

фосфолипазы A<sub>2</sub>, которая катализирует гидролиз эфирной связи глицерофосфолипидов, в результате чего и образуются ЛФЛ [17].

У больных с ОАГЭ выявлено сравнительно низкое относительное содержание ФХ. Под действием алкоголя понижается активность фермента фосфатидилэтаноламинметилтрансферазы, что приводит к снижению относительного содержания ФХ [18]. Кроме того, в крови у лиц с хронической алкогольной интоксикацией наблюдается повышение уровня ФЭ [19].

## Выводы

1. Нарушения метаболизма фосфолипидов при изучаемых заболеваниях имеют разнонаправленный характер. Сальмонеллезный гастроэнтерит характеризуется

понижением, относительного содержания лизофосфолипидов и повышением уровня фосфатидилхолина по сравнению с нормой, острым алкогольным гастроэнтерит — напротив, повышением относительного содержания лизофосфолипидов, фосфатидилэтаноламина и снижением уровня фосфатидилхолина.

2. Фосфолипидный спектр сыворотки крови можно использовать для разграничения острого алкогольного и сальмонеллезного гастроэнтерита.

3. Содержание в сыворотке крови лизофосфолипидов более 18% и более 25 мг% характерно для острого алкогольного (токсического) гастроэнтерита, а содержание в сыворотке крови фосфатидилхолина более 40% и более 50 мг% характеризует инфекционный сальмонеллезный гастроэнтерит.

## Сведения об авторах:

*Тверская государственная медицинская академия*

*Кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии*

Левенцова Анастасия Евгеньевна — ассистент кафедры, e-mail: lev.ana.evg-69@mail.ru

Макаров Виктор Константинович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Langridge G.C., Nair S., Wain J. Nontyphoidal Salmonella serovars cause different degrees of invasive disease globally. *J. Infect. Dis.* 2009; 199 (4): 602—3.
2. Волжанин В.М., Коваленко А.Ю. Сальмонеллез. В кн.: Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. СПб.: Издательство Фолиант; 2003: 38—48.
3. Савинов В.С., Лыткина И.Н., Филатов Н.Н. и др. Современная эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по сальмонеллезам в Москве. *Инфекционные болезни.* 2011; 9 (1): 321—2.
4. Шувалова Е.П. *Инфекционные болезни.* М.: Медицина; 2005.
5. Кондрашева Е.А., Островский А.Ю. ИНВИТРО диагностика. Лабораторная диагностика. М.: Медиздат; 2009.
6. Комаров Ф.И., Гребнев А.Л. *Болезни органов пищеварения.* В кн.: Воробьев А.И. Справочник практического врача. М.: Издательский Дом «ОНИКС»; 2000: 134—72.
7. Нужный В.П., Харченко В.И., Акоюн А.С. Избыточное потребление алкоголя — весомый фактор риска болезней системы кровообращения и высокой смертности населения (обзор). *Терапевтический архив.* 1998; 10: 57—64.
8. Бонитенко Ю.Ю., Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю., Калмансон М.Л. *Острые отравления алкоголем и его суррогатами (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Пособие для врачей.* СПб.: Лань; 2000.
9. Adachi J. Membrane disorder and free radical. *Nihon Hoigaku Zasshi.* 2000; 54 (3): 356—60.
10. Щербак М.Ю. Нарушения липидного обмена. *Педиатрия.* 2000; 4: 76—80.
11. Crain R.C. Phospholipid transfer proteins as of membrane structure and function. *Subcell. Biochem.* 1990; 16: 45—67.
12. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Элиста; 1999.
13. Folch J., Lees M., Stanley G.H.G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226: 497—509.
14. Макаров В.К. Фосфолипидный спектр сыворотки крови в диагностике разных стадий комбинированного вирусно-алкогольного поражения печени. *Биомедицинская химия.* 2004; 50 (50): 498—501.
15. Marsh J.B., Weinstein P.B. Single charring methods for determination of Lipids. *J. Lipid Res.* 1966; 7: 574—6.
16. Марри Р., Греннер Д., Мейерс П., Родуэлл В. *Биохимия человека: Пер. англ. М.: Медицина; 1993; т. 1: 111—298.*
17. Султанова У.К., Борщева Л.И., Мансурова И.Д. Особенности нарушения липидного обмена при хронической алкогольной интоксикации. *Вопросы медицинской химии.* 1992; 38 (1): 50—2.
18. Lieber C.S. Liver diseases by alcohol and hepatitis C: early detection and new insights in pathogenesis lead to improved treatment. *J. Addict.* 2001; 10: 29—50.
19. Курдыбайло Ф.В., Механик З.И. Особенности обмена фосфолипидов при циррозах печени в зависимости от этиологического фактора. *Врачебное дело.* 1979; 9: 21—3.

