисленных воспалительных медиаторов, включая цитокины, хемокины, молекулы адгезии, комплемент, а также продукцию широкого спектра антител.

С целью анализа ассоциаций между процессами воспаления, дислипидемией, активностью цитокиновой секреции тромбоцитов и формированием атеросклеротического поражения сосудистой стенки нами была обследована 31 пациентка, поступившая в стационар с диагнозом «Острый ИМ». Диагноз был подтвержден на основании данных электрокардиографии и лабораторных маркеров ИМ. Комплексное обследование лабораторных и инструментальных показателей проводилось до назначения терапии. Учитывая тот факт, что все больные с ИМ на этапе госпитализации получали стандартную терапию, включавшую в себя прием дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел), исследование агрегации тромбоцитов не выполнялось. Результаты исследования представлены в таблице 6.

Таблица 6. Сравнительная характеристика лабораторных и инструментальных показателей у больных с ИМ

Показатель	Больные острым ИМ, n=31	Группа контроля, n=21	p-level
Количество эритроцитов ($\times 10^{12}$ л)	4,71 (4,34–5,12)	3,91 (3,69–4,36)	0,000097
Гемоглобин г/л	136,0 (126,0–143,0)	124,0 (118,0–136,0)	0,006117
Количество лейкоцитов ($\times 10^9$ л)	7,1 (6,7–7,6)	6,6 (5,0–7,5)	0,087973
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ л)	249,0 (209,0–294,0)	264,0 (197,0–308,0)	0,772533
СОЭ мм/ч	19,0 (10,0–28,0)	10,0 (7,0–14,0)	0,001843
ИЛ-6 (пг/мл)	1,1 (0,69–1,82)	0,60 (0,22–0,75)	0,000113
вчСРБ (мг/л)	3,36 (1,44–5,90)	0,74 (0,30–1,26)	0,000015
антитела к окЛПНП (мг/мл)	2,05 (1,43–3,26)	1,39 (1,26–2,04)	0,082851
ТФ-4 (нг/мл)	20,76 (19,00–23,50)	18,30 (13,88–20,46)	0,005303
ОХ (ммоль/л)	4,79 (3,64–5,61)	4,9 (4,50–5,10)	0,737107
ЛПНП (ммоль/л)	2,69 (2,05–3,16)	3,1 (2,29–3,24)	0,193105
ЛПВП (ммоль/л)	1,05 (0,88–1,21)	1,32 (1,24–1,37)	0,001296
Триглицериды (ммоль/л)	1,53 (1,33–2,33)	1,75 (1,38–1,90)	0,641050
Коэффициент атерогенности	3,34 (2,00–4,10)	2,45 (2,40–2,70)	0,143203
Толщина КИМ ОСА	0,90 (0,80–1,10)	0,80 (0,70–0,90)	0,001786
Толщина КИМ бифуркации	1,20 (1,10–1,40)	0,80 (0,70–1,10)	0,000395
Количество АСБ	9	1	0,133287
Креатинин (ммоль/л)	74,10 (69,00–86,50)	67,10 (62,80–85,90)	0,095096
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	77,84 (67,00–87,00)	93,38 (79,00–108,0)	0,001730
Глюкоза (ммоль/л)	5,00 (4,10–5,86)	4,30 (3,70–4,90)	0,005457
ИМТ	28,83 (25,71–32,79)	21,80 (20,76–24,84)	0,000005

Количество тромбоцитов у больных ИМ практически не отличались от контрольных значений ($249,0 (209,0–294,0) \times 10^9/\text{л}$ и $264,0 (197,0–308,0) \times 10^9/\text{л}$, $p=0,772533$). Показатели гемоглобина у больных ИМ достоверно превышали контрольные значения ($136,0 (126,0–143,0)$ и $124,0 (118,0–136,0)$, $p=0,006117$). Показатели лейкоцитов у пациентов достоверно не отличались от таковых в группе контроля ($7,1 (6,7–7,6)$ и $6,6 (5,0–7,5)$, $p=0,087973$). Отмечалось достоверное повышение уровня СОЭ ($19,0 (10,0–28,0) > 10,0 (7,0–14,0)$, $p=0,001843$). Зафиксировано повышение концентрации ИЛ-6 почти в два раза по сравнению с

группой контроля (1,1 (0,69–1,82) > 0,60 (0,22–0,75), $p=0,000113$) (рисунок 24). Особенно характерным проявлением активности воспалительного процесса явилось значительное увеличение концентрации вчСРБ (3,36 (1,44–5,90) > 0,74 (0,30–1,26), $p=0,000015$) (рисунок 25).

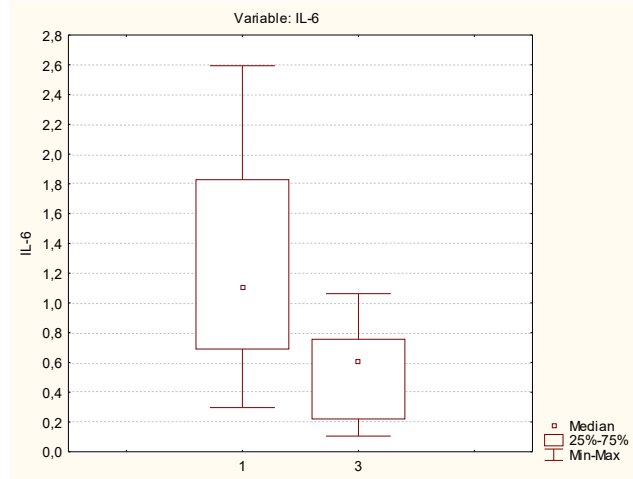


Рисунок 24. Показатели концентрации ИЛ-6 у больных ИМ (1) по сравнению с группой контроля (3)

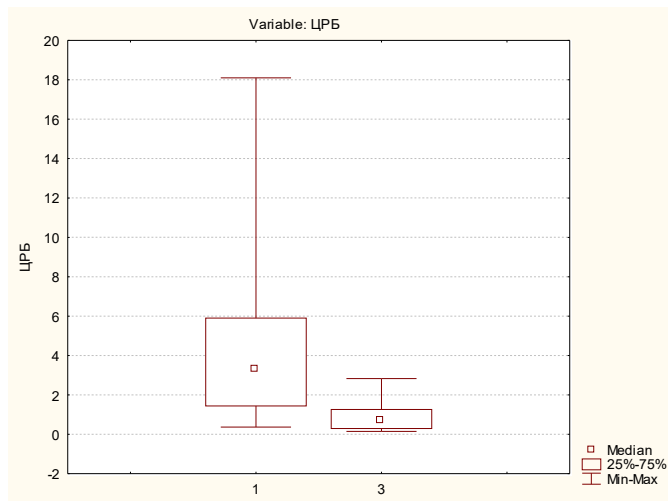


Рисунок 25. Показатели концентрации вчСРБ у больных ИМ (1) по сравнению с группой контроля (3)

При проведении корреляционного анализа отмечена зависимость между показателем СОЭ и рядом клинико-лабораторных признаков. Обнаружена достоверная средняя корреляция между уровнем СОЭ и толщиной КИМ ОСА ($R=0,39$, $p<0,05$). Отмечена умеренная корреляция, хотя и недостоверная, между величиной СОЭ и концентрацией ОХ ($R=0,24$, $p>0,05$), с концентрацией ЛПНП

($R=0,26$, $p>0,05$), концентрацией триглицеридов ($R=0,26$, $p>0,05$), коэффициентом атерогенности ($R=0,30$, $p>0,05$), обратная умеренная корреляция с уровнем ЛПВП ($R= -0,31$, $p>0,05$). Также отмечены средние достоверные корреляции между концентрацией вЧСРБ и концентрацией ИЛ-6 ($R=0,60$, $p<0,05$), уровнем креатинина ($R=0,37$, $p<0,05$) и концентрацией ТФ-4 ($R=0,33$, $p<0,05$) (рисунок 26).

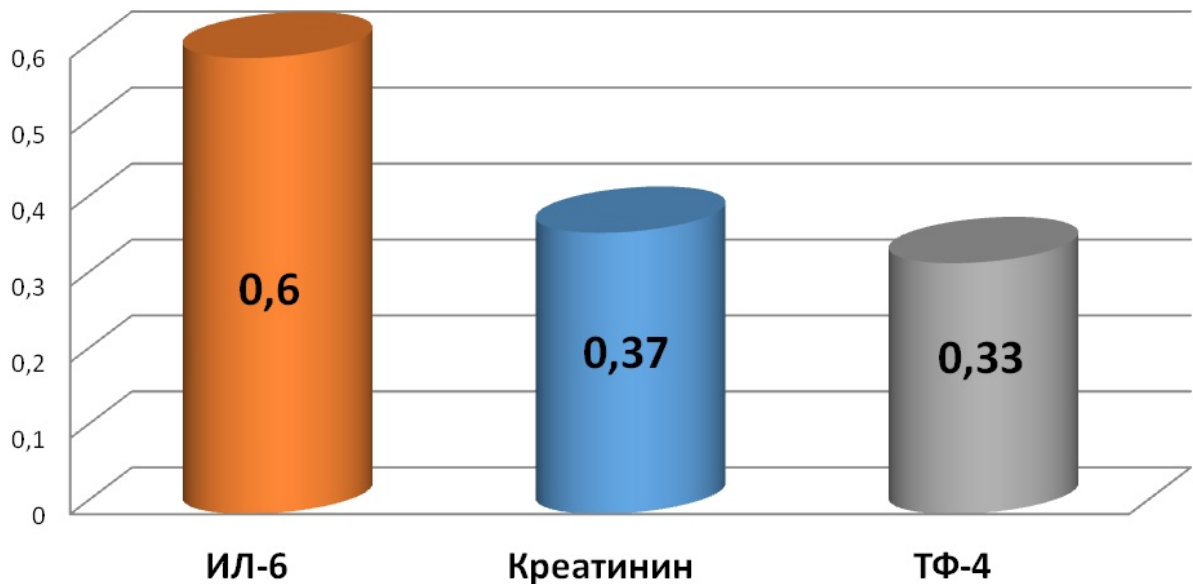


Рисунок 26. Достоверная корреляционная зависимость концентрации вЧСРБ с лабораторными показателями у пациентов с инфарктом миокарда ($n=31$)

Отмечены также тенденция к корреляции повышения уровня вЧСРБ с показателем толщины КИМ ОСА ($R=0,33$, $p>0,05$).

По данным литературы известно, что циркулирующий ИЛ-6 является сильнейшим независимым маркером повышенной смертности при остром коронарном синдроме. ИЛ-6 стимулирует гепатоциты к продукции СРБ и ряда других маркеров воспаления [167]. В свою очередь, СРБ, маркер реакции острой фазы, также оказывает прямой эффект на привлечение лейкоцитов и развитие апоптоза в сосудистой стенке [150; 173]. В обследованной группе больных с ИМ концентрация ИЛ-6 достоверно коррелировала с уровнем вЧСРБ ($R=0,60$, $p<0,05$) и концентрацией ЛПНП ($R=0,40$, $p<0,05$). Отмечена также тенденция к корреляции концентрации ИЛ-6 с уровнем ОХ ($R=0,28$, $p>0,05$) (рисунок 27).

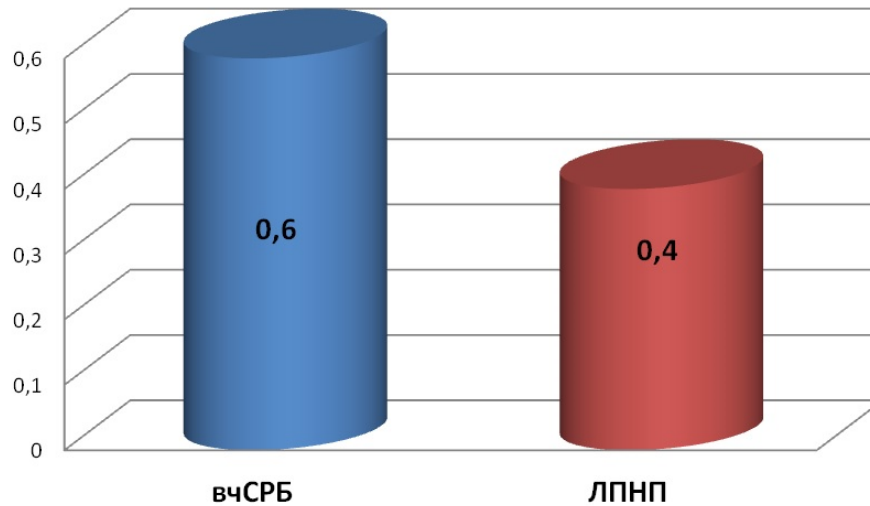


Рисунок 27. Достоверная корреляционная зависимость концентрации ИЛ-6 с лабораторными показателями у больных ИМ ($n=40$)

Показатели липидного спектра у пациентов с ИМ не так сильно отличались от группы контроля, в отличие от больных СКВ. Достоверные отличия отмечены лишь для показателей уровня ЛПВП ($1,05 (0,88; 1,21) < 1,32 (1,24; 1,37), p=0,001296$).

Корреляционный анализ показал достоверную связь между увеличением концентрации ЛПНП и уровнем ИЛ-6 ($R=0,40, p<0,05$). Отмечены тенденции к корреляции между концентрацией ЛПНП и показателем СОЭ ($R=0,26, p>0,05$), а также уровнем антител к окЛПНП ($R=0,28, p>0,05$). Тенденция к корреляции с уровнем СОЭ наблюдалась также в концентрации ОХ ($R=0,24, p>0,05$) и уровня ЛПВП ($R= -0,31, p>0,05$). Уровень антител к окЛПНП у больных с ИМ ($2,05 (1,43; 3,26)$) не имел достоверных отличий по сравнению с группой контроля ($1,39 (1,26; 2,04)$), $p=0,082851$, хотя и имел четкую тенденцию к повышению (рисунок 28).

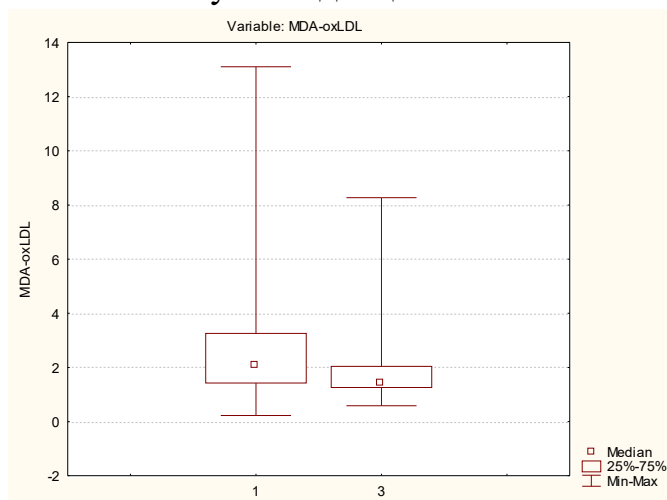


Рисунок 28. Показатели концентрации антител к окЛПНП у больных ИМ (1) по сравнению с группой контроля (3)

Концентрация антител к окЛПНП достоверно коррелировала с уровнем ТФ-4 ($R=0,43$, $p<0,05$). Имелась тенденция к корреляции концентрации антител к окЛПНП с уровнем ОХ ($R=0,22$, $p>0,05$), ЛПНП ($R=0,28$, $p>0,05$) и концентрацией триглицеридов ($R=0,22$, $p>0,05$).

Повышение уровня ТФ-4, экскретируемого в процессе активации тромбоцитов у больных с ИМ, достоверно превышало контрольный уровень ($20,76$ ($19,00$; $23,50$) $< 18,30$ ($13,88$; $20,46$), $p=0,005303$). Таким образом, можно констатировать, что несмотря на применение дезагрегантов на догоспитальном этапе, у больных с ИМ отмечалась значительная активация тромбоцитов (рисунок 29).

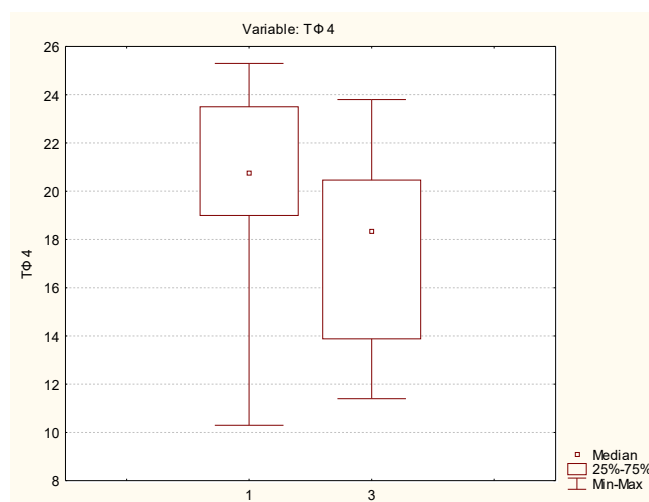


Рисунок 29. Показатели концентрации ТФ-4 у больных с ИМ (1) по сравнению с группой контроля (3)

Подтверждением взаимосвязи процессов воспаления с активацией тромбоцитов является достоверная корреляция концентрации ТФ-4 с уровнем антител к окЛПНП ($R=0,43$, $p<0,05$), корреляция с уровнем вчСРБ ($R=0,33$, $p<0,05$) и значительная тенденция к корреляции с концентрацией ИЛ-6 ($R=0,26$, $p>0,05$) (рисунок 30).

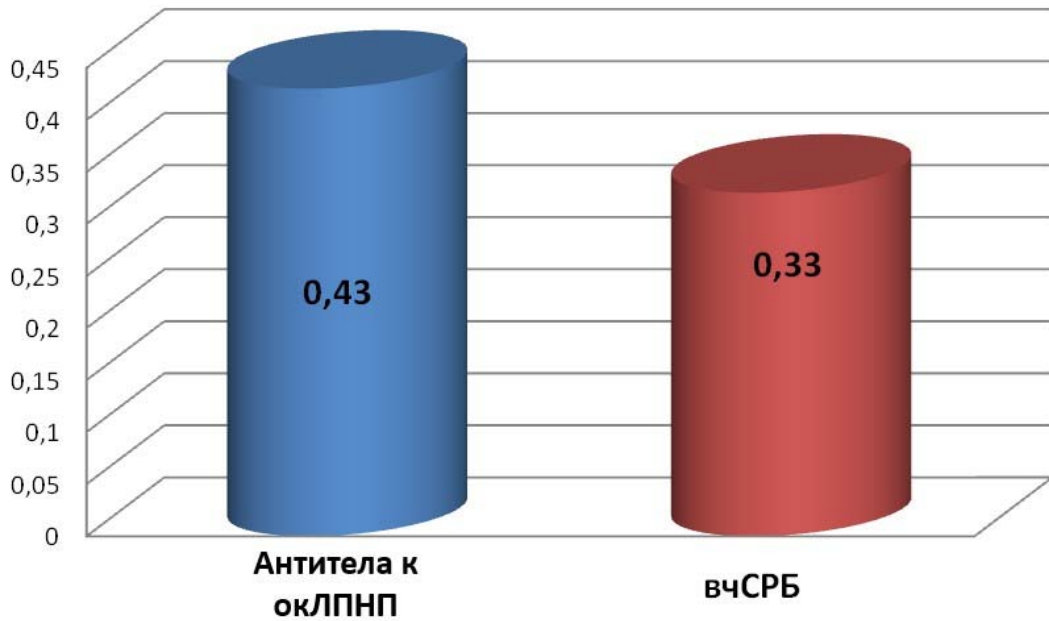


Рисунок 30. Достоверная корреляционная зависимость концентрации ТФ-4 с лабораторными показателями у больных ИМ ($n=31$)

Несмотря на сопоставимый возраст пациенток с ИМ с возрастом женщин в группе контроля, у пациенток с ИМ отмечалось достоверное увеличение показателя толщины КИМ, что является критерием развития атеросклероза. Так, у больных ИМ толщина КИМ ОСА ($0,90 (0,80; 1,10) > 0,80 (0,70; 0,90)$, $p=0,001786$) и толщина КИМ БСА $1,20 (1,10; 1,40) > 0,80 (0,70; 1,10)$, $p=0,000395$) превышали данные показатели в группе контроля (рисунок 31).

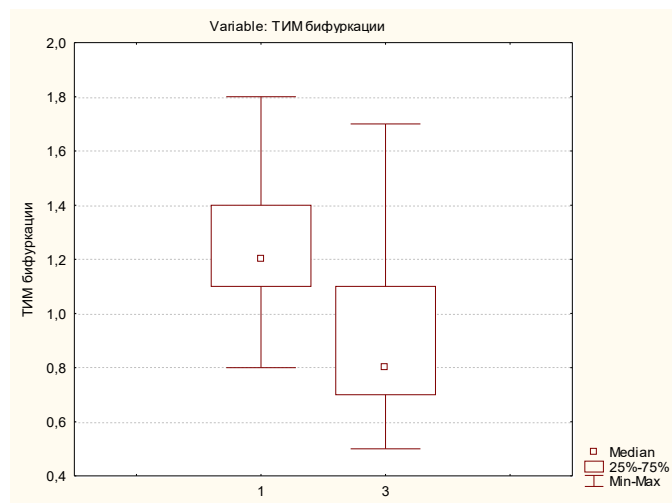


Рисунок 31. Показатели толщины КИМ БСА у больных ИМ (1) по сравнению с группой контроля (3)

Толщина КИМ ОСА у больных с ИМ достоверно коррелировала с уровнем СОЭ ($R=0,39$, $p<0,05$), а также имелась тенденция к корреляции ИМТ ($R=0,32$, $p>0,05$) с концентрацией вчСРБ ($R=0,33$, $p>0,05$) и возрастом ($R=0,22$, $p>0,05$). Толщина КИМ бифуркации аорты у больных с ИМ имела тенденцию к корреляции с возрастом пациентов ($R=0,22$, $p>0,05$).

