

ЗВ'ЯЗОК РІВНІВ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ТА КЛІТИННИХ МОЛЕКУЛ АДГЕЗІЇ З ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

С.В. Шевчук

Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова

Український державний НДІ реабілітації
інвалідів МОЗ України, Вінниця

Резюме. В роботі досліджено взаємозв'язок рівнів прозапальних цитокінів, клітинних молекул адгезії, активності фактора Віллебранда з порушенням функції ендотелію у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ). Обстежено 457 хворих на СЧВ та 27 осіб контрольної групи. Встановлено, що порушення ендотелійзалежної вазодилатації у хворих на СЧВ асоціюється з достовірним підвищенням в сироватці крові рівня прозапальних цитокінів, клітинних молекул адгезії, активності фактора Віллебранда та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і не залежить від рівня С-реактивного протеїну (СРП). Найтісніший зв'язок товщини комплексу «інтима-медіа» встановлено з sVCAM-1 ($r=0,61$), L-селектином ($r=0,44$) та активністю фактора Віллебранда ($r=0,38$). Частота виявлення атеросклеротичних бляшок на стінках сонної артерії хворих на СЧВ більшою мірою асоціюється із вмістом в сироватці крові клітинних молекул адгезії та активністю фактора Віллебранда і меншою мірою із вмістом прозапальних цитокінів. Не встановлено взаємозв'язку між частотою виявлення атеросклеротичних бляшок та ШОЕ і рівнем СРП.

Ключові слова: функція ендотелію, системний червоний вовчак, інтерлейкіни, молекули адгезії, фактор Віллебранда.

ВСТУП

На сьогодні у світовій літературі активно обговорюється роль запалення як фактора ризику розвитку і прогресування атеросклерозу та його ускладнень (Ridker P.M. et al., 2000). На думку багатьох дослідників патогенез атеросклерозу має декілька етапів, і кожен з них протікає з залученням медіаторів запалення, які призводять до розвитку дисфункції ендотелію, формування атеросклеротичної бляшки, її нестабільності (Robbie L., Libby P., 2001; Hansson G.K. et al., 2002; Libby P. et al., 2002). До медіаторів, що підтримують запальний процес і беруть участь у формуванні атеросклеротичної бляшки, відносять прозапальні цитокіни (в першу чергу інтерлейкін(ІЛ)-1, фактор некрозу пухлини (ФНП)-альфа, гама-інтерферон), хемокіни, молекули адгезії, білки апоптозу, білки гострої фази (Hansson G.K., 2001; Daugherty A., Rateri D.L., 2002). Під їх впливом створюються умови для надлишкового синтезу прозапальних факторів над протизапальними. Результатом цього дисбалансу і є розвиток тих судинних порушень, що є основою атеросклерозу: дисфункція ендотелію, вазоконстрикція, перекисне окислення ліпідів, гіперкоагуляція та ін. Дослідження останніх років показали, що наявність атеросклеротичних бляшок в сонних артеріях, за даними ультразвукової доплерографії у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), асоціювалася з більш високими значеннями С-реактивного протеїну (СРП) (Manzi S. et al., 1999). Підвищення концентрації ФНП-альфа корелює з розвитком атеросклерозу та його ускладнень (Ridker P.M. et al., 2000; Elkind M.S. et al., 2002; Thrift A.G., 2002). За даними А.М. Bennet та співавторів (2005) підвищені рівні ФНП-альфа збільшують ризик розвитку інфаркту міокарда на 70%.

У вітчизняній літературі ми не знайшли комплексних досліджень, присвячених вивченню ролі цитокінемії в розвитку дисфункції ендотелію у хворих із СЧВ. Тому метою нашого дослідження було вивчити вміст прозапальних цитокінів та клітинних молекул адгезії в сироватці крові хворих на СЧВ в залежності від порушень функції ендотелію та показників стану каротидних артерій при ультразвуковому дослідженні (УЗД).

