

I. П. КУВІКОВА, С. В. ШЕВЧУК

РІВЕНЬ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ХВОРИХ З АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ: ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ, ДИСФУНКЦІЄЮ ЕНДОТЕЛІУ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Відділ терапії та клінічної ревматології НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова <shev_sv2@mail.ru>

У статті проаналізовано концентрацію ендотеліну-1 у хворих з різними варіантами антифосфоліпідного синдрому (АФС) та оцінено його зв'язок з перебігом захворювання, дисліпідемією, рівнем антифосфоліпідних антитіл та атеросклеротичним ураженням судин. Встановлено, що надмірна концентрація ендотеліну-1 є циркулюючим маркером раннього атеросклерозу, оскільки тісно асоціюється з субклінічними проявами атеросклеротичного ураження судин, ліпідним спектром. Концентрація ендотеліну-1 значно підвищується при активному запальному процесі та у хворих з високим рівнем антифосфоліпідних антитіл і практично не залежить від віку, статі, тютюнокуріння, ожиріння і гіподинамії.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, ендотелін-1, ураження судин.

Вступ. Відомо, що ендотелін-1 є одним з основних факторів розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркта міокарда (ІМ) в гострому періоді, порушень ритму серця та провідності, атеросклерозу церебральних та периферичних судин, легеневої гіпертензії, цукрового діабету [3, 4, 11, 18]. У хворих на ІМ в гострому періоді рівень ендотеліну-1 є предиктором прогнозування захворювання [14]. Суттєве його підвищення виявлено в осіб з множинним ураженням судин [1], у хворих з вираженою гіпертрофією міокарда та порушенням його скоротливої здатності [5].

У хворих з ревматичними захворюваннями також спостерігається підвищення вмісту ендотеліну-1 в сироватці крові [2, 12, 20]. У раніше проведеному експериментальному дослідженні на мишах виду NZBWF1 показано роль ниркового ендотеліну-1 у прогресуванні системного червоного вовчака (СЧВ) та уражень судин [15], а в осіб із системною склеродермією – фіброзу, легеневої гіпертензії та синдрому Рейно [16]. Дослідження концентрації ендотеліну-1 в сироватці крові хворих з антифосфоліпідним синдромом (АФС) не проводили. Не з'ясовано питання, чи може рівень ендотеліну-1 відображати дисфункцію ендотелію у хворих з АФС і бути раннім маркером атеросклерозу. Не досліджено зв'язок ендотеліну-1 з іншими метаболічними факторами серцево-судинного ризику, а також динаміку його активності в умовах запального процесу.

Мета дослідження – вивчити концентрацію ендотеліну-1 у хворих з різними варіантами АФС та оцінити його зв'язок з перебігом захворювання, дисліпідемією, рівнем антифосфоліпідних антитіл та атеросклеротичним ураженням судин.

Матеріали і методи. Під нашим спостереженням знаходилося 82 хворих, серед яких 34 (41,6 %) – з первинним антифосфоліпідним синдромом (ПАФС) та 48 (58,4 %) – з вторинним антифосфоліпідним синдромом (ВАФС). Контрольну групу становили 37 практично здорових. Групи хворих були порівнянні за віком та статтю.

Діагноз АФС встановлювали на основі міжнародних класифікаційних критеріїв 2006 р. [13]. СЧВ верифікували на основі критеріїв ACR (1997) і формулювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України (2002). Обстеження включало визначення інтегрального індексу активності СЧВ – SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), індексу ушкодження (ІУ), тривалості захворювання [7, 17]. Лабораторна оцінка антитіл до фосфоліпідів (аФЛ) включала визначення антитіл до кардіоліпіну (аКЛ) ізотипу IgG та сумарних антитіл до β_2 -глікопротеїну 1 (а β_2 -ГП 1). Вміст антикардіоліпінових антитіл ізотипу IgG визначали імуноферментним методом з використанням

комерційного набору фірми «Trinity Biotech Captia» (США, Ірландія). Вміст антитіл до β_2 -глікопротеїну 1 класів IgG, IgA, IgM визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «ORGenTec GmbH» (Німеччина).