Анализируя полученные результаты, можно констатировать, что у больных с ИМ отмечалось выраженное повышение показателей активности воспаления, подтверждаемое достоверным увеличением уровня СОЭ, вчСРБ и ИЛ-6. Данные процессы сопровождалась активацией тромбоцитов, что подтверждалось достоверным повышением концентрации ТФ-4, которые могут обеспечивать взаимодействие с лейкоцитами и увеличивать их привлечение к сосудистой стенке с последующим ускоренным процессом развития атеросклероза. Связь активации тромбоцитов с показателями активности воспаления подтверждается наличием достоверной корреляции концентрации ТФ-4 с уровнем антител к окЛПНП ($R=0,43$, $p<0,05$) и корреляции показателя ТФ-4 с уровнем вчСРБ ($R=0,33$, $p<0,05$) и концентрацией ИЛ-6 ($R=0,26$, $p>0,05$). Повышение активности процессов воспаления и активации тромбоцитов сопровождалось достоверным увеличением значений толщины КИМ. В то же время толщина КИМ ОСА у больных с ИМ достоверно коррелировала с уровнем СОЭ ($R=0,39$, $p<0,05$), а также имелась тенденция к корреляции толщины КИМ ОСА с концентрацией вчСРБ ($R=0,33$, $p>0,05$) и возрастом пациентов ($R=0,22$, $p>0,05$).

Таким образом, можно отметить взаимосвязь между активностью процессов воспаления, активацией тромбоцитов и выраженностью атеросклеротического поражения сосудов у больных с ИМ.

ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ ПО СРАВНЕНИЮ С ГРУППОЙ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Учитывая наличие выраженного атеросклеротического повреждения сосудов как при ИБС, так и при СКВ, возникает необходимость анализа механизмов атерогенеза при данных нозологиях. В анализ включены 50 больных СКВ в фазу обострения при хроническом течении процесса и 31 пациент с острым ИМ. Комплексное обследование лабораторных и инструментальных показателей проводилось до назначения терапии. Результаты исследования представлены в таблице 7.

Таблица 7. Сравнительная характеристика лабораторных и инструментальных показателей у больных СКВ и ИМ

Показатель	Больные СКВ, <i>n</i> =50	Больные ИМ, <i>n</i> =31	p-level
Количество эритроцитов ($\times 10^{12}$ л)	4,16 (3,87–4,47)	4,71 (4,34–5,12)	0,000148
Гемоглобин г/л	125,5 (116,0–133,0)	136,0 (126,0–143,0)	0,000743
Количество лейкоцитов ($\times 10^9$ л)	7,25 (5,2–9,4)	7,1 (6,7–7,6)	0,842113
Количество тромбоцитов ($\times 10^9$ л)	253,5 (212,0–314,0)	249,0 (209,0–294,0)	0,583011
СОЭ мм/ч	21,0 (18,0–26,0)	19,0 (10,0–28,0)	0,132046
ИЛ-6 (пг/мл)	1,72 (1,39–2,68)	1,1 (0,69–1,82)	0,000187
вЧСРБ (мг/л)	3,67 (2,17–5,92)	3,36 (1,44–5,90)	0,361050
Антитела к окЛПНП (мг/мл)	3,16 (1,45–4,60)	2,05 (1,43–3,26)	0,080292
ТФ-4 (нг/мл)	21,5 (19,80–23,28)	20,76 (19,00–23,50)	0,679637
ОХ (ммоль/л)	6,63 (5,93–7,12)	4,79 (3,64–5,61)	0,000000
ЛПНП (ммоль/л)	3,50 (3,05–4,57)	2,69 (2,05–3,16)	0,000072
ЛПВП (ммоль/л)	1,17 (0,88–1,30)	1,05 (0,88–1,21)	0,599792
Триглицериды (ммоль/л)	1,52 (1,20–1,98)	1,53 (1,33–2,33)	0,518177
Коэффициент атерогенности	4,75 (4,10–7,10)	3,34 (2,00–4,10)	0,000005
Толщина КИМ ОСА	1,00 (0,80–1,10)	0,90 (0,80–1,10)	0,804308
Толщина КИМ бифуркации	1,10 (1,00–1,20)	1,20 (1,10–1,40)	0,170672
Количество АСБ	10	9	0,400633
Креатинин (ммоль/л)	97,40 (82,10–108,50)	74,10 (69,00–86,50)	0,000047
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	62,26 (51,00–70,00)	77,84 (67,00–87,00)	0,000037
Глюкоза (ммоль/л)	4,90 (4,30–5,70)	5,00 (4,10–5,86)	0,633991
ИМТ	27,56 (24,74–31,98)	28,83 (25,71–32,79)	0,233039
Возраст	52,0 (48,0–58,0)	53,0 (48,0–57,0)	0,364264

Сравниваемые группы пациентов не отличались ни по возрасту (СКВ — 52,0 (48,0–58,0), пациенты с ИМ — 53,0 (48,0–57,0), $p=0,364264$), ни по ИМТ (СКВ — 27,56 (24,74; 31,98), пациенты с ИМ — 28,83 (25,71–32,79), $p=0,233039$). Пациентки не курили, частота артериальной гипертензии в обеих группах статистически не отличалась. Среди обследованных больных не было пациенток с сахарным диабетом.

Отмечено достоверное снижение количества эритроцитов у больных СКВ по сравнению с пациентами с ИМ: $4,16 (3,87–4,47) \times 10^{12}$ л и $4,71 (4,34–5,12) \times 10^{12}$ л ($p=0,000148$). Также зафиксировано достоверное снижение уровня гемоглобина у больных с СКВ по сравнению с больными с ИМ: 125,5 (116,0–133,0) и 136,0 (126,0–143,0), $p=0,000743$. Количество тромбоцитов у больных СКВ и пациентов с ИМ практически не отличались от контрольных значений ($253,5 (212,0–314,0) \times 10^9$ /л и $249,0 (209,0–294,0) \times 10^9$ /л) ($p=0,583011$). Однако среди пациентов с СКВ отмечены случаи тромбоцитопении — у 7 (14%) больных. Снижение показателей гемоглобина ниже нормальных значений отмечено у 15 (30%) больных. Также не отличались показатели лейкоцитов у больных с СКВ по сравнению с группой пациентов с ИМ ($7,25 (5,2–9,4) \times 10^9$ л и $7,1 (6,7–7,6) \times 10^9$ л ($p=0,842113$)).

Несмотря на кажущиеся отличия патогенеза заболевания обследованных групп больных, и у больных СКВ, и у больных ИБС выявлено существенное увеличение толщины КИМ сонной артерии, достоверно отличающиеся от группы контроля. У больных СКВ по сравнению с контрольной группой толщина КИМ ОСА составила $1,00 (0,80–1,10) > 0,80 (0,70–0,90)$, $p=0,002024$ (рисунок 32).

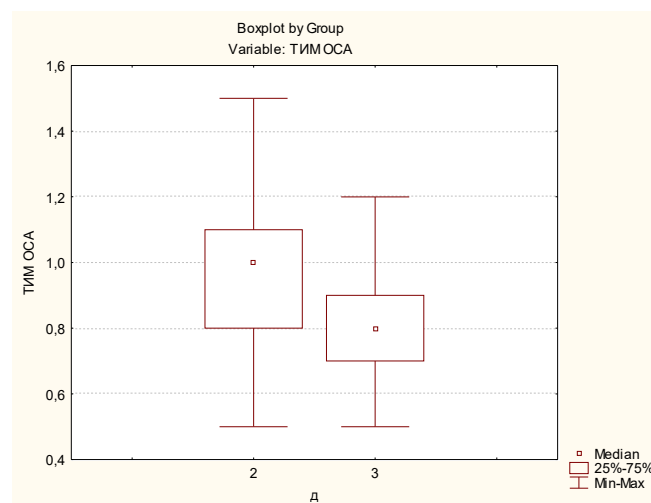


Рисунок 32. Показатели толщины КИМ ОСА у пациентов с СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

Толщина КИМ БСА — 1,10 (1,00–1,20) > 0,80 (0,70–1,10), $p=0,003684$,
 рисунок 33.

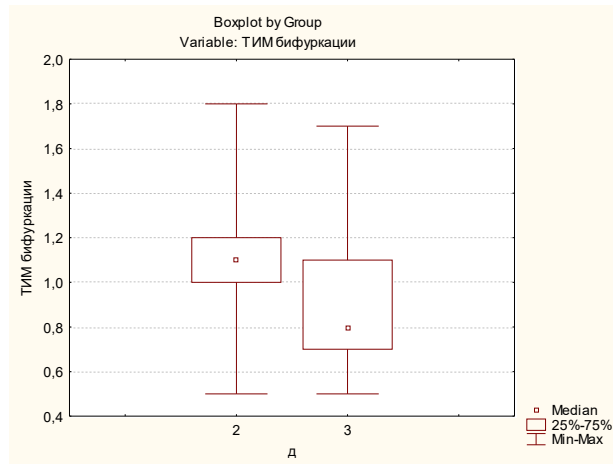


Рисунок 33. Показатели толщины КИМ БСА у пациентов с СКВ (2) по сравнению с группой контроля (3)

У пациентов с ИМ толщина КИМ ОСА составляла 0,90 (0,80–1,10) > 0,80 (0,70–0,90), $p=0,001786$, а толщина КИМ БСА — 1,20 (1,10–1,40) > 0,80 (0,70–1,10), $p=0,000395$, что достоверно превышало показатели группы контроля (рисунки 34, 35).

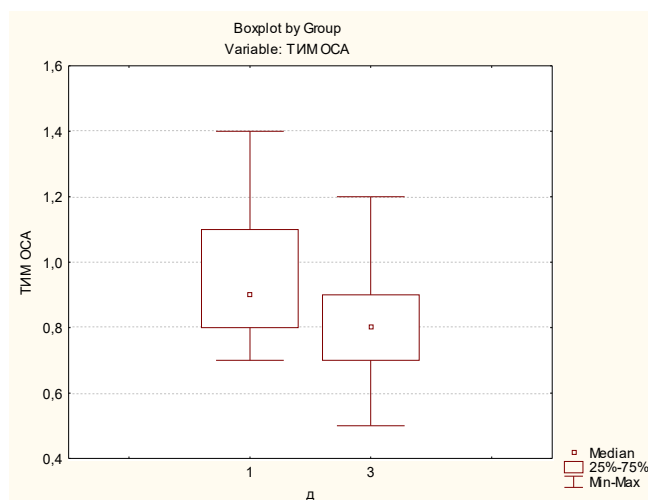


Рисунок 34. Показатели толщины КИМ ОСА у пациентов с ИМ (1) по сравнению с группой контроля (3)

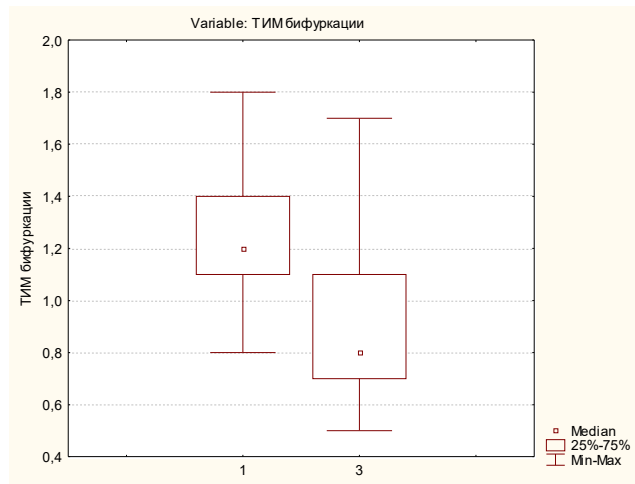


Рисунок 35. Показатели толщины КИМ БСА у больных ИМ (1) по сравнению с группой контроля (3)

Показатели толщины КИМ ОСА и БСА у больных СКВ почти не отличались от данных показателей у пациентов с ИМ (рисунки 36 и 37).

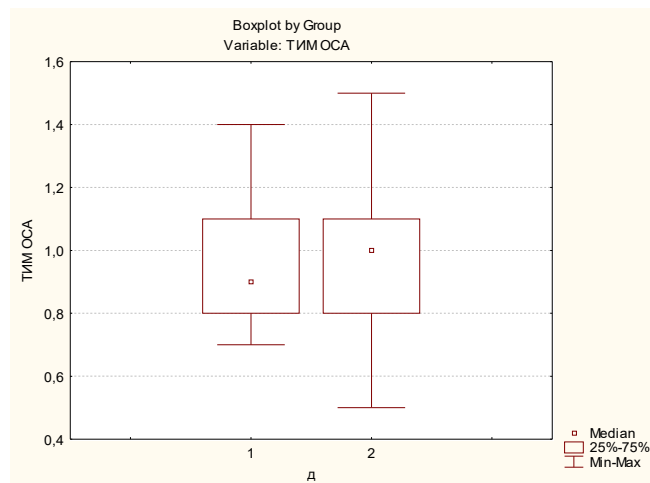


Рисунок 36. Показатели толщины КИМ ОСА у пациентов с острым ИМ (1) по сравнению с пациентами с СКВ (2)

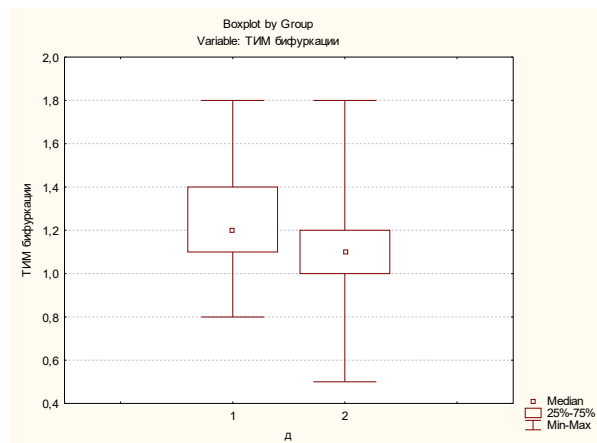


Рисунок 37. Показатели толщины КИМ БСА у пациентов с СКВ (1) по сравнению с больными с ИМ (2)

Вторым признаком, объединяющим обе группы больных, является выраженная активация воспаления. Так, у больных СКВ отмечалось достоверное повышение уровня СОЭ по сравнению с контрольной группой (21,0 (18,0–26,0) > 10,0 (7,0–14,0), $p=0,000000$) (рисунок 38).

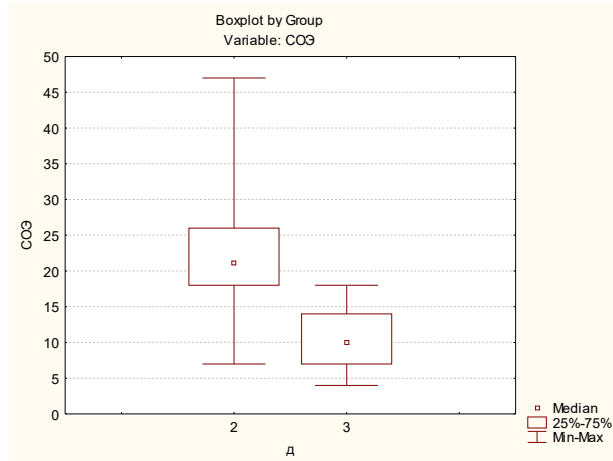


Рисунок 38. Показатели СОЭ у пациентов с СКВ (2) по сравнению с контрольной группой (3)

Зафиксировано повышение концентрации ИЛ-6 у больных СКВ более чем в два раза по сравнению с группой контроля (1,72 (1,39–2,68) > 0,60 (0,22–0,75), $p=0,000000$) (рисунок 39).

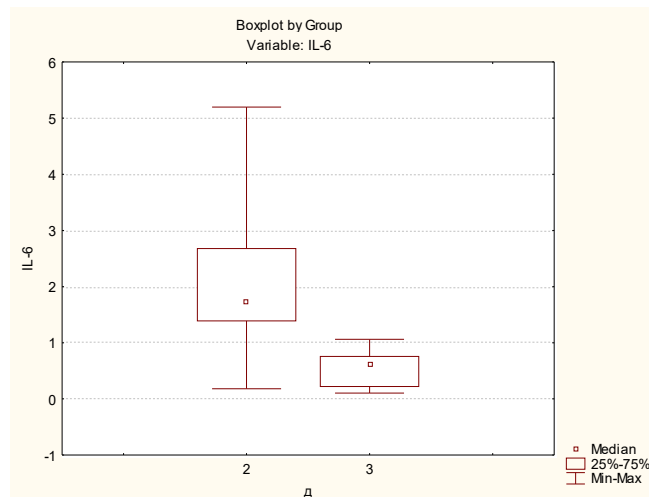


Рисунок 39. Показатели ИЛ-6 у пациентов с СКВ (1) по сравнению с контрольной группой (3)

Характерным проявлением активности воспалительного процесса у пациентов с СКВ оказалось значительное увеличение концентрации вчСРБ (3,67 (2,17–5,92) > 0,74 (0,30–1,26), $p=0,000000$) (рисунок 40).

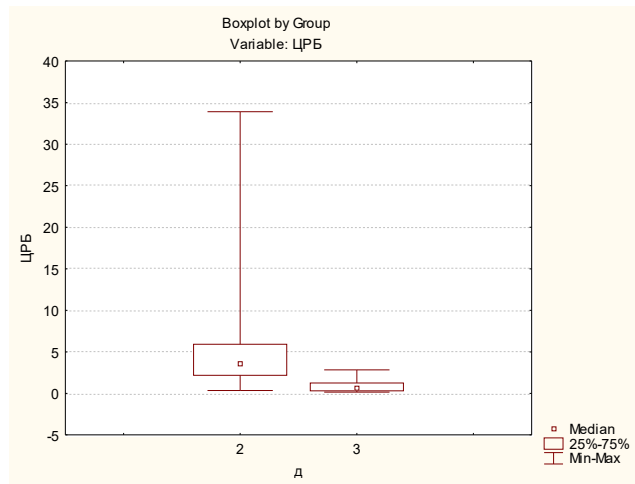


Рисунок 40. Показатели вчСРБ у пациентов с СКВ (1) по сравнению с контрольной группой (3)

У больных с ИМ также отмечалось достоверное повышение уровня СОЭ по сравнению контрольной группой (19,0 (10,0–28,0) > 10,0 (7,0–14,0), $p=0,001843$). Концентрация ИЛ-6 почти в два раза превышала показатели группы контроля (1,1 (0,69–1,82) > 0,60 (0,22–0,75), $p=0,000113$) (рисунок 24).

Одним из типичных признаков повышения активности воспаления у больных с ИМ являлось достоверное увеличение концентрации вчСРБ (3,36 (1,44–5,90) > 0,74 (0,30–1,26), $p=0,000015$) (рисунок 25).

Следует отметить, что за исключением ИЛ-6, лабораторные показатели воспаления у больных СКВ и с ИМ достоверно не отличались. Так, уровень СОЭ при СКВ не отличался от показателя при ИМ: 21,0 (18,0–26,0) и 19,0 (10,0–28,0), $p=0,132046$ (рисунок 41).

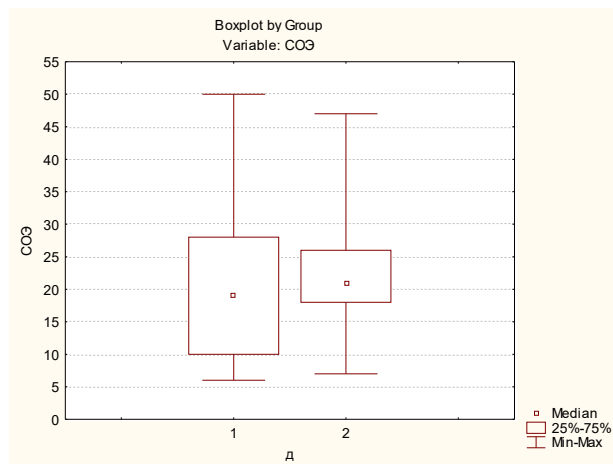


Рисунок 41. Показатели концентрации СОЭ у пациентов с ИМ (1) по сравнению с больными СКВ (2)

Концентрация вчСРБ при СКВ не отличалась от показателей у больных с ИМ: 3,67 (2,17–5,92) и 3,36 (1,44–5,90), $p=0,361050$ (рисунок 42).

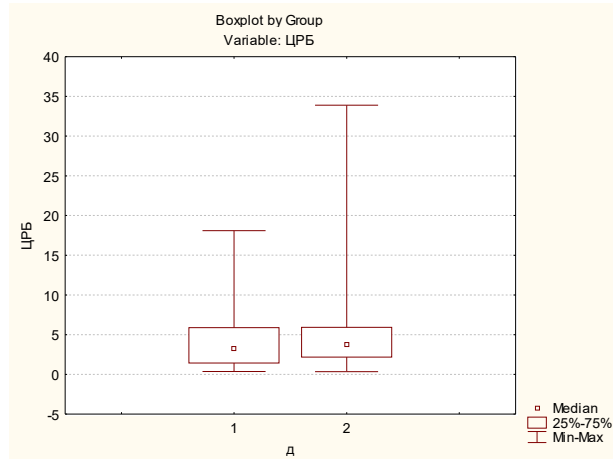


Рисунок 42. Показатели концентрации вчСРБ у пациентов с ИМ (1) по сравнению с больными СКВ (2)

Однако концентрация ИЛ-6 у больных с СКВ была значительно выше, чем у пациентов с ИМ (1,72 (1,39–2,68) > 1,1 (0,69–1,82), $p=0,000187$), рисунок 43.