Поступила 26.09.12

© Н.П. ШИЛКИНА, С.В. БУТУСОВА, 2013

УДК 616-002.77-018.74-07

## ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

*Н.П. Шилкина, С.В. Бутусова*

ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

*Цель исследования — изучить взаимоотношение показателей активации эндотелия с маркерами активности воспалительного процесса у больных ревматического профиля. Обследовано 112 больных: 34 больных системной красной волчанкой (СКВ) и 78 больных ревматоидным артритом (РА) в возрасте от 19 до 62 лет. Исследовали маркеры активации эндотелия, показатели уровня активности воспаления при РА и СКВ, связь между ними. У пациентов, страдающих РА и СКВ, выявлены признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся достоверным ( $p < 0,01$ ) повышением уровней показателей по сравнению с таковыми в группе контроля: сосудистой молекулы*

адгезии типа 1 (sVCAM-1), антигена фактора фон Виллебранда (Аг ФВ), количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ).

Содержание интерлейкина-8 в группах больных РА и СКВ было достоверно выше, чем в группе контроля: 412,8, 331,1, 208 пг/мл соответственно (при  $p < 0,01$ ).

Установлены достоверные положительные взаимосвязи между клиническими шкалами активности РА (DAS28) и маркерами эндотелиальной дисфункции (sVCAM-1, Аг ФВ, ДЭ): коэффициенты корреляции  $r$  составили 0,82, 0,80 и 0,85 соответственно в группе РА при  $p < 0,01$ , у пациентов из группы СКВ коэффициенты корреляции  $r$  между SLAM и показателями активации эндотелия (sVCAM-1, Аг ФВ, ДЭ) равнялись 0,64, 0,69 и 0,61 соответственно ( $p < 0,01$ ). Между индексом активности SLEDAI и sVCAM-1, Аг ФВ, ДЭ коэффициенты Спирмена соответствовали 0,64, 0,53 и 0,81 при  $p < 0,01$ .

Как у больных РА, так и у больных СКВ с повышением показателей воспалительного процесса достоверно нарастала концентрация маркеров дисфункции эндотелия.

Заключение. У больных РА, СКВ повышен уровень интерлейкина 8, sVCAM-1, Аг ФВ, ДЭ. Повышение активности ревматического заболевания приводит к повреждению эндотелия.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сосудистая молекула адгезии sVCAM-1, антиген фактора фон Виллебранда, десквамированные эндотелиоциты

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RHEUMATIC PATIENTS

*N.P. Shilkina, S.V. Butusova*

Yaroslavl State Medical Academy

*Aim — to investigate the relationship between indicators of endothelium activation and markers of inflammatory activity in rheumatic patients.*

*The study involved 112 patients including 34 with systemic lupus erythematosus (SLE) and 78 with rheumatoid arthritis (RA) aged from 19 to 62 years. The markers of endothelium activation, indices of inflammatory activity and correlation between them were investigated.*

*Patients with RA and SLE exhibited disturbed endothelial function, increased level of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) and von Willebrand factor antigen (Ag:vW), desquamated endotheliocytes (DE) in comparison with control ( $p < 0,01$ ). Interleukin-8 (IL-8) levels in RA and SLE were significantly higher than in a control: 412,8 pg/ml, 331,1 pg/ml, 208 pg/ml respectively ( $p < 0,01$ ). Significant positive correlation between RA and SLE activity scores (estimated from DAS28 and SLAM/SLEDAI respectively) and markers of endothelial dysfunction (sVCAM-1, Ag:vW, DE) was documented. Correlation coefficients were  $R = 0,82, 0,80$  and  $0,85$  respectively,  $p < 0,01$  for RA patients;  $R = 0,64, 0,69$  and  $0,61$ ,  $p < 0,01$  for SLE patients (SLAM); *Spirmen's coefficients 0,64, 0,53 and 0,81*,  $p < 0,01$  for SLE patients (SLEDAI). Levels of endothelial dysfunction markers in RA and SLE patients increased with increasing indices of inflammatory activity.*

*Increased levels of IL-8, sVCAM-1, Ag:vW, DE in patients with RA and SLE lead to the damage of endothelium.*