Вміст ендотеліну-1 вивчали за набором «Endothelin-1» (Cormay, Велика Британія), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) за набором «IL-6 ELISA» (Diacclone, Франція). Показники загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові досліджували за стандартно прийнятою методикою. Значення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \cdot \text{ТГ})$.

Для вивчення функції ендотелію ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВДПА) використовували ехолокацію високого розрешення та доплерографію плечової артерії, яку виконували за D. Selermajer та співавт. [9]. Товщину комплексу інтима-медіа (КІМ) визначали під час сканування загальної сонної артерії (ЗСА) у В-режимі ехолокації на відстані 2 см від біфуркації в діастолічну фазу при максимальному збільшенні. Ступінь атеросклеротичного ураження судин та наявність атеросклеротичної бляшки (АБ) оцінювали за I. Wendelhag та співавт. [19]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за стандартними статистичними програмами «Microsoft Excel» для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність різниці за *t*-критерієм Стьюдента, проводили парний кореляційний аналіз. Результати наведено як $M \pm m$.

Результати та їх обговорення. Аналіз вмісту ендотеліну-1 в сироватці крові показав суттєву різницю його рівня у практично здорових та хворих із АФС. Результати перцентильного аналізу свідчили (табл. 1), що у 95 % осіб контрольної групи рівень ендотеліну-1 був у діапазоні 1,4–10,3 пг/мл ($P_5 - P_{95}$), тоді як у хворих з АФС – 3,45–16,2 пг/мл. У останніх реєстрували вище значення медіани, ніж в контрольній групі (4,75 пг/мл проти 2,52 пг/мл). Для оцінки сироваткового рівня ендотеліну-1 взято показники, що наближаються до P_{75} та P_{95} групи контролю. Оптимальним ми вважали рівень ендотеліну-1 нижче 5 нг/мл ($< P_{75}$), гранично високим – 5–10 пг/мл ($P_{75} - P_{95}$), високим – вище 10 пг/мл ($> P_{95}$).

Таблиця 1. Перцентильний аналіз рівня ендотеліну-1 в сироватці крові в практично здорових та хворих з первинним та вторинним антифосфоліпідним синдромом

Група	Медіана	σ	Ендотелін-1, пг/мл					
			P_5	P_{10}	P_{25}	P_{75}	P_{90}	P_{95}
Контрольна ($n = 37$)	3,25	2,52	1,4	1,52	2,25	4,18	6,8	10,3
Хворі з АФС ($n = 82$)	7,57	4,75	3,45	3,79	4,52	13,1	15,2	16,2

Таблиця 2. Вміст ендотеліну-1 в сироватці крові та його ранжування у практично здорових та хворих з первинним та вторинним антифосфоліпідним синдромом

Група	Ендотелін-1, пг/мл	Рівень ендотеліну-1, n (%)		
		оптимальний	гранично високий	високий
		$M \pm m$	< 5 пг/мл	5–10 пг/мл
Контрольна ($n = 37$) (1)	$3,84 \pm 0,41$	29 (78,4 %)	5 (13,5 %)	3 (8,1 %)
Хворі з АФС ($n = 822$) (2)	$8,94 \pm 0,52$	29 (35,8 %)	17 (21 %)	35 (43,2 %)
P_{1-2} В тому числі	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
Хворі з ВАФС ($n = 48$) (3)	$9,96 \pm 0,71$	13 (27,1 %)	10 (22 %)	24 (51 %)
Хворі з ПАФС ($n = 34$) (4)	$7,51 \pm 0,71$	16 (47 %)	7 (21 %)	11 (32 %)
P_{3-1}	$< 0,001$	$< 0,001$	$> 0,05$	$< 0,001$
P_{4-1}	$< 0,001$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
P_{3-4}	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$

Як видно з табл. 2, в групі контролю вміст ендотеліну-1 в середньому становив $(3,84 \pm 0,41)$ пг/мл і був оптимальним у 78 % осіб. У хворих з АФС вміст ендотеліну-1 достовірно перевищував такий в контролі в 2,3 раза. Встановлено, що серед хворих з АФС частка осіб з оптимальним вмістом ендотеліну-1 була вдвічі меншою, а частка осіб з гранично високим та високим рівнем показника – відповідно в 1,6 та 5,3 раза вищою, ніж в групі контролю.