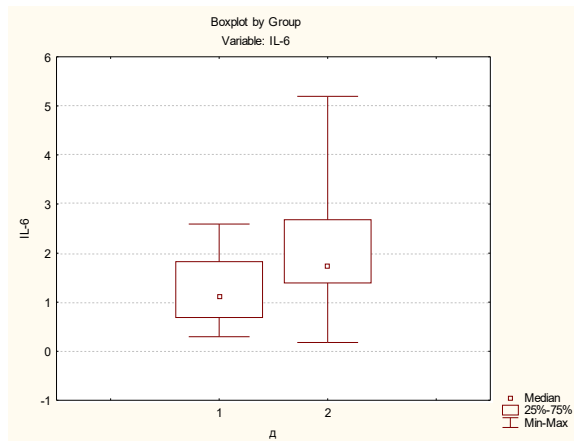


Рисунок 43. Показатели концентрации ИЛ-6 у пациентов с ИМ (1) по сравнению с больными СКВ (2)

Третьим показателем, объединяющим пациентов с СКВ и ИМ, явилась значительная активация тромбоцитов. Хотя изучение агрегации тромбоцитов методом агрегатометрии у больных с ИМ не представлялось возможным в связи с применением ими на догоспитальном этапе дезагрегантов, был проведен анализ содержания у пациентов ТФ-4, выделяющегося из тромбоцитов в процессе их активации. Уровень ТФ-4 в плазме больных СКВ достоверно превышал контрольные значения — 21,5 (19,80–23,28) > 18,30 (13,88–20,46), $p=0,001152$ (рисунок 44).

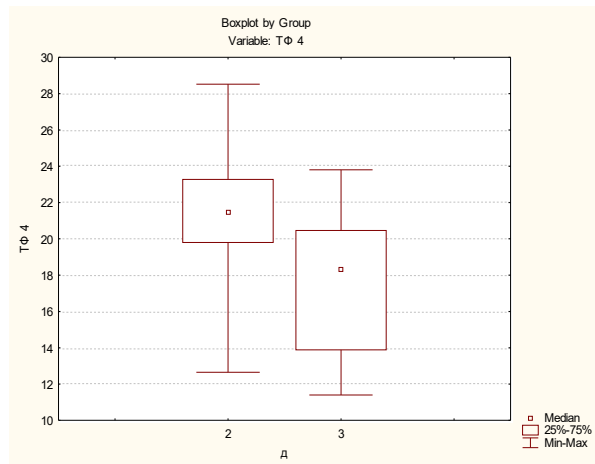


Рисунок 44. Показатели ТФ-4 у пациентов с СКВ (1) по сравнению с контрольной группой (3)

У больных с ИМ концентрация ТФ-4, экскретируемого в процессе активации тромбоцитов, несмотря на применение антитромбоцитарных препаратов на догоспитальном этапе, также достоверно превышала контрольный уровень: 20,76 (19,00–23,50) > 18,30 (13,88–20,46), $p=0,005303$ (рисунок 29).

В то же время не было отмечено различия концентрации ТФ-4 у больных СКВ (21,5 (19,80; 23,28)) и ИМ (20,76 (19,00; 23,50)), $p=0,679637$ (рисунок 45).

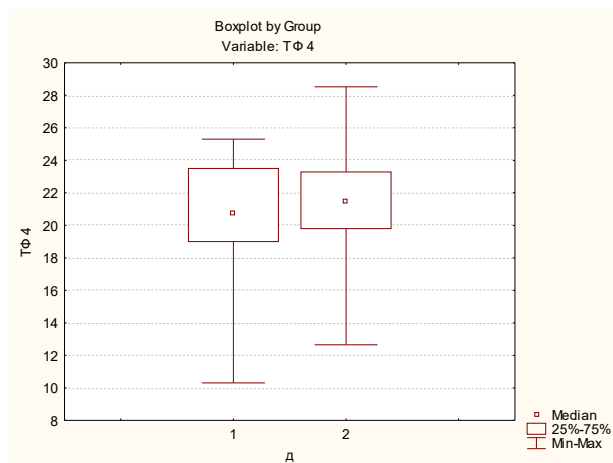


Рисунок 45. Показатели концентрации ТФ-4 у пациентов с ИМ (1) по сравнению с больными СКВ (2)

Несмотря на наличие дислипидемии в обеих группах больных, у больных СКВ данные изменения были выражены более отчетливо. В частности, у пациенток с СКВ отмечалось достоверное повышение концентрации ОХ (6,63 (5,93–7,12) > 4,9 (4,50–5,10), $p=0,000000$) (рисунок 46), уровня ЛПНП (3,50 (3,05–4,57) > 3,1

(2,29–3,24), $p=0,005908$) и снижение концентрации ЛПВП (1,17 (0,88–1,30) < 1,32 (1,24–1,37), $p=0,005261$) (рисунок 47).

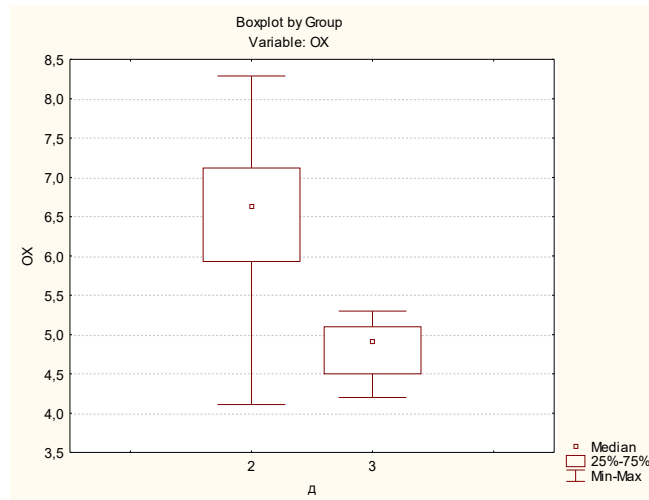


Рисунок 46. Показатели ОХ у пациентов с СКВ (2) по сравнению с контрольной группой (3)

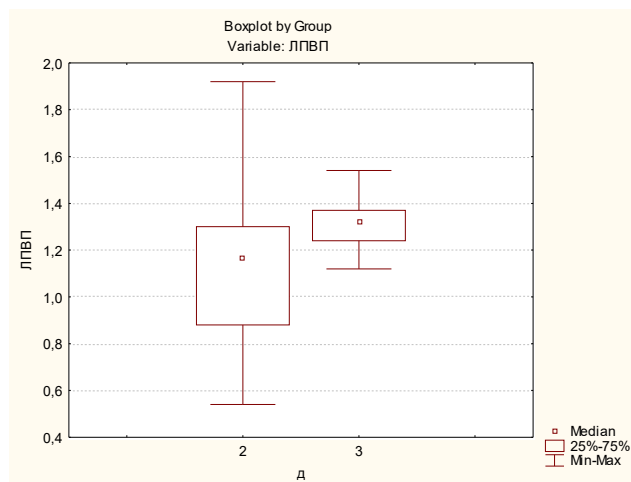


Рисунок 47. Показатели концентрации ЛПВП у пациентов с СКВ (2) по сравнению с контрольной группой (3)

Также был достоверно повышен коэффициент атерогенности (4,75 (4,10–7,10) > 2,45 (2,40–2,70), $p=0,000000$). В то же время уровень триглицеридов не отличался от значений в группе контроля (1,52 (1,20–1,98) и 1,75 (1,38–1,90), $p=0,187982$). У больных с ИМ, в отличие от пациентов с СКВ, показатели липидного спектра не столь значительно отличались от группы контроля. Достоверные отличия отмечены лишь для показателей уровня ЛПВП (1,05 (0,88–1,21) < 1,32 (1,24,1,37), $p=0,001296$). Соответственно и концентрация ОХ (6,63

(5,93–7,12) > 4,79 (3,64–5,61), $p=0,000000$) (рисунок 48) и ЛПНП (3,50 (3,05–4,57) > 2,69 (2,05–3,16), $p=0,000072$) у больных СКВ значительно превышали данные показатели в группе больных с ИМ.

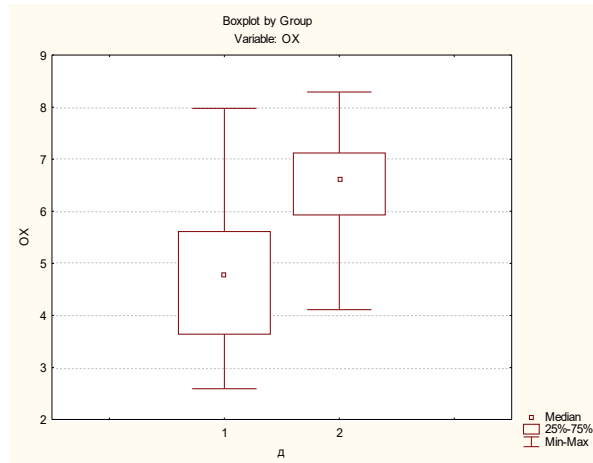


Рисунок 48. Показатели концентрации ОХ у пациентов с ИМ (1) по сравнению с больными СКВ (2)

Меньшая активность воспаления у больных с ИМ отразилась в не столь выраженном повышении уровня антител к окЛПНП по сравнению с контрольной группой (2,05 (1,43–3,26) и 1,39 (1,26–2,04), $p=0,082851$) (рисунок 28).

При СКВ уровень антител к окЛПНП достоверно превышал его значения в группе контроля (3,16 (1,45–4,60) > 1,39 (1,26–2,04), $p=0,010166$) (рисунок 17).

Таким образом, показатели концентрации, антител к окЛПНП у пациентов с СКВ несколько превышали, хотя и недостоверно, данные показатели у больных с ИМ (рисунок 49).

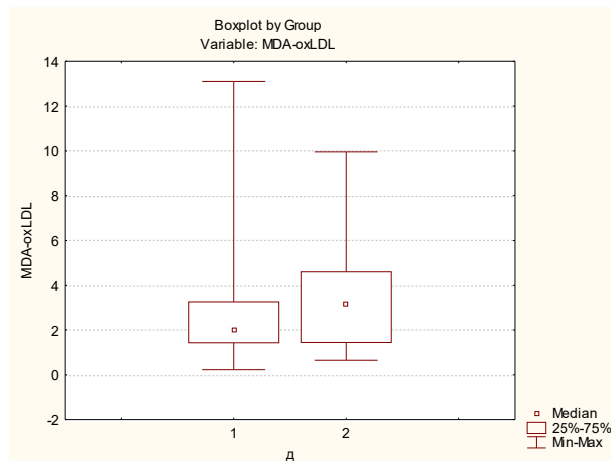


Рисунок 49. Показатели концентрации антител к окЛПНП у пациентов с ИМ (1) по сравнению с больными СКВ (2)

Концентрация креатинина у больных с СКВ была выше, чем у пациентов с ИМ ($97,40 (82,10-108,50) > 74,10 (69,00-86,50)$, $p=0,000047$), хотя и оставался в пределах нормальных значений (рисунки 50 и 51).

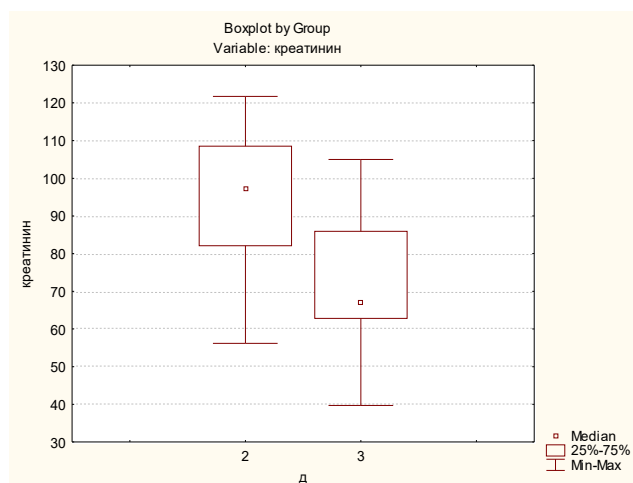


Рисунок 50. Показатели концентрации креатинина у пациентов с СКВ (2) по сравнению с контрольной группой (3)

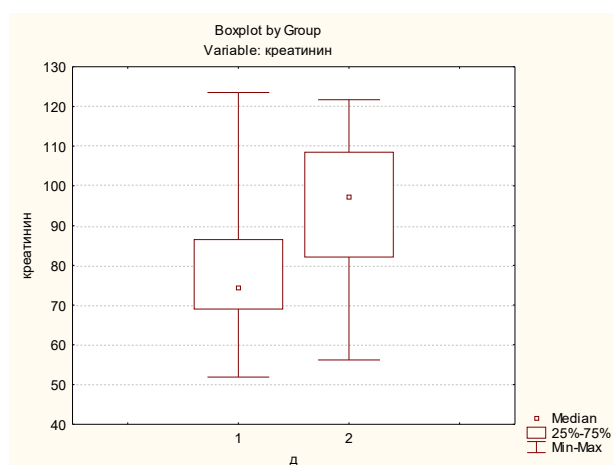


Рисунок 51. Показатели концентрации креатинина у пациентов с ИМ (1) по сравнению с больными СКВ (2)

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что у больных с СКВ и с ИМ как одной из форм ИБС имеются общие механизмы атерогенеза — воспаление, активация тромбоцитов, формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов, секреция воспалительных цитокинов, нарушение синтеза и обмена липидов.

В то же время воспалительный компонент в обследованной группе пациентов с СКВ был более выражен, чем у пациентов с ИМ, о чем свидетельствует

значительное повышение концентрации ИЛ-6, являющегося важным маркером риска развития ССЗ и сильнейшим независимым маркером риска повышенной смертности при остром коронарном синдроме. ИЛ-6 стимулирует гепатоциты к продукции СРБ и ряда других маркеров воспаления [167]. В свою очередь, СРБ, маркер реакции острой фазы, также оказывает прямой эффект на привлечение лейкоцитов и развитие апоптоза в сосудистой стенке [150; 173]. ИЛ-6 способствует внутриклеточному накоплению окЛПНП в макрофагах, участвует в перемещении моноцитов в интиму сосуда, где моноциты преобразуются в пенистые клетки [86]. Поэтому ИЛ-6 рассматривается не только как маркер воспалительного статуса, но и как стимулятор формирования пенистых клеток [84]. Таким образом, наряду с толщиной КИМ, именно повышение ИЛ-6, отмеченное у пациентов с СКВ, можно рассматривать в качестве маркера тяжести атеросклеротических поражений [16].

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

СКВ — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией широкого спектра патогенных аутоантител, мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, которым свойственны развитие обострений и ремиссий [7; 21; 121; 211]. Широкий спектр клинических проявлений СКВ обусловлен сложным патогенезом данного заболевания, включающего наследственные, гормональные факторы, а также нарушения иммунной системы. Характерной особенностью СКВ является преимущественное поражение женщин детородного возраста (соотношение женщин и мужчин 9:1) [80].

В течении СКВ можно выделить характерную бимодальность. В первые 3 года после постановки диагноза преимущественной причиной, определяющей тяжесть течения и смертность пациентов, являются поражение почек и инфекционные осложнения на фоне высокой активности заболевания. Причиной второго пика смертности через 4–20 лет после постановки диагноза преимущественно являются ССЗ [199; 174; 215].

Особенно риск развития ИБС выражен у молодых женщин с СКВ, превышая распространенность в общей популяции в 5–9 раз [57; 206], а по данным S. Manzi, в 50 раз [33; 131]. В исследовании A. Dogia и соавторов субклинический атеросклероз зафиксирован у 10–40% пациентов с СКВ [52]. В исследовании А. Е. Ильиной и соавторов при обследовании 62 пациентов с СКВ поражение сонных артерий определялось у 58% больных. Клинические проявления атеросклероза имелись у 42% больных, в том числе стенокардия диагностирована у 37% пациентов [4].

Фактически СКВ является независимым фактором риска развития ускоренного атеросклероза [57; 136; 192]. Однако механизмы ускоренного развития ССЗ при СКВ нуждаются в дальнейшем изучении.

Роль аутоантител в ускоренном атеросклерозе при СКВ в настоящее время остается неясной [140]. Антифосфолипидные антитела часто обнаруживаются у

пациентов с СКВ и рассматривались как возможные предикторы атеросклероза, хотя исследования, проведенные для оценки их роли, показали неоднозначные результаты [11; 12; 78; 156]. В то же время отмечается существенное увеличение показателя субклинического маркера атеросклероза — толщина КИМ у пациентов с первичным АФС по сравнению с контрольной группой [12].

Кроме того, эндотелиальные клетки при СКВ в результате повреждения циркулирующими иммунными комплексами и провоспалительными клетками приобретают протромботические свойства [133]. Поврежденный эндотелий экспрессирует молекулы адгезии, которые привлекают лимфоциты и моноциты, инфильтрирующие субэндотелий [211; 161]. Ряд исследователей подтвердил выраженные ассоциации между активацией аутоиммунитета, оксидативным стрессом, воспалением и увеличением риска атеротромбоза при СКВ [175].

Несмотря на тот факт, что у больных, включенных в исследование, была минимальная и умеренная степень активности и преимущественно хроническое течение, лабораторные показатели активности были достаточно выражены.

Отмечалось достоверное повышение уровня СОЭ (21,0 (18,0–26,0) > 10,0 (7,0–14,0), $p=0,000000$). Зафиксировано повышение концентрации ИЛ-6 более чем в два раза по сравнению с группой контроля (1,72 (1,39–2,68) > 0,60 (0,22–0,75), $p=0,000000$). Особенно характерным проявлением активности воспалительного процесса явилось значительное увеличение концентрации вчСРБ (3,67 (2,17–5,92) > 0,74 (0,30–1,26), $p=0,000000$) (рисунок 12).

При проведении корреляционного анализа отмечена зависимость между показателем СОЭ и рядом клинико-лабораторных признаков. Обнаружена достоверная средняя корреляция между уровнем СОЭ и концентрацией ТФ-4 ($R=0,32$, $p<0,05$), зарегистрирована умеренная корреляция, хотя и недостоверная, между величиной СОЭ и толщиной КИМ бифуркации аорты ($R=0,20$, $p>0,05$). Также отмечены средние корреляции между концентрацией вчСРБ и показателями агрегации с АДФ ($R=0,30$, $p<0,05$), тенденция к корреляции с показателями спонтанной агрегации ($R=0,23$, $p>0,05$), а также уровнем антител к окЛПНП

($R=0,24$, $p>0,05$). Выявленная корреляция зафиксирована между уровнем вЧСРБ и концентрацией ИЛ-6 ($R=0,63$, $p<0,05$) (рисунок 52).

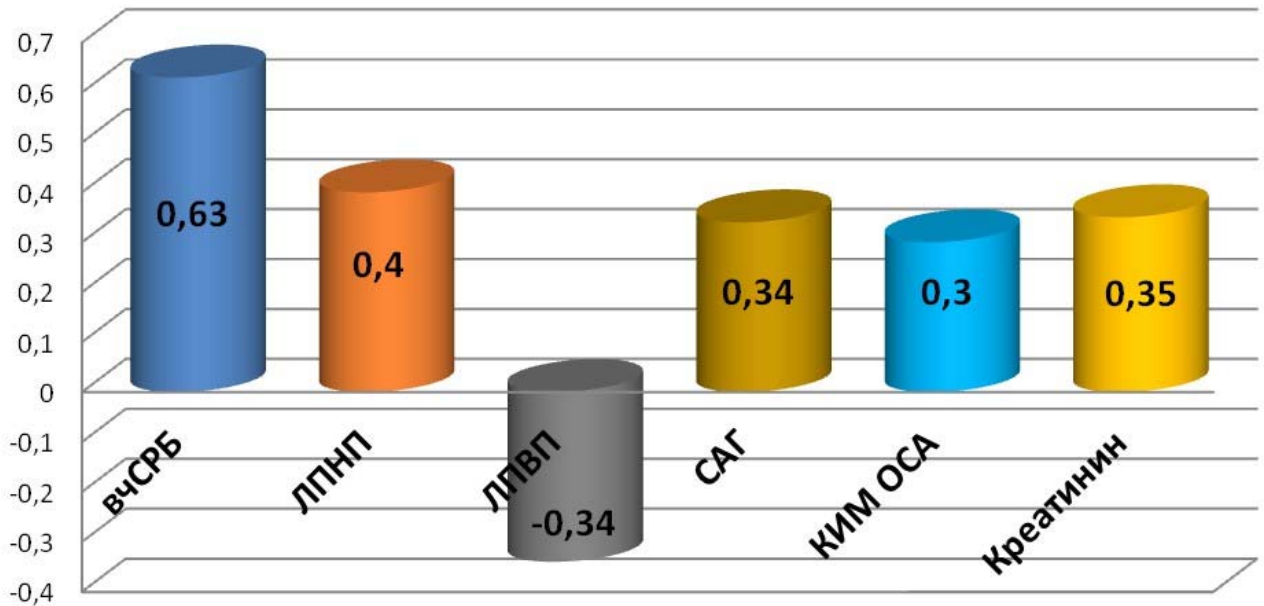


Рисунок 52. Достоверная корреляционная зависимость концентрации ИЛ-6 с лабораторными и инструментальными данными у больных СКВ ($n=50$): САГ — спонтанная агрегация тромбоцитов

Длительное время атеросклероз рассматривался лишь как пассивное накопление липидов в сосудистой стенке. В настоящее время не вызывает сомнений, что воспаление играет роль не только в развитии атеросклеротического повреждения, но также и в остром разрыве АСБ, приводя к развитию сосудистых катастроф. Прогрессирование заболевания индивидуально для каждого пациента, но обычно требуются десятилетия, чтобы развились первые атеросклеротические повреждения, ответственные за клинические проявления. Многочисленные исследования показывают, что именно генерализованное или локальное воспаление в пределах АСБ играет главную роль в иницировании и прогрессировании атеросклероза и возникновении острых коронарных событий [218; 114; 149; 181; 43; 76; 166].