*Key words.* rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, soluble vascular cell adhesion molecule-1, von Willebrand factor antigen, desquamated endotheliocytes

## Введение

В настоящее время у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ) наблюдается более раннее развитие атеросклероза. Ключевая роль в этом процессе принадлежит эндотелию, так как именно поражение сосудистой стенки приводит к раннему и ускоренному атерогенезу, определяющему прогноз и качество жизни этого контингента больных [1, 2]. Маркерами состояния эндотелия можно считать антиэндотелиальные антитела, фактор фон Виллебранда, растворимые клеточные молекулы адгезии, циркулирующие эндотелиоциты, тромбомодулин, ангиотензинпревращающий фермент, толщину комплекса интима—медиа [3—7]. Высокочувствительным показателем наличия воспаления является С-реактивный белок (СРБ) — белок острой фазы воспаления, который рассматривается как маркер кардиоваскулярного риска [8]. Установлено, что СРБ оказывает прямое проатерогенное действие на стенку сосуда, стимулируя продукцию цитокинов и молекул адгезии [9, 10].

Целью исследования явилось изучение взаимного влияния функционального состояния эндотелия и различных компонентов реакции иммунного воспаления у больных с РЗ.

## Материал и методы

Исследование проведено у 112 пациентов с РЗ, 78 из которых страдали ревматоидным артритом (РА), у 34 диагностирована системная красная волчанка (СКВ). Средний возраст больных РА 49 лет [39; 61] ( $p < 0,05$ ), больных СКВ — 44 года [41; 51]. Среди больных РА преобладали женщины, группа больных СКВ была пред-

ставлена только женщинами. Длительность заболевания у страдающих РА составила 5 лет [3; 11], СКВ — 12,9 года [9, 17]. Контрольная группа состояла из 28 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основными группами больных.

При исследовании содержания СРБ, молекулы адгезии сосудистого эндотелия типа 1 (sVCAM-1), антигена фактора фон Виллебранда (Аг ФВ), интерлейкина (ИЛ)-8, ревматоидного фактора (РФ), иммуноглобулинов класса G использовался иммуноферментный метод [8]. Концентрацию Аг ФВ в сыворотке крови (в Ме/мл) определяли с помощью коммерческих реактивов фирмы «Dakocytomation» (Дания) и международных стандартов (NIBSC, Англия). Определение СРБ (в мг/л) проводили с использованием коммерческих реактивов фирмы «Dakocytomation» (Дания); исследование концентрации sVCAM-1 (в нг/мл) выполняли с использованием тест-систем фирмы «коммерческих реактивов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), согласно инструкции фирмы-изготовителя; определение концентрации ИЛ-8 (в пг/мл) осуществляли с использованием коммерческих реактивов фирмы «Вектор-бест» (Россия). Подсчет десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) · 10<sup>4</sup>/л проводили по методу J. Hladovec (1978).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью стандартного пакета статистических программ SPSS и Microsoft Excel. Учитывая характер распределения количественных данных, отличный от нормального, описание представлено в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме[Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]). Протяженные переменные в двух группах сравнивали с помощью теста Манна—Уитни (*U*-test). Для определения взаимосвязи явлений применяли коэффициент ранговой корреля-

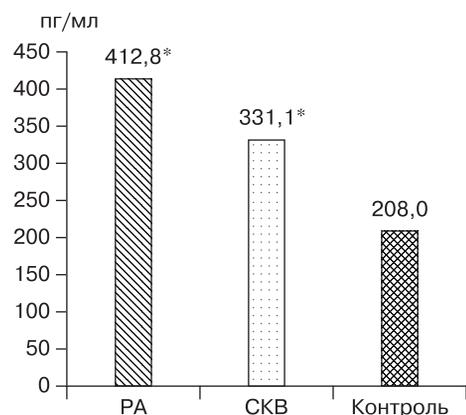


Рис. 1. Концентрация ИЛ-8 у больных РА и СКВ.

ции Спирмена ( $r$ ). Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При РА и СКВ имели место выраженные изменения содержания маркеров аутоиммунного воспаления. Так, по сравнению с группой контроля отмечено повышение уровня ИЛ-8 в группе больных РА и СКВ ( $p < 0,01$ ; рис. 1).

Высококочувствительным, хотя и неспецифичным показателем наличия воспаления является СРБ [11—16].

Исследование показало, что содержание СРБ было достоверно выше как у больных РА, так и у пациентов, страдающих СКВ ( $p < 0,01$ ).