У хворих з ВАФС вміст ендотеліну-1 достовірно вищий (в 1,3 раза), ніж у хворих з ПАФС. Частка осіб з ВАФС з оптимальним рівнем ендотеліну-1 була в 1,7 раза меншою, а з високим рівнем, навпаки, в 1,6 раза вищою, ніж при ПАФС.

Проведено аналіз статевих та вікових особливостей рівня ендотеліну-1, а також оцінено його зв'язок з тривалістю захворювання, артеріальною гіпертензією (АГ), курінням та ожирінням. Під час дослідження не виявлено статевих і вікових відмінностей в рівні ендотеліну-1. Водночас серед хворих з ПАФС та ВАФС сироваткова концентрація ендотеліну-1 із збільшенням тривалості захворювання підвищувалась. Так, рівень цього пептиду у хворих з ПАФС та ВАФС з тривалістю захворювання більше 10 років був в 1,45–2 раза вищим, ніж у хворих з меншою тривалістю. Аналіз показав, що рівень ендотеліну-1 серед хворих з ПАФС та ВАФС в осіб, які курили, з ожирінням та АГ мав лише тенденцію до збільшення порівняно з таким в осіб без вказаних факторів ризику.

Таблиця 3. Взаємозв'язок концентрації ендотеліну-1 з традиційними факторами ризику у хворих з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показник	Ендотелін-1, пг/мл	
	ПАФС	ВАФС
Жінки	$7,29 \pm 0,91$	$9,85 \pm 0,75$
Чоловіки	$7,98 \pm 1,11$	$10,75 \pm 2,41$
Вік, роки		
до 30	$5,03 \pm 0,76$	$8,37 \pm 2,06$
30–45	$7,82 \pm 0,84^*$	$10,57 \pm 0,91$
> 45	$7,25 \pm 1,88$	$9,68 \pm 1,32$
Тривалість захворювання, роки		
до 5	$4,31 \pm 0,96$	$9,09 \pm 0,95$
5–10	$6,67 \pm 1,11$	$9,45 \pm 1,04$
> 10	$8,36 \pm 1,69^*$	$13,20 \pm 1,69^*$
Без АГ	$7,06 \pm 1,04$	$9,02 \pm 1,11$
З АГ	$7,91 \pm 0,98$	$10,58 \pm 0,93$
Не курять	$7,43 \pm 0,78$	$9,89 \pm 0,87$
Курять	$7,80 \pm 1,75$	$10,38 \pm 2,07$
ІМТ > 30 кг/м ²	$7,45 \pm 0,80$	$9,54 \pm 0,83$
ІМТ < 30 кг/м ²	$7,80 \pm 1,63$	$10,99 \pm 1,32$

*Достовірність різниці між групами.

Проведено порівняльний аналіз рівня ендотеліну в досліджуваних групах залежно від показників ліпідного обміну (табл. 4). Встановлено тісні асоціативні взаємозв'язки рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та ХС ЛПВЩ з концентрацією ендотеліну-1. Зокрема, сироватковий рівень ендотеліну у хворих з ВАФС з низьким рівнем ХС ЛПВЩ та високим ХС ЛПНЩ був достовірно на 47 та 45 % відповідно вищим, ніж у хворих з нормальним рівнем досліджуваних ліпідів. Разом з тим із збільшенням рівня ЗХС та ТГ концентрація ендотеліну-1 мала лише тенденцію до підвищення.

Практично схожий зв'язок між рівнем ендотеліну та показниками ліпідного обміну реєстрували у хворих з ПАФС. Так, рівень ендотеліну-1 у хворих з низьким вмістом ХС ЛПВЩ був на 54 % вищий, ніж в осіб з нормальним рівнем ХС ЛПВЩ. Схожу за спрямованістю картину в рівні досліджуваного білка спостері-

