

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, гіпертрофія лівого шлуночка, маркери запального процесу.

## ЗВ'ЯЗОК РІВНІВ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ, МОЛЕКУЛ АДГЕЗІЇ — sVCAM-1 ТА L-СЕЛЕКТИНУ (sCD62L) — З ПОРУШЕННЯМ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА СЧВ

**Резюме.** Результати досліджень свідчать, що незалежно від того, поєднується системний червоний вовчак (СЧВ) з ішемічною хворобою серця (ІХС) і артеріальною гіпертензією (АГ) чи ні, між маркерами запального процесу та змінами морфофункціонального стану серця встановлюються вірогідні кореляційні зв'язки, що підтверджує спільність патогенетичних механізмів розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, систолічної та діастолічної дисфункції у пацієнтів з СЧВ як із супутніми ІХС та АГ, так і без них.

### ВСТУП

Ураження серцево-судинної системи займають провідне місце у структурі смертності хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) (Bruce I.N., 2005). Однак наявність у хворих стандартних факторів ризику та ниркової патології не може повністю пояснити різке підвищення частоти судинних ускладнень при СЧВ, адже навіть за відсутності клінічних проявів патології серцево-судинної системи реєструють значні порушення функціонального стану серця — збільшення об'єму лівого шлуночка (ЛШ), індексу маси міокарда та зменшення скоротної здатності (фракції викиду — ФВ) (Singh J.A. et al., 2005). Дослідження останніх років показали існування значної кількості гемодинамічних та негемодинамічних факторів, що зумовлюють розвиток та прогресування гіпертрофії міокарда ЛШ, порушень систолічної та діастолічної функції. Проте, які саме чинники приводять до розвитку структурно-функціональної перебудови міокарда при СЧВ залишається невідомим. Найбільш часто в цьому плані обговорюється роль артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС), частота яких у хворих на СЧВ є суттєво вищою, ніж у загальній популяції (Doria A. et al., 2003).

В останні роки накопичується все більше даних, які свідчать про провідну роль запального процесу у виникненні та прогресуванні ураження серця і судин при ІХС і АГ, які традиційно зараховували до так званих незапальних захворювань (Horigo T. et al., 2006), однак, у якій мірі цей механізм стосується СЧВ не з'ясовано. Відповідь на це запитання могли б дати комплексні дослідження зв'язків між структурно-функціональною перебудовою міокарда у хворих на СЧВ та маркерами запального процесу, які адекватно відображають патогенез цього захворювання.

У зв'язку з вищезазначеним мета дослідження — вивчення можливої асоціації між активністю запального процесу, оцінюваного за вмістом прозапальних цитокінів та клітинних молекул адгезії в сироватці крові з характером ремоделювання ЛШ, порушеннями систолічної та діастолічної функції у хворих на СЧВ.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим спостереженням знаходився 101 хворий на СЧВ. Чоловіків було 11 (10,9%), жінок — 90 (89,1%). Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв ACR (1997) і формулювали відповідно до класифікації, рекомендованої Асоціацією ревматологів України (Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.), 2004). Обстеження включало визначення інтегрального індексу активності СЧВ — SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), індексу ушкодження (ІУ), тривалості захворювання (Bombardier C., 1992).

Вміст розчинної молекули адгезії судинних клітин (sVCAM-1) та L-селектину (sCD62L) визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору («Diacclone», Франція) згідно з інструкцією фірми-виробника.

Вміст прозапальних цитокінів — інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  у плазмі крові визначали імуноферментними методами з використанням стандартних наборів («Calbiotech», Німеччина та «Diacclone», Франція).

Кількість С-реактивного протеїну (СРП) у крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору («Diagnostic Automation Inc.», США), всім пацієнтам визначали ШОЕ.

Ехокардіографію та доплер-ехокардіографію проводили за стандартною методикою з використанням апарату SonoAce 6000 С, фірми «Medison» з частотою датчика 2,5–3,5 МГц.

