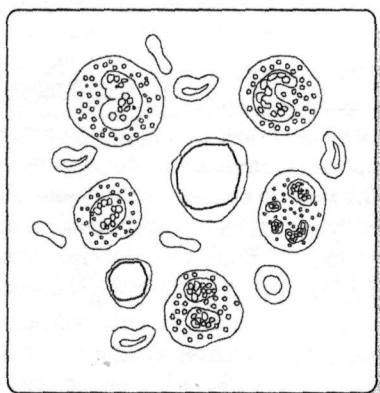


2. Диагностическая ценность метода одинакова у больных с идиопатической формой фибрилляции предсердий и с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца. Для идентификации больных идиопатической формой мерцания наибольшую диагностическую ценность имеют такие показатели, как продолжительность фильтрованной волны Р и амплитуда конечной части Р-волны, тогда как в отношении мерцания предсердий на фоне ишемической болезни сердца более важной является длительность фильтрованного зубца Р.

3. С увеличением левого предсердия происходит удлинение временных характеристик и снижение амплитуды конечной части Р-волны. Применение критериев поздних потенциалов предсердий, учитывающих размер предсердия, повышает диагностическую ценность метода.

#### Л и т е р а т у р а

1. Иванов Г.Г., Агеева И.В., Бабаахмдди С. и др. // *Функциональная диагностика*. 2003. №1. С. 101-109.
2. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Простакова Т.С. и др. // *Кардиология*. 1996. №11. С. 43-48.
3. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сандриков В.А. и др. // *Кардиология*. 1994. №5-6. С. 22-26.
4. Иванов Г.Г. *Электрокардиография высокого разрешения* М.: Триада-Х, 2003. 304 с.
5. Истомина Т.А., Говша Ю.А., Воронин И.М. и др. // *Кардиология*. 2000. №4. С. 26-31.
6. Кушаковский М.С. *Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика)*. СПб.: ИКФ "Фолиант", 1999. 176 с.
7. Stafford P.J., Turner I., Vincent R. // *Am. J. Cardiol.* 1991. №68. P. 751-755.
8. Allesie M.A., Boyden P.A., Camm A.J. et al. // *Circulation*. 2001. Vol. 103, P. 769-777.
9. Gondo N., Kumagai K., Matsuo K. et al. // *Am. J. Cardiol.* 1995. Vol. 75, P. 93-95.
10. Fukunami M., Yamada T., Ohmoni M. et al. // *Circulation*. 1991. Vol. 83, P. 162-169.
11. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. et al. // *Eur Heart J.* 2001. Vol. 22, P. 1852-1923.
12. Michelucci A., Padeletti L., Chelucci A. et al. // *PACE*. 1996. Vol. 19, P. 758-766.
13. Ogawa H., Inoue T., Miwa S. et al. // *Japan Circulation J.* 1989. Vol. 53, P. 490.
14. Waldo A.L. // *Cardiology in review*. 1993. №1. P. 16-23.



УДК 616 - 002.77: 616.017.1: 616 - 005.1 - 08

С.Ю. Царенок, И.В. Росин, Ю.А. Витковский

### **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ, ЭКСПРЕССИИ ТКАНЕВОГО ФАКТОРА И ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПОВТОРНОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ**

*Читинская государственная медицинская академия, г. Чита*

Ревматическая лихорадка (РЛ) — постинфекционное осложнение тонзиллита или фарингита, вызванных гемолитическим стрептококком группы А в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией в сердечно-сосудистой системе, суставах, мозге и коже, развивающееся у лиц молодого возраста, предрасположен-

ных к нему [12]. До настоящего времени РЛ остается актуальной проблемой современной ревматологии в связи со значительной распространенностью, ранней инвалидизацией и смертностью больных, изменением современного клинического течения - стертые клинические формы, отсутствие лабораторных маркеров воспаления. В основе этого системного аутоиммунного

заболевания лежат врожденные и приобретенные дефекты клеточных и гуморальных иммунных реакций, приводящих к развитию неконтролируемого иммунно-воспалительного процесса [8, 11]. Основу воспаления составляет каскад биохимических и иммунологических процессов, регуляцию которых осуществляет огромное число гуморальных медиаторов. Среди них значение имеют цитокины. Они обладают перекрещивающейся, синергической или ингибирующей активностью по отношению к другим цитокинам. Это свойство обеспечивает оптимальное развитие иммунного ответа в рамках цитокиновой сети [3, 11]. Установлено также существование иммунной регуляции физиологических функций, в том числе гемостаза [2, 5]. В свою очередь система гемостаза оказывает влияние на течение иммунных реакций [1, 2]. Известно, что в основе воспаления при системных аутоиммунных заболеваниях лежит нарушение баланса между синтезом “провоспалительных” (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-8 и др.) и “антивоспалительных” (интерлейкин-4 и др.) цитокинов [9]. Но в литературе нет сведений о том, имеется ли связь между нарушениями в балансе цитокинов и изменениями в системе гемостаза у больных РЛ и хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) и отражают ли эти изменения активность воспалительного процесса при данной патологии.