Таблиця 4. Зв'язок рівнів ендотеліну-1 з ліпідним спектром крові у хворих з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показник, ммоль/л	Ендотелін-1, пг/мл	
	абс. од.	r
<i>Хворі з ВАФС</i>		
ЗХС		
оптимальний < 5 ммоль/л	7,66 ± 1,95	
гранично підвищений	10,42 ± 1,24	0,22
високий	10,22 ± 1,08	
ХС ЛПВЩ		
нормальний	8,02 ± 1,11	
субнормальний	9,66 ± 1,24	-0,33 [#]
низький	11,82 ± 1,11*	
ХС ЛПНЩ		
нормальний	7,98 ± 1,12	
гранично підвищений	9,38 ± 1,58	0,36 [#]
високий	11,34 ± 1,16*	
ТГ		
нормальний	9,27 ± 1,43	
гранично підвищений	8,54 ± 2,05	0,18
високий	10,4 ± 1,0	
<i>Хворі з ПАФС</i>		
ЗХС		
оптимальний	7,47 ± 1,81	
гранично підвищений	6,74 ± 0,81	0,21
високий	9,37 ± 1,34	
ХС ЛПВЩ		
нормальний	6,15 ± 0,75	
субнормальний	6,80 ± 1,58	-0,34 [#]
низький	9,51 ± 1,17*	
ХС ЛПНЩ		
нормальний	7,52 ± 1,25	
гранично підвищений	6,14 ± 0,96	0,17
високий	8,86 ± 1,31	
ТГ		
нормальний	6,96 ± 0,63	
гранично підвищений	7,51 ± 1,98	0,27
високий	8,67 ± 1,34	

[#]Достовірна різниця коефіцієнта кореляції. *Достовірна різниця між групами.

Вміст досліджуваного пептиду також асоціювався з рівнем антитіл до β_2 -ГП 1 класів IgG, IgA, IgM. Так, рівень ендотеліну-1 в групі з позитивними результатами тестування на антитіла до β_2 -ГП 1 був вищим на 18,6 %, а в групі із сильно позитивними результатами – на 46 % порівняно з особами з негативними результатами тестування. Додаткові підтвердження зв'язку між рівнем ендотеліну-1 та концентрацією антифосфоліпідних антитіл отримано за кореляційним аналізом.

Тісний зв'язок між концентрацією ендотеліну-1 з антифосфоліпідними антитілами підтверджено і у хворих з ПАФС. Зокрема, нижчий рівень ендотеліну-1 спостерігали при низькому рівні антитіл до β_2 -ГП 1 та антикардіоліпінових антитіл класу IgG, а високий – в осіб із сильно позитивними результатами тестування.

гали і щодо інших показників ліпідного обміну. Проведення кореляційного аналізу також підтвердило встановлені зв'язки. У хворих з ВАФС відмічено достовірний кореляційний зв'язок між рівнем ендотеліну-1 в сироватці крові та ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ ($r = -0,33$ і $0,36$ відповідно), а у хворих з ПАФС – з ХС ЛПВЩ ($r = -0,34$).

Підвищення активності запального процесу у хворих з АФС достовірно асоціювалось із збільшенням вмісту в сироватці крові маркерів ендотеліального пошкодження (табл. 5). Зокрема, у хворих з високим рівнем ІЛ-6 (більше 9 пг/мл) вміст ендотеліну-1 був достовірно на 61,8 % вищим, ніж у хворих з оптимальним рівнем ІЛ-6 (менше 7,5 пг/мл). Серед хворих з оптимальним рівнем ІЛ-6 виявлено близько 33 % з аберантним рівнем ендотеліну-1, тоді як серед хворих з високим рівнем – частка більше 50 %. Кореляційний аналіз свідчить, що між маркерами ендотеліального пошкодження та показниками активності запального процесу достовірний прямий зв'язок реєстрували у хворих з ВАФС, тоді як у хворих з ПАФС ці асоціації менш суттєві.

Встановлено, що рівень ендотеліну-1 в сироватці крові хворих з ПАФС та ВАФС мав певну залежність і від рівня антифосфоліпідних антитіл (табл. 6). Зокрема, у хворих з ВАФС із сильно позитивними результатами тестування на антитіла до кардіоліпіну класу IgG реєстрували достовірно вищий рівень ендотеліну-1 (на 47 %), ніж у хворих з негативними результатами тестування.