Стан систолічної функції серця оцінювали за такими показниками в М-режимі: кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-сistolічний (КСР) розміри ЛШ, товщина задньої стінки ЛШ у діастолу (ТЗЛШ), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП) у діастолу. Обчислювали кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-сistolічний (КСО) об'єми, масу міокарда ЛШ (ММЛШ) за формулою L. Teiholz та індекс маси міокарда ЛШ (ІМ-МЛШ), а також відносну товщину стінок ЛШ (ВТС).

Досліджували ФВ, визначали передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП) як додатковий показник стану діастолі. Для характеристики діа-

столічного наповнення ЛШ у режимі імпульсно-хвильової доплер-ехокардіографії аналізували криву трансмітрального потоку та визначали такі параметри: максимальну швидкість кровотоку в період раннього наповнення (Е), максимальну швидкість передсердної систоли (А), співвідношення Е/А.

Тип ремоделювання ЛШ оцінювали відповідно рекомендацій (Ganau A. et al., 1992). Нормальною геометрією ЛШ вважали, коли ВТС < 0,45, а ІММЛШ нормальний, концентричне ремоделювання (КР), коли при нормальному ІММЛШ ВТС > 0,45, концентрична гіпертрофія (КГ), коли разом зі збільшенням ІММЛШ збільшується і ВТС (> 0,45), ексцентрична гіпертрофія (ЕГ) — при збільшенні ІММЛШ ВТС < 0,45. Гіпертрофію ЛШ діагностували при значеннях ІММЛШ > 134 г/м<sup>2</sup> для чоловіків і > 110 г/м<sup>2</sup> для жінок (Abergel E., et al., 1995).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Встановлено, що перебіг СЧВ супроводжується погіршенням внутрішньосерцевої гемодинаміки у значній частині пацієнтів. Зокрема, у 86 (85,1%) хворих виявляється підвищення ІММЛШ (> 110 г/м у жінок та > 135 г/м у чоловіків), тоді як у осіб контрольної групи лише у 6 (17,1%) пацієнтів, у 17 (16,8%) хворих на СЧВ реєстрували порушення систолічної функції ЛШ, що характеризується зниженням ФВ ЛШ (ФВ < 50%), тоді як в осіб контрольної групи зниження ФВ взагалі не виявлено. Також нами встановлено у 46 (45,5%) хворих на СЧВ порушення діастолічної функції шлуночків (Е/А < 1,0), тоді як у контрольній групі у 3 (8,6%) пацієнтів. Аналіз характеру ремоделювання ЛШ дав можливість виявити, що у хворих на СЧВ у половині випадків (49,6%) виявлено КГ ЛШ, у 35,6% — ЕГ ЛШ, у 3% — КР і лише у 11,8% — нормальна геометрія ЛШ, тоді як усіх обстежених контрольної групи — нормальну геометрію ЛШ.

Дані щодо високої частоти ураження серцево-судинної системи підтверджують також дані аналізу середніх величин. Зокрема, якщо в контрольній групі значення ІММЛШ становило 109,1 ± 1,60 г/м, то в групі хворих на СЧВ — 184,0 ± 6,18 г/м (p < 0,001). Величина ФВ ЛШ у хворих на СЧВ становила в середньому 60,9 ± 1,04%, а у практично здорових осіб була на 13% вищою, або 68,8 ± 0,70%; p < 0,001. Показник, що відображає порушення діастолічної функції Е/А у хворих на СЧВ становив 1,08 ± 0,02, а в осіб контрольної групи — 1,31 ± 0,03, (p < 0,05).