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим наглядом перебувало 457 хворих на СЧВ, серед яких чоловіків — 51 (11,2%), жінок — 406 (88,8%). Вік хворих в середньому становив $38,6 \pm 0,48$ року. Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв АCR (1997) і формулювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України (2002). В контрольну групу

увійшло 27 здорових осіб. Обидві групи були репрезентативними за віком та статтю обстежених.

Активність СЧВ оцінювали за індексом SLEDAI (Bombardier C. et al., 1992).

Вміст розчинної молекули адгезії судинних клітин (sVCAM-1) та L-селектину (sCD62L) визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору компанії «Diaclope» (Франція), фактора Віллебранда — з використанням комерційного набору компанії «Shield diagnostics» (Англія) згідно з інструкцією фірми-виробника.

Кількісний вміст СРП в крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми «Diagnostic Automation Inc.» (США), у всіх пацієнтів визначали швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).

Для вивчення ендотеліальної функції використовували ехолокацію високого розрізнення та доплерографію плечової артерії, яку виконували як описано D.S. Celermajer та співавторами (1992). Ендотеліальну вазодилатацію плечової артерії (ЕЗВДПА) оцінювали за зміною її діаметру, який вимірювали до та після тимчасової оклюзії судини манжеткою тонометру (реактивна гіперемія). Локація плечової артерії асоціювалася з візуалізацією її внутрішнього діаметру та здійснювалася в середній третині плеча. Запис ехограм у В-режимі ехолокації та спектру потоків крові в режимі імпульсного доплерівського сканування виконували на ультразвуковому сканері «Sonoline 6000 C» (Medisison, Південна Корея) на 30-й, 60-й та 90-й секундах після декомпресії манжетки манометра. Критерієм адекватної ендотеліальної відповіді на ішемію вважали дилатацію плечової артерії більше 8% вихідного діаметру судини через 30 с після декомпресії. Всі вимірювання ендотеліальної релаксації виконували з 8 до 10 години ранку.

Товщину комплексу «інтима-медіа» (КІМ) визначали під час сканування загальної сонної артерії (ЗСА) в В-режимі ехолокації на відстані 2 см від біфуркації в діастолічну фазу при максимальному збільшенні. У всіх хворих проводили визначення площі атеросклеротичних бляшок, а також оцінювали ступінь атеросклеротичного ураження судин (Wendelhag I. et al., 1993).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм Microsoft Excel для Windows 2000. Оцінювали середні значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей за критерієм Стьюдента, проводили парний кореляційний аналіз. Результати представлені як $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у хворих на СЧВ відзначали значне порушення функції ендотелію, що характеризувалося збільшенням товщини КІМ ЗСА, зниженням ЕЗВДПА у відповідь на пробу з реактивною гіперемією, підвищенням частоти виявлення атеросклеротичних бляшок та їх площі (табл. 1). У хворих на СЧВ відзначають вірогідне зниження ЕЗВДПА ($6,62 \pm 0,18\%$ проти $9,20 \pm 0,28\%$ в осіб контрольної групи). У хворих на СЧВ товщина КІМ ЗСА дорівнювала $0,82$ мм, а у

практично здорових осіб вона була достовірно нижчою — $0,71$ мм або меншою на $15,5\%$. Аналіз частоти виявлення атеросклеротичних бляшок ЗСА показав, що у хворих на СЧВ їх реєстрували у $33,6\%$ обстежених, тоді ж як в контрольній групі лише в $18,9\%$. У хворих на СЧВ площа атеросклеротичних бляшок була більшою порівняно з контролем на $11,5\%$, а ступінь атеросклеротичного ураження — вищим в $1,9$ раза.

Таблиця 1
Показники функції ендотелію у хворих на СЧВ та осіб контрольної групи

Показник	Контрольна група, n=37	Всі пацієнти, n=239
ЕЗВДПА, % ($M \pm m$)	$9,20 \pm 0,28$	$6,62 \pm 0,18^*$
КІМ ЗСА (мм) ($M \pm m$)	$0,71 \pm 0,01$	$0,82 \pm 0,01^*$
Наявність атеросклеротичних бляшок (n, %)	7 (18,9%)	81 (33,6%)#
Площа атеросклеротичних бляшок, мм ($M \pm m$)	$6,09 \pm 0,99$	$6,79 \pm 0,43$
Ступінь атеросклеротичного ураження, бали ($M \pm m$)	$0,24 \pm 0,09$	$0,46 \pm 0,05^*$

#Достовірність відмінностей за відсотками, вирахована за точним методом Фішера.