Таблиця 5. Вміст ендотеліну-1 в сироватці крові хворих з антифосфоліпідним синдромом ($n = 82$) залежно від рівня інтерлейкіну-6

Характеристика групи за рівнем ІЛ-6	Ендотелін-1, пг/мл	
	$M \pm m$	> 10 пг/мл, n (%)
Оптимальний (ІЛ-6 < 7,5 пг/мл) ($n = 12$) (1)	6,24 ± 1,14	3 (33,3 %)
Гранично високий (ІЛ-6 7,5–9 пг/мл) ($n = 15$) (2)	7,19 ± 1,10	4 (26,7 %)
P_{1-2}	> 0,05	> 0,05
Високий (ІЛ-6 > 9 пг/мл) ($n = 55$) (3)	10,1 ± 0,64	28 (51 %)
P_{3-1}	< 0,05	> 0,05
P_{3-2}	< 0,05	> 0,05
Коефіцієнт кореляції	$r = 0,32$ ($P < 0,01$); $r_{\text{ВАФС}} = 0,29$ ($P < 0,05$); $r_{\text{ПАФС}} = 0,26$ ($P > 0,05$)	

Таблиця 6. Взаємозв'язок вмісту ендотеліну-1 з рівнем антитіл до кардіоліпіну класу IgG та антитіл до β_2 -глікопротеїну 1 класів IgG, IgA, IgM у хворих з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показник	Ендотелін-1, пг/мл	
	абс. од.	r
<i>Хворі з ВАФС ($n = 48$)</i>		
Антикардіоліпінові антитіла класу IgG		
негативні	7,91 ± 1,15	
позитивні	10,22 ± 1,29	0,35*
сильно позитивні	11,70 ± 1,12*	
Антитіла проти β_2 -ГП 1		
негативні	7,50 ± 1,57	
позитивні	8,90 ± 1,28	0,29
сильно позитивні	11,00 ± 0,98*	
<i>Хворі з ПАФС ($n = 34$)</i>		
Антикардіоліпінові антитіла класу IgG		
негативні	5,69 ± 0,92	
позитивні	7,17 ± 1,60	0,34 [#]
сильно позитивні	8,63 ± 1,02*	
Антитіла проти β_2 -ГП 1		
негативні	6,52 ± 1,65	
позитивні	7,00 ± 1,27	0,21
сильно позитивні	8,03 ± 0,97	

*Достовірні коефіцієнти кореляції. [#]Достовірна різниця щодо осіб з негативними результатами тесту на антифосфоліпідні антитіла.

Збільшення рівня ендотеліну-1 у хворих з АФС асоціюється з формуванням несприятливих змін в серці і судинах (табл. 7). Зокрема, у хворих з ВАФС та ПАФС з високим рівнем ендотеліну-1 (> 10 пг/мл) реєстрували достовірно вищу товщину КІМ ЗСА (на 11,3 та 15,7 % відповідно) та нижчу ЕЗВДПА (на 35,7 і 27,4 % відповідно), ніж у хворих з оптимальним (< 10 пг/мл) його рівнем. У хворих з високим рівнем ендотеліну-1 частіше виявляли ЕЗВДПА та потовщення КІМ ЗСА. АБ та їх площа також мали тенденцію до підвищення пропорційно збільшенню рівня ендотеліну-1. Виявлено, що підвищення вмісту ендотеліну-1 в сироватці крові хворих з АФС асоціюється з формуванням деяких клінічно несприятливих структурно-функціональних змін в серці та судинах (ІМ, ішемічний інсульт, стенокардія, транзиторні ішемічні атаки – ТІА), частота яких у хворих з високим рівнем ендотеліну була в 1,6–2,4 раза.

Аналіз зв'язку ендотеліну-1 з тромботичними ускладненнями показав, що у хворих з високим (> 10 пг/мл) його рівнем частіше виявляли артеріальний та венозний тромбоз судин, ніж у хворих з рівнем < 10 пг/мл.

