

Є.М. Нейко  
Р.І. Яцишин  
О.І. Дрогомерецька

Івано-Франківський  
державний медичний  
університет

## ІМУНОЛОГІЧНІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ СИСТЕМНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ ТА СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА ТА ЇХ ВПЛИВ НА РОЗВИТОК СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

**Ключові слова:** системна склеродермія, системний червоний вовчак, хронічна серцева недостатність, імуноферментний аналіз, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , трансформуючий фактор росту- $1\beta$ , антикардіоліпінові антитіла.

**Резюме.** Мета дослідження — вивчення ролі фактора некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$ , трансформуючого фактора росту (ТФР)- $1\beta$ , антикардіоліпінових антитіл (АКА) у патогенезі системної склеродермії (ССД) та системного червоного вовчака (СЧВ). Нами обстежено 115 хворих на ССД та СЧВ і 15 практично здорових осіб. Крім стандартних клініко-біохімічних та інструментальних методів дослідження, у всіх обстежених визначали рівні ФНП- $\alpha$ , ТФР- $1\beta$ , АКА у сироватці крові імуноферментним методом із використанням наборів реагентів ELISA-TNF- $\alpha$  (DIACLONE, Франція), DRG ТФР- $1\beta$  ELISA (Німеччина), Anti-Cardiolipin Screen (Orgentec, Німеччина) відповідно. Отримані дані свідчать, що при СЧВ та ССД підвищуються рівні ФНП- $\alpha$ , ТФР- $1\beta$ , АКА. Встановлено, що ці показники залежать від ступеня активності, перебігу патологічного процесу, стадії, тривалості захворювання, а також від тяжкості хронічної серцевої недостатності.

### ВСТУП

Останнім часом усе більше уваги приділяється вивченню патогенезу дифузних захворювань сполучної тканини (ДЗСТ), серед яких чільне місце посідають системна склеродермія (ССД) та системний червоний вовчак (СЧВ). У науковій літературі широко обговорюється питання про роль різних цитокінів, ростових факторів, антитіл у виникненні, перебігу та прогресуванні ДЗСТ (Шевчук С.В., 2005). Вміст багатьох із них зазнає змін у хворих на ССД та СЧВ, що може свідчити як про ступінь вираженості запального синдрому, так і про тяжкість і прогресування патології (Нейко Є.М., Яцишин Р.І., 2002).

Так, тканинний фіброз, який є провідним клінічним синдромом ССД, ймовірно, є наслідком неконтрольованої продукції численних ростових факторів, серед яких вагоме місце належить трансформуючому фактору росту (ТФР)- $1\beta$  (Яцишин Р.І., 2002). Невирішеним залишається клінічне значення рівня ТФР- $1\beta$ , якого він набуває за наявності кардіальних уражень при СЧВ та ССД на різних етапах перебігу хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Важливу роль в імунопатогенезі СЧВ, як і інших запальних ревматичних захворювань, відіграють генетично детерміновані та/чи набуті дефекти синтезу цитокінів, що в цілому характеризуються переважанням прозапальних цитокінів над антизапальними (Morrow W.J., Nelson L., 2002). Одним із найпотужніших прозапальних цитокінів є фактор некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$  (Dean G.S., Tyrreii-Price J., 2000). Дані щодо клінічного і патогенетичного значення ФНП- $\alpha$  при ДЗСТ, особливо за наявності ві-

сцеральної патології, суперечливі (Бородин А.Г. и соавт., 2002).

Надзвичайно мало даних на сьогодні про місце антикардіоліпінових антитіл (АКА) у патогенезі ДЗСТ. Кардіоліпін (дифосфатидилгліцерин) належить до групи негативно заряджених фосфоліпідів. Антитіла до цих фосфоліпідів часто (але не обов'язково) виконують роль вовчакового антикоагулянта — антитіл, що викликають подовження клоттингових тестів. Виявлення антитіл класу IgM є індикатором аутоімунних захворювань, що починаються, в той час як антитіла класу IgG виявляються при загостренні та прогресуванні раніше маніфестованих аутоімунних процесів (Дядьк А.И., Багрий А.Э., 2003). Більшість захворювань, пов'язаних з АКА, — це тромбоз глибоких вен та інші тромботичні ускладнення. Нез'ясованим залишається питання про взаємозв'язок рівня даних антитіл з активністю, перебігом, тривалістю ДЗСТ і тяжкістю кардіальної патології при них.