В ходе исследования при РА и СКВ выявлены значительные различия показателей активации эндотелия по сравнению с таковыми в контрольной группе. Так, в группе больных РА содержание sVCAM-1 составляло 1929 нг/мл [1297,6; 2739,6], уровень sVCAM-1 в группе больных СКВ — 1497,3 нг/мл [919,6; 2348,6], в группе контроля — 750,5 нг/мл [734; 790] ( $p < 0,01$ ). Достоверно выше было содержание десквамированных эндотелиоцитов в группе больных РА —  $5 \cdot 10^4$ /л [2; 7], уровень десквамированных эндотелиоцитов у больных СКВ составлял  $3,5 \cdot 10^4$ /л [2; 8], в группе контроля —  $1 \cdot 10^4$ /л [0; 1] ( $p < 0,01$ ). Концентрация Аг ФВ у больных РА достигала 1,4 МЕ/мл [0,83; 1,91], у больных СКВ — также 1,4 МЕ/мл [0,54; 2,2], в группе контроля — 0,61 МЕ/мл

### Взаимосвязь между маркерами воспаления и показателями эндотелиальной дисфункции у больных РА и СКВ ( $n=34$ )

Показатель	R		p
	РА	СКВ	
sVCAM-1 и СОЭ	0,73	0,70	< 0,05
sVCAM-1 и СРБ	0,86	0,61	< 0,05
sVCAM-1 и РФ IgG	0,59	0,51	< 0,05
sVCAM-1 и ИЛ-8	0,13	0,15	> 0,05
Аг ФВ и СОЭ	0,68	0,66	< 0,05
Аг ФВ и СРБ	0,83	0,56	< 0,05
Аг ФВ и РФ IgG	0,52	0,47	< 0,05
Аг ФВ и ИЛ-8	0,17	-0,16	> 0,05
ДЭ и СОЭ	0,79	0,70	< 0,05
ДЭ и СРБ	0,87	0,60	< 0,05
ДЭ и РФ IgG	0,6	0,44	< 0,05
ДЭ и ИЛ-8	0,09	0,09	> 0,05

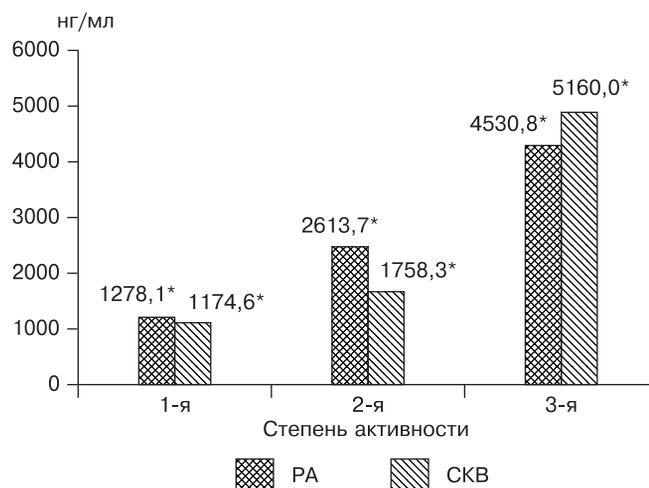


Рис. 2. Зависимость концентрации sVCAM-1 от степени активности заболевания у больных РА и СКВ.

\* — достоверность различий  $p < 0,05$ .

[0,31; 0,78] ( $p < 0,01$ ). Обнаружены достоверные различия показателей у пациентов основных групп в зависимости от степени активности (рис. 2).

Достоверная положительная зависимость наблюдалась между DAS28 и маркерами воспаления — РФ IgG, СРБ ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,9$ ,  $p < 0,05$ ). Аналогичная зависимость отмечена между шкалами активности SLAM, SLEDAI и показателями воспаления. Так, коэффициенты корреляции  $R$  между SLAM и показателями воспаления — РФ IgG, СРБ, скоростью оседания эритроцитов — СОЭ ( $r = 0,45$ ,  $0,78$  и  $0,62$  соответственно), между индексом активности SLEDAI и РФ IgG, СРБ и СОЭ ( $r = 0,48$ ,  $0,75$  и  $0,83$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Установлено, что нарастание уровня маркеров эндотелиальной дисфункции сопровождалось увеличением индексов активности РЗ. Коэффициенты Спирмена составили 0,82, 0,8 и 0,85 для индекса DAS 28, sVCAM-1, Аг ФВ, ДЭ соответственно при  $p < 0,01$ . Те же корреляционные зависимости отмечены между шкалами активности SLAM, SLEDAI и исследуемыми показателями эндотелиальной дисфункции у больных СКВ (для sVCAM-1  $r = 0,59$ ,  $r = 0,51$ , для Аг ФВ  $r = 0,6$ ,  $r = 0,55$ , для ДЭ  $r = 0,65$  и  $r = 0,55$  соответственно при  $p < 0,01$ ).