Дані лабораторного обстеження хворих на СЧВ виявили наявність у більшості з них активного запального процесу. Зокрема, порівняно зі здоровими особами рівень ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП-α виявився вірогідно вищим відповідно в 1,86 (з 13,9 ± 0,71 у контролі — до 25,9 ± 0,91 нг/л у хворих на СЧВ), 2,23 (з 7,8 ± 0,53 у контролі — до 17,4 ± 0,70 нг/л у хворих на СЧВ) та у 2,43 раза (з 64,7 ± 3,66 у контролі — до 156,9 ± 9,09 нг/л у хворих на СЧВ). Вміст клітинних молекул адгезії sVCAM-1 та L-селектину у хворих на СЧВ був вищим у 2,16 та 2,3 раза (1467 ± 86,2 нмоль/мл проти 678 ± 37,1 нмоль/мл та 2322 ± 207,9 нг/мл проти 999 ± 75,0 нг/мл відповідно; p < 0,001). Подібні відмінності ми отримали щодо вмісту ШОЕ та рівнів СРП,

значення яких у хворих на СЧВ були більш ніж у 3,1 та 2,3 раза вищими ніж у контрольній групі.

Таблиця 1

Показники морфофункціонального стану у хворих на СЧВ та осіб контрольної групи (M ± m)

Показник	Контрольна група (n=35)	Усі хворі на СЧВ (n=101)
ІММ ЛШ, г/м	109,1 ± 1,60	184,0 ± 6,18*
ФВ, %	68,8 ± 0,70	60,9 ± 1,04*
Е/А	1,31 ± 0,03	1,08 ± 0,02*
Особливості ремоделювання ЛШ		
Нормальна геометрія	35 (100%)	12 (11,8%) <sup>†</sup>
КР	0 (0,0%)	3 (3,0%) <sup>†</sup>
КГ	0 (0,0%)	50 (49,6%) <sup>†</sup>
ЕГ	0 (0,0%)	36 (35,6%) <sup>†</sup>
Вміст маркерів запалення		
ШОЕ, мм/год	8,30 ± 0,62	25,8 ± 1,25
СРП, ум. од.	5,23 ± 0,24	12,2 ± 0,83
ІЛ-1β, нг/л	13,9 ± 0,71	25,9 ± 0,91
ІЛ-6, нг/л	7,8 ± 0,53	17,4 ± 0,70
ФНП-α, нг/л	64,7 ± 3,66	156,9 ± 9,09
sVCAM-1, нмоль/мл	678,2 ± 37,1	1467 ± 86,2
sCD62L, нг/мл	999,3 ± 75,0	2322 ± 207,9

\*Достовірність відмінностей за відсотками вирахована за точним методом Фішера; <sup>†</sup>достовірна відмінність відносно контрольної групи. Серед хворих на СЧВ, яким проводили оцінку морфофункціонального стану серця, рівні sVCAM-1 визначались у 52 хворих, sCD62L — 57 хворих, прозапальні цитокіни — у 100 хворих.

Наступний етап нашого дослідження — встановлення наявності впливу АГ або ІХС на розвиток гіпертрофії міокарда, порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ у хворих на СЧВ (табл. 2). Відповідно до наявності чи відсутності вищезазначених синдромів ми розділи пацієнтів на три групи. До 1-ї групи увійшли хворі на СЧВ без ІХС та АГ (49 хворих), до 2-ї — 19 хворих на СЧВ з наявністю ІХС, до 3-ї — 33 хворих на СЧВ з АГ.

Виявилось, що у хворих на СЧВ з АГ ІММЛШ на 17,0% перевищував таку у хворих з її відсутністю. Деяко менші відмінності за ІММЛШ зареєстровано нами між групами хворих з наявністю чи відсутністю ІХС. ІММЛШ у групі хворих з ІХС був на 8,8% вищим, ніж у групі хворих на СЧВ без такої. Дані аналізу свідчать, що у хворих на СЧВ з наявністю ІХС величина ФВ ЛШ була вірогідно нижчою (на 11,6%), ніж у хворих без ІХС. Водночас суттєвих відмінностей у величині ФВ ЛШ у групах хворих на СЧВ з наявністю чи відсутністю АГ не зафіксовано. Її величина у хворих без АГ була на 5,0% вищою, ніж у групі з АГ. Крім того, у хворих із групи СЧВ з АГ істотно погіршувалася діастолічна функція ЛШ, що характеризувалося вірогідним зниженням співвідношення Е/А. Зокрема, у хворих на СЧВ без АГ величина Е/А становила 1,17 ± 0,03, а в осіб з її наявністю — 1,00 ± 0,03, або була на 17,0 нижчою. Наявність у хворих на СЧВ з ІХС також вірогідно погіршувало діастолічну функцію.