Враховуючи подібність клінічної симптоматики, часте втягнення в патологічний процес серцево-судинної системи при ССД та СЧВ, важливими будуть дослідження спільних патогенетичних ланок цих захворювань та їх ролі у формуванні вісцеральних проявів.

Беручи до уваги вищезазначене, нами вивчався вміст і значення ТФР- $1\beta$ , ФНП- $\alpha$  і антитіл до кардіоліпіну IgA, M, G у хворих на ССД та СЧВ залежно від варіанта перебігу хвороби, її стадії, активності й тривалості, а також їх вплив на розвиток і прогресування ХСН.

**ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежено 115 хворих на ССД та СЧВ із проявами ХСН (клінічними та/чи підтвердженими інструментально), які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Достовірність діагнозу підтверджена шляхом використання уніфікованих діагностичних критеріїв, розроблених Американською колегією ревматологів (ACR). Для визначення нормальних параметрів усіх показників паралельно обстежено 15 здорових осіб, які становили контрольну групу, що статистично не відрізнялася від основної групи пацієнтів за статтю і віком.

Серед хворих на ДЗСТ переважали жінки — 101 (87,8% випадка). Співвідношення жінки/чоловіки за поширеністю хвороби у нашому дослідженні становило 7:1. Вік обстежених коливався від 16 до 73 років (середній — 46,5±2,3 року). Тривалість захворювання у обстежених становила від 0,5 до 28 років (середня тривалість недуги — 7,4±3,1 року).

У всіх пацієнтів із ССД та СЧВ, які перебували на стаціонарному лікуванні, діагностовано активну фазу захворювання. Розподіл за ступенем активності патологічного процесу був таким: мінімальну активність запального синдрому діагностовано у 81 хворого на ССД та СЧВ (70,4%), помірну — у 27 (23,5%), максимально виражений запальний компонент патології — у 7 (6,1%) осіб.

Початкову (I) стадію розвитку ДЗСТ діагностовано нами у 6 (5,2%), генералізовану (II) стадію — у 109 (94,8%) обстежених осіб. Пацієнтів із III стадією ДЗСТ у дослідження не включали.

У 5 (4,3%) осіб виявлено підгострий варіант перебігу. Хворі з хронічним перебігом ССД та СЧВ — 110 осіб (95,7%) — становили абсолютну більшість.

ФНП-α, ТФР-1β та антитіла до кардіоліпіну IgA, M, G визначали імуноферментним методом із використанням наборів реагентів ELISA-TNF-α (DIACLONE, Франція), DRG ТФР-1β ELISA (Германія), Anti-Cardiolipin Screen (Orgentec, Германія) відповідно.

Всі розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою програми Microsoft Excel-2000 і програми «Statistica for Windows V.5 (StatSoft)».

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Нами встановлено, що рівень ФНП-α у сироватці крові хворих на ССД та СЧВ вищий за донорський (13,60±1,15 пг/мл проти 5,2±0,75 пг/мл) (p<0,05). ФНП-α належить до прозапальних цитокінів. А тому найбільш вагоме значення для оцінки рівня ФНП-α має ступінь активності запального процесу (табл. 1). Встановлено сильний кореляційний зв'язок між ступенем активності ССД і СЧВ та рівнем ФНП-α (r=0,75; p<0,01). Зокрема, у хворих з мінімальною активністю патологічного процесу цей показник вірогідно зростає на 57,6% порівняно із здоровими донорами, але є незначно нижчим порівняно із загальною групою хворих на ДЗСТ. При серед-

ній та максимальній активності запального синдрому рівень ФНП-α зростає ще вище, проте вірогідно перевищує величину такого ж показника у всій групі обстежених хворих на ССД і СЧВ лише при III ступені активності. Слід зазначити, що нами встановлено вірогідну різницю між величинами досліджуваного цитокіну при всіх трьох ступенях активності запального синдрому хворих на ДЗСТ.