Таблиця 7. Взаємозв'язок рівня ендотеліну-1 з ендотелійзалежною вазодилатацією плечової артерії, товщиною комплексу інтима/медіа, наявністю атеросклеротичної бляшки та тромботичними ускладненнями у хворих з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показник	Ендотелін-1, пг/мл			
	хворі з ВАФС		хворі з ПАФС	
	< 10 пг/мл (n = 22)	> 10 пг/мл (n = 22)	< 10 пг/мл (n = 21)	> 10 пг/мл (n = 11)
КІМ ЗСА, мм	0,88 ± 0,04	0,98 ± 0,03*	0,76 ± 0,03	0,88 ± 0,03*
Кількість осіб з КІМ ЗСА > 0,9 мм, абс. од. (%)	9 (40,9 %)	14 (63,6 %)	2 (9,5 %)	7 (63,6 %)*
ЕЗВДПА, %	6,87 ± 0,56	5,06 ± 0,70*	8,82 ± 0,44	6,92 ± 0,99
Кількість осіб з ЕЗВДПА ≤ 8 %, абс. од. (%)	8 (36,4 %)	15 (68,2 %)	4 (19 %)	8 (72,7 %)*
Наявність АБ	8 (36,4 %)	11 (50 %)	4 (19 %)	3 (27,3 %)
Площа АБ, мм	8,78 ± 1,34	8,63 ± 1,08	6,85 ± 1,88	7,9 ± 1,7
ТІА + ішемічний інсульт	7 (31,8 %)	11 (50 %)	9 (42,8 %)	8 (72,7 %)*
ІМ + стенокардія	5 (22,7 %)	10 (45,5 %)	4 (19 %)	5 (45,4 %)
<i>Зв'язок з тромботичними ускладненнями</i>				
Частка осіб з артеріальним тромбозом	6 (27,3 %)	9 (40,9 %)	6 (28,6 %)	4 (36,4 %)
Частка осіб з венозним тромбозом	8 (36,4 %)	12 (54,5 %)	11 (52,4 %)	5 (45,4 %)

*Достовірність різниці щодо осіб з нормальним рівнем ендотеліну-1.

Таким чином, проведене дослідження показало, що у хворих з АФС вміст ендотеліну-1 в 2,3 раза перевищував такий в контрольній групі. Встановлено, що серед хворих з АФС частка осіб з оптимальним вмістом ендотеліну-1 була вдвічі меншою, а частка осіб з гранично високим та високим рівнем відповідно в 1,6 та 5,3 раза вищою, ніж в групі контролю. Встановлено різницю в рівні досліджуваного білка залежно від типу АФС. В осіб з ВАФС вміст ендотеліну-1 достовірно вищий (в 1,3 раза), ніж у хворих з ПАФС. Серед хворих з ВАФС частка осіб з оптимальним рівнем ендотеліну-1 була в 1,7 раза нижчою, а частка осіб з високим його рівнем – в 1,6 раза вищою, ніж серед хворих з ПАФС.

Підвищення концентрації досліджуваного білка асоціювалось із збільшенням тривалості захворювання і мало слабкий зв'язок з віком, статтю, АГ, курінням та ожирінням. Водночас сироваткова концентрація ендотеліну-1 мала тісний взаємозв'язок з проатерогенними змінами в ліпідному спектрі крові. Отримані нами дані узгоджуються з експериментальними та клінічними дослідженнями, в яких показано здатність ЛПНЩ збільшувати секрецію ендотеліну-1, а ЛПВЩ інгібувати цей процес [6].

Вміст ендотеліну-1 мав досить сильний зв'язок з рівнем ІЛ-6 в сироватці крові. Зокрема, у хворих з ВАФС з високою (> 9 пг/мл) концентрацією ІЛ-6 рівень ендотеліну-1 був на 61,8 % вищим, ніж у хворих з оптимальною (< 7,5 пг/мл) його концентрацією. Дані літератури також свідчать, що надлишок прозапальних цитокінів стимулює синтез ендотеліну-1 і є одним з найбільш сильних вазоконстрикторів в організмі [8, 10].

Дослідженням встановлено, що збільшення рівня ендотеліну-1 асоціюється з антитільним навантаженням. Зокрема, у хворих із сильно позитивними результатами тесту на антитіла до кардіоліпіну та β_2 -ГП 1 реєстрували достовірно нижчу активність досліджуваного ферменту. Кореляційний аналіз свідчить, що активність ендотеліну-1 у хворих з ПАФС та ВАФС мала прямий кореляційний зв'язок з антикардіоліпіновими антитілами класу IgG та антитілами проти β_2 -ГП 1 ($r = 0,35$ і $0,34$).