Нами виявлені суттєві відмінності в характері ремоделювання ЛШ залежно від наявності чи відсутності ІХС та АГ. У групах хворих з ІХС і АГ відбувалося вірогідне збільшення кількості пацієнтів з ознаками КГ (38,6%) ЛШ (на 86,6 та 56,9% відповідно) і зменшення кількості хворих з нормальною геометрією ЛШ (в 1,75 та 6 разів відповідно), що вказує на можливу причетність цих клінічних синдромів до розвитку структурно-функціональної перебудови серця у хворих з СЧВ.

Наступний етап нашого дослідження — оцінка вмісту маркерів запального процесу у хворих на

СЧВ залежно від наявності чи відсутності ІХС і АГ (табл. 3). Аналіз традиційних маркерів активності запального процесу (ШОЕ та СРБ) не виявив будь-яких достовірних відмінностей щодо їх рівня у пацієнтів з АГ та ІХС порівняно з пацієнтами з їх відсутністю. Водночас у всіх хворих на СЧВ, а особливо з наявністю ІХС і АГ, виявили значні відмінності в рівнях клітинних молекул адгезії та цитокінового профілю сироватки крові. У хворих на СЧВ з ІХС і АГ спостерігали зростання вмісту ІЛ-1 $\beta$  на 15 та 17% відповідно, ФНП- $\alpha$  — на 26,5 та 32,9%, ІЛ-6 — на 7 та 12,6% порівняно з контролем. За рівнем клітинних молекул адгезії досліджувані нами групи мали ще більші відмінності. Зокрема, у хворих на СЧВ з наявністю ІХС і АГ рівні sVCAM-1 та L-селектину були вищими за такі в групі з їх відсутністю на 56,5 та 48,5%; 66,7 і 31,0% відповідно.

Далі оцінювали наявність можливого зв'язку між цитокіновим профілем та вмістом клітинних молекул адгезії залежно від характеру ремоделювання ЛШ (табл. 4). Результати аналізу свідчать, що у всіх обстежених нами хворих незалежно від характеру ремоделювання ЛШ виявлено значне підвищення рівнів прозапальних цитокінів, клітинних молекул адгезії, вмісту ШОЕ та рівнів СРП. У хворих з КГ ЛШ чітко простежувався зв'язок з рівнями в сироватці крові ІЛ-1 $\beta$ , sVCAM-1 та L-селективну. Зокрема, в цій групі рівень досліджуваних показників активності був достовірно вищим на 20, 226 та 275% порівняно з хворими з нормальною геометрією ЛШ. Також виявили, що формування ЕГ супроводжувалося підвищенням вмісту в сироватці крові sVCAM-1. Вміст його був достовірно вищим, ніж у хворих з нормальною геометрією ЛШ на 73%.

Таблиця 4

Рівні маркерів запалення та клітинних молекул адгезії у хворих на СЧВ з різним типом ремоделювання ЛШ (M $\pm$ m)