В этой связи вызывает интерес тот факт, что у больных ревматическими заболеваниями, в частности СКВ, имеется повышенный риск раннего развития ИБС и инсультов. Как и при ИБС, в патогенезе СКВ осуществляется многогранное

межклеточное взаимодействие и секреция многочисленных воспалительных медиаторов, включая цитокины, хемокины, молекулы адгезии, комплемент, а также продукцию широкого спектра антител.

У больных с ИМ, так же как у пациентов с СКВ, отмечалось достоверное повышение уровня СОЭ по сравнению с группой контроля (19,0 (10,0–28,0) > 10,0 (7,0–14,0), $p=0,001843$). Концентрация ИЛ-6 почти в два раза превышала показатели группы контроля (1,1 (0,69–1,82) > 0,60 (0,22–0,75), $p=0,000113$). Характерным признаком повышения активности воспалительного процесса стало значительное увеличение концентрации вчСРБ (3,36 (1,44–5,90) > 0,74 (0,30–1,26), $p=0,000015$).

Следует отметить, что за исключением ИЛ-6, лабораторные показатели воспаления у больных СКВ и с ИМ достоверно не отличались. Так, уровень СОЭ при СКВ не отличался от показателя при ИМ: 21,0 (18,0–26,0) и 19,0 (10,0–28,0) $p=0,132046$. Концентрация вчСРБ при СКВ не отличалась от показателей у больных с ИМ: 3,67 (2,17–5,92) и 3,36 (1,44–5,90) $p=0,361050$. Однако концентрация ИЛ-6 у больных с СКВ была значительно выше, чем у пациентов с ИМ 1,72 (1,39–2,68) > 1,1 (0,69–1,82), $p=0,000187$ (рисунок 2).

Таким образом, можно отметить, что у больных СКВ воспалительный компонент был несколько более выражен, чем у пациентов с ИМ, в особенности это касалось концентрации ИЛ-6 — главного маркера развития атеротромбоза [166].

Одним из основных механизмов развития атеросклероза является дислипидемия. Ревматические заболевания в данном случае не являются исключением. В ряде исследований отмечено, что у больных с ревматическими заболеваниями, в частности при ревматоидном артрите, наблюдается снижение уровня ЛПВП [40]. Причем наиболее выраженное снижение концентрации ЛПВП регистрируется у пациентов с тяжелым течением ревматоидного артрита [38; 70; 196; 104]. Данное снижение имело обратную корреляцию с концентрацией вчСРБ (т. е. чем выше уровень СРБ, тем ниже уровни ЛПВП). Что касается концентрации ОХ и ЛПНП, то результаты данных исследований достаточно противоречивы.

Существуют работы как констатирующие повышение данных показателей, так и регистрирующие отсутствие отличий уровня ОХ и ЛПНП относительно контрольных групп и даже снижение их уровня [38; 70; 196; 104].

По данным литературы, дислипидемические нарушения при СКВ аналогичны таковым и при ревматоидном артрите [29; 32; 47]. Характерным является снижение уровня ЛПВП и увеличение уровней триглицеридов сыворотки. Уровни ОХ и ЛПНП менее стабильны и могут как повышаться, так и оставаться нормальными или даже снижаться. Преимущественной тенденцией является повышение уровня ЛПНП. Так же как и при ревматоидном артрите, тяжесть заболевания коррелирует с выраженностью дислипидемии.

Недавние исследования показали, что воспаление увеличивает продукцию ангиопетин-подобного протеина 4, ингибитора активности липазы, блокирующей липопротеины, богатые триглицеридами [128], что приводит к повышению концентрации триглицеридов у больных СКВ [46; 163]. Кроме уменьшения концентрации ЛПВП в сыворотке, воспаление и инфекция нарушают антиатерогенные свойства ЛПВП [100; 82; 138]. Помимо этого, воспаление и инфекция нарушают обратную транспортировку холестерина, что способствует его накоплению в макрофагах и стимулирует развитие атеросклероза. В частности, цитокины, экскретируемые при воспалении и инфекции, уменьшают продукцию аполипопротеина А-I, главного элемента белка ЛПВП. Также провоспалительные цитокины уменьшают экскрецию кассетных транспортеров А1 — ABCA1, ABCG1 и сквенджер рецептора В1 (SR-B1), и аполипопротеина Е в макрофагах, которые обеспечивают удаление фосфолипидов и холестерина из макрофагов в ЛПВП [104; 62; 36; 172; 14; 134; 92; 113].

Несмотря на наличие дислипидемии в обеих группах больных, в нашем исследовании у больных СКВ данные изменения были выражены более отчетливо, чем у пациентов с ИМ. Следует отметить, что, в отличие от данных литературы, у обследованных нами больных СКВ, кроме снижения уровня ЛПВП, отмечалось также и повышение уровня ОХ и ЛПНП. В частности, у пациенток с СКВ

отмечалось достоверное повышение концентрации ОХ ($6,63 (5,93-7,12) > 4,9 (4,50-5,10)$, $p=0,000000$), уровня ЛПНП ($3,50 (3,05-4,57) > 3,1 (2,29-3,24)$, $p=0,005908$) и снижение концентрации ЛПВП ($1,17 (0,88-1,30) < 1,32 (1,24-1,37)$, $p=0,005261$). Также был достоверно повышен коэффициент атерогенности ($4,75 (4,10-7,10) > 2,45 (2,40-2,70)$, $p=0,000000$). В то же время уровень триглицеридов не отличался от значений в группе контроля ($1,52 (1,20-1,98)$ и $1,75 (1,38-1,90)$, $p=0,187982$) (рисунок 6).

У больных с ИМ, в отличие от пациентов с СКВ, показатели липидного спектра не столь значительно отличались от группы контроля. Достоверные отличия отмечены лишь для показателей уровня ЛПВП ($1,05 (0,88-1,21) < 1,32 (1,24-1,37)$, $p=0,001296$) (рисунок 53).

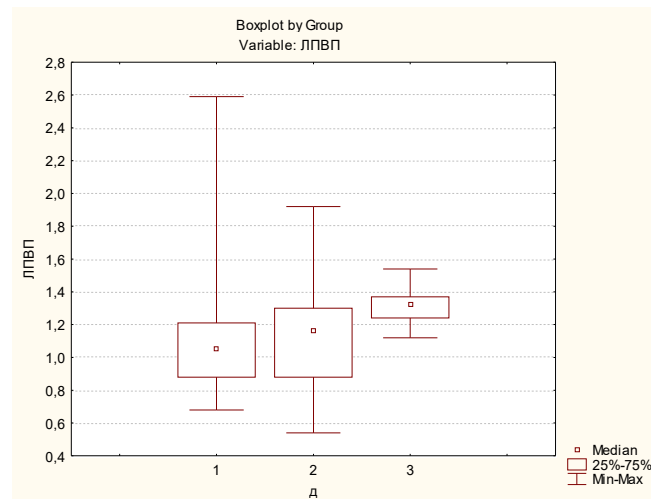


Рисунок 53. Показатели концентрации ЛПВП у пациентов с СКВ (2) по сравнению с больными с ИМ (1) и группой контроля (3)

Соответственно и концентрация холестерина ($6,63 (5,93-7,12) > 4,79 (3,64-5,61)$, $p=0,000000$) и ЛПНП ($3,50 (3,05-4,57) > 2,69 (2,05-3,16)$, $p=0,000072$) у больных СКВ значительно превышали данные показатели в группе больных с ИМ (рисунок 7).

Уровень ОХ у больных СКВ достоверно коррелировал с активностью по шкале SLEDAI ($R=0,30$, $p<0,05$), уровнем ЛПНП ($R=0,31$, $p<0,05$), концентрацией

триглицеридов ($R=0,62$, $p<0,05$) и коэффициентом атерогенности ($R=0,48$, $p<0,05$) (рисунок 54).

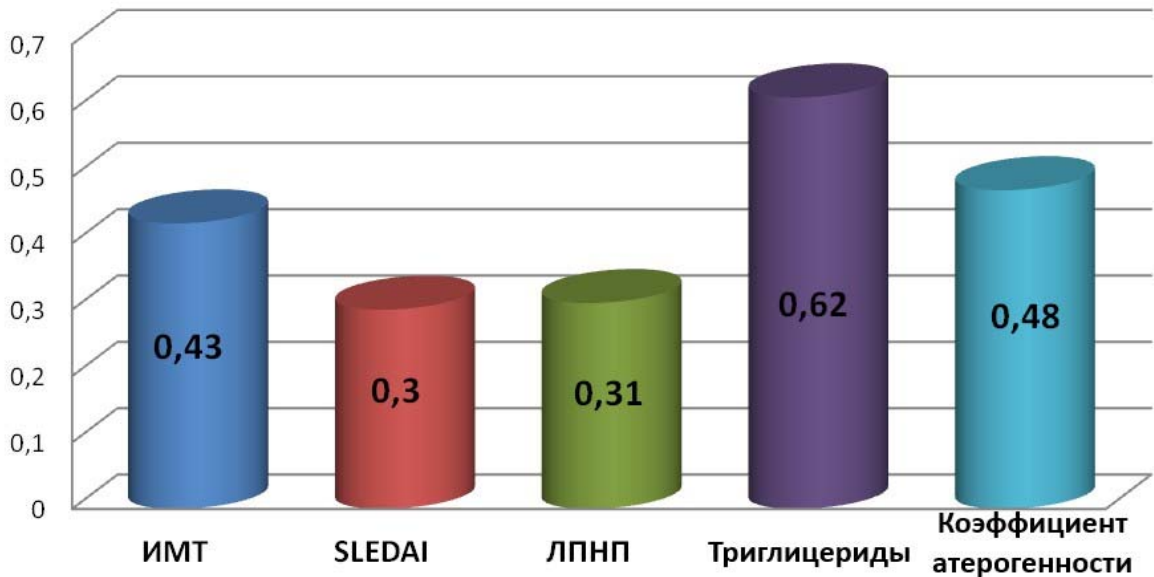


Рисунок 54. Достоверная корреляционная зависимость уровня общего холестерина с клинико-лабораторными показателями у больных СКВ ($n=50$)

Концентрация ЛПНП у больных СКВ коррелировала с показателем спонтанной агрегации тромбоцитов ($R=0,39$, $p<0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,40$, $p<0,05$), отмечена тенденция к корреляции с толщиной КИМ ОСА ($R=0,21$, $p>0,05$) (рисунок 55).

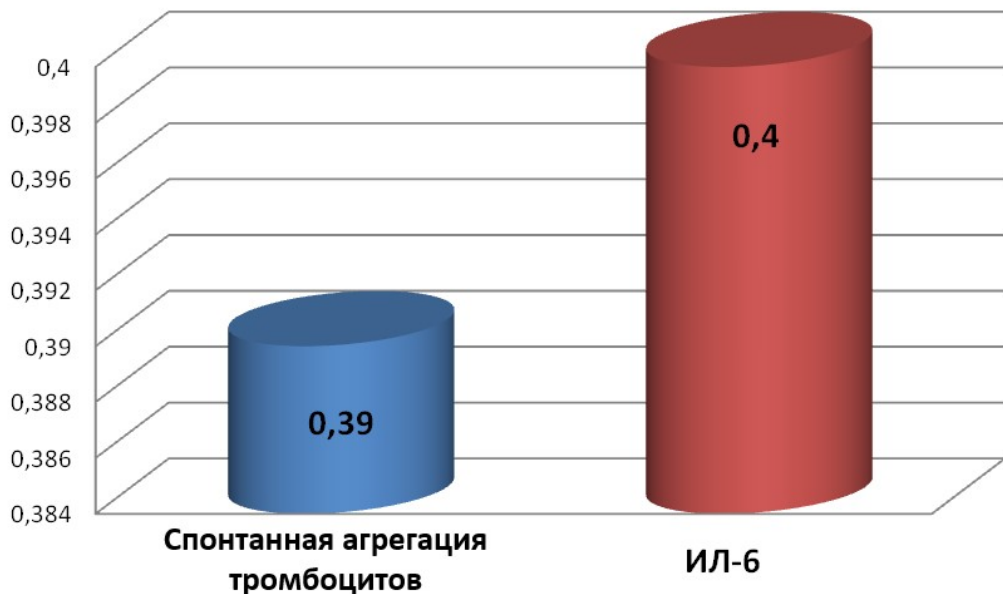


Рисунок 55. Достоверная корреляционная зависимость концентрации ЛПНП, спонтанной агрегации тромбоцитов и ИЛ-6 у больных СКВ ($n=50$)

Концентрация ЛПВП имела обратную корреляционную зависимость от уровня ИЛ-6 ($R=-0,34$, $p<0,05$). Одной из важных функций ЛПВП является предотвращение окисления липидов низкой плотности. ОкЛПНП легче проникают в макрофаги, делая их проатерогенными. Параоксоназа — фермент, связанный с ЛПВП, играет ключевую роль в предотвращении окисления ЛПНП. Воспаление и инфекция уменьшают экспрессию параоксоназы 1 в печени, что приводит к снижению ее активности в организме [100]. Отмечено, что уровень параоксоназы снижен у пациентов с ревматоидным артритом, СКВ и при инфекции [37; 98; 207; 216; 54; 146]. Таким образом, следует признать, что у пациентов с воспалительными заболеваниями абсолютный уровень липидов и липопротеинов не является единственной причиной развития атеросклероза [61; 82; 138; 62].

ЛПНП транспортируются в стенку артерии по градиенту концентрации [143]. Затем эти захваченные ЛПНП накапливают дополнительные реактивные перекисные соединения кислорода. Когда критический порог перекисных соединений достигнут, ЛПНП становятся окисленными, заканчивается формирование специфических провоспалительных окисленных липидов — окЛПНП. Воздействие провоспалительных окисленных липидов на эндотелиальные клетки стимулирует секрецию эндотелиоцитами цитокинов, что приводит к адгезии моноцитов, хемотаксису и их дифференцировке в макрофаги [141]. Кроме того, под влиянием окЛПНП активированный эндотелий интенсивно продуцирует фактор активации тромбоцитов, тканевой фактор, ИЛ-6 и ИЛ-8 [94; 118]. ОкЛПНП фагоцитируются моноцитами/макрофагами (уже присоединившимися к эндотелиальным клеткам), в результате чего они становятся пенстыми клетками, вокруг которых формируется атеросклеротическое повреждение [143]. Таким образом, окЛПНП и цитокины вызывают каскад провоспалительных, проатерогенных изменений в эндотелии.

Повышенные уровни антител к окЛПНП были описаны в общей популяции и в некоторых исследованиях рассматриваются как предикторы ИМ и прогрессирования атеросклероза [230; 182]. Роль антител к окЛПНП у больных СКВ остается невыясненной. В единичных исследованиях была отмечена

ассоциация уровня антител к окЛПНП с активностью болезни при СКВ по шкале SLEDAI, риском развития ИМ, увеличением толщины КИМ [74; 63; 190].

В соответствии с имеющимися данными литературы, в нашем исследовании у пациентов с СКВ зафиксировано значительное увеличение титра антител к окЛПНП. В частности, уровень антител к окЛПНП у больных СКВ достоверно превышал его значения в группе контроля (3,16 (1,45–4,60) > 1,39 (1,26–2,04), $p=0,010166$). Концентрация антител к окЛПНП у больных СКВ имела тенденцию к корреляции с маркером воспаления вчСРБ ($R=0,24$, $p>0,05$), с АСБ ($R=0,21$, $p>0,05$), а также с уровнем ТФ-4, отражающим активацию тромбоцитов ($R=0,25$, $p>0,05$) (рисунок 4).

Менее выраженная активность воспаления у больных с ИМ отражается и в не столь выраженном повышении уровня антител к окЛПНП по сравнению с контрольной группой (2,05 (1,43–3,26) и 1,39 (1,26—2,04), $p=0,082851$), хотя его концентрация и имела четкую тенденцию к повышению.

В то же время концентрация антител к окЛПНП у больных с ИМ достоверно коррелировала с уровнем ТФ-4 ($R=0,43$, $p<0,05$). Имелась тенденция к корреляции концентрации антител к окЛПНП с уровнем ОХ ($R=0,22$, $p>0,05$), ЛПНП ($R=0,28$, $p>0,05$) и концентрацией триглицеридов ($R=0,22$, $p>0,05$).

Взаимодействие тромбоцитов с окЛПНП приводит к активации тромбоцитов и выделению хемокинов и цитокинов, способствующих ускорению процессов развития атеросклероза [197]. В нашем исследовании увеличение титра антител к окЛПНП у больных СКВ имело тенденцию к корреляции с уровнем ТФ-4, отражающим активацию тромбоцитов ($R=0,25$, $p>0,05$), а у больных с ИМ данная корреляция была достоверной ($R=0,43$, $p<0,05$). ТФ-4 (PF4, CXCL4) — один из широко представленных в тромбоцитарных α -гранулах хемокин. Так же как и ИЛ-8, он принимает участие в процессах тромбоза и гемостаза. ТФ-4 также проявляет активность в процессах врожденного иммунитета, включая влияние на хемотаксис моноцитов и нейтрофилов [51]. ТФ-4 вызывает фенотипичные изменения в макрофагах, приводящие к увеличению их проатерогенного потенциала, делая их более восприимчивыми к формированию пенистых клеток [71; 72; 178]. По данным

литературы, его концентрация коррелирует с серьезностью повреждения сосудистой стенки и клиническими проявлениями атеросклероза [227].

Проявлением активации агрегации тромбоцитов у больных СКВ в нашем исследовании явилось достоверное увеличение показателей спонтанной агрегации ($1,23 (0,69-1,90) > 0,59 (0,46-0,62)$, $p=0,000102$) по сравнению с контрольной группой. Также были достоверно повышены показатели агрегации с АДФ ($67,20 (55,60-86,70) > 51,90 (49,60-52,70)$, $p=0,000099$) и с ристоцетином ($69,15 (63,90-98,60) > 51,10 (49,60-52,70)$, $p=0,000000$) по сравнению с группой контроля (рисунок 18).

Показатель спонтанной агрегации тромбоцитов достоверно коррелировал с уровнем ЛПНП ($R=0,39$, $p<0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,34$, $p<0,05$), имелась тенденция к корреляции с концентрацией вчСРБ ($R=0,23$, $p>0,05$) и активностью по шкале ECLAM ($R=0,25$, $p>0,05$) (рисунок 56).

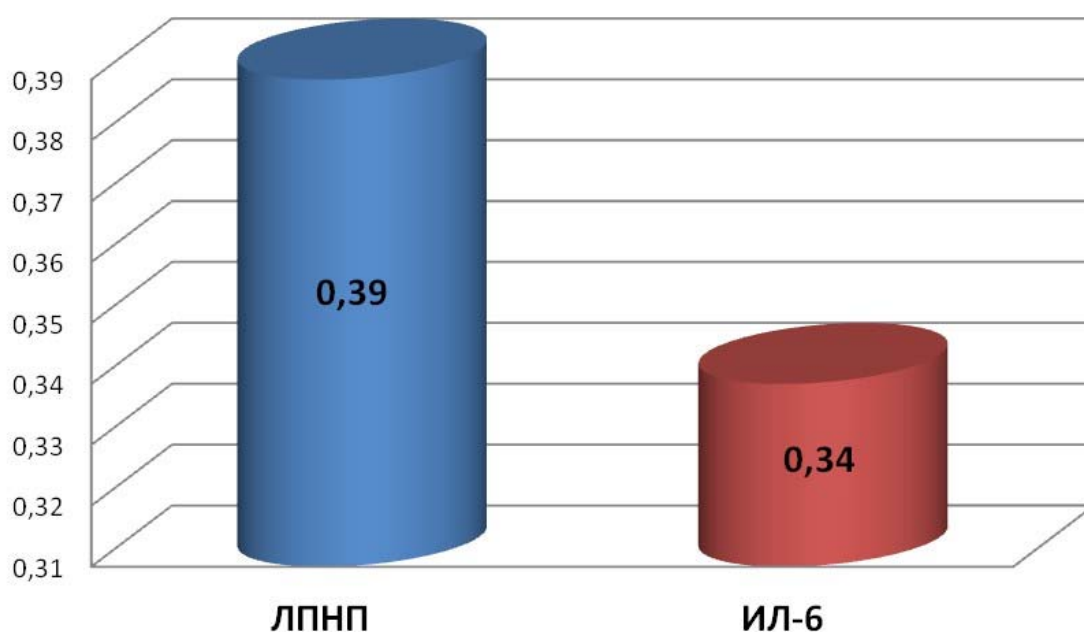


Рисунок 56. Достоверная корреляционная зависимость показателя спонтанной агрегации тромбоцитов с лабораторными показателями у больных СКВ ($n=50$)

Значения агрегации тромбоцитов с АДФ имели прямые достоверные корреляции с толщиной КИМ бифуркации аорты ($R=0,35$, $p<0,05$) и уровнем вчСРБ ($R=0,30$, $p<0,05$). Показатель агрегации тромбоцитов с ристоцетином имел

тенденцию к корреляции с толщиной КИМ бифуркации аорты ($R=0,20$, $p>0,05$) (рисунок 57).