Наведені дані дають підстави вважати, що збільшення рівня ендотеліну-1 є несприятливим чинником прогресування структурно-функціональних змін в серці і судинах у хворих з АФС. В осіб з високим рівнем ендотеліну-1 реєстрували достовірне збільшення КІМ ЗСА, зниження ЕЗВДПА порівняно з хворими з оптимальним рівнем. Серед останніх рідше виявляли осіб з клінічними проявами ураження серця та судин (ІМ, ішемічний інсульт, ТІА).

Таким чином, отримані дані показали, що надмірна концентрація ендотеліну-1 є циркулюючим маркером раннього атеросклерозу, оскільки тісно асоціюється із субклінічними проявами атеросклеротичного ураження судин (зниження ЕЗВДПА, потовщення КІМ ЗСА), ліпідним спектром, значно підвищується при активному запальному процесі (високий рівень ІЛ-6) та у хворих з високим рівнем антифосфоліпідних антитіл і практично не залежить від віку, статі, тютюнокуріння, ожиріння та гіподинамії. На нашу думку, дослідження концентрації ендотеліну-1 повинно бути обов'язковим при лабораторному дослідженні таких хворих.

Висновки. 1. Підвищення рівня ендотеліну-1 виявлено у 51 % хворих з ВАФС, у 32 % хворих з ПАФС і у 8,1 % осіб контрольної групи. Причинами високого рівня ендотеліну-1 у хворих з АФС є гіперпродукування антитіл до кардіоліпіну та β_2 -ГП 1, висока активність захворювання (рівень ІЛ-6) і порушення ліпідного обміну. Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові не залежить від віку, статі, АГ, куріння та ожиріння. 2. Рівень ендотеліну-1 у хворих з АФС є детермінантом ураження серцево-судинної системи, оскільки серед осіб з високим рівнем цього білка потовщення КІМ ЗСА, зниження ЕЗВДПА та АБ виявляли в 1,6–6,6 раза частіше, ніж у хворих з нормальним його рівнем.

Список література

1. *Голікова І. П.* Функціональний стан ендотелію, маркери системного запалення та їх значення в об'єктивізації клінічного перебігу ішемічної хвороби серця: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2006. – 20 с.
2. *Кауд Дия.* Уровень активности эндотелина-1 в плазме крови у больных псориазом на фоне метаболического синдрома // *Дерматология та венерология.* – 2013. – Т. 2, № 60. – С. 27–33.
3. *Лутай М. І., Слободський В. А., Гавриленко Т. І.* та ін. Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові корелює з вираженістю клінічних проявів стабільної стенокардії напруження // *Укр. мед. часопис.* – 2004. – Т. 42, № 4. – С. 105–108.
4. *Пивовар С. Н.* Динамика уровня эндотелина-1 и параметров функционального состояния сердца у больных с осложненным течением инфаркта миокарда // *Укр. мед. часопис.* – 2000. – Т. 18, № 4. – С. 140–143.
5. *Barsukov A. E., Makhnov N. A.* The endothelium dysfunction: principles of diagnosis and clinical significance in obliterating atherosclerosis of the peripheral arteries // *Vestn. Khir. Im Grek.* – 2005. – Vol. 164. – P. 102–104.
6. *Berliner J. A., Haberland M. E.* The role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2003. – Vol. 4. – P. 373–381.
7. *Bombardier C., Gladman D., Urowitz M.* et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE // *Arthritis Rheum.* – 1992. – Vol. 35, N 6. – P. 630–640.
8. *Browatzki M., Schmidt J., Kübler W.* et al. Endothelin-1 induces interleukin-6 release via activation of the transcription factor NF-kappaB in human vascular smooth muscle cells // *Basic Res. Cardiol.* – 2000. – Vol. 95, N 2. – P. 98–105.
9. *Celermajer D., Sorensen K., Gooch V.* et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
10. *Didier N., Romero I. A., Crémignon C.* et al. Secretion of interleukin-1beta by astrocytes mediates endothelin-1 and tumour necrosis factor-alpha effects on human brain microvascular endothelial cell permeability // *Neurochem.* – 2003. – Vol. 86, N 1. – P. 246–254.
11. *Fernandez A. B., Soufer R., Collins D.* et al. Tendency to angry rumination predicts stress-provoked endothelin-1 increase in patients with coronary artery disease // *Psychosom Med.* – 2010. – Vol. 72. – P. 348–353.