*Достовірна відмінність відносно контрольної групи.

Результати аналізу вмісту маркерів запалення свідчать (табл. 2), що у хворих на СЧВ з незначним порушенням ЕЗВДПА у відповідь на пробу з реактивною гіперемією вміст в сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1-бета, ФНП-альфа, ІЛ-6), клітинних молекул адгезії (sVCAM-1, sCD62L) та активності фактора Віллебранда був вірогідно вищим порівняно із здоровими особами.

Рівні ІЛ-6 та ФНП-альфа у хворих на СЧВ з незначним порушенням ЕЗВДПА (більше 9%) перевищували такі в групі контролю в середньому в $1,8$ раза, а ІЛ-1 — в $1,57$ раза. Як свідчать результати досліджень, у хворих на СЧВ відбувалося вірогідне підвищення вмісту маркерів запалення паралельно збільшенню порушень функції ендотелію у відповідь на пробу з реактивною гіперемією. Зокрема, у хворих на СЧВ з ЕЗВДПА, меншою за 5% , вміст в сироватці крові ІЛ-1 підвищився до $25,19 \pm 1,16$, ІЛ-6 — $17,29 \pm 0,96$, а ФНП-альфа до $153,1 \pm 11,9$ нг/л. Приріст у порівнянні з групою хворих з незначним зниженням ЕЗВДПА становив $15,25$ та 30% відповідно. Із збільшенням порушень функції ендотелію у відповідь на пробу з реактивною гіперемією відзначали стійку тенденцію до підвищення в сироватці крові рівня інших маркерів запалення — СРП та ШОЕ. Слід зазначити, що динаміка цих показників була менш інформативною.

У хворих на СЧВ паралельно із зменшенням ендотеліальної відповіді підвищувався вміст в сироватці крові інших маркерів запалення — sVCAM-1, L-селектину та активності фактора Віллебранда. Зокрема, найнижчими вони були при ЕЗВДПА вище 9% і дорівнювали $762,1 \pm 99,9$ нмоль/мл, $1343,5 \pm 246,8$ нг/мл та $143,9 \pm 15,0\%$ відповідно. А в осіб із значним зниженням ЕЗВДПА у відповідь на пробу з реактивною гіперемією їх вміст вірогідно підвищувався і становив $1822,7 \pm 79,7$ нмоль/мл, $3266,5 \pm 209,1$ нг/мл та $242,9 \pm 14,3\%$, що було в $2,6$, $2,4$ та $1,69$ раза вищим у порівнянні з групою

пацієнтів з незначним порушенням ендотеліальної відповіді.

Аналіз залежності вмісту маркерів запалення та клітинних молекул адгезії від товщини КІМ ЗСА (табл. 3) показав, що у хворих на СЧВ паралельно із збільшенням товщини КІМ ЗСА вірогідно підвищувався у сироватці крові вміст прозапальних цитокінів, клітинних молекул адгезії, фактора Віллебранда, ШОЕ та СРП.

Так, вміст ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа при товщині КІМ ЗСА в межах 25–75-го перцентиля підвищився на 4,4, 11,2 та 10,7% відповідно, а при максимальній товщині КІМ (вище 75-го перцентиля) сироваткові рівні ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа підвищилися на 22,9, 35,8 та 42,3% порівняно з хворими з незначними змінами товщини КІМ ЗСА (нижче 25-го перцентиля).

Нами не зареєстровано суттєвої різниці в рівнях ШОЕ та СРП в залежності від товщини КІМ ЗСА у хворих на СЧВ та осіб контрольної групи, хоча в останніх він виявився дещо вищим.