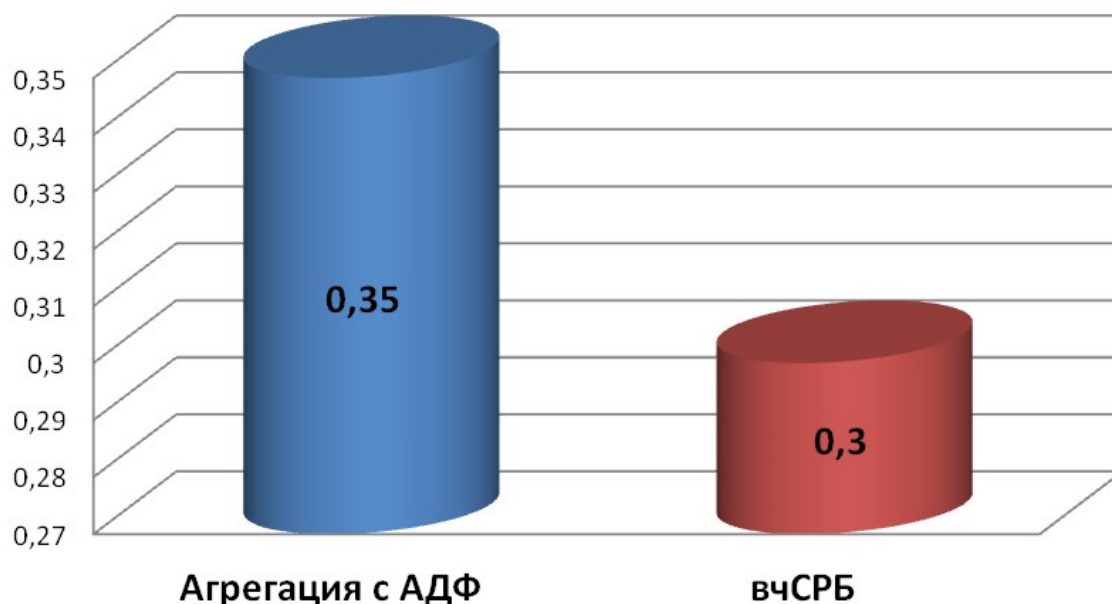


Рисунок 57. Достоверная корреляционная зависимость показателя агрегации тромбоцитов с АДФ с лабораторными и инструментальными показателями у больных СКВ ($n=50$)

Повышение агрегации тромбоцитов происходило одновременно с повышением уровня ТФ-4, экскретируемого в процессе их активации. Так, уровень ТФ-4 в плазме больных СКВ достоверно превышал контрольные значения — 21,5 (19,80–23,28) > 18,30 (13,88–20,46) $p=0,001152$. Концентрация ТФ-4 достоверно коррелировала с показателем СОЭ ($R=0,32$, $p<0,05$), имела тенденцию к корреляции с коэффициентом атерогенности ($R=0,20$, $p>0,05$) и уровнем антител к окЛПНП ($R=0,25$, $p>0,05$). У больных с ИМ концентрация ТФ-4, экскретируемого в процессе активации тромбоцитов, также достоверно превышала контрольный уровень (20,76 (19,00–23,50) > 18,30 (13,88–20,46), $p=0,005303$). В то же время не было отмечено различия концентрации ТФ-4 у больных СКВ — 21,5 (19,80–23,28) и с ИМ 20,76 (19,00–23,50), $p=0,679637$ (рисунок 5).

Таким образом, можно констатировать, что, несмотря на применение дезагрегантов на догоспитальном этапе, у больных с ИМ отмечалась значительная активация тромбоцитов.

Подтверждением взаимосвязи процессов воспаления с активацией тромбоцитов у больных с ИМ является достоверная корреляция концентрации ТФ-4 с уровнем антител к окЛПНП ($R=0,43$, $p<0,05$) и уровнем вчСРБ ($R=0,33$, $p<0,05$) и выраженная тенденция к корреляции с концентрацией ИЛ-6 ($R=0,26$, $p>0,05$) (рисунок 58).

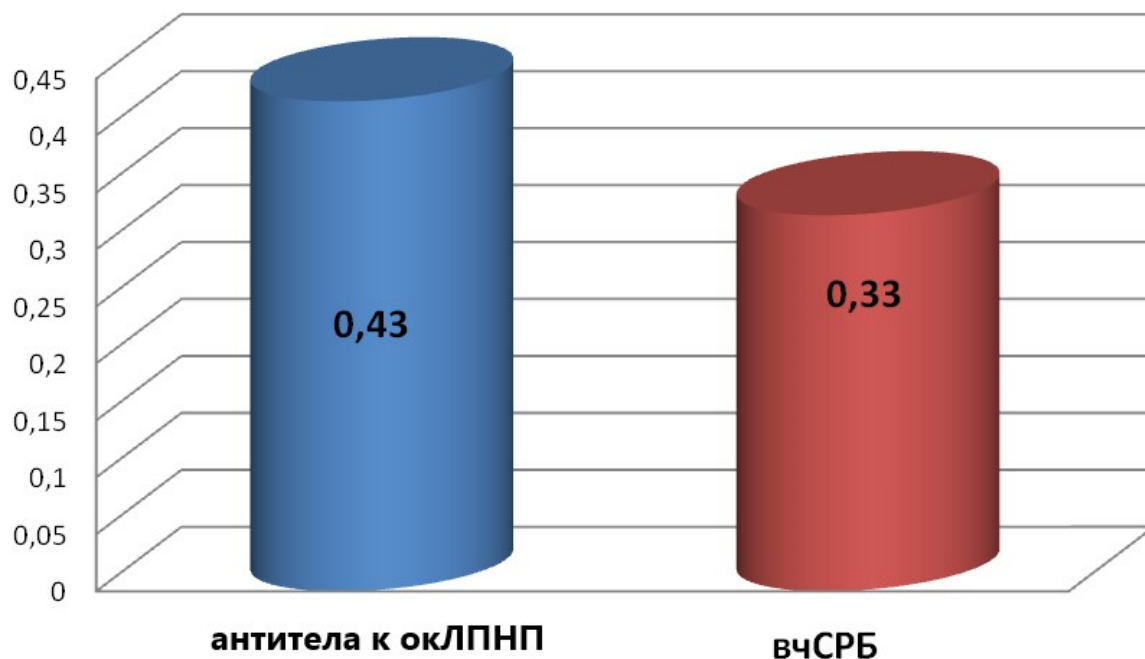


Рисунок 58. Достоверная корреляционная зависимость концентрации ТФ-4 с лабораторными показателями у больных ИМ ($n=31$)

В ряде исследований отмечено, что повышенная активация и агрегация тромбоцитов и увеличение концентрации вчСРБ и ИЛ-6 у пациентов с субклиническим атеросклерозом связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых катастроф [110; 186; 187].

По данным литературы, в развитии атеросклеротических повреждений важнейшую роль играет наиболее широко представленный в тромбоците хемокин ТФ-4. Его концентрация коррелирует с серьезностью повреждения сосудистой стенки и проявлений атеросклероза [227].

Тромбоциты играют решающую роль в начале процессов атеросклероза, облегчая миграцию лейкоцитов [95; 160; 132; 157], способствуя началу и прогрессированию атеросклероза, и отрицательно влияют на стабильность АСБ [77]. Кроме того, тромбоциты непосредственно вовлечены в накопление липидов и

трансформацию моноцитов-макрофагов в содержащие липиды пенистые клетки в результате контакта с моноцитами посредством механизмов взаимодействия PSGL-1 [19]. Обусловленное тромбоцитами увеличение адгезии лейкоцитов может не только объяснять усиление развития атеросклероза [19], но также и механизмы действия лимфоцитов в процессах адаптационной устойчивости и защиты хозяина [225; 69; 226; 95].

Основываясь на результатах наших исследований, можно констатировать, что взаимосвязь между повышенной агрегацией тромбоцитов, повышением концентрации ТФ-4, коррелирующими с активностью воспаления (концентрацией вчСРБ, СОЭ), и развитием атеросклеротических изменений сосудистой стенки является характерной как для больных с СКВ, так и для пациентов с ИМ.

Активированные тромбоциты выделяют провоспалительный цитокин ИЛ-1 β *in vitro* [116]. В свою очередь, ИЛ-1 является центральным в каскаде цитокинов и играет главную роль в сосудистом воспалении [126]. Под влиянием ИЛ-1 активированные тромбоциты вызывают выделение ИЛ-6 и ИЛ-8 из сосудистых гладкомышечных клеток [125]. Кроме того, ИЛ-1 стимулирует продукцию сосудистого оксида азота (NO) [97] и способствует адгезии нейтрофилов к эндотелиальным клеткам [22]. Активированные тромбоциты, как показано, вызывают секрецию CCL2 и межклеточной молекулы адгезии (ICAM-1; также известную как CD54) [68]. CCL2 — главный хемокин, который регулирует моноцитарный и макрофагальный хемотаксис и действует на моноцитарные рецепторы CCR2 [49].

ИЛ-6 является плеiotропным цитокином, который действует на широкий диапазон типов клеток, что может влиять на их рост и дифференцировку, производство аутоантител и вызывать острую фазу воспаления. Он широко вовлечен в патогенез СКВ [102]. Кроме того, циркулирующий ИЛ-6 является сильнейшим независимым маркером повышенной смертности при остром коронарном синдроме. ИЛ-6 стимулирует гепатоциты к продукции СРБ и ряда других маркеров воспаления [167]. В свою очередь, СРБ также оказывает прямой

эффект на привлечение лейкоцитов и развитие апоптоза в сосудистой стенке [150; 173].

У пациентов с нестабильным коронарным синдромом отмечаются повышенные уровни ИЛ-6 и СРБ [122; 23; 166]. В ряде исследований продемонстрировано, что уровень ИЛ-6 был повышен в сыворотке пациентов с СКВ и коррелировал с активностью болезни, это позволяет использовать его концентрацию для контроля активности заболевания [39; 177]. Повышение ИЛ-6 ассоциировалось с увеличением активности воспаления, ИМТ, изменением липидного профиля. ИЛ-6 также коррелировал с тяжестью атеросклероза у больных с СКВ [16]. Показатели концентрации ИЛ-6 совместно с уровнем ФНО- α и ИЛ-1 β были значительно выше у пациентов с СКВ, чем у здоровой группы контроля ($p < 0,001$). Средний уровень ИЛ-6 у пациентов с СКВ с высокой активностью был значительно выше ($p < 0,001$), чем его концентрация у неактивных больных [212].

Более высокий уровень ИЛ-6 также был отмечен у пациентов с СКВ с активными почечными проявлениями [60; 58]. В то же время сообщения о корреляции между активностью заболевания согласно индексу SLEDAI и уровнем ИЛ-6 носят противоречивые результаты [212; 177; 39], как и об отсутствии корреляции между уровнем ИЛ-6 и активностью болезни согласно индексам SLEDAI или Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) [79; 176].

Вышеприведенные сообщения нашли подтверждение и в наших наблюдениях. Так, в обследованной группе больных СКВ отмечено достоверное увеличение концентрации ИЛ-6 — $1,72 (1,39-2,68) > 0,60 (0,2-0,75)$, $p = 0,000000$, более чем в два раза превышающее контрольные значения. Повышение уровня ИЛ-6 у больных СКВ достоверно коррелировало с повышением уровня вчСРБ ($R = 0,63$, $p < 0,05$), с концентрацией ЛПНП ($R = 0,40$, $p < 0,05$), ЛПВП ($R = -0,34$, $p < 0,05$), показателем спонтанной агрегации тромбоцитов ($R = 0,34$, $p < 0,05$) и толщиной КИМ БСА ($R = 0,30$, $p < 0,05$), а также с уровнем креатинина ($R = 0,35$, $p < 0,05$), отмечена тенденция к корреляции с коэффициентом атерогенности ($R = 0,23$, $p > 0,05$).

В проведенном исследовании нами не были отмечены достоверные корреляции между концентрацией ИЛ-6 и активностью процесса согласно шкалам SLEDAI и ECLAM. Концентрация ИЛ-6 у больных с ИМ почти в два раза превышала показатели группы контроля (1,1 (0,69–1,82) > 0,60 (0,22–0,75), $p=0,000113$). Однако, в отличие от показателей СОЭ и вчСРБ, концентрация ИЛ-6 у больных с СКВ была значительно выше, чем у пациентов с ИМ (1,72 (1,39–2,68) > 1,1 (0,69–1,82), $p=0,000187$).

В обследованной группе больных с ИМ концентрация ИЛ-6 достоверно коррелировала с уровнем вчСРБ ($R=0,60$, $p<0,05$), с концентрацией ЛПНП ($R=0,40$, $p<0,05$). Отмечена также тенденция к корреляции концентрации ИЛ-6 с уровнем ОХ ($R=0,28$, $p>0,05$) (рисунок 59).

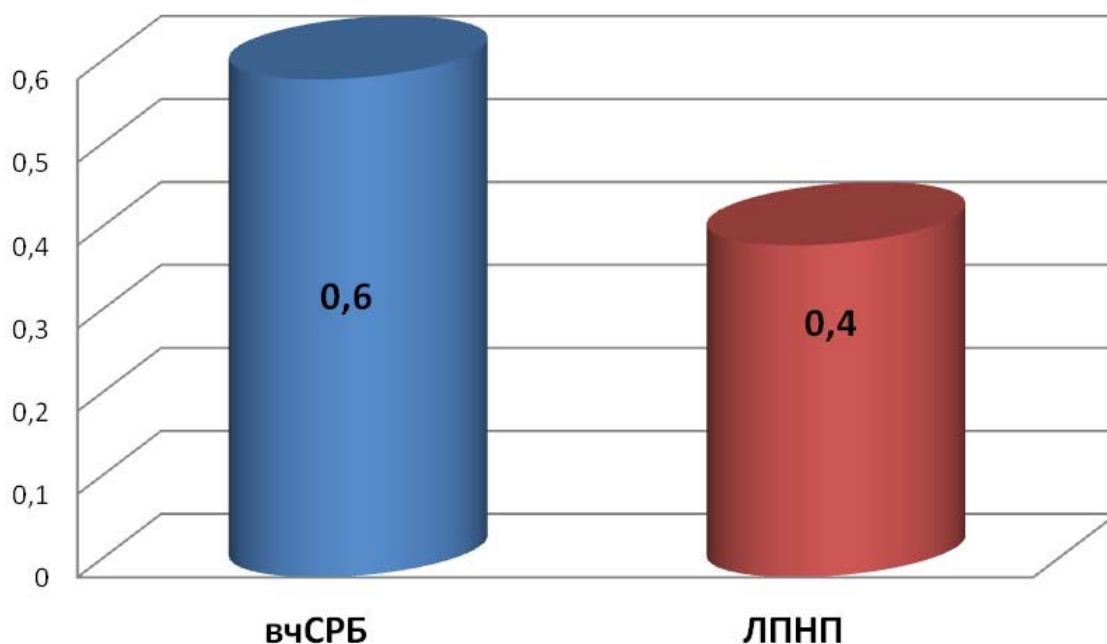


Рисунок 59. Достоверная корреляционная зависимость концентрации ИЛ-6 с лабораторными показателями у больных ИМ ($n=40$)

Характерным лабораторным признаком воспаления является увеличение синтеза острофазовых белков, прежде всего СРБ. Его синтез регулируется ИЛ-6, а также другими провоспалительными цитокинами, в частности ФНО- α и ИЛ-1, играющими важную роль в развитии воспалительного компонента атеросклероза [7; 55; 152; 166].

В общей популяции вчСРБ однозначно связан с увеличенным риском ССЗ [168]. Однако эта зависимость менее выражена среди пациентов с СКВ. В других исследованиях данная связь не отмечена [202; 159; 81]. Однако ряд крупных исследований среди пациентов с СКВ показали связь вчСРБ с ССЗ у больных с СКВ [193; 213; 214]. Тем не менее в настоящее время трудно делать выводы о роли СРБ в развитии ССЗ среди пациентов с СКВ, учитывая несогласованность имеющихся данных [185]. Возможно, данные противоречия связаны с длительностью течения СКВ на момент обследования. Так, у больных в начальной стадии СКВ уровень вчСРБ коррелировал с воспалительной активностью заболевания [165; 15] и являлся независимым предиктором будущего инсульта и ИМ [112; 221].

В то же время раннее развитие атеросклероза, осложняющееся сердечно-сосудистой патологией, согласуется с результатами исследований, анализирующих состояние артериальной стенки у пациентов с СКВ [169; 31; 189]. Данные исследования продемонстрировали повышенную артериальную жесткость и признаки преждевременного сосудистого старения у пациентов с СКВ даже без проявлений ССЗ и существенных атеросклеротических повреждений. Ассоциация артериальной жесткости с уровнями СРБ и ИЛ-6 подтверждает роль хронического воспаления как важного посредника этого процесса [169]. Таким образом, у пациентов с СКВ увеличение жесткости сосудистой стенки происходит параллельно с субклиническим атеросклерозом, что подтверждается увеличением толщины КИМ сосудистой стенки [179].

В нашем исследовании отмечено значительное увеличение концентрации вчСРБ у пациентов с СКВ. Его значения более чем в пять раз превышали контрольные цифры ($3,67 (2,17-5,92) > 0,74 (0,30-1,26)$, $p=0,000000$). У больных с ИМ также отмечалось достоверное повышение концентрации вчСРБ ($3,36 (1,44-5,90) > 0,74 (0,30-1,26)$, $p=0,000015$) (рисунок 3). При проведении корреляционного анализа у больных с СКВ отмечены достоверные корреляции между уровнем вчСРБ и концентрацией ИЛ-6 ($R=0,63$, $p<0,05$), а также между уровнем вчСРБ и показателями агрегации с АДФ ($R=0,30$, $p<0,05$) (рисунок 60).

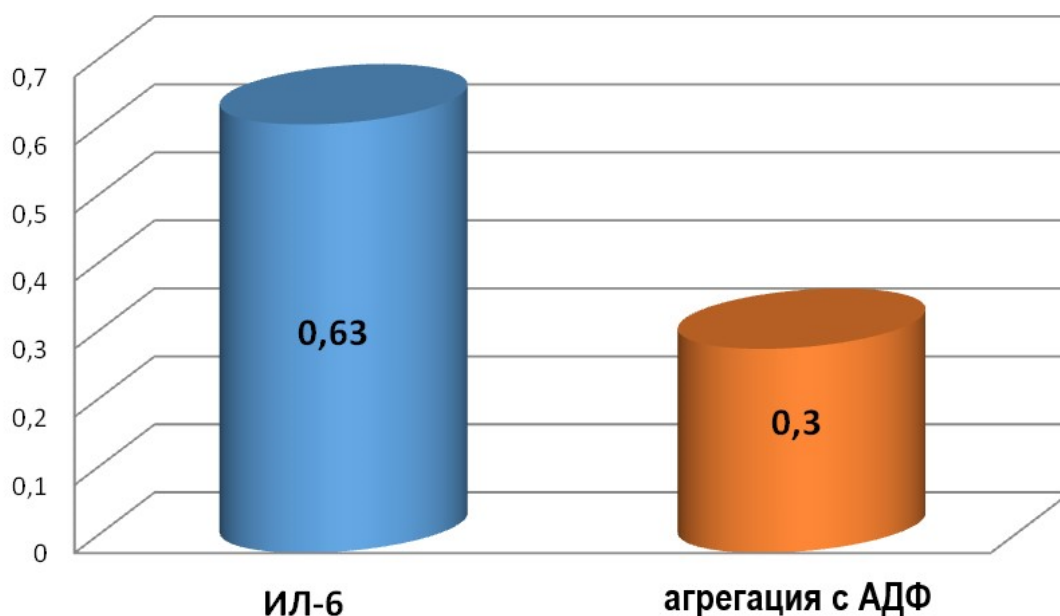


Рисунок 60. Достоверная корреляционная зависимость концентрации вЧСРБ с лабораторными показателями у больных СКВ ($n=50$)

У больных с ИМ также отмечены достоверные корреляции между концентрацией вЧСРБ и концентрацией ИЛ-6 ($R=0,60$, $p<0,05$), уровнем креатинина ($R=0,37$, $p<0,05$) и концентрацией ТФ-4 ($R=0,33$, $p<0,05$). Отмечены тенденции к корреляции повышения уровня вЧСРБ с показателем толщины КИМ ОСА ($R=0,33$, $p>0,05$) (рисунок 61).

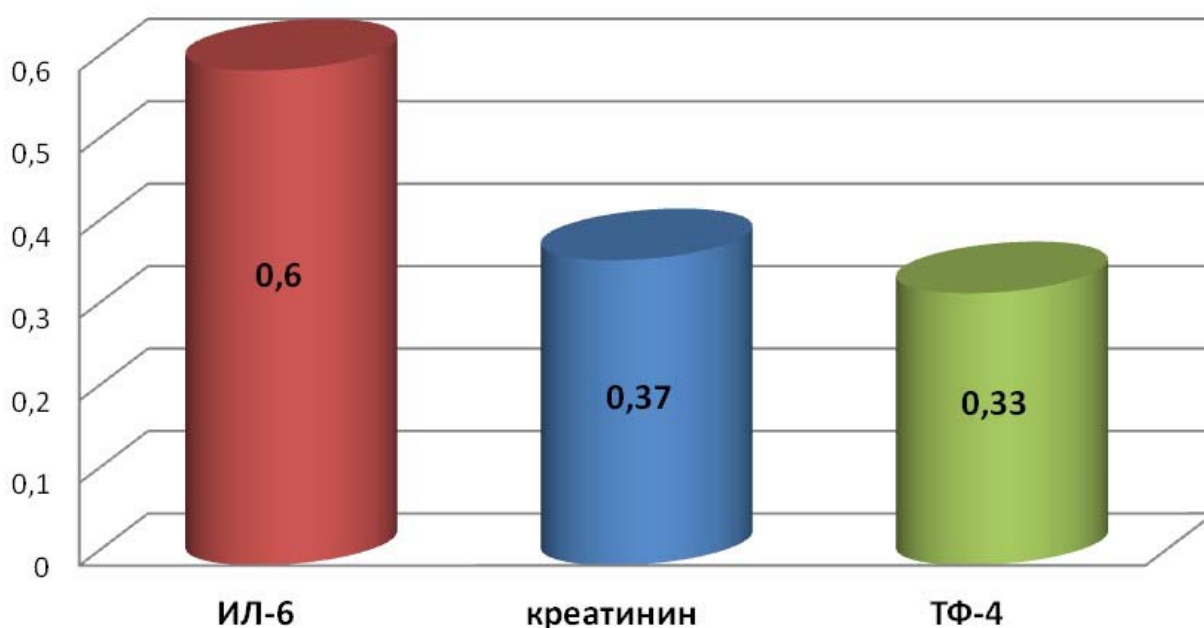


Рисунок 61. Достоверная корреляционная зависимость концентрации вЧСРБ с лабораторными показателями у больных ИМ ($n=31$)

Одним из наиболее чувствительных и специфичных методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов и риска сердечно-сосудистых катастроф является ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов шеи, позволяющее оценить диаметр сонных артерий, толщину КИМ и выявить АСБ. Показано, что утолщение КИМ и наличие АСБ являются предикторами ИМ [29]. Таким образом, данный метод позволяет судить о развитии субклинического атеросклероза у больных СКВ [170; 199; 188; 53; 188].