12. Manacu C. A., Johanne Martel-Pelletier, Marjolaine Roy-Beaudry et al. Endothelin-1 in osteoarthritic chondrocytes triggers nitric oxide production and upregulates collagenase production // *Arthritis Res Ther.* – 2005. – N 7. – P. 324–332.
13. Myakis S., Lockshin M. D., Atsumi A. et al. International consensus statement on an updated of the classification criteria for the definite antiphospholipid syndrome // *J. Thromb Haemost.* – 2006. – N 4. – P. 295–306.
14. Nystrom T., Nygren A., Sjöholm A. Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein levels in type II diabetic patients after acute myocardial infarction // *Clin. Science.* – 2005. – Vol. 12. – P. 121–128.
15. Ryan M. J. The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2009. – Vol. 296, N 4. – P. 1258–1267.
16. Sticherling M. The role of endothelin in connective tissue diseases // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45 (Suppl 3). – P. 78–81.
17. Stoll T., Stucki G., Malik J. et al. Association of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index with measures of disease activity and health status in patient with systemic lupus erythematosus // *J Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24, N 2. – P. 309–313.
18. Van den Heuvel M., Sorop O., Koopmans S. J. et al. Coronary microvascular dysfunction in a porcine model of early atherosclerosis and diabetes // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2012. – Vol. 302, N 1. – P. 85–94.
19. Wendelhag I., Wiklund O., Wikstrand J. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence // *Arterioscler. Thromb.* – 1993. – Vol. 13. – P. 1404–1411.
20. Yoshio T., Masuyama J., Mimori A. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus // *Ann. Rheum. Dis.* – 1995. – Vol. 54, N 5. – P. 361–365.

УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ
СИНДРОМОМ: СВЯЗЬ С ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДИСФУНКЦИЕЙ
ЭНДОТЕЛИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

И. П. Кувикова, С. В. Шевчук (Винница)

В статье проанализирована концентрация эндотелина-1 у больных с разными вариантами АФС и оценена его связь с течением заболевания, дислипидемией, уровнем антифосфолипидных антител и атеросклеротическим поражением сосудов. Установлено, что избыточная концентрация эндотелина-1 является циркулирующим маркером раннего атеросклероза, поскольку тесно ассоциируется с субклиническими проявлениями атеросклеротического поражения сосудов, липидным спектром. Концентрация эндотелина-1 значительно повышается при активном воспалительном процессе и у больных с высоким уровнем антифосфолипидных антител и практически не зависит от возраста, пола, курения, ожирения и гиподинамии.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, эндотелин-1, поражение сосудов.

PATIENTS WITH HAVE A LEVEL OF ENDOTHELIN-1 AN ANTIFOSFOLIPID
SYNDROME: CONNECTION IS WITH MOTION OF DISEASE, DISFUNCTION OF
ENDOTHELIA AND ATHEROSCLEROSIS

I. Kuvikova, S. Shevchuk (Vinnitsa, Ukraine)

Department of Therapy and Rheumatology Scientific and Research Institute of Invalid
Rehabilitation Vinnitsya National Medical University of M. I. Pyrogov

In the article the concentration of endothelin-1 in patients with different variants of APS was analyzed and its relationship with disease course, dyslipidemia, levels of antiphospholipid antibodies and atherosclerotic vascular lesions was assessed. It was established that high levels of endothelin-1 is a circulating marker of early atherosclerosis, since it was closely associated with subclinical manifestations of atherosclerotic vascular lesions, lipid profile. The concentration of endothelin-1 significantly increased with active inflammation and with high levels of antiphospholipid antibodies and does not depend on age, sex, smoking, obesity and physical inactivity.

Key words: antiphospholipid syndrome, endothelin-1, vascular lesions.