В связи с этим мы поставили цель изучить клиническое значение определения уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, интенсивность адгезии тромбоцитов и лимфоцитов — лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию и некоторых показателей гемостаза, а также активность тканевого фактора в крови больных ревматической лихорадкой и хронической ревматической болезнью сердца.

#### Материалы и методы

Было обследовано 84 больных повторной ревматической лихорадкой и хронической ревматической болезнью сердца (56 женщин и 28 мужчин), находившихся на лечении в ревматологическом отделении Дорожной клинической больницы ст. Чита-2 Забайкальской железной дороги. Из них ПРЛ была диагностирована у 55 больных, а ХРБС — у 29. Возраст пациентов составлял от 22 до 69 лет. Средний возраст женщин — 51,58±10,03, мужчин — 49,19±8,9. Основные клинические проявления ПРЛ включали ревмокардит, артралгии (15 больных). Ревмокардит расценивали как слабовыраженный у 46 пациентов и умеренный — у 9 больных. Четверо пациентов отмечали повышение температуры тела. Доказательством перенесенной стрептококковой инфекции служил повышенный уровень АСЛ-О (у 49 больных). У всех пациентов при проведении ЭхоКГ выявлены ревматические пороки сердца: у 38 больных — сочетанный митральный порок с преобладанием стеноза, у 6 — митральный порок с преобладанием недостаточности, у 4 — митральный порок без преобладания, у 3 — аортальный стеноз, у 2 — недостаточность аортального клапана, и 31 пациент имел комбинированные митрально-аортальные пороки.

Недостаточность кровообращения 0 стадии установлена у 4 больных: 1 стадии, функциональный класс

#### Резюме

Представлены результаты исследования уровня интерлейкинов, активности тканевого фактора и лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования (ЛТР) у больных хронической ревматической болезнью сердца и повторной ревматической лихорадкой. Выявлено увеличение ЛТР по мере повышения активности воспаления. Отмечено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов во всех группах больных и достоверная корреляция с лабораторными маркерами воспаления. У обследованных пациентов выявлена высокая активность молекул тканевого фактора.

S.U. Tsarenok, I.V. Rosin, U.A. Vitkovskii

#### CHANGES IN THE LEVELS OF INTERLEUKINS, TISSUE FACTOR ACTIVITY AND LYMPHOCYTE THROMBOCYTIC ADHESION IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE AND RHEUMATIC FEVER

Chita State Medical Academy, Chita

#### Summary

The paper presents the data of comparative investigation of interleukins, tissue factor and lymphocyte thrombocytic adhesion (LTA) in patients with chronic rheumatic heart disease (CRHD) and rheumatic fever (RF). LTA level increased with activation of RF. Correlation between the level of LTA and parameters of inflammatory activity and concentration of interleukin-1beta (IL-1 beta), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) was determined. Patients with RF showed significantly higher levels of IL-1 beta. Concentration of TNF-alpha was found to be higher in all groups of patients. Correlations between the level of IL-1 beta and parameters of inflammatory activity were determined. Activity of tissue factor was increased in those patients whose blood had hyper coagulation. This condition requires medical correction.

1 (ФК) и ФК 2 — у 15 пациентов; 2А стадии, ФК 2 и ФК 3 — у 43; 2Б стадии, ФК 3 и ФК 4 — у 22 пациентов. Мерцание предсердий отмечено у 34 чел. У 2 пациентов с митральным стенозом имелись тромбоэмболические осложнения в виде нарушения мозгового кровообращения и тромба левого предсердия. Больные к моменту обследования получали профилактику экстенциллином или бицилином-5, при 2А стадии недостаточности кровообращения и мерцании предсердий назначались препараты дигиталиса, мочегонные средства, ингибиторы АПФ в терапевтических дозах. Контрольную группу составили 16 практически здоровых человек.

Для оценки степени активности и подтверждения диагноза повторной ревматической лихорадки использовали критерии Киселя - Джонса (в модификации АРР, 2003), ЭхоКГ, определяли клинический анализ крови, концентрацию С-реактивного белка, фибриногена. Для верификации стрептококковой инфекции исследовали уровень АСЛ-О.