**Таблиця 1**  
**Особливості продукції ФНП-α (пг/мл), ТФР-1β (пг/мл), АКА (од./мл) у пацієнтів із ССД і СЧВ залежно від активності патологічного процесу та перебігу захворювання**

Група	ФНП-α, пг/мл	ТФР-1β, пг/мл	АКА, од./мл
Здорові (n=15)	5,2±0,92	16,2±0,68	5,3±0,74
Хворі на ССД та СЧВ (n=115)	13,60±1,15 p<0,05	21,69±0,64 p<0,05	9,95±1,58 p<0,05
I ступінь активності (n=81)	12,26±1,56 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	22,75±0,72 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	6,97±0,52 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
II ступінь активності (n=27)	15,18±0,96 p<0,01 p <sub>1</sub> >0,05	20,19±1,10 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	14,27±4,58 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05
III ступінь активності (n=7)	20±3,28 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	17,94±2,79 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,05	18,25±7,54 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05
Підгострий перебіг (n=5)	16,72±0,87 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	17,94±0,83 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	11,09±1,65 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05
Хронічний перебіг (n=110)	12,78±1,05 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05	24,68±1,11 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	7,35±0,81 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05

У табл. 1–3: p – порівняно із здоровими донорами; p<sub>1</sub> – порівняно із загальною групою хворих на ССД і СЧВ.

Як свідчать результати дослідження, серед групи обстежених хворих на ССД і СЧВ виявлено вагоме вірогідне підвищення рівня ТФР-1β у сироватці крові. У нашому дослідженні цей показник вищий від контрольного в 1,3 раза (p<0,05) (див. табл. 1). Підвищення рівня ТФР-1β у сироватці крові свідчить про активацію процесів утворення патологічного колагену при ДЗСТ.

Для встановлення протизапальних властивостей досліджуваного ростового фактора вивчали залежність цього показника від активності захворювання (див. табл. 1). Виявлено, що при мінімальній активності патологічного процесу продукція ТФР-1β є найвищою і вірогідно перевищує контрольний показник (p<0,05). Проте цей показник невірогідно вищий від середнього у всіх обстежених хворих на ССД. Дещо нижчим він стає при помірній активності склеродермічного запалення. А от при максимальній активації патологічного процесу продукція ТФР-1β зменшується до мінімуму і практично не відрізняється від аналогічного показника у здорових донорів. Разом із тим рівень цього ростового фактора у хворих із максимальною активністю недуги вірогідно нижчий порівняно із середнім значенням серед усіх обстежених пацієнтів.

Дані факти неважко пояснити. Адже добре відомо, що ТФР-1β виконує роль антагоніста запальних цитокінів. При мінімальній чи помірній активності патологічного процесу продукція ТФР-1β активується як реакція на запальний синдром. Але при значному зростанні синтезу прозапальних цитокі-

нів, наприклад ІЛ-1 чи ІЛ-2, що особливо виражено при максимальній активності захворювання, продукція ТФР-1β пригнічується.

При аналізі рівня АКА серед хворих на ССД та СЧВ встановлено, що при мінімальній активності патологічного процесу він перевищує такий у нормі і вірогідно відрізняється від середніх значень у всіх обстежених хворих. Ще більше підвищується він у разі помірної активності запалення, а при максимальній активації патологічного процесу рівень АКА зростає в 3,4 раза порівняно з таким у здорових осіб ( $p < 0,01$ ). Такий вміст АКА у сироватці крові на 45,5% перевищує цей показник у загальній групі хворих на ССД та СЧВ ( $p < 0,05$ ). Результати отриманих даних свідчать про пряму залежність рівня АКА від активності недуги.

При підгострому варіанті перебігу ССД і СЧВ рівні ФНП-α, АКА зростають максимально і є вірогідно вищими за контроль ( $p < 0,05$ ). Водночас рівень ФНП-α у цих пацієнтів вірогідно вищий на 18,7%, а рівень АКА — на 10,3% за загальногруповий показник хворих на ДЗСТ ( $p < 0,05$ ). При хронічному перебігу ССД і СЧВ рівні ФНП-α та АКА практично не відрізняються від таких у загальної групи обстежених пацієнтів ( $p > 0,05$ ).

У хворих із підгострим перебігом ДЗСТ продукція ТФР-1β вірогідно вища за контрольні величини. А от при найбільш характерному для ССД та СЧВ хронічному перебігу хвороби продукція ТФР-1β є максимальною. Це дозволяє припустити вагому роль ТФР-1β у хронізації процесу (див. табл. 1).