Ми також оцінили наявність відмінностей в рівнях клітинних молекул адгезії та активності фактора Віллебранда в залежності від товщини КІМ ЗСА у хворих на СЧВ. Виявлено, що у хворих на СЧВ із товщиною КІМ ЗСА менше 0,65 мм рівні sVCAM-1, L-селектину та фактора Віллебранда були достовірно вищими (на 23,4, 9,6 та 64,1%) в порівнянні із здоровими особами і підвищувалися паралельно збільшенню товщини КІМ ЗСА. Зокрема, якщо вміст sVCAM-1, L-селектину, фактора Віллебранда з товщиною КІМ від 0,65 до 0,95 мм дорівнював 1268,6±71,5 нмоль/мл, 2155,2±163,5 нг/мл та 186,1±9,9%, то в осіб з товщиною КІМ, більшою за 0,95 мм, він був 1912,2±88,9 нмоль/мл, 3463,2±230,5 нг/мл та 250±20% відповідно або на 50,7, 60,7 та 34,4% був вищим.

Як змінювалися показники активності запального процесу у хворих на СЧВ залежно від наявності або відсутності атеросклеротичних бляшок та ступеня атеросклеротичного ураження, оцінено в наступній частині нашого дослідження (табл. 4). Виявилось, що у хворих на СЧВ з наявністю атеросклеротичних бляшок вміст прозапальних цитокінів, клітинних молекул адгезії та фактора Віллебранда був вірогідно вищим порівняно з групою хворих без атеросклеротичних бляшок. Так, якщо в групі хворих з наявністю атеросклеротичних бляшок вміст ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа дорівнював 27,5±1,1, 18,70±0,88 та 171,3±11,0 нг/л, то в осіб без атеросклеротичних бляшок був 24,10±0,68, 15,70±0,53 та 141,6±7,1 нг/л відповідно або на 14, 19,1 та 21,2% був вищим.

Нами не виявлено суттєвих відмінностей за вмістом СРП та ШОЕ залежно від наявності чи відсутності атеросклеротичних бляшок, проте в першій групі відзначали тенденцію до підвищення рівнів цих показників.

Встановлено певну залежність від наявності атеросклеротичних бляшок рівнів sVCAM-1, L-селектину та активності фактора Віллебранда, які були на 45, 50 та 31% відповідно вищими в осіб з наявністю атеросклеротичних бляшок.

Результати аналізу залежності вмісту прозапальних цитокінів, клітинних молекул адгезії та інших маркерів

Таблиця 2
Вміст маркерів запалення, клітинних молекул адгезії та фактора Віллебранда в залежності від ЕЗВДПА (%) у хворих на СЧВ (M±m)

Показники	Контрольна група	ЕЗВДПА, %		
		Високий рівень (<75-го перцентиля) (n=70) >9%	Помірний рівень (25–75-й перцентиль) (n=111) 9–5%	Низький рівень (<25-го перцентиля) (n=58) <5%
ІЛ-1, нг/л	13,90±0,71	21,92±0,84*	26,53±0,90*#	25,19±1,16*#
ІЛ-6, нг/л	7,80±0,53	13,85±0,64*	17,57±0,69*#	17,29±0,96*#
ФНП-альфа, нг/л	64,70±3,66	117,00±8,49*	165,90±9,13*#	153,10±11,90*#
ШОЕ, мм/год	8,30±0,62	21,10±1,43*	26,44±1,26*	25,17±1,51*
СРП, ум. од.	5,23±0,24	9,76±0,95*	12,05±0,74*	10,78±0,66*
sVCAM-1, нмоль/мл	678,20±37,10	762,10±99,90	1382,50±88,90*#	1822,70±79,70*#
sCD62L, нг/мл	999,30±75,00	1343,50±246,08	2230,60±206,10*#	3266,50±209,10*#
vWF, %	81,00±3,43	143,90±15,00	194,60±14,30*#	242,90±14,30*#

*Стосовно осіб контрольної групи.