Интерлейкины определяли методом ИФА с использованием наборов реагентов ООО “Протеиновый контур”. Результаты оценивали на спектрофотомет-

Таблица 1

Показатели цитокинов, ЛТА, экспрессии тканевого фактора, С-реактивного белка и гемостаза у больных ревматической лихорадкой, М±m

| Показатель        | Здоровые (n=16) | Больные ХРБС (n=29)                  | Больные ПРЛ, активность 1 ст. (n=46)                          | Больные ПРЛ, активность 2 ст. (n=9)    |
|-------------------|-----------------|--------------------------------------|---|--|
| ЛТА, %            | 14±1,5          | 20,6±2,2<br>p <sub>1-2</sub> <0,001  | 24,7±2,7<br>p <sub>2-3</sub> <0,001                           | 32,2±4<br>p <sub>3-4</sub> <0,001      |
| Лп (ИЛ-1, пкг/мл) | 3,42±0,49       | 3,74±0,23<br>p <sub>1-2</sub> <0,05  | 4,39±1,12<br>p <sub>2-3</sub> <0,05                           | 6,5±0,61<br>p <sub>3-4</sub> <0,001    |
| Лп (ФНО-пкг/мл)   | 2,95±0,54       | 4,77±0,98<br>p <sub>1-2</sub> <0,001 | 4,92±0,72<br>p <sub>1-3</sub> <0,005                          | 5,15±0,82<br>p <sub>1-4</sub> <0,001   |
| Лп (ИЛ-4, пкг/мл) | 3,1±0,45        | 2,65±0,03<br>p <sub>1-2</sub> <0,05  | 2,88±0,59<br>p <sub>1-3</sub> <0,05                           | 3,61±1,17<br>p <sub>3-4</sub> <0,005   |
| ЭТФ, %            | 58,9±7          | 13,9±11,9<br>p <sub>1-2</sub> <0,001 | 14,8±6,8  | 29,7±6<br>p <sub>3-4</sub> <0,001      |
| СРБ, мг/л         | -               | 7,83±0,85                            | 19,96±14,18<br>p <sub>2-3</sub> <0,05                         | 60,74±19,28<br>p <sub>3-4</sub> <0,001 |
| Фибриноген, г/л   | -               | 2,49±0,4                             | 3,51±0,51<br>p <sub>2-3</sub> <0,001                          | 4,66±0,77<br>p <sub>3-4</sub> <0,001   |
| СОЭ, мм/ч         | -               | 7,3±2,9                              | 16,18±2,56<br>p <sub>2-3</sub> <0,001                         | 27,56±4,48<br>p <sub>3-4</sub> <0,001  |
| МНО               | 0,9±0,2         | 0,9±0,6                              | 0,79±0,22 (n=20)<br>0,93±0,14 (n=26)                          | 0,94±0,06                              |
| ТВ, с             | 16,4±0,25       | 15,8±3,06                            | 9,87±1,9 (n=20)<br>18,14±1,8<br>p <sub>2-3</sub> <0,05 (n=26) | 18,7±2,5                               |
| АЧТВ, с           | 39±0,09         | 36,2±0,92                            | 40,5±2,8  | 41,9±4,8                               |

Примечания. P<sub>1-2</sub> — по сравнению с контрольной группой; p<sub>2-3</sub> — сравнение между 2 и 3 группами; p<sub>3-4</sub> — сравнение между 3 и 4 группами; p<sub>1-3</sub> — достоверность различий между контрольной группой и больными ПРЛ, 1 ст. активности; p<sub>1-4</sub> — достоверность различий между здоровыми и больными ПРЛ 2 ст. активности.

ре СФ-26 при длине волны 450 нм. Для оценки функционального состояния иммунокомпетентных клеток при ХРБС и ПРЛ нами применен тест лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) по методу, предложенному Ю.А. Витковским и соавт. (1999) [1]. Количество лимфоцитарно-тромбоцитарных розеток подсчитывали в камере Горяева после получения общего пула лимфоцитов путем наложения гепаринизированной крови на урографин-фикол (плотность 1,077) и центрифугирования при 1500 об./мин в течение 40 мин, после чего интерфазное кольцо забирали пипеткой. Экспрессию тканевого фактора моноцитами периферической крови исследовали в 4-часовой культуре цельной крови с бактериальным ЛПС по методике R.A. Santucci et al. (2000) в модификации Ю.А. Витковского [14]. Для оценки состояния гемостаза использовали коагуляционные тесты — активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время.