Для перебігу ДЗСТ характерна прогресивна стадійність. Тому нас зацікавив зв'язок між рівнем ТФР-1β, ФНП-α, АКА і стадією ССД та СЧВ. Як свідчать результати, наведені у табл. 2, при двох стадіях патологічного процесу рівень досліджуваних показників перевищує норму. Результати порівняння концентрації ростового фактора серед усіх обстежених та при різних стадіях ССД та СЧВ свідчать, що вже на I стадії хвороби рівень ТФР-1β у сироватці крові вищий за норму. Водночас досліджуваний показник при цьому вірогідно не відрізняється від середнього по групі хворих на ДЗСТ. На II стадії хвороби рівень ТФР-1β ще більше зростає, не перевищуючи при цьому середньогруповий. Аналіз отриманих результатів підтверджує, що прогресування ДЗСТ спричиняє зростання вмісту ТФР-1β у сироватці крові, а досліджуваний ростовий фактор можна вважати просклеротичним агентом.

Порівнявши ж концентрацію ФНП-α у всіх обстежених та при різних стадіях ССД та СЧВ, ми встановили, що у I стадії патологічного процесу рівень ФНП-α у сироватці крові нижчий, ніж у середньому по групі на 38,6%. У осіб із II стадією хвороби досліджуваний показник вищий за середньогруповий на 2,1%.

Чітко простежується залежність між рівнем АКА та стадійністю недуги. Так, при I стадії захворювання він становить  $5,5 \pm 1,06$  од./мл, що майже вдвічі менше середньогрупового значення і наближається до норми. При II стадії хвороби показник зростає максимально, достовірно відрізняючись від рівня в контрольній групі та від значення при I стадії.

Отже, з прогресуванням недуги рівні ФНП-α та АКА зростають, що підтверджує їх прозапальні властивості.

Таблиця 2

Особливості продукції ФНП-α (пг/мл), ТФР-1 β(пг/мл), АКА (од./мл) у хворих на ССД і СЧВ залежно від стадії та тривалості захворювання

Група	ФНП-α, пг/мл	ТФР-β, пкг/мл	АКА, од./мл
Здорові (n=15)	$5,2 \pm 0,92$	$16,2 \pm 0,68$	$5,3 \pm 0,74$
Хворі на ССД та СЧВ (n=115)	$13,60 \pm 1,15$ $p < 0,05$	$21,69 \pm 0,64$ $p < 0,05$	$9,95 \pm 1,58$ $p < 0,05$
I стадія (n=6)	$8,35 \pm 0,95$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$20,65 \pm 0,46$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$5,5 \pm 1,06$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
II стадія (n=109)	$13,89 \pm 1,19$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$21,74 \pm 0,68$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$10,23 \pm 1,64$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
Тривалість 1–3 роки (n=20)	$15,89 \pm 2,57$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$19,34 \pm 1,86$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$12,85 \pm 2,97$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
Тривалість 3–6 років (n=30)	$15,31 \pm 2,12$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$22,63 \pm 1,12$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$8,55 \pm 0,55$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
Тривалість >6 років (n=65)	$11,97 \pm 1,52$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$24,79 \pm 0,87$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$11,13 \pm 2,66$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$

Нами також аналізувалася залежність рівня досліджуваних показників у сироватці крові від тривалості ССД та СЧВ (див. табл. 2). Отримані дані свідчать, що рівні ФНП-α та АКА у сироватці крові хворих на ДЗСТ при різній тривалості патологічного процесу вірогідно не відрізняються від цих показників у загальній групі хворих на СЧВ і ССД. Таким чином, тривалість патологічного процесу не впливає на продукцію ФНП-α.

На відміну від попередніх показників, рівень фактора росту у сироватці крові хворих на ССД і СЧВ зростає із збільшенням тривалості патологічного процесу. Вже у дебюті захворювання (перші 3 роки) рівень ТФР-β вірогідно вищий від показника здорових донорів. Але з кожним роком його вміст зростає. Особливо високим є рівень ТФР-β у пацієнтів із тривалістю захворювання понад 6 років.