В недавних исследованиях было отмечено, что, несмотря на незначительное повышение сердечно-сосудистой смертности в группе больных СКВ по сравнению с группой контроля, у данных пациентов фиксируется достоверно более высокая регистрация каротидных АСБ.

При проведении мультивариантного анализа показано, что СКВ является независимым фактором риска развития ССЗ [180]. Таким образом, помимо традиционных факторов риска для ССЗ, ассоциация между СКВ и атеросклерозом может быть объяснена дополнительными факторами риска — воспалением и аутоиммунными процессами [7; 33; 233; 188; 135].

Раннее развитие атеросклероза, осложняющееся сердечно-сосудистой патологией, находит свое подтверждение в результатах исследований J. Brodzki и соавторов, M. J. Roman и соавторов, F. Selzer и соавторов, анализирующих состояние артериальной стенки у пациентов с СКВ [169; 31; 188]. Данные исследования продемонстрировали повышенную артериальную жесткость и признаки преждевременного сосудистого старения у пациентов с СКВ даже без проявлений ССЗ. Ассоциация артериальной жесткости толщины КИМ с уровнем ИЛ-6, а также значением СОЭ, подтверждает роль хронического воспаления как важного посредника этого процесса [169; 96]. Таким образом, у пациентов с СКВ увеличение жесткости сосудистой стенки происходит параллельно с развитием субклинического атеросклероза, что подтверждается увеличением толщины КИМ сосудистой стенки [179; 96].

Проведенный в 2015 г. анализ имеющихся работ, направленных на определение традиционных и специфических факторов риска развития ИБС у

больных СКВ, прежде всего выявил такие традиционные предикторы ИБС, как возраст (особенно постменопауза у женщин), мужской пол, артериальная гипертензия, дислипидемия и курение. В то же время для больных СКВ отмечены специфические факторы риска: активность болезни и ее продолжительность, индекс повреждения, титр антител к антифосфолипидам, повышенный уровень вчСРБ и почечная патология. Также с повышенным риском развития ИБС было связано применение глюкокортикостероидов, в то время как применение противомаларийных средств уменьшало риск развития ИБС.

Появляются данные о том, что процессы воспаления создают больше условий для развития атеросклероза у больных с ревматоидным артритом и СКВ, чем применение глюкокортикостероидов в низких дозах. Таким образом, применение глюкокортикостероидов в дозе менее 10 мг может предупреждать развитие кардиологических осложнений. В многоцентровом исследовании APPLE (2009), изучавшем влияние терапии преднизолоном у больных с СКВ (221 пациент) в умеренной дозе 0,15–0,4 мг/кг в день, отмечено уменьшение толщины КИМ [183], оказание местного противовоспалительного эффекта на АСБ, что увеличивает ее стабильность [123].

Как уже упоминалось ранее, из инструментальных методов исследования наиболее информативным оказался метод ультразвукового дуплексного сканирования сосудов шеи, определение толщины КИМ и наличие АСБ, являющихся независимыми предикторами развития ИБС у больных СКВ [209].

В нашем исследовании отмечено, что, несмотря на сопоставимый возраст пациентов с СКВ (52 (48,0–58,0) года) с возрастом женщин в группе контроля (46 (37,0–57,0) лет), у пациенток с СКВ отмечались достоверные отличия показателя толщины КИМ, что является критерием развития субклинического атеросклероза. Так, у больных СКВ толщина КИМ ОСА (1,00 (0,80–1,10) > 0,80 (0,70–0,90), $p=0,002024$) и толщина КИМ БСА (1,10 (1,00–1,20) > 0,80 (0,70–1,10), $p=0,003684$) превышали данные показатели в группе контроля.

У больных с ИМ также отмечалось достоверное увеличение показателя толщины КИМ. У пациенток с ИМ толщина КИМ ОСА (0,90 (0,80–1,10) > 0,80

(0,70–0,90), $p=0,001786$) и толщина КИМ БСА (1,20 (1,10–1,40) $> 0,80$ (0,70–1,10), $p=0,000395$) также превышали данные показатели в группе контроля.

Характерным является отсутствие достоверных отличий показателей толщины КИМ в обеих группах. Толщина КИМ ОСА у больных ИМ и СКВ составила соответственно 0,90 (0,80–1,10) и 1,00 (0,80–1,10) ($p=0,804308$), а толщина КИМ БСА составила соответственно 1,20 (1,10–1,40) и 1,10 (1,00–1,20) ($p=0,170672$) (рисунки 9 и 10).

Толщина КИМ ОСА у больных СКВ достоверно коррелировала с возрастом пациента ($R=0,39$, $p<0,05$), а также имелась тенденция к корреляции с ИМТ ($R=0,24$, $p>0,05$), активностью по шкале ECLAM ($R=0,22$, $p>0,05$) и уровнем глюкозы крови ($R=0,254$, $p>0,05$).

Толщина КИМ БСА также достоверно коррелировала с возрастом пациентов ($R=0,38$, $p<0,05$), значением агрегации тромбоцитов с АДФ ($R=0,35$, $p<0,05$), показателем АСБ ($R=0,52$, $p<0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,30$, $p<0,05$). Также имелась тенденция к корреляции с длительностью течения СКВ ($R=0,24$, $p>0,05$) и показателем СОЭ ($R=0,20$, $p>0,05$) (рисунок 62).

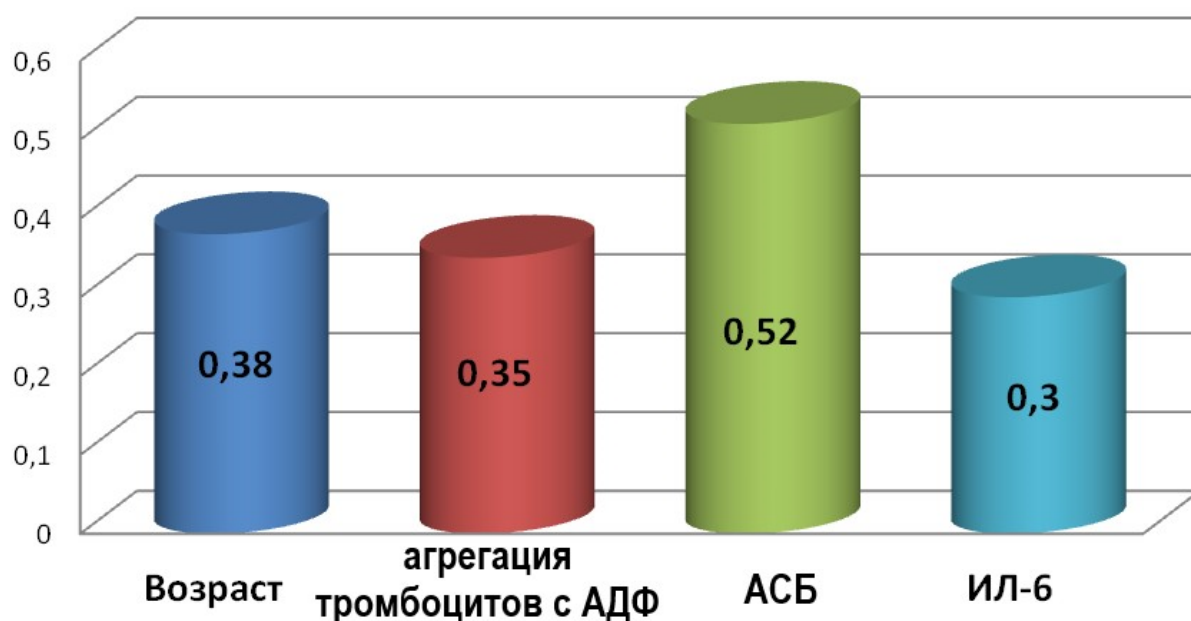


Рисунок 62. Достоверная корреляционная зависимость толщины КИМ БСА с лабораторными и инструментальными показателями у больных СКВ ($n=50$)

Толщина КИМ ОСА у больных с ИМ достоверно коррелировала с уровнем СОЭ ($R=0,39$, $p<0,05$), а также имелась тенденция к корреляции ИМТ ($R=0,32$, $p>0,05$) с концентрацией вчСРБ ($R=0,33$, $p>0,05$) и возрастом ($R=0,22$, $p>0,05$). Толщина КИМ бифуркации аорты у больных с ИМ имела тенденцию к корреляции с возрастом пациентом ($R=0,22$, $p>0,05$).

Несмотря на кажущиеся отличия патогенеза заболевания обследованных групп больных, у больных СКВ и ИБС выявлено существенное увеличение толщины КИМ сонной артерии, достоверно отличающиеся от группы контроля. У больных СКВ по сравнению с контрольной группой толщина КИМ ОСА составила $1,00$ ($0,80-1,10$) $> 0,80$ ($0,70-0,90$) ($p=0,002024$), а толщина КИМ БСА — $1,10$ ($1,00-1,20$) $> 0,80$ ($0,70-1,10$) ($p=0,003684$). У пациентов с ИМ по сравнению с контрольной группой толщина КИМ ОСА была равна $0,90$ ($0,80-1,10$) $> 0,80$ ($0,70-0,90$) ($p=0,001786$), а толщина КИМ БСА — $1,20$ ($1,10-1,40$) $> 0,80$ ($0,70-1,10$) ($p=0,000395$).

Следует отметить отсутствие достоверных отличий показателей толщины КИМ в обеих группах. Толщина КИМ ОСА у больных ИМ и СКВ составила соответственно $0,90$ ($0,80-1,10$) и $1,00$ ($0,80-1,10$) ($p=0,804308$), а толщина КИМ БСА — $1,20$ ($1,10-1,40$) и $1,10$ ($1,00-1,20$) ($p=0,170672$).

Вторым признаком, объединяющим обе группы больных, является выраженная активация воспаления. Так, у больных СКВ отмечалось достоверное повышение уровня СОЭ по сравнению с группой контроля ($21,0$ ($18,0-26,0$) $> 10,0$ ($7,0-14,0$), $p=0,000000$). Зафиксировано повышение концентрации ИЛ-6 более чем в два раза по сравнению с группой контроля ($1,72$ ($1,39-2,68$) $> 0,60$ ($0,22-0,75$), $p=0,000000$). Характерным проявлением активности воспалительного процесса оказалось значительное увеличение концентрации вчСРБ ($3,67$ ($2,17-5,92$) $> 0,74$ ($0,30-1,26$), $p=0,000000$).

У больных с ИМ также отмечалось достоверное повышение уровня СОЭ по сравнению с контрольной группой ($19,0$ ($10,0-28,0$) $> 10,0$ ($7,0-14,0$), $p=0,001843$). Концентрация ИЛ-6 почти в два раза превышала показатели группы контроля ($1,1$ ($0,69-1,82$) $> 0,60$ ($0,22-0,75$), $p=0,000113$). Характерным признаком повышения

активности воспалительного процесса стало значительное увеличение концентрации вЧСРБ ($3,36 (1,44-5,90) > 0,74 (0,30-1,26)$, $p=0,000015$).

Следует отметить, что за исключением ИЛ-6, лабораторные показатели воспаления у больных СКВ и с ИМ достоверно не отличались. Так, уровень СОЭ при СКВ не отличался от показателя при ИМ: $21,0 (18,0-26,0)$ и $19,0 (10,0-28,0)$, $p=0,132046$. Концентрация вЧСРБ при СКВ не отличалась от показателей у больных с ИМ: $3,67 (2,17-5,92)$ и $3,36 (1,44-5,90)$ $p=0,361050$. Однако концентрация ИЛ-6 у больных с СКВ была значительно выше, чем у пациентов с ИМ $1,72 (1,39-2,68) > 1,1 (0,69-1,82)$, $p=0,000187$. Необходимо отметить, что в ряде сообщений именно ИЛ-6 рассматривается как наиболее чувствительный маркер развития атеротромбоза [166].

Третьим показателем, объединяющим пациентов с СКВ и ИМ, явилась значительная активация тромбоцитов. Хотя изучение агрегации тромбоцитов методом агрегатометрии у больных с ИМ не представлялось возможным в связи с применением ими на догоспитальном этапе дезагрегантов, был проведен анализ содержания у пациентов ТФ-4, выделяющийся из тромбоцитов в процессе их активации. Так, уровень ТФ-4 в плазме больных СКВ достоверно превышал контрольные значения — $21,5 (19,80-23,28) > 18,30 (13,88-20,46)$, $p=0,001152$. У больных с ИМ концентрация ТФ-4, экскретируемого в процессе активации тромбоцитов, также достоверно превышала контрольный уровень $20,76 (19,00-23,50) > 18,30 (13,88-20,46)$, $p=0,005303$. В то же время не было отмечено различия концентрации ТФ-4 у больных СКВ — $21,5 (19,80-23,28)$ и с ИМ $20,76 (19,00-23,50)$, $p=0,679637$ (рисунок 5).

Несмотря на наличие дислипидемии в обеих группах, у больных СКВ данные изменения были выражены более отчетливо. В частности, у пациенток с СКВ отмечалось достоверное повышение концентрации ОХ ($6,63 (5,93-7,12) > 4,9 (4,50-5,10)$, $p=0,000000$), уровня ЛПНП ($3,50 (3,05-4,57) > 3,1 (2,29-3,24)$, $p=0,005908$) и снижение концентрации ЛПВП ($1,17 (0,88-1,30) < 1,32 (1,24-1,37)$, $p=0,005261$). Также был достоверно повышен коэффициент атерогенности ($4,75 (4,10-7,10) >$

2,45 (2,40–2,70), $p=0,000000$). В то же время уровень триглицеридов не отличался от значений в группе контроля (1,52 (1,20–1,98) и 1,75 (1,38–1,90), $p=0,187982$).

У больных с ИМ, в отличие от пациентов с СКВ, показатели липидного спектра не столь значительно отличались от группы контроля. Достоверные отличия отмечены лишь для показателей уровня ЛПВП (1,05 (0,88–1,21) < 1,32 (1,24–1,37), $p=0,001296$). Соответственно и концентрация холестерина (6,63 (5,93–7,12) > 4,79 (3,64–5,61), $p=0,000000$) и ЛПНП (3,50 (3,05–4,57) > 2,69 (2,05–3,16), $p=0,000072$) у больных СКВ значительно превышала данные показатели в группе больных с ИМ) (рисунок 6).

Активность воспаления у больных с ИМ нашла отражение и в не столь выраженном повышении уровня антител к окЛПНП по сравнению с контрольной группой (2,05 (1,43–3,26) и 1,39 (1,26–2,04), $p=0,082851$). В то время как при СКВ уровень антител к окЛПНП достоверно превышал его значения в группе контроля (3,16 (1,45–4,60) > 1,39 (1,26–2,04), $p=0,010166$ (рисунок 4).

Концентрация креатинина у больных с СКВ была выше, чем у пациентов с ИМ (97,40 (82,10–108,50) > 74,10 (69,00–86,50), $p=0,000047$), хотя и оставался в пределах нормальных значений.

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что у больных СКВ и больных с ИМ как одной из форм ИБС имеются общие механизмы атерогенеза — воспаление, активация тромбоцитов, формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов, секреция воспалительных цитокинов, нарушение синтеза и обмена липидов.

В то же время воспалительный компонент в обследованной группе пациентов с СКВ был более выражен, что отразилось в значительном повышении концентрации ИЛ-6, являющегося важным маркером риска развития ССЗ и сильнейшим независимым маркером риска повышенной смертности при остром коронарном синдроме. ИЛ-6 стимулирует гепатоциты к продукции СРБ и ряда других маркеров воспаления [167]. СРБ также оказывает прямой эффект на привлечение лейкоцитов и развитие апоптоза в сосудистой стенке [150; 173].

ИЛ-6 способствует внутриклеточному накоплению окЛПНП в макрофагах, участвует в перемещении моноцитов в интиму сосуда, где моноциты преобразуются в пенистые клетки [86]. Поэтому он рассматривается и как стимулятор формирования пенистых клеток [84]. Соответственно, наряду с толщиной КИМ, именно повышение ИЛ-6, отмеченное у пациентов с СКВ, можно рассматривать в качестве маркера тяжести атеросклеротических поражений [16].

Таким образом, помимо традиционных факторов риска для ССЗ, ассоциация между СКВ и атеросклерозом может быть объяснена дополнительными факторами риска — воспалением и аутоиммунными процессами [7; 33; 233; 188; 135].

ВЫВОДЫ

1. У больных СКВ отмечено выраженное увеличение активности воспаления, что подтверждается достоверным увеличением концентрации ИЛ-6 ($p=0,000000$), более чем в два раза превышающим контрольные значения. Связь между повышением ИЛ-6 и процессами атерогенеза подтверждалась наличием корреляции с уровнем вчСРБ ($R=0,63$, $p<0,05$), концентрацией ЛПНП ($R=0,40$, $p<0,05$), ЛПВП ($R=-0,34$, $p<0,05$), показателем спонтанной агрегации тромбоцитов ($R=0,34$, $p<0,05$) и толщиной КИМ БСА ($R=0,30$, $p<0,05$).

2. У больных СКВ отмечена повышенная активация агрегации тромбоцитов, что подтверждалось достоверным увеличением показателей спонтанной агрегации ($p=0,000102$) и агрегации тромбоцитов с АДФ ($p=0,000099$) одновременно с повышением концентрации ТФ-4 ($p=0,001152$).

3. Ассоциация выраженности воспаления с активацией тромбоцитов у пациентов с СКВ отразилась в корреляциях между уровнем СОЭ и концентрацией ТФ-4 ($R=0,32$, $p<0,05$), концентрацией вчСРБ и показателями агрегации с АДФ ($R=0,30$, $p<0,05$).

4. У пациенток с СКВ отмечались выраженные явления дислипидемии, о чем свидетельствует достоверное повышение концентрации ОХ ($p=0,000000$), уровня ЛПНП ($p=0,005908$) и снижение концентрации ЛПВП ($p=0,005261$). Также был достоверно повышен коэффициент атерогенности ($p=0,000000$).

5. Связь дислипидемии с активностью воспаления у больных СКВ подтверждалась наличием достоверных корреляций уровня ОХ с активностью по шкале SLEDAI ($R=0,30$, $p<0,05$), концентрации ЛПНП с уровнем ИЛ-6 ($R=0,40$, $p<0,05$) и обратной корреляцией концентрации ЛПВП с уровнем ИЛ-6 ($R=-0,34$, $p<0,05$). Явления дислипидемии у больных СКВ наблюдались на фоне повышенной концентрации антител к окЛПНП ($p=0,010166$).

6. У пациенток с СКВ было отмечено увеличение показателя толщины КИМ по сравнению с группой контроля, что является критерием развития

субклинического атеросклероза. Так, у больных СКВ толщина КИМ ОСА 1,00 (0,80–1,10) > 0,80 (0,70–0,90) $p=0,002024$ и толщина КИМ БСА 1,10 (1,00–1,20) > 0,80 (0,70–1,10), $p=0,003684$.

7. Толщина КИМ ОСА у больных СКВ достоверно коррелировала с возрастом пациента ($R=0,39$, $p<0,05$). Толщина КИМ БСА достоверно коррелировала с возрастом пациентов ($R=0,38$, $p<0,05$), значением агрегации тромбоцитов с АДФ ($R=0,35$, $p<0,05$) и уровнем ИЛ-6 ($R=0,30$, $p<0,05$).

8. У больных СКВ и больных с ИМ имеются общие механизмы атерогенеза — воспаление, активация тромбоцитов, секреция воспалительных цитокинов, нарушение синтеза и обмена липидов. В то же время воспалительный компонент у больных СКВ был более выражен, что отразилось на значительном повышении концентрации ИЛ-6 по сравнению с пациентами с ИМ ($p=0,000187$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистых осложнений в комплексное обследование больных СКВ рекомендуется внедрить определение уровня вчСРБ. Превышение концентрации $\geq 1,6$ мг/л следует рассматривать как повышенный риск развития ИБС.

2. Целесообразно использовать проведение скринингового ультразвукового дуплексного сканирования КИМ сосудов шеи у больных СКВ для выявления и профилактики субклинического атеросклероза. Увеличение КИМ более 0,90 мм следует рассматривать как фактор повышенного риска сосудистых осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асеева, Е. А. Современные методы оценки активности системной красной волчанки / Е. А. Асеева, С. К. Соловьев, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2013. — № 2. — С. 186-200.
2. Габбасов, З. А. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов / З. А. Габбасов [и др.] // Лабораторное дело. — 1989. — № 10. — С. 15-18.
3. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г) // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 4. — Прил. 2. — 84 с.
4. Ильина, А. Е. Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме у мужчин / А. Е. Ильина [и др.] // Клиническая медицина. — 2005. — № 5. — С. 4-10.
5. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 6. — Прил. 2. — 64 с.
6. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. В. Лелюк. — Изд. 3-е, перераб. и доп. — М.: Реальное время, 2007. — 398 с.
7. Насонов, Е. Л. Антифосфолипидный синдром / Е. Л. Насонов. — М.: Литтерра, 2004. — 456 с.
8. Насонова, В. А. Системная красная волчанка / В. А. Насонова. — М.: Медицина, 1972. — 248 с.
9. Aho, K. Antibodies binding to anionic phospholipids but not to oxidized low-density lipoprotein are associated with thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus / K. Aho [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. — 1996. — Vol. 14. — No. 5. — P. 499–506.
10. Amaya-Amaya, J. Cardiovascular disease in latin american patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study and a systematic review [electronic

resource] / J. Amaya-Amaya [et al.] // *Autoimmune Diseases*: site. — Available at: <https://www.hindawi.com/journals/ad/2013/794383/>.