Статистическую обработку проводили при помощи программы Biostat и электронных таблиц Excel 2000 for Windows (Microsoft, USA). В некоторых случаях распределение признака было асимметричным, поэтому нами применялись непараметрические методы статистики. При сравнении нескольких групп сна-

чала проводились вычисления критерия Крускала - Уолиса, а затем группы сравнивались попарно при помощи вычисления критерия Дана. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

### Результаты и обсуждения

Установлено, что у больных ХРБС концентрация ФНО- была достоверно выше указанного показателя в группе здоровых лиц на 66% (p<0,001). Среди пациентов с ПРЛ мы выделили 2 группы. К 1 группе были отнесены больные с минимальными клинико-лабораторными проявлениями активности воспалительного процесса, ко 2 группе — пациенты, имеющие более выраженные проявления воспаления. Концентрация ФНО- была достоверно выше у больных ХРБС на 61% (p<0,001) по сравнению с контрольной группой. У пациентов ПРЛ 1 группы концентрация этого цитокина достоверно не отличалась от больных ХРБС, однако имелась тенденция к ее дальнейшему повышению. У больных ПРЛ 2 группы концентрация ФНО- была выше на 74% по сравнению с контролем (p<0,001), но достоверно не отличалась от показателя у больных ПРЛ 1 группы, хотя и была несколько выше. Содержание другого провоспалительного цитокина — ИЛ-1 — достоверно повышалось у пациентов ХРБС по сравнению с контрольной группой на 9% (p<0,05). У пациентов с ПРЛ 1 группы концентрация ИЛ-1 была выше на 17% по сравнению с больными ХРБС (p<0,05) и на 28% по сравнению с контролем (p<0,005). Во 2 группе концентрация ИЛ-1 повышалась на 90% по сравнению со здоровыми (p<0,001), на 73% по сравнению с больными ХРБС (p<0,001) и на 48% по сравнению с больными ПРЛ 1 группы (p<0,001) (табл. 1). Уровень противовоспалительного цитокина — ИЛ-4 — в группе больных ХРБС был достоверно ниже по сравнению с контролем (p<0,001). У пациентов ПРЛ 1 группы концентрация этого интерлейкина достоверно не изменялась, хотя отмечалось некоторое увеличение данного показателя по сравнению с больными ХРБС. У пациентов ПРЛ 2 группы отмечено достоверное повышение концентрации ИЛ-4 по сравнению с больными ПРЛ 1 степени активности (p<0,005).

В ряде работ показано, что профиль синтеза цитокинов может существенно меняться в различных фазах заболевания. Например, при ревматоидном артрите в дебюте заболевания отмечается увеличение числа клеток, синтезирующих ИЛ-2, и ИФ-гамма, а в хронической стадии — клеток, синтезирующих ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- [8]. Установлена достоверная корреляционная связь между концентрацией ИЛ-1 бета и СРБ (r=0,842; p<0,001), СОЭ (r=0,74; p=0,004), фибриногеном (r=1). Между уровнем ФНО- и СРБ установлена сильная положительная связь (r=0,648; p=0,006), фибриногеном (r=0,884; p<0,001) (табл. 2). У больных ХРБС было выявлено достоверное увеличение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) по сравнению со здоровыми лицами (p<0,001). У пациентов с повторной ревматической лихорадкой данный показатель достоверно отличался от группы больных с ХРБС в сторону повышения при увеличении степени активности (p<0,001) (табл. 1).



Таблица 2

Коэффициенты корреляции между уровнем цитокинов, ЛТА, ЭТФ и лабораторными показателями активности и показателями гемостаза у больных ХРБС и повторной ревматической лихорадкой

| Показатель                    | ЛТА              | ИЛ-1             | ФНО-             | ИЛ-4            | ЭТФ             |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| МНО                           | -                | -                | -                | -               | -               |
| ТВ, с                         | -                | -                | -                | -               | 0,67<br>p=0,002 |
| АЧТВ, с<br>С-реактивный белок | 0,649<br>p=0,008 | 0,842<br>p=0,004 | 0,648<br>p=0,006 | -               | -               |
| СОЭ                           | -                | 0,74<br>p=0,001  | -                | 0,32<br>p=0,037 | -               |
| Фибриноген                    | -                | 1,0              | 0,84             | -               | -               |

Примечание. Статистически значимые коэффициенты корреляции при  $p < 0,05$ .