#Достовірна відмінність стосовно хворих із ЕЗВДПА, що більше 9%; ЕЗВДПА визначали у 239 хворих на СЧВ.

Таблиця 3
Вміст маркерів запалення, клітинних молекул адгезії та фактора Віллебранда в залежності від товщини КІМ ЗСА у хворих на СЧВ (M±m)

Показники	Контрольна група	КІМ ЗСА, мм		
		Низький рівень (<25-го перцентиля) <0,65 мм	Помірний рівень (25–75-й перцентиль) 0,65–0,95 мм	Високий рівень (>75-го перцентиля) >0,95 мм
ІЛ-1, нг/л	13,70±3,25	23,34±1,75*	24,36±0,64*	28,71±1,60*#
ІЛ-6, нг/л	6,65±2,01	14,50±1,14*	16,12±0,52*	19,68±1,27*#
ФНП-альфа, нг/л	57,50±9,30	130,83±17,10*	144,80±6,89*	185,00±14,80*#
ШОЕ, мм/год	8,30±0,62	22,67±2,51*	24,28±0,97*	28,48±1,95*
СРП, ум. од.	5,23±0,24	10,40±1,22*	11,11±0,57*	11,86±1,18*
sVCAM-1, нмоль/мл	678,20±37,10	837,70±145,90	1268,60±71,50*	1912,20±88,90*#
sCD62L, нг/мл	999,30±75,00	1095,20±117,00	2155,20±163,50*#	3463,20±230,50*#
vWF, %	81,00±3,43	133,00±33,90	186,10±9,90*	250,00±20,00*#

*Стосовно осіб контрольної групи.

#Достовірна відмінність стосовно хворих із товщиною КІМ ЗСА, що менше 0,65 мм; товщину КІМ ЗСА визначали у 239 хворих на СЧВ.

запалення від ступеня атеросклеротичного ушкодження судин свідчать, що з підвищенням ступеня атеросклеротичного ураження у хворих на СЧВ вірогідно підвищувався вміст в сироватці крові лише ІЛ-1 та ФНП-альфа. Зокрема, якщо у хворих з найвищим ступенем атеросклеротичного ураження судин вміст ІЛ-1 та ФНП-альфа дорівнював 34,70±3,36 та 218,5±30,3 нг/л, то в осіб з найнижчим його ступенем він сягав лише 26,20±1,29 та 152,7±12,1 нг/л або був на 33,5 та 43,4% відповідно вищим.

Паралельно із зростанням ступеня атеросклеротичного ураження у хворих на СЧВ спостерігалось стійке підвищення вмісту ШОЕ, СРП, sVCAM-1, L-селектину та фактора Віллебранда, проте дані відмінності були статистично недостовірними.

Результати проведеного парного кореляційного аналізу між показниками УЗД судин із вмістом прозапальних цитокінів, клітинних молекул адгезії, фактором Віллебранда, ШОЕ та СРП виявилися такими (табл. 5). Порушення ЕЗВДПА у хворих на СЧВ мало найвищу негативну залежність від вмісту в сироватці крові

sVCAM-1 ($r = -0,61$), L-селектину ($r = -0,45$) та активності фактора Віллебранда ($r = -0,40$). Дещо нижчий, але також чіткий негативний взаємозв'язок з порушенням ЕЗВДПА мав вміст прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа). Коефіцієнти парної кореляції між цими показниками та порушенням ЕЗВДПА у відповідь на пробу з реактивною гіперемією дорівнювали $r = -0,17$, $r = -0,23$, $r = -0,20$ відповідно. Дещо нижчим, але також вірогідним був взаємозв'язок порушень ЕЗВДПА з рівнем в сироватці крові ШОЕ ($r = -0,19$). Не виявлено чіткого

взаємозв'язку між ЕЗВДПА та рівнем в сироватці крові СРП ($r = -0,11$).