11. Ames, P. R. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis: insights from systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome / P. R. Ames, A. Margarita, J. D. Alves // *Clinical reviews in allergy and immunology*. — 2009. — Vol. 37. — No. 1. — P. 29–35.

12. Ames, P. R. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data / P. R. Ames [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2005. — Vol. 64. — No. 2. — P. 315–317.

13. Andrews, R. K. Platelet physiology and thrombosis / R. K. Andrews, M. C. Berndt // *Thrombosis research*. — 2004. — Vol. 114. — No. 5-6. — P. 447–453.

14. Annema, W. Myeloperoxidase and serum amyloid A contribute to impaired in vivo reverse cholesterol transport during the acute phase response but not group IIA secretory phospholipase A (2) / W. Annema [et al.] // *Journal of lipid research*. — 2010. — Vol. 51. — No. 4. — P. 743-754.

15. Ardoin, S. A. Secondary analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein / S. A. Ardoin [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2014. — Vol. 73. — No. 3. — P. 557–566.

16. Asanuma, Y. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors / Y. Asanuma [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2006. — Vol. 33. — No. 3. — P. 539-545.

17. Aukrust, P. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes / P. Aukrust [et al.] // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100. — No. 6. — P. 614–620.

18. Badimon, L. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis / L. Badimon, R. F. Storey, G. Vilahur // *Thrombosis and haemostasis*. — 2011. — Vol. 105. — Suppl. 1. — P. 34–42.

19. Badrnya, S. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation / S. Badrnya [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2014. — Vol. 34. — No. 3. — P. 571-580.
20. Barbulescu, A. L. Impaired arterial stiffness in systemic lupus erythematosus — correlations with inflammation markers / A. L. Barbulescu [et al.] // *Current health sciences journal*. — 2012. — Vol. 38. — No. 2. — P. 61-65.
21. Bertsias, G. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics / G. Bertsias // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2008. — Vol. 67. — No. 2. — P. 195–205.
22. Bevilacqua, M. P. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines / M. P. Bevilacqua [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. — 1985. — Vol. 76. — No. 5. — P. 2003–2011.
23. Biasucci, L. M. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina / L. M. Biasucci [et al.] // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94. — No. 5. — P. 874–887.
24. Björnådal, L. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964-95 / L. Björnådal, [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2004. — Vol. 31. — No. 4. — P. 713-719.
25. Blair, P. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates / P. Blair, R. Flaumenhaft // *Blood reviews*. — 2009. — Vol. 23. — No. 4. — P. 177–189.
26. Blann, A. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease / A. Blann, S. K. Nadar, G. Y. Lip // *European heart journal*. — 2003. — Vol. 24. — No. 24. — P. 2166–2179.
27. Boles, J. Role of tissue factor in thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome / J. Boles, N. Mackman // *Lupus*. — 2010. — Vol. 19. — No. 4. — P. 370–378.

28. Bombardier, C. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE / C. Bombardier [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1992. — Vol. 35. — No. 6. — P. 630–640.
29. Borba, E.F. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies / E. F. Borba, E. Bonfa // *Lupus*. — 1997. — Vol. 6. — No. 6. — P. 533-539.
30. Bots, M.L. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction / M. L. Bots [et al.] // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — No. 5. — P. 1432-1437.
31. Brodzski, J. Abnormal mechanical properties of larger arteries in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus / J. Brodzski [et al.] // *Lupus*. — 2004. — Vol. 13. — No. 12. — P. 917–923.
32. Bruce, I. N. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus / I. N. Bruce // *Rheumatology (Oxford)*. — 2005. — Vol. 44. — No. 12. — P. 1492-1502.
33. Bruce, I. N. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study / I. N. Bruce [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2003. — Vol. 48. — No. 11. — P. 3159-3167.
34. Burger, P.C. Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development / P. C. Burger, D. D. Wagner // *Blood*. — 2003. — Vol. 101. — No. 7. — P. 2661–2666.
35. Cash, H. Interleukin 6 (IL-6) deficiency delays lupus nephritis in MRL-Fas lpr mice: the IL-6 pathway as a new therapeutic target in treatment of autoimmune kidney disease in systemic lupus erythematosus / H. Cash [et al.] // *Journal of Rheumatology*. — 2010. — Vol. 37. — No. 1. — P. 60–70.
36. Charles-Schoeman, C. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis / C. Charles-Schoeman [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2012. — Vol. 71. — No. 7. — P. 1157-1162.
37. Cheng, Y. Identification of potential serum biomarkers for rheumatoid arthritis by high-resolution quantitative proteomic analysis / Y. Cheng [et al.] // *Inflammation*. — 2014. — Vol. 37. — No. 5. — P. 1459-1467.

38. Choi, H.K. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis—the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H. K. Choi, J.D. Seeger // *The Journal of rheumatology*. — 2005. — Vol. 32. — No. 12. — P. 2311-2316.

39. Chun, H. Y. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus Erythematosus / H. Y. Chun [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. — 2007. — Vol. 27. — No. 5. — P. 461–466.

40. Chung, C. P. Lipoprotein subclasses determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy and coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / C. P. Chung [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2010. — Vol. 37. — No. 8. — P. 1633-1638.

41. Colombo, B. M. Intima-media thickness: a marker of accelerated atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus / B. M. Colombo [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2007. — Vol. 1108. — P. 121-126.

42. Coppinger, J. A. Moderation of the platelet releasate response by aspirin / J. A. Coppinger [et al.] // *Blood*. — 2007. — Vol. 109. — No. 11. — P. 4786–4792.

43. Corte, V. D. Inflammation, endothelial dysfunction and arterial stiffness as therapeutic targets in cardiovascular medicine / V. D. Corte [et al.] // *Current Pharmaceutical Design*. — 2016. — Vol. 22. — No. 30. — P. 4658-4668.

44. Daub, K. Oxidized LDL-activated platelets induce vascular inflammation / K. Daub [et al.] // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. — 2010. — Vol. 36. — No. 2. — P. 146–156.

45. D’Cruz, D. P. Systemic lupus erythematosus / D. P. D’Cruz, G. R. Hughes, M. A. Khamashta // *The Lancet*. — 2007. — Vol. 369. — No. 9561. — P. 587–596.

46. De Carvalho, J. F. Anti-lipoprotein lipase antibodies: a new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? / J. F. De Carvalho [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2004. — Vol. 50. — No. 11. — P. 3610-3615.

47. De Carvalho, J. F. Systemic lupus erythematosus and "lupus dyslipoproteinemia" / J. F. De Carvalho, E. Bonfa, E. F. Borba // *Autoimmunity reviews*. — 2008. — Vol. 7. — No. 3. — P. 246-2501

48. Dechanet, J. CD40 ligand stimulates proinflammatory cytokine production by human endothelial cells / J. Dechanet [et al.] // *Journal of immunology*. — 1997. — Vol. 159. — No. 11. — P. 5640–5647.
49. Deshmane, S. L. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S. L. Deshmane [et al.] // *Journal of interferon and cytokine research*. — 2009. — Vol. 29. — No. 6. — P. 313–326.
50. Dessein, P. H. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis / P. H. Dessein, B. I. Joffe, S. Singh // *Arthritis research and therapy*. — 2005. — Vol. 7. — No. 3. — P. 634–643.
51. Deuel, T. F. Platelet factor-4 is chemotactic for neutrophils and monocytes / T. F. Deuel [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 1981. — Vol. 78. — No. 7. — P. 4584–4587.
52. Doria, A. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus / A. Doria [et al.] // *The American Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 119. — No. 8. — P. 700–706.
53. Doria, A. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus / A. Doria [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2003. — Vol. 62. — No. 11. — P. 1071–1077.
54. Draganov, D. PON1 and oxidative stress in human sepsis and an animal model of sepsis / D. Draganov [et al.] // *Advances in experimental medicine and biology*. — 2010. — Vol. 660. — P. 89–97.
55. Du Clos, T. W. C-reactive protein as a regulator of autoimmunity and inflammation / T. W. Du Clos // *Arthritis and rheumatism*. — 2003. — Vol. 48. — No. 6. — P. 1475–1477.
56. Duerschmied, D. Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice / D. Duerschmied [et al.] // *Blood*. — 2013. — Vol. 121. — No. 6. — P. 1008–1015.
57. Esdaile, J. M. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / J. M. Esdaile [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2001. — Vol. 44. — No. 10. — P. 2331–2337.

58. Esposito, P. Interleukin-6 release from peripheral mononuclear cells is associated to disease activity and treatment response in patients with lupus nephritis / P. Esposito [et al.] // *Lupus*. — 2009. — Vol. 18. — No. 14. — P. 1329–1330.
59. Fangtham, M. 2013 update: Hopkins lupus cohort / M. Fangtham, M. Petri // *Current rheumatology reports*. — 2013. — Vol. 15. — No. 9. — P. 360.
60. Farid, T. M. Association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms with juvenile systemic lupus erythematosus nephritis in a cohort of Egyptian patients / T. M. Farid [et al.] // *Iranian Journal of Kidney Diseases*. — 2011. — Vol. 5. — No. 6. — P. 392–397.
61. Feingold, K. R. Psoriasis: it's more than just the skin / K. R. Feingold, C. Grunfeld // *Journal of lipid research*. — 2012. — Vol. 53. — No. 8. — P. 1427–1429.
62. Feingold, K. R. The acute phase response inhibits reverse cholesterol transport / K. R. Feingold, C. Grunfeld // *Journal of lipid research*. — 2010. — Vol. 51. — No. 4. — P. 682–684.
63. Fesmire, J. Effects of autoimmune antibodies anti-lipoprotein lipase, anti-low density lipoprotein, and anti-oxidized low density lipoprotein on lipid metabolism and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / J. Fesmire, M. Wolfson-Reichlin, M. Reichlin // *Revista brasileira de reumatologia*. — 2010. — Vol. 50. — No. 5. — P. 539–551.
64. Frostegård, J. Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations / J. Frostegård [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2005. — Vol. 52. — No. 1. — P. 192–200.
65. Furie, B. Thrombus formation in vivo / B. Furie, B. C. Furie // *The Journal of clinical investigation*. — 2005. — Vol. 115. — No. 12. — P. 3355–3362.
66. Furman M. I. Circulating monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction / M. I. Furman [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2001. — Vol. 38. — No. 4. — P. 1002–1006.

67. Garlichs, C.D. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets / C. D. Garlichs [et al.] // *Heart*. — 2001. — Vol.86. — No. 6. — P. 649–655.
68. Gawaz, M. Platelets induce alterations of chemotactic and adhesive properties of endothelial cells mediated through an interleukin-1-dependent mechanism. Implications for atherogenesis / M. Gawaz [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2000. — Vol. 148. — No. 1. — P. 75–85.
69. Gear, A. R. Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense / A. R. Gear, D. Camerini // *Microcirculation*. — 2003. — Vol. 10. — No. 3-4. — P. 335–350.
70. Georgiadis, A. N. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment — a prospective, controlled study / A. N. Georgiadis [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2006. — Vol. 8. — No. 3. — P. 82.
71. Gleissner, C. A. CXCL4 downregulates the atheroprotective hemoglobin receptor CD163 in human macrophages / C. A. Gleissner [et al.] // *Circulation research*. — 2010. — Vol. 106. — No. 1. — P. 203–211.
72. Gleissner, C. A. Macrophage phenotype modulation by CXCL4 in atherosclerosis / C. A. Gleissner // *Frontiers in physiology*. — 2012. — Vol. 3. — P. 1.
73. Gleissner, C. A. Platelet chemokines in vascular disease / C. A. Gleissner, P. von Hundelshausen, K. Ley // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2008. — Vol. 28. — No. 11. — P. 1920–1927.
74. Gomez-Zumaquero, J. M. Association of biological markers of activity of systemic lupus erythematosus with levels of anti-oxidized low-density lipoprotein antibodies / J. M. Gomez-Zumaquero [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2004. — Vol. 43. — No. 4. — P. 510–513.
75. Gottschalk, T. A. Pathogenic Inflammation and Its Therapeutic Targeting in Systemic Lupus Erythematosus / T. A. Gottschalk, E. Tsantikos, M. L. Hibbs // *Frontiers in immunology*. — 2015. — Vol. 6. — P. 550.

76. Gregersen, I. A focus on inflammation as a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases / I. Gregersen [et al.] // Expert review of cardiovascular therapy. — 2016. — Vol. 14. — No. 3. — P. 391-403.

77. Gremmel, T. Platelet-specific markers are associated with monocyte-platelet aggregate formation and thrombin generation potential in advanced atherosclerosis / T. Gremmel [et al.] // Thrombosis and haemostasis. — 2016. — Vol. 115. — No. 3. — P. 615-621.

78. Gresele, P. Patients with primary antiphospholipid antibody syndrome and without associated vascular risk factors present a normal endothelial function / P. Gresele, [et al.] // Thrombosis research. — 2009. — Vol. 123. — No. 3. — P. 444–451.

79. Gröndal, G. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus Erythematosus / G. Gröndal [et al.] // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2000. — Vol. 18. — No. 5. — P. 565–570.

80. Guerra S. G. The genetics of lupus: a functional perspective / S. G. Guerra, T. J. Vyse, D. S. C. Graham // Arthritis research and therapy. — 2012. — Vol. 29. — No. 3. — P. 211.

81. Gustafsson, J. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study / J. Gustafsson [et al.] // Arthritis research and therapy. — 2012. — Vol. 14. — No. 2. — P. 465.

82. Hahn, B. H. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia / B. H. Hahn [et al.] // Journal of autoimmunity. — 2007. — Vol. 28. — No. 2-3. — P. 69-75.

83. Hansson, G.K. Immune mechanisms in atherosclerosis / G. K. Hansson // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. — 2001. — Vol. 21. — No. 12. — P. 1876–1890.

84. Hao, S. Mitochondrion-Targeted Peptide SS-31 Inhibited Oxidized Low-Density Lipoproteins-Induced Foam Cell Formation through both ROS Scavenging and Inhibition of Cholesterol Influx in RAW264.7 / S. Hao [et al.] // Molecules. — 2015. — Vol. 20. — No. 12. — P. 21287-21297.

85. Hashizume, M. Atherogenic effects of TNF-alpha and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors / M. Hashizume, M. Mihara // *Cytokine*. — 2012. — Vol. 58. — No. 3. — P. 424–430.
86. Hashizume, M. Blockade of IL-6 and TNF-alpha inhibited oxldl-induced production of MCP-1 via scavenger receptor induction / M. Hashizume, M. Mihara // *European journal of pharmacology*. — 2012. — Vol. 689. — No. 1-3. — P. 249–254.
87. Hasunuma, Y. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages / Y. Hasunuma [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. — 1997. — Vol. 107. — No. 3. — P. 569–573.
88. Hayem, G. Anti-oxidized lowdensity- lipoprotein (OxLDL) antibodies in systemic lupus erythematosus with and without antiphospholipid syndrome / G. Hayem [et al.] // *Lupus*. — 2001. — Vol. 10. — No. 5. — P. 346–351.
89. Henn, V. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells / V. Henn [et al.] // *Nature*. — 1998. — Vol. 391. — No. 6667. — P. 591–594.
90. Henn, V. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40 / V. Henn [et al.] // *Blood*. — 2001. — Vol. 98. — No. 4. — P. 1047–1054.
91. Hillion, S. Interleukin-6 is responsible for aberrant B-cell receptor-mediated regulation of RAG expression in systemic lupus erythematosus / S. Hillion [et al.] // *Immunology*. — 2007. — Vol. 122. — No. 3. — P. 371–380.
92. Holzer, M. Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function / M. Holzer [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. — 2014. — Vol. 134. — No. 3. — P. 635-642.
93. Hulthe, J. Antibodies to oxidized LDL in relation to intima-media thickness in carotid and femoral arteries in 58-year-old subjectively clinically healthy men / J. Hulthe, L. Bokemark, B. Fagerberg // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2001. — Vol. 21. — No. 1. — P. 101–107.

94. Hunt, B. J. The endothelium in atherogenesis / B. J. Hunt // *Lupus*. — 2000. — Vol. 9. — No. 3. — P. 189–219.
95. Huo, Y. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E / Y. Huo [et al.] // *Nature medicine*. — 2003. — Vol. 9. — No. 1. — P. 61–67.
96. Icli, A. Endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus / A. Icli [et al.] // *Angiology*. — 2016. — Vol. 67. — No. 8. — P. 749-755.
97. Ignarro, L. J. Role of the arginine-nitric oxide pathway in the regulation of vascular smooth muscle cell proliferation / L. J. Ignarro [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2001. — Vol. 98. — No. 7. — P. 4202–4208.
98. Isik, A. Paraoxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis / A. Isik [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2007. — Vol. 26. — No. 3. — P. 342-348.
99. Kasper, B. B. Platelet factor 4 (CXC chemokine ligand 4) differentially regulates respiratory burst, survival, and cytokine expression of human monocytes by using distinct signalling pathways / Kasper B. B. [et al.] // *Journal of immunology*. — 2007. — Vol. 179. — No. 4. — P. 2584–2591.
100. Khovidhunkit, W. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host / W. Khovidhunkit [et al] // *Journal of lipid research*. — 2004. — Vol. 45. — No. 7. — P. 1169-1196.
101. Kiani, A. N. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years / A. N. Kiani, L. S. Magder, M. Petri // *Rheumatology international*. — 2012. — Vol. 32. — No. 9. — P. 2701–2705.
102. Kishimoto, T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine / T. Kishimoto // *Arthritis research and therapy*. — 2006. — Vol. 8. — Suppl. 2. — S2.
103. Kisiel, B. Systemic lupus erythematosus: the influence of disease-related and classical risk factors on intima media thickness and prevalence of atherosclerotic plaques—a preliminary report. Beneficial effect of immunosuppressive treatment on carotid intima

media thickness / B. Kisiel [et al.] // *Acta cardiologica*. — 2015. — Vol. 70. — No. 2. — P. 169-175.

104. Knowlton, N. Apolipoprotein-defined lipoprotein abnormalities in rheumatoid arthritis patients and their potential impact on cardiovascular disease / N. Knowlton [et al.] // *Scandinavian journal of rheumatology*. — 2012. — Vol. 41. — No. 3. — P. 165-169.

105. Kobayashi, K. A specific ligand for beta(2)- glycoprotein I mediates autoantibody-dependent uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages / K. Kobayashi [et al.] // *Journal of lipid research*. — 2001. — Vol. 42. — No. 5. — P. 697–709.

106. Kobayashi, K. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen / K. Kobayashi [et al.] // *Journal of lipid research*. — 2003. — Vol. 44. — No. 4. — P. 716–726.

107. Kroll, M. H. Platelets and shear stress / M. H. Kroll [et al.] // *Blood*. — 1996. — Vol. 88. — No. 5. — P. 1525–1541.

108. Kulkarni, S. A revised model of platelet aggregation / S. Kulkarni [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. — 2000. — Vol. 105. — No. 6. — P. 783–791.

109. Lagrand, W. K. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? / W. K. Lagrand [et al.] // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100. — No. 1. — P. 96–102.

110. Larsen, S. B. Platelet turnover in stable coronary artery disease — influence of thrombopoietin and low-grade inflammation [electronic resource] / S. B. Larsen [et al.] // *PLoS One*: site. — Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0085566>.

111. Lauwerys, B. R. Involvement of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus / B. R. Lauwerys, F. A. Houssiau // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. — 2003. — Vol. 520. — P. 237–251.

112. Lemire, J. M. Immunosuppressive actions of 1, 25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions / J. M. Lemire [et al.] // *The Journal of nutrition*. — 1995. — Vol. 125. — No. 6. — Suppl. — 1704–1708.

113. Liao, K. P. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis / K. P. Liao [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. — 2015. — Vol. 4. — No. 2. — e001588.

114. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2009. — Vol. 54. — No. 23. — P. 2129–2138.

115. Lim, H. S. Soluble CD40 ligand, soluble p-selectin, interleukin-6, and tissue factor in diabetes mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention / H. S. Lim, A. D. Blann, G. Y. Lip // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — No. 21. — P. 2524–2528.

116. Lindemann, S. Activated platelets mediate inflammatory signalling by regulated interleukin 1beta synthesis / S. Lindemann [et al.] // *The Journal of cell biology*. — 2001. — Vol. 154. — No. 3. — P. 485–490.

117. Linden, M. D. Platelets: pleiotropic roles in atherogenesis and atherothrombosis / M. D. Linden, D. E. Jackson // *The international journal of biochemistry & cell biology*. — 2010. — Vol. 42. — No. 11. — P. 1762–1766.

118. Lindmark, E. Blood cell activation, coagulation, and inflammation in men and women with coronary artery disease / E. Lindmark, L. Wallentin, A. Siegbahn // *Thrombosis research*. — 2001. — Vol. 103. — No. 3. — P. 249–259.

119. Lindmark, E. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy / E. Lindmark [et al.] // *JAMA*. — 2001. — Vol. 286. — No. 17. — P. 2107–2113.