При проведении корреляционного анализа выявлено, что у больных РА и СКВ маркеры активации эндотелия положительно коррелировали с показателями иммунного воспаления: с увеличением значений СРБ, РФ IgG, наблюдалось нарастание концентрации sVCAM-1 и количества ДЭ ( $p < 0,01$ ; см. таблицу).

Ранее было установлено, что СРБ стимулирует продукцию цитокинов и молекул адгезии [17—19]. К тому же получены данные о цитокининдуцированной гиперэкспрессии клеточных молекул адгезии [20—24].

В настоящем исследовании доказана общность процессов иммунного воспаления и развития эндотелиальной дисфункции у больных с РЗ, оценено их взаимное влияние.

Таким образом, в результате исследования выявлены положительные корреляции между показателями эндотелиальной дисфункции и иммунологическими маркерами воспаления, которые указывают на патогенетическую связь между повреждением эндотелия и аутоиммунным воспалением при РА и СКВ.

Признаки эндотелиальной дисфункции и их четкая взаимосвязь с иммунологическими маркерами воспаления у больных с РЗ позволяют рассматривать актив-

ность процесса как возможный дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых катастроф.

### Выводы

1. При ревматоидном артрите и системной красной волчанке выявлены признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся достоверным ( $p < 0,01$ ) повышением уровней маркеров эндотелиальной дисфункции по сравнению с группой контроля: молекул адгезии сосудистого эндотелия типа 1 до 1929 нг/мл при ревматоидном артрите и до 1497,3 нг/мл при системной красной волчанке.

2. Содержание интерлейкина-8 у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой было

достоверно выше, чем в группе контроля: 412,8, 331,1, 208 пг/мл соответственно при  $p < 0,01$ .

3. Установлены достоверные положительные взаимосвязи между клиническими шкалами активности ревматоидного артрита (DAS28), системной красной волчанки (SLAM, SLEDAI) и маркерами эндотелиальной дисфункции: уровнем молекул адгезии клеток к стенке сосуда типа 1, антигена фактора фон Виллебранда, количеством десквамированных эндотелиоцитов. Повышение активности ревматических заболеваний приводит к повреждению эндотелия. По мере увеличения активности воспалительного процесса у больных системной красной волчанкой отмечается рост дисфункции эндотелия.

### Сведения об авторах:

Шилкина Наталия Петровна, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Ярославской государственной медицинской академии; e-mail: shilkin39@mail.ru

Бутусова Светлана Васильевна, канд. мед. наук, зав. поликлиникой № 1 ГУЗ ЯО МСЧ ОАО Ярославского шинного завода.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Морозова Т.Е., Варганова О.А., Михайлова Н.В. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца и возможности ее фармакологической коррекции. Клиническая фармакология и терапия. 2009; 18 (3): 45—9.
2. Мазуров В.И., Столов С.В., Зарайский М.И. Иммунологические механизмы в патогенезе коронарного атеросклероза. Терапевтический архив. 2005; 77 (9): 24—8.
3. Kuhn K.A., Kulik L., Tomooka B. et al. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. J. Clin. Invest. 2006; 116: 961—79.
4. Nasonov E.L., Samsonov M.Y., Chichasova N.V. et al. Soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2000; 39: 808—10.
5. Nell V.P.K., Machold K.P., Stamm T.F. et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. Ann.Rheum. 2005; 64: 1731—36.
6. Sanmarti R., Hernandez M.K., Gomez-Puerta J.A. et al. Serum autoantibody in rheumatoid arthritis. Int. J. Adv. Rheumatol. 2008; 6: 47—52.
7. Tso T.K., Huang W.-N. Elevated soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in patients with systemic lupus erythematosus: relation to insulin resistance. J. Rheumatol. 2007; 34: 726—30.
8. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. Терапевтический архив. 2010; 83 (5): 5—9.
9. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Алекберова З.С. и др. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой. Клиническая медицина. 2006; 10: 49—54.
10. Blake G.J., Rifai N., Buring J.E. et al. Blood pressure, C-reactive protein and risk of future cardiovascular events. Circ. Res. 2003; 108: 293—9.

Поступила 11.05.12