Результати проведеного парного кореляційного аналізу між товщиною КІМ ЗСА та маркерами запалення і адгезії свідчать, що найвищим, тільки із знаком плюс, він був знову з sVCAM-1 ($r = 0,61$), L-селектином ($r = 0,44$) та фактором Віллебранда ($r = 0,38$). Дещо нижчим, але знову ж таки вірогідним, він був із вмістом в сироватці крові ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа та ШОЕ ($r = 0,22$, $r = 0,28$, $r = 0,26$, $r = 0,21$). Не виявлено зв'язку товщини КІЗ ЗСА з рівнем СРП.

Частота виявлення атеросклеротичних бляшок корелювала з sVCAM-1 ($r = 0,40$), L-селектином ($r = 0,30$), фактором Віллебранда ($r = 0,27$), вмістом в сироватці крові ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа ($r = 0,18$, $r = 0,20$, $r = 0,15$) і не залежала від ШОЕ та СРП ($r = 0,10$ та $r = 0,09$ відповідно).

Ступінь атеросклеротичного ураження судин має позитивну залежність від вмісту в сироватці крові ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа, ШОЕ, СРП, клітинних молекул адгезії та фактора Віллебранда. Коефіцієнти парної кореляції для цих показників були позитивними і дорівнювали $r = 0,21$, $r = 0,23$, $r = 0,20$, $r = 0,16$, $r = 0,14$, $r = 0,38$, $r = 0,29$, $r = 0,27$ відповідно.

Площа атеросклеротичних бляшок мала позитивний зв'язок як із вмістом в сироватці крові прозапальних цитокінів, так і з ШОЕ, СРП та sVCAM-1: для площі атеросклеротичних бляшок та ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП-альфа він становив 0,32; 0,30; 0,41% відповідно, а з sVCAM-1, ШОЕ та СРП 0,30, 0,36, 0,27% відповідно. Не встановлено взаємозв'язку площі атеросклеротичних бляшок з L-селектином ($r = 0,17$) та активністю фактора Віллебранда ($r = 0,17$).

Таким чином, у хворих на СЧВ підвищення активності вмісту прозапальних цитокінів, клітинних молекул адгезії та фактора Віллебранда в сироватці крові асоціюється з порушеннями ЕЗДПА, товщиною КІМ, частотою та ступенем атеросклеротичного ураження ЗСА.

Таблиця 4
Вміст маркерів запалення, клітинних молекул адгезії та фактора Віллебранда в залежності від наявності чи відсутності атеросклеротичних бляшок та ступеня атеросклеротичного ураження у хворих на СЧВ (M±m)

Показники	Хворі на СЧВ без атеросклеротичних бляшок (n=158)	Хворі на СЧВ з атеросклеротичними бляшками (n=81)	Ступінь атеросклеротичного ураження		
			I ступінь, (n=58)	II ступінь, (n=15)	III ступінь, (n=8)
ІЛ-1, нг/л	24,10±0,68	27,50±1,10*	26,20±1,29	28,50±2,32	34,70±3,36#
ІЛ-6, нг/л	15,70±0,53	18,70±0,88*	17,80±1,03	20,90±2,35	21,40±1,98
ФНП-альфа, нг/л	141,60±7,10	171,30±11,00*	152,7±12,1	213,70±29,20	218,50±30,30#
ШОЕ, мм/год	24,00±0,96	26,80±1,57	24,60±1,90	32,20±3,14#	31,90±4,11
СРП, ум. од.	10,70±0,53	12,10±0,94	11,30±1,13	14,00±2,16	15,00±2,27
sVCAM-1, нг/мл	1254,90±75,20	1820,90±92,80*	1689,50±123,90	1976,50±193,00	2029,60±179,90
sCD62L, мкг/мл	2110,90±169,40	3167,70±232,80*	3000,00±314,00	3043,80±504,50	3920,00±393,30
vWF, од./мл	183,90±11,00	240,50±15,70*	232,00±17,10	216,30±34,50	304,50±52,00

*Достовірні відмінності стосовно осіб без атеросклеротичних бляшок.
#Достовірна відмінність стосовно хворих із найнижчим ступенем атеросклеротичного ураження; ступінь атеросклеротичного ураження визначали у 239 хворих на СЧВ.