120. Lindmark, E. Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expression / E. Lindmark, T. Tenno, A. Siegbahn // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2000. — Vol. 20. — No. 10. — P. 2322–2328.

121. Liu, Z. Taming lupus — a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances / Z. Liu, A. Davidson // *Nature Medicine*. — 2012. — Vol. 18. — No. 6. — P. 871–882.

122. Liuzzo, G. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina / G. Liuzzo [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 1994. — Vol. 331. — No. 7. — P. 417–424.

123. Lobatto, M. E. Multimodal clinical imaging to longitudinally assess a nanomedical anti-inflammatory treatment in experimental atherosclerosis / M. E. Lobatto [et al.] // *Molecular pharmaceuticals*. — 2010. — Vol. 7. — No. 6. — P. 2020-2029.

124. Loeffen, R. The impact of blood coagulability on atherosclerosis and cardiovascular disease / R. Loeffen, H. M. Spronk, H. J. Cate // *Thrombosis and haemostasis*. — 2012. — Vol. 10. — No. 7. — P. 1207–1216.

125. Loppnow, H. Platelet-derived interleukin-1 induces cytokine production, but not proliferation of human vascular smooth muscle cells / H. Loppnow [et al.] // *Blood*. — 1998. — Vol. 91. — No. 1. — P. 134–141.

126. Loppnow, H. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6 Libby P / H. Loppnow // *The Journal of clinical investigation*. — 1990. — Vol. 85. — No. 3. — P. 731–738.

127. Lorenz, M. W. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M. W. Lorenz [et al.] // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115. — No. 4. — P. 459-467.

128. Lu, B. The acute phase response stimulates the expression of angiotensin like protein 4 / B. Lu [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. — 2010. — Vol. 391. — No. 4. — P. 1737-1741.

129. Magder, L. S. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus / L. S. Magder, M. Petri // *American journal of epidemiology*. — 2012. — Vol. 176. — No. 8. — P. 708–719.

130. Mandal, K. Role of antiheat shock protein 60 autoantibodies in atherosclerosis / K. Mandal [et al.] // *Lupus*. — 2005. — Vol. 14. — No. 9. — P. 742–746.

131. Manzi, S. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study / S. Manzi [et al.] // *The American Journal of Epidemiology*. — 1997. — Vol. 145. — No. 5. — P. 408–415.

132. Massberg, S. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation / S. Massberg // *The Journal of experimental medicine*. — 2002. — Vol. 196. — No. 7. — P. 887–896.

133. Mayadas, T. N. Mechanisms of immune complex-mediated neutrophil recruitment and tissue injury / T. N. Mayadas, G. C. Tsokos, N. Tsuboi // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120. — No. 20. — P. 2012–2024.

134. McGillicuddy, F. C. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo / F. C. McGillicuddy [et al.] // *Circulation*. — 2009. — Vol. 119. — No. 8. — P. 1135–1145.

135. McMahon, M. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus — mechanistic basis of the association / M. McMahon, B. H. Hahn // *Current opinion in immunology*. — 2007. — Vol. 19. — No. 6. — P. 633–639.

136. McMahon, M. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / M. McMahon [et al.] // *Lupus*. — 2006. — Vol. 15. — No. 11. — Suppl. — P. 59–69.

137. McMahon, M. Pathogenesis and treatment of atherosclerosis in lupus / M. McMahon, B. Skaggs // *Rheumatic disease clinics of North America*. — 2014. — Vol. 40. — No. 3. — P. 475–495.

138. Mehta, N. N. High-density lipoprotein cholesterol function improves after successful treatment of psoriasis: a step forward in the right direction / N. N. Mehta, J. M. Gelfand // *The Journal of investigative dermatology*. — 2014. — Vol. 134. — No. 3. — P. 592–595.

139. Motoki, Y. Anti-phospholipid antibodies contribute to arteriosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus through induction of tissue factor expression and cytokine production from peripheral blood mononuclear cells / Y. Motoki [et al.] // *Thrombosis research*. — 2012. — Vol. 130. — No. 4. — P. 667–673.

140. Narshi, C. B. The endothelium: an interface between autoimmunity and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus? / C. B. Narshi, I. P. Giles, A. Rahman // *Lupus*. — 2011. — Vol. 20. — No. 1. — P. 5–13.

141. Navab, M. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1 / M. Navab [et al.] // *Journal of lipid research*. — 2000. — Vol. 41. — No. 9. — P. 1481–1494.

142. Navab, M. Pathogenesis of atherosclerosis / M. Navab [et al.] // *The American journal of cardiology*. — 1995. — Vol. 76. — No. 9. — P. 18–23.

143. Navab, M. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture / M. Navab [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 1996. — Vol. 16. — No. 7. — P. 831–842.

144. Nesmelova, I. V. Platelet factor 4 and interleukin-8 CXC chemokine heterodimer formation modulates function at the quaternary structural level / I. V. Nesmelova [et al.] // *The Journal of biological chemistry*. — 2005. — Vol. 280. — No. 6. — P. 4948–4958.

145. Nossent, J. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004: relation to disease activity and damage accrual / J. Nossent [et al.] // *Lupus*. — 2007. — Vol. 16. — No. 5. — P. 309–317.

146. Novak, F. Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis / F. Novak [et al.] // *Clinical and experimental medicine*. — 2010. — Vol. 10. — No. 1. — P. 21–25.

147. O'Neill, S. G. Antibodies to apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein, and C-reactive protein are associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus / S. G. O'Neill [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2010. — Vol. 62. — No. 3. — P. 845–854.

148. Ohsugi, Y. Recent advances in immunopathophysiology of interleukin-6: an innovative therapeutic drug, tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin-6 receptor antibody), unveils the mysterious etiology of immune-mediated inflammatory diseases / Y. Ohsugi // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. — 2007. — Vol. 30. — No. 11. — P. 2001–2006.

149. Paquissi, F.C. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease

/ F. C. Paquissi // Therapeutics and clinical risk management. — 2016. — Vol. 12. — P. 851-860.

150. Pasceri, V. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs / V. Pasceri [et al.] // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — No. 21. — P. 2531–2534.

151. Patsouras, M. D. Elevated expression of platelet-derived chemokines in patients with antiphospholipid syndrome / M. D. Patsouras [et al.] // Journal of autoimmunity. — 2015. — Vol. 65. — P. 30-37.

152. Pepys, M. B. C-reactive protein: a critical update / M. B. Pepys, G. M. Hirschfield // The Journal of clinical investigation. — 2003. — Vol. 111. — No. 12. — P. 1805-1808.

153. Petersen, F. F. A chondroitin sulfate proteoglycan on human neutrophils specifically binds platelet factor 4 and is involved in cell activation / F. F. Petersen [et al.] // Journal of immunology. — 1998. — Vol. 161. — No. 8. — P. 4347–4355.

154. Petri, M. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus / M. Petri [et al.] // The American journal of medicine. — 1992. — Vol. 93. — No. 5. — P. 513–519.

155. Petri, M. The lupus anticoagulant is a risk factor for myocardial infarction (but not atherosclerosis): Hopkins Lupus Cohort / M. Petri // Thrombosis research. — 2004. — Vol. 114. — No. 5–6. — P. 593-595.

156. Petri, M. Update on anti-phospholipid antibodies in SLE: the Hopkins' Lupus Cohort / M. Petri // Lupus. — 2010. — Vol. 19. — No. 4. — P. 419–423.

157. Petri, B. Von Willebrand factor promotes leukocyte extravasation / B. Petri [et al.] // Blood. — 2010. — Vol. 116. — No. 22. — P. 4712–4719.

158. Pitsilos, S. Platelet factor 4 localization in carotid atherosclerotic plaques: correlation with clinical parameters / S. Pitsilos [et al.] // Thrombosis and haemostasis. — 2003. — Vol. 90. — No. 6. — P. 1112–1120.

159. Pons-Estel, G. J. Predictors of cardiovascular damage in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA (LXVIII), a multiethnic US cohort / G. J. Pons-Estel [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2009. — Vol. 487. — No. 7. — P. 817–822.

160. Postea, O. Contribution of platelet CX(3)CR1 to platelet-monocyte complex formation and vascular recruitment during hyperlipidemia / O. Postea [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2012. — Vol. 32. — No. 5. — P. 1186–1193.

161. Rajagopalan, S. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity / S. Rajagopalan [et al.] // *Blood*. — 2004. — Vol. 103. — No. 10. — P. 3677-3683

162. Rana, A. Gene expression of cytokines (TNF- α , IFN- γ), serum profiles of IL-17 and IL-23 in paediatric systemic lupus erythematosus / A. Rana [et al.] // *Lupus*. — 2012. — Vol. 21. — No. 10. — P. 1105–1112.

163. Reichlin, M. Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus / M. Reichlin [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2002. — Vol. 46. — No. 11. — P. 2957-2963.

164. Rendu, F. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions / F. Rendu, B. Brohard-Bohn // *Platelets*. — 2001. — Vol. 12. — No. 5. — P. 261–273.

165. Ridker, P. M. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P. M. Ridker [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2000. — Vol. 342. — No. 12. — P. 836–843.

166. Ridker, P. M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection / P. M. Ridker // *Circulation research*. — 2016. — Vol. 118. — No. 1. — P. 145-156.

167. Ridker, P. M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease / P. M. Ridker // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — No. 13. — P. 1813–1818.

168. Ridker, P. M. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P. M. Ridker [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 1997. — Vol. 336. — No. 14. — P. 973–979.

169. Roman, M. J. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases / M. J. Roman [et al.] // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 46. — No. 1. — P. 194–199.

170. Roman, M. J. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / M. J. Roman [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2003. — Vol. 349. — P. 2399–2406.

171. Romero, F. I. Arterial disease in lupus and secondary antiphospholipid syndrome: association with anti-beta2-glycoprotein I antibodies but not with antibodies against oxidized low-density lipoprotein / F. I. Romero [et al.] // *British journal of rheumatology*. — 1998. — Vol. 37. — No. 8. — P. 883–888.

172. Ronda, N. Impaired serum cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / N. Ronda [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2014. — Vol. 73. — No. 3. — P. 609–615.

173. Rovere, P. The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells / P. Rovere [et al.] // *Blood*. — 2000. — Vol. 96. — No. 13. — P. 4300–4306.

174. Rubin, L. A. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited / L. A. Rubin, M. B. Urowitz, D. D. Gladman // *The Quarterly journal of medicine*. — 1985. — Vol. 55. — No. 216. — P. 87–98.

175. Ruiz-Limon, P. Atherosclerosis and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: effects of in vivo statin treatment / P. Ruiz-Limon [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2015. — Vol. 74. — No. 7. — P. 1450–1458.

176. Sabio, J. M. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus / J. M. Sabio [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2009. — Vol. 36. — No. 10. — P. 2204–2211.

177. Sabry, A. Proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) in Egyptian patients with SLE: Its correlation with disease activity / A. Sabry [et al.] // *Cytokine*. — 2006. — Vol. 35. — No. 3-4. — P. 148–153.

178. Sachais, B. S. Elimination of platelet factor 4 (PF4) from platelets reduces atherosclerosis in C57Bl/6 and apoE^{-/-} mice / B. S. Sachais [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. — 2007. — Vol. 98. — No. 5. — P. 1108–1113.

179. Sacre, K. Increased arterial stiffness in systemic lupus erythematosus (SLE) patients at low risk for cardiovascular disease: a cross-sectional controlled study [electronic resource] / K. Sacre [et al.] // *PLoS One*: site. — Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094511>.

180. Sacre, K. Overweight is a major contributor to atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients at apparent low risk for cardiovascular disease: a cross-sectional controlled study / K. Sacre [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2015. — Vol. 94. — No. 48. — e2177.

181. Sager, H. B. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome / H. B. Sager, M. Nahrendorf // *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging*. — 2016. — Vol. 60. — No. 3. — P. 185-193.

182. Salonen, J. T. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis / J. T. Salonen [et al.] // *Lancet*. — 1992. — Vol. 339. — No. 8798. — P. 883–887.

183. Schanberg, L. E. Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus Investigators. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort / L. E. Schanberg [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2009. — Vol. 60. — No. 5. — P. 1496-1507.

184. Scheuerer, B. The CXC-chemokine platelet factor 4 promotes monocyte survival and induces monocyte differentiation into macrophages / B. Scheuerer [et al.] // *Blood*. — 2000. — Vol. 95. — No. 4. — P. 1158–1166.

185. 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 Arthritis and rheumatism*. — 2013. — Vol. 43. — No. 1. — P. 77-95.

186. Schrör, K. Platelets, inflammation and anti-inflammatory drugs in ACS and CAD / K. Schrör, K. Huber // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2015. — Vol. 114. — No. 3. — P. 445–656.

187. Schrör, K. Why we should not skip aspirin in cardiovascular prevention / K. Schrör // *Hamostaseologie*. — 2016. — Vol. 36. — No. 1. — P. 33–43.

188. Selzer, F. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus / F. Selzer [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2004. — Vol. 50. — No. 1. — P. 151-159.

189. Selzer, F. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus / F. Selzer [et al.] // *Hypertension*. — 2001. — Vol. 37. — No. 4. — P. 1075–1082.

190. Sherer, Y. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / Y. Sherer, H. Zinger, Y. Shoenfeld // *Autoimmunity*. — 2010. — Vol. 43. — No. 1. — P. 98-102.

191. Siegel-Axel, D. Platelet lipoprotein interplay: trigger of foam cell formation and driver of atherosclerosis / D. Siegel-Axel [et al.] // *Cardiovascular research*. — 2008. — Vol. 78. — No. 1. — P. 8–17.

192. Sinicato, N. A. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus / N. A. Sinicato, P. A. da Silva Cardoso, S. Appenzeller // *Current cardiology reviews*. — 2013. — Vol. 9. — No. 1. — P. 15-19.

193. Skamra, C. Management of cardiovascular complications in systemic lupus erythematosus / C. Skamra, R. Ramsey-Goldman // *International journal of clinical rheumatology*. — 2010. — Vol. 5. — No. 1. — P. 75–100.

194. Soep, J. B. Assessment of atherosclerotic risk factors and endothelial function in children and young adults with pediatric-onset systemic lupus erythematosus / J. B. Soep [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2004. — Vol. 51. — No. 3. — P. 451–457.

195. Steinberg, D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance / D. Steinberg // *The Journal of biological chemistry*. — 1997. — Vol. 272. — No. 34. — P. 20963–20966.

196. Steiner, G. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment / G. Steiner, M. B. Urowitz // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 2009. — Vol. 38. — No. 5. — P. 372-381.

197. Stellos, K. Binding of oxidized low-density lipoprotein on circulating platelets is increased in patients with acute coronary syndromes and induces platelet adhesion to vascular wall in vivo-brief report / K. Stellos [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2012. — Vol. 32. — No. 8. — P. 2017–2020.

198. Storey, R. F. The central role of the P (2T) receptor in amplification of human platelet activation, aggregation, secretion and procoagulant activity / R. F. Storey [et al.] // *British journal of haematology*. — 2000. — Vol. 110. — No. 4. — P. 925–934.

199. Svenungsson, E. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus / E. Svenungsson [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — No. 16. — P. 1887–1893.

200. Tackey, E. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus / E. Tackey, P. E. Lipsky, G. G. Illei // *Lupus*. — 2004. — Vol. 13. — No. 5. — P. 339–343.

201. Tan, E. M. The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus / E. M. Tan [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1982. — Vol. 25. — No. 11. — P. 1271 — 1277.

202. Toloza, S. M. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events / S. M. Toloza [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2004. — Vol. 50. — No. 12. — P. 3947–3957.

203. Tonet, A. C. Association between the -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women / A. C. Tonet [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. — 2008. — Vol. 41. — No. 1. — P. 47-53.

204. Torzewski, M. C-reactive protein in the arterial intima. Role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis / M. Torzewski [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2000. — Vol. 20. — No. 9. — P. 2094–2099/

205. Totani, L. Platelet-leukocyte interactions in cardiovascular disease and beyond / L. Totani, V. Evangelista // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2010. — Vol. 30. — No. 12. — P. 2357–2361.

206. Trager, J. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus / J. Trager, M. M. Ward // *Current opinion in rheumatology*. — 2001. — Vol. 13. — No. 5. — P. 345–351.

207. Tripi, L. M. Relationship of serum paraoxonase 1 activity and paraoxonase 1 genotype to risk of systemic lupus erythematosus / L. M. Tripi [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2006. — Vol. 54. — No. 6. — P. 1928-1939.

208. Tsai, C. Y. Increased excretions of beta2-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis / C. Y. Tsai [et al.] // *Nephron*. — 2000. — Vol. 85. — No. 3. — P. 207–214.

209. Tselios, K. Optimal monitoring for coronary heart disease risk in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review / K. Tselios [et al.] // *The Journal of rheumatology*. — 2016. — Vol. 43. — No. 1. — P. 54-65.

210. Tsimikas, S. Oxidized phospholipids, Lp (a) lipoprotein, and coronary artery disease / S. Tsimikas [et al.] // *The New England journal of medicine*. — 2005. — Vol. 353. — No. 1. — P. 46–57.

211. Tsokos, G. C. Systemic lupus erythematosus / G. C. Tsokos // *The New England journal of medicine*. — 2011. — Vol. 365. — No. 22. — P. 2110-2121.

212. Umare, V. Effect of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , and IL-1 β) on clinical manifestations in Indian SLE patients [electronic resource] / V. Umare [et al.] // *Mediators of inflammation: site*. — Available at: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/385297/>

213. Urowitz, M. B. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus / M. B. Urowitz [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2010. — Vol. 62. — No. 6. — P. 881–887.

214. Urowitz, M. B. Clinical manifestations and coronary artery disease risk factors at diagnosis of systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort / M. B. Urowitz [et al.] // *Lupus*. — 2007. — Vol. 16. — No 9. — P. 731–735.

215. Urowitz, M. B. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus / M. B. Urowitz [et al.] // *The American journal of medicine*. — 1976. — Vol. 60. — No. 2. — P. 221-225.

216. Usta, M. Serum paraoxonase-1 activities and oxidative status in patients with plaque-type psoriasis with/without metabolic syndrome / M. Usta [et al.] // *Journal of clinical laboratory analysis*. — 2011. — Vol. 25. — No. 4. — P. 289-295.

217. Vaarala, O. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus / O. Vaarala [et al.] // *Lancet*. — 1993. — Vol. 341. — No. 8850. — P. 923–925.

218. Van Dyke, T. E. Inflammation and factors that may regulate inflammatory response / T. E. Van Dyke, K. S. Kornman // *Journal of periodontology*. — 2008. — Vol. 79. — Suppl. 8. — P. 1503–1507.

219. Van Lenten, B. J. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza a infection / B. J. Van Lenten [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — No. 18. — P. 2283–2288.

220. Van Leuven, S. I. Mycophenolate mofetil attenuates plaque inflammation in patients with symptomatic carotid artery stenosis / S. I. Van Leuven [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2010. — Vol. 211. — No. 1. — P. 231–236.

221. Vera-Lastra, O. L. Effect of pravastatine plus ezetimibe on carotid intima media thickness in patients with lupus erythematosus / O. L. Vera-Lastra [et al.] // *Revista édic del Instituto Mexicano del Seguro Social*. — 2015. — Vol. 53. — Suppl. 1. — P. 74-79.

222. Verma, S. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function. Further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease / S. Verma [et al.] // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — No. 17. — P. 2058–2067.

223. Vitali, C. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease activity in SLE / C. Vitali [et al.] // *Clinical and experimental rheumatology*. — 1992. — Vol. 10. — No. 5. — P. 53-59.

224. Von Hundelshausen, P. Heterophilic interactions of platelet factor 4 and RANTES promote monocyte arrest on endothelium / P. Von Hundelshausen [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 105. — No. 3. — P. 924–930.

225. Von Hundelshausen, P. Platelets as immune cells bridging inflammation and cardiovascular disease / P. Von Hundelshausen, C. Weber // *Circulation Research*. — 2007. — Vol. 100. — No. 1. — P. 27-40.

226. Wagner, D. D. Platelets in inflammation and thrombosis / D. D. Wagner, P. C. Burger // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2003. — Vol. 23. — No. 12. — P. 2131–2137.

227. Weber, C. Chemokines. Key regulators of mononuclear cell recruitment in atherosclerotic vascular disease / C. Weber, A. Schober, A. Zernecke // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 2004. — Vol. 24. — No. 11. — P. 1997–2008.

228. Weber, C. Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime / C. Weber // *Circulation research*. — 2005. — Vol. 96. — No. 6. — P. 612-616.

229. Wu, G. C. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis / G. C. Wu [et al.] // *Autoimmunity reviews*. — 2016. — Vol. 15. — No. 1. — P. 22-37.

230. Wu, R. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction / R. Wu [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. — 1997. — Vol. 17. — No. 11. — P. 3159–3163.

231. Yeaman, M. R. Platelet microbicidal proteins and neutrophil defensin disrupt the *Staphylococcus aureus* cytoplasmic membrane by distinct mechanisms of action / M. R. Yeaman [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. — 1998. — Vol. 101. — No. 1. — P. 178–187.

232. Yu, G. Endothelial expression of E-selectin is induced by the platelet-specific chemokine platelet factor 4 through LRP in an NF-kappaB-dependent manner / G. Yu [et al.] // *Blood*. — 2005. — Vol. 105. — No. 9. — P. 3545–3551.

233. Zampieri, S. Systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, and autoantibodies / S. Zampieri [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2005. — Vol. 1051. — P. 351-361.

234. Zhang, X. Detection of circulating IgG antibodies to apolipoprotein B100 in acute myocardial infarction / X. Zhang [et al.] // FEBS Open Bio. — 2015. — Vol. 5. — No. 1. — P. 712-716.