В исследованиях Ю.А. Витковского и соавт. [1] было установлено, что способность образовывать розетки обладают CD 4+ (Т-хелперы) лимфоциты, а при инкубации с ИЛ-2 количество розеткообразующих лимфоцитов увеличивалось в 4 раза за счет CD 16+ клеток (натуральные киллеры). Эти данные свидетельствуют о том, что индуктором взаимодействия тромбоцитов и лимфоцитов CD 4+ и CD 16+ является ИЛ-2, способствующий пролиферации Т-клеток и стимулирующий натуральные киллеры. Секретция ИЛ-2 индуцируется под влиянием ИЛ-1 (С.М. Nawgylowich et al., Т.В. Kuijregy et al. 1991), его концентрация повышается при воспалительных заболеваниях, в том числе и аутоиммунных [4, 6, 7], что способствует повышению ЛТА. Уровень ЛТА достоверно коррелирован с концентрацией СРБ ( $r=0,649$ ;  $p=0,008$ ), уровнем ИЛ-1 ( $r=0,514$ ;  $p=0,018$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,533$ ;  $p=0,012$ ) (табл. 2). В нашем исследовании было выявлено, что у больных с ХРБС разница времени свертывания протромбина- стимулированной и нестимулированной крови достоверно снижалась по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Это свидетельствует о том, что в крови больных ХРБС тканевой фактор уже изначально активирован. Активация каскада свертывания тканевым фактором приводит к активации тромбоцитов, превращению фибрина и образованию тромбина [14]. Патологическая экспрессия тканевого фактора в пределах сосудистого русла может вызвать тромбозы у больных с антифосфолипидным синдромом, после оперативных вмешательств, у больных с ИБС [14]. Однако в доступной литературе нет данных, касающихся активности тканевого фактора при ревматической лихорадке и ХРБС.

В нашей работе разница времени свертывания интактной и протромбина- стимулированной крови достоверно не отличалась от группы больных с ХРБС. Однако у пациентов ПРЛ 2 группы данный показатель достоверно отличался от 1 группы в сторону удлинения разницы времени свертывания стимулированной и нестимулированной крови ( $p < 0,001$ ), то есть изначальная активность его в периферической крови была ниже (табл. 1). Учитывая, что высокая актив-

ность молекул тканевого фактора приводит к внутрисосудистой гиперкоагуляции, мы исследовали общие коагуляционные тесты. Было выявлено, что в активную фазу у 40,9% больных имеют место изменения в виде уменьшения МНО в среднем до  $0,79 \pm 0,22$ , укорочения тромбинового времени до  $9,87 \pm 1,90$  ( $p < 0,05$ ). Достоверная корреляция была установлена между экспрессией тканевого фактора и тромбиновым временем ( $r=0,67$ ;  $p=0,002$ ) (табл. 2).

### Выводы

1. У больных ХРБС и ПРЛ увеличена ЛТА, ее уровень коррелирует с лабораторными показателями активности воспаления (СРБ), а также уровнем провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ .
2. Концентрация ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  повышается у всех больных ревматической лихорадкой и ХРБС. Уровни ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  коррелируют с лабораторными показателями воспаления.
3. У больных ХРБС и ПРЛ повышена активность тканевого фактора в периферической крови, что приводит к гиперкоагуляции и требует медикаментозных коррекций данных нарушений.

### Литература

1. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. // Иммунология. №4. С. 35-37.
2. Витковский Ю.А. Роль цитокинов в регуляции системы гемостаза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Чита, 1997. 30 с.
3. Зиминая И.В., Лопухин Ю.М., Арлон В.Я. // Терапевт. архив. 1994. №5. С. 8-12.
4. Кирикова С.Ф., Ширинский В.С. // Тер. архив. №12. С. 48-49.
5. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М., 1989. С. 49-52.
6. Мазуров В.И., Лиля А.М., Шелухин В.А. // Терапевт. архив. 1991. №2. С. 89-91.
7. Медведев А.Н., Баранов А.А., Цыканова Л.А. и др. // Новости медицины и фармации. 1995. №1. С. 39.
8. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. // Избранные лекции по клинической ревматологии. М., 2000. С. 29-45.
9. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г.И. и др. // Тер. архив. 1999. №5. С. 17-20.
10. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Тилз Г.И. и др. // Вестник РАМН. 1996. №11. С. 41-44.
11. Насонов Е.Л. // Терапевт. архив. 2001. №8. С. 43-46.
12. Насонов Е.Л. Ревматология: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2006. 264 с.
13. Richard A. Santucci, Jonathan Erlich, Joanne Ladriola. Measurement of Tissue Factor Activity in Whole Blood. // Thrombosis and Haemostasis. 2000. №83. С. 45-54.
14. Samsonov E.L., Tilz G.P., Pisklavov V. et al. Serum soluble receptor for tumor necrosis factor alpha and interleukin-2 and neopterin in acute rheumatic fever // Clin. Immunol. Immunopath. 1995. Vol. 74. P. 31-34.