Таблиця 5
Коефіцієнти парної кореляції між показниками УЗД функції ендотелію, частотою, площею і наявністю атеросклеротичних бляшок та вмістом прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа), клітинними молекулами адгезії (sVCAM-1, sCD62L), фактором Віллебранда у хворих на СЧВ

Показник	КІМ ЗСА (мм)	ЕЗВДПА, %	Площа атеросклеротичних бляшок, мм	Ступінь атеросклеротичного ураження, бали	Наявність атеросклеротичних бляшок
ІЛ-1, нг/л	0,22	-0,17	0,32	0,21	0,18
ІЛ-6, нг/л	0,28	-0,23	0,30	0,23	0,20
ФНП-альфа, нг/л	0,26	-0,20	0,41	0,20	0,15
ШОЕ, мм/год	0,21	-0,19	0,36	0,16	0,10
СРП, ум. од.	0,13	-0,11	0,27	0,14	0,09
sVCAM-1, нг/мл	0,61	-0,61	0,30	0,38	0,40
sCD62L, мкг/мл	0,44	-0,45	0,17	0,29	0,30
vWF, од./мл	0,38	-0,40	0,17	0,27	0,27

Примітка: достовірним є значення коефіцієнта кореляції 0,20 і вище для клітинних молекул адгезії та активності фактора Віллебранда, 0,13 і вище для показників УЗД функції ендотелію, наявності атеросклеротичних бляшок, ступеня атеросклеротичного ураження.

ВИСНОВКИ

1. Порушення ендотеліозалежної вазодилатації у хворих на СЧВ асоціюється з достовірним підвищенням в сироватці крові рівня прозапальних цитокінів, клітинних молекул адгезії, активністю фактору Віллебранда та ШОЕ і не залежить від рівня СРП.

2. У хворих на СЧВ виявлено потовщення (0,82 мм проти 0,71 мм в контрольній групі) КІМ ЗСА і встановлено його асоціацію із вмістом у сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа), клітинних молекул адгезії sVCAM-1, L-селектином, фактором Віллебранда, рівнем ШОЕ та СРП. Найтісніший зв'язок товщини КІМ встановлено з sVCAM-1 ($r = 0,61$), L-селектином ($r = 0,44$) та активністю фактора Віллебранда ($r = 0,38$).

3. Частота виявлення атеросклеротичних бляшок в сонній артерії хворих на СЧВ більшою мірою асоціюється із вмістом в сироватці крові клітинних молекул адгезії та фактора Віллебранда і меншою мірою із вмістом прозапальних цитокінів. Коефіцієнти парної кореляції з sVCAM-1, L-селектином, фактором Віллебранда дорівнювали $r = 0,40$, $r = 0,30$, $r = 0,27$, а з вмістом ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа $r = 0,18$, $r = 0,20$, $r = 0,15$. Не встановлено взаємозв'язку між частотою виявлення

атеросклеротичних бляшок та вмістом в сироватці крові ШОЕ та СРП.

4. Ступінь атеросклеротичного ураження більшою мірою асоціюється із вмістом в крові sVCAM-1 ($r=0,38$), L-селектину ($r=0,29$) та активністю фактора Виллебранда ($r=0,27$) і меншою мірою — з ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа, ШОЕ та СРП.

ЛІТЕРАТУРА

Bennet A.M., van Maarle M.C., Hallqvist J., Morgenstern R., Frostegard J., Wiman B., Prince J.A., de Faire U. (2005) Association of TNF-alpha serum levels and TNFA promoter polymorphisms with risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 187(2): 408–414.

Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B., Caron D., Chang C.H. (1992) Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.*, 35(6): 630–640.

Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340(8828): 1111–1115.

Daugherty A, Rateri D.L. (2002) T lymphocytes in atherosclerosis: the yin-yang of Th1 and Th2 influence on lesion formation. *Circ. Res.*, 90(10): 1039–1040

Elkind M.S., Cheng J., Boden-Albala B., Rundek T., Thomas J., Chen H., Rabbani L.E., Sacco R.L. (2002) Tumor necrosis factor receptor levels are associated with carotid atherosclerosis. *Stroke*, 33(1): 31–37.