Таблиця 3

Особливості продукції ФНП-α (пг/мл), ТФР-1 β(пг/мл), АКА (од./мл) у хворих на ССД та СЧВ залежно від клінічної стадії ХСН

Група	ФНП-α, пг/мл	ТФР-β, пкг/мл	АКА, од./мл
Здорові (n=15)	$5,2 \pm 0,92$	$16,2 \pm 0,68$	$5,3 \pm 0,74$
Хворі на ССД та СЧВ (n=115)	$13,60 \pm 1,15$ $p < 0,05$	$21,69 \pm 0,64$ $p < 0,05$	$9,95 \pm 1,58$ $p < 0,05$
СН I (n=50)	$15,05 \pm 1,86$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$20,81 \pm 0,78$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$9,01 \pm 0,93$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
СН IIA (n=56)	$11,49 \pm 1,28$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$23,58 \pm 1,15$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$12,47 \pm 1,54$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$

За даними аналізу рівнів ФНП-α, ТФР-1β і АКА залежно від клінічної стадії ХСН (табл. 3), нами виявлено, що рівень ТФР-1β при СН IIA вірогідно зростає на 11% порівняно з СН I ( $p < 0,05$ ), що можна пояснити профіброгенними властивостями цього фактора росту, що, очевидно, й зумовлює прогресування ХСН внаслідок розвитку кардіосклерозу.

Рівень АКА при СН I практично не відрізняється від середньогрупового значення серед хворих на

СЧВ та ССД, проте при СН ІІА він зростає на 20,2% ( $p < 0,05$ ), а от рівень ФНП- $\alpha$  має тенденцію до зниження, незважаючи на його прозапальні властивості. Звідси можна зробити висновок, що клінічна стадія ХСН не завжди корелює з активністю та агресивністю захворювання.

Підсумовуючи вищезазначене можна стверджувати, що ФНП- $\alpha$  є важливим прозапальним агентом, підвищена продукція якого при ДЗСТ ускладнює перебіг захворювання. Виявлений кореляційний зв'язок між рівнем ФНП- $\alpha$  і ступенем активності запального синдрому дозволяє використовувати значення цього цитокіна як маркера запалення при ССД та СЧВ.

Отримані нами дані дозволяють стверджувати, що при ССД та СЧВ відзначають вірогідне зростання продукції ТФР-1 $\beta$ . Цей факт вказує на вагомий роль цього ростового фактора у патогенезі ДЗСТ. Концентрація ТФР-1 $\beta$  корелює із вираженістю фіброзних змін у організмі. Стабільно висока концентрація ТФР-1 $\beta$  у сироватці крові є прогностично несприятливою ознакою, предиктором прогресування ХСН при ДЗСТ.

Підвищений вміст АКА у хворих на СЧВ та ССД корелює з активністю та агресивністю перебігу захворювання, а також свідчить про прогресування ХСН, що можна використовувати як маркер тяжкості кардіальної патології при ДЗСТ.

## ВИСНОВКИ

У сироватці крові хворих на ССД та СЧВ відзначають підвищення рівня ФНП- $\alpha$ , ТФР-1 $\beta$  та АКА, що свідчить про їх патогенетичну роль у виникненні та розвитку недуги.

Рівні ФНП- $\alpha$ , ТФР-1 $\beta$  та АКА залежать від активності патологічного процесу, його перебігу, тривалості, стадії захворювання. Тяжкість ХСН корелює із рівнем досліджуваних показників.

Беручи до уваги виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем ФНП- $\alpha$  та ступенем активності запального синдрому, визначення вмісту цього цитокіну в сироватці крові можна використовувати як маркер запалення при ССД та СЧВ.

Зважаючи на склерогенні властивості ТФР-1 $\beta$ , визначення його рівня можна використовувати як маркер вираженості системного склерозу та фіброзного переродження міокарда. Стабільно висока концентрація ТФР-1 $\beta$  у сироватці крові є прогностично несприятливою ознакою, предиктором прогресування ХСН при ДЗСТ.

Підвищений вміст АКА у хворих на СЧВ та ССД корелює з активністю й агресивністю перебігу захворювання, а також свідчить про прогресування ХСН, що можна використовувати як маркер кардіальної патології при ДЗСТ.

## ЛІТЕРАТУРА

**Бородин А.Г., Баранов А.А., Ключкина Н.Г., Абайтова Н.Г., Насонов Е.Л.** (2002) Клинико-патогенетическое значение фактора некроза опухоли-альфа при системной красной волчанке. *Терапевт. архив*, 5: 32–35.