Hansson G.K. (2001) Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21(12): J876–1890.

Hansson G.K., Libby P., Schonbeck U., Yan Z.Q. (2002) Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ. Res.*, 91(4): 281–291.

Libby P., Ridker P.M., Maseri A. (2002) Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9): 1135–1143.

Manzi S., Selzer F., Sutton-Tyrrell K., Fitzgerald S.G., Rairie J.E., Tracy R.P., Kuller L.H. (1999) Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 42(1): 51–60.

Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M., Sacks F., Lepage S., Braunwald E. (2000) Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*, 101(18): 2149–2153.

Robbie L., Libby P. (2001) Inflammation and atherothrombosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 947: 167–179.

Thrift A.G. (2002) Association between tumor necrosis receptor levels and carotid atherosclerosis: is the association limited to younger individuals? *Stroke*, 33(1): 37–38.

Wendelhag I., Wiklund O., Wikstrand J. (1993) Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arterioscler. Thromb.*, 13(10): 1404–1411.

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И КЛЕТОЧНЫХ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

С.В. Шевчук

Резюме. В работе исследована взаимосвязь уровней провоспалительных интерлейкинов, клеточных молекул адгезии, активности фактора Виллебранда с нарушением функции эндотелия у больных системной красной волчанкой (СКВ). Обследовано 457 больных СКВ и 27 пациентов контрольной группы. Установлено, что нару-

шение эндотелийзависимой вазодилатации у больных с СКВ ассоциируется с достоверным повышением в сыворотке крови уровня провоспалительных интерлейкинов, клеточных молекул адгезии, активности фактора Виллебранда и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и не зависит от уровня С-реактивного протеина (СРП). Наиболее тесная взаимосвязь толщины комплекса «интима-медиа» установлена с sVCAM-1 ($r=0,61$), L-селектином ($r=0,44$) и активностью фактора Виллебранда ($r=0,38$). Частота выявления атеросклеротических бляшек на стенках сонной артерии у больных с СКВ в большей степени ассоциируется с содержанием в сыворотке крови клеточных молекул адгезии и активностью фактора Виллебранда и в меньшей степени с содержанием провоспалительных интерлейкинов. Не установлено взаимосвязи между частотой выявления атеросклеротических бляшек и СОЭ и уровнем СРП.

Ключевые слова: функция эндотелия, системная красная волчанка, интерлейкины, молекулы адгезии, фактор Виллебранда.

CORRELATION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES AND ADHESION CELLULAR MOLECULE WITH ENDOTHELIAL FUNCTION DISORDERS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

S.V. Shevchuk

Summary. In this study the correlation of pro-inflammatory cytokine levels, adhesion cellular molecule von Willebrand factor activity with endothelial function disorder in systemic lupus erythematosus (SLE) patients was investigated. 457 SLE patients and 27 controls were examined. In SLE patients endothelial dependent vasodilatation disorder was found to associate with reliable increase in blood serum of pro-inflammatory interleukins, adhesion cellular molecule, von Willebrand factor activity, erythrocytes sedimentation rate (ESR) and not to depend of C-reactive protein (CRP) levels. The strongest correlation of thickness of intima-media complex (IMC) was determined using sVCAM-1 ($r=0,61$), L-selectin ($r=0,44$) and von Willebrand factor activity ($r=0,38$). The rate of atherosclerotic plaque identification in carotid of SLE patients is rather associated with content in blood serum of adhesion cellular molecules and von Willebrand factor than with pro-inflammatory cytokine content. The correlation with the atherosclerotic plaque identification rate, ESR and CRP content in blood serum not found.

Key words: endothelial function, systemic lupus erythematosus, interleukins, adhesion cellular molecule, von Willebrand factor.

Адреса для листування:

Шевчук Сергій Вікторович
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 56
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова,
кафедра терапії медичного факультету № 2