**Дядык А.И., Багриш А.Э.** (2003) Системная красная волчанка. Регион, Донецк, 463 с.

**Нейко Е.М., Яцишин Р.И.** (2002) Интерлейкин-1 та інтерлейкин-2 у патогенезі системної склеродермії, 1: 56–61.

**Шевчук С.В.** (2005) Порівняльна характеристика систем оцінки активності запального процесу у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок з рівнем цитокінів у крові, 2(20): 23–25.

**Яцишин Р.И.** (2002) Роль факторів росту в патогенезі системної склеродермії, 2(8): 59–62.

**Dean G.S., Tyrreil-Price J., Crawley E., Isenberg D.A.** (2000) Cytokines and systemic lupus erythematosus, 59: 243–251.

**Morrow W.J., Nelson L., Watts R. Isenberg D.A.** (1999) Autoimmune rheumatic disease. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford University Press, Oxford.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Е.М. Нейко, Р.И. Яцишин,  
О.И. Дрогомерецкая**

**Резюме.** Цель исследования — изучение роли фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , трансформирующего фактора роста (ТФР)-1 $\beta$ , антикардиолипидных антител (АКА) в патогенезе системной склеродермии (ССД) и системной красной волчанки (СКВ). Нами обследовано 115 больных ССД, СКВ и 15 практически здоровых человек. Кроме стандартных клинико-биохимических и инструментальных методов исследования, у всех обследованных изучали уровни ФНО- $\alpha$ , ТФР-1 $\beta$ , АКА в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов ELISA-TNF- $\alpha$  (DIACLONE, Франция), DRG ТФР-1 $\beta$  ELISA (Германия), Anti-Cardiolipin Screen (Orgentec, Германия) соответственно. Полученные данные свидетельствуют, что при СКВ и ССД повышаются уровни ФНО- $\alpha$ , ТФР-1 $\beta$ , АКА. Установлено, что эти показатели зависят от степени активности, течения патологического процесса, стадии, продолжительности заболевания, а также от тяжести хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, системная красная волчанка, хроническая сердечная недостаточность, иммуноферментный анализ, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , трансформирующий фактор роста-1 $\beta$ , антикардиолипидные антитела.

## IMMUNE ASPECTS OF PATHOGENESIS OF SYSTEM SCLERODERMA AND SYSTEM LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THEIR INFLUENCE ON DEVELOPMENT OF HEART FAILURE

**Ye.M. Neyko, R.I. Yatsyshyn,  
O.I. Drogomyrecka**

**Summary.** The purpose of research — studying of a role of the Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), the Transforming Growth Factor-1 $\beta$  (TGF- $\beta$ ), anticardiolipin antibodies (ACA) in pathogenesis of System Scleroderma (SSc) and System Lupus Erythematosus (SLE). We survey 115 patients with

SSc and SLE and practically healthy 15 person. The levels of TNF- $\alpha$ , TGF-1  $\beta$ , ACA at patients blood were studied with by ELISA method with use of sets of reagents ELISA-TNF- $\alpha$ ; (DIACLONE, France), DRG TFP-1 $\beta$ ; ELISA (Germany), Anti-Cardiolipin Screen (Orgentec, Germany). Obtained data testify, that at SLE and SSc are accompanied by increasing of TNF- $\alpha$ , TGF-1  $\beta$  and ACA levels. It is established, that these

parameters depend on a degree of activity, current of pathological process, a stage, disease duration, and also on severity of Chronic Heart Failure.

**Key words:** System Scleroderma, System Lupus Erythematosus, Chronic Heart Failure, ELISA, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , the Transforming Growth Factor-1 $\beta$ , anticardiolipin antibodies.

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

**Размеры костных эрозий при ревматоидном артрите по данным КТ и МРТ: достоверность, корреляции с индексами эрозии по результатам КТ, МРТ, рентгенографии**

Dohn U.M., Ejbjerg B.J., Hasselquist M., Narvestad E., Court-Payen M., Szkudlarek M., Moller J., Thomsen H.S., Ostergraard M. (2007) *Rheumatoid arthritis bone erosion volumes on CT and MRI: reliability and correlations with erosion scores on CT, MRI and radiography. Ann. Rheum. Dis.*, 66: 1388–1392.

Цель исследования — изучить взаимоотношения между размером эрозий по данным КТ и МРТ в пястнофаланговых суставах (ПФС) при ревматоидном артрите (РА), а также сравнить значения индексов эрозий по результатам КТ, МРТ и рентгенографии.

17 пациентов с РА и 4 группы здорового контроля прошли унилатеральную КТ, МРТ и рентгенографию второго–пятого ПФС одной кисти. Размеры эрозий (с использованием OSIRIS) и показатели индексов определяли по полученным результатам КТ, МРТ и рентгенографии.

После проведения КТ, МРТ и рентгенографии выявлено 77, 62 и 12 эрозий соответственно. По данным КТ средний размер эрозий составил 26 мм<sup>3</sup> (средний 10; пределы 0 по 248) и 30 мм<sup>3</sup> (18; от 1 до 163) на МРТ. Общий размер эрозий (пациент/контроль) составил 97 мм<sup>3</sup> (29; 0 до 485) по данным КТ и 90 мм<sup>3</sup> (46; 0 до 389) по данным МРТ. Для размеров коэффициенты корреляции Спирмана были 0,96 до 0,99 (КТ vs КТ) и 0,95 до 0,98 (МРТ vs МРТ) и 0,64 до 0,89 (КТ vs МРТ), все  $p < 0,01$ . Размер эрозий на МРТ коррелировал с индексом эрозий Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials/Rheumatoid arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (OMERACT RAMRIS) (0,91 до 0,99;  $p < 0,01$ ) и индексом Шарпа, модифицированным ван дер Хейджем (Sharp van der Heijde erosion score) (0,49 до 0,63;  $p < 0,01$ ).

В результате исследования отмечена очень тесная взаимосвязь по выявлению эрозий в ходе КТ- и МРТ-обследований, требующая проведения дальнейших более продолжительных исследований. Тесная корреляция между размерами эрозий по данным КТ и МРТ подтверждается данными индекса эрозий OMERACT RAMRIS как надежным показателем деструкции суставов при РА.

**Сердечная недостаточность среди молодых пациентов с ревматоидным артритом и болезнью Крона, получающих антагонисты TNF- $\alpha$**

Curtis J.R., Cramer J.M., Martin C., Saag K.G., Patkar N., Shatin D., Burgess M., Xie A., Braun M.M. (2007)

*Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF- $\alpha$  antagonists. Rheumatology* 46(11): 1688–1693.

Дебют сердечной недостаточности (СН), связанной с приемом антагонисты TNF- $\alpha$ , таких как этарнесепт и инфликсимаб, описан на основании сообщений о побочных явлениях. Клинические исследования по изучению СН данных агентов прекращены раньше срока ввиду безрезультативности или ухудшения симптомов существующей СН. Потенциальная связь между этарнесептом и инфликсимабом и дебютом СН на популяционном уровне практически не изучалась.

По административному требованию крупной организации здравоохранения в США выявлены пациенты с ревматоидным артритом (РА) и болезнью Крона (БК), получавшие инфликсимаб и этарнесепт (группа принимающих) и сравнительная когорта пациентов с РА и БК, получавших небиологические иммуносупрессивные средства (группа непринимавших). Обследовали пациентов в возрасте <50 лет с целью минимизации потенциально возможного влияния сопутствующей патологии, обусловленной возрастом. На основании медицинских записей выделены те СН, что впоследствии были разделены на определенно, вероятно СН или отсутствие СН.

Среди 4018 пациентов с РА и БК со средним периодом наблюдения от 18 мес 9 из 33 случаев с подозрением на СН (выявлены с использованием заявленных данных) расценены как определенно (n=5) или вероятно (n=4) СН. Связанный риск СН среди пациентов с РА и БК, получающих антагонисты TNF- $\alpha$ , составил 4,3 и 1,2 соответственно (P — недостоверно для обоих случаев). Абсолютная разница в суммарной степени СН среди получающих инфликсимаб и этарнесепт по сравнению с группой не получающих пациентов составил 3,4 и 0,3 случая на 1000 человек для РА и БК (P — недостоверно для обоих случаев) соответственно, нанося ущерб 294 пациентам с РА и 3333 с БК.

Отмечено незначительное количество случаев СН (n=9 или 0,2%) в большой популяции относительно молодых пациентов с РА и БК. Хотя существует повышенный, связанный риск случаев СН не был достоверно доказан среди пациентов, получающих терапию антагонистами TNF- $\alpha$  по сравнению с пациентами, не получающими данную терапию. Для более точного результата необходимо изучение больших когорт пациентов.