Показник	Нормальна геометрія	КР	КГ	ЕГ
ШОЕ, мм/год	26,8 $\pm$ 4,84	27,0 $\pm$ 5,29	27,0 $\pm$ 1,49	23,6 $\pm$ 2,34
СРП, ум.од.	13,0 $\pm$ 2,20	12,0 $\pm$ 0,0	11,8 $\pm$ 0,68	12,5 $\pm$ 1,92
ІЛ-1 $\beta$ , нг/л	23,2 $\pm$ 1,91	25,0 $\pm$ 2,51	27,9 $\pm$ 1,37*	24,4 $\pm$ 1,49
ІЛ-6, нг/л	18,4 $\pm$ 2,07	16,0 $\pm$ 1,91	18,1 $\pm$ 0,95	16,4 $\pm$ 1,25
ФНП- $\alpha$ , нг/л	157,4 $\pm$ 21,1	155,0 $\pm$ 16,2	170,0 $\pm$ 13,2	140,2 $\pm$ 15,5
sVCAM-1, ммоль/мл	726 $\pm$ 31,0	1402 $\pm$ 952,8	1646 $\pm$ 88,8*	1258 $\pm$ 152,8*
sCD62L, нг/мл	1025 $\pm$ 245,0	2185 $\pm$ 685,0	2825 $\pm$ 282,4*	1743 $\pm$ 300,4

\*Вірогідні відмінності щодо хворих на СЧВ з нормальною геометрією ЛШ.

Проведений парний кореляційний аналіз між ехокардіографічними параметрами, з одного боку, та величиною систолічного та діастолічного артеріального тиску і маркерами активності захворювання, з іншого, виявився наступним: (табл. 5), ІММЛШ у хворих на СЧВ тісно асоціювався з величиною систолічного та діастолічного артеріального тиску та вмістом у сироватці крові прозапальних цитокінів та клітинних молекул адгезії. Зокрема, з величиною САТ та ДАТ коефіцієнт парної кореляції становив  $r=0,25$  та  $r=0,23$  відповідно, вмістом прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  становив  $r=0,22$ ,  $r=0,23$  та  $r=0,24$  відповідно. Також позитивним він був із sVCAM-1 ( $r=0,27$ ) та L-селектином ( $r=0,21$ ). Не виявлено зв'язків ІММЛШ з рівнем у сироватці крові ШОЕ та СРП. Коефіцієнти парної кореляції для них становили ( $r=0,07$ ,  $r=0,09$  та  $r=-0,05$  відповідно).

Порушення систолічної функції ЛШ (ФВ) мало чітку негативну залежність між величиною систолічного та діастолічного артеріального тиску ( $r=-0,32$ ,  $r=-0,30$ ) та вмістом у сироватці крові sVCAM-1 ( $r=-0,24$ ). Водночас не встановлено жодних взаємозв'язків між ФВ та вмістом у сироватці крові прозапальних цитокінів, L-селектином, ШОЕ та СРП.

Таблиця 2

Показники ІММЛШ, характеру ремоделювання, систолічної та діастолічної дисфункції у хворих на СЧВ з наявністю та відсутністю АГ чи ІХС (M $\pm$ m)

Показник	Рівень	Контрольна група (n=3)	Хворі на СЧВ без ІХС та АГ (n=49)	Хворі на СЧВ з ІХС (n=19)	Хворі на СЧВ з АГ (n=33)
ІММЛШ	Середні величини, г/м	109,1 $\pm$ 1,60	172,6 $\pm$ 8,58	187,8 $\pm$ 12,78	201,0 $\pm$ 11,30* <sup>#</sup>
	нормальний	32 (91,4%)	11 (22,4%)*	2 (10,5%)*	2 (6,0%)* <sup>#</sup>
	підвищений	3 (8,6%)	38 (77,6%)*	17 (89,5%)*	31 (94,0%)* <sup>#</sup>
ФВ	Середні величини, %	68,8 $\pm$ 0,70	63,1 $\pm$ 1,55	56,5 $\pm$ 1,91* <sup>#</sup>	60,3 $\pm$ 1,79
	(>50%)	35 (100,0%)	41 (83,7%)*	15 (78,9%)*	28 (84,8%)*
	(<50%)	0 (0,0%)	8 (16,3%)*	4 (21,1%)*	5 (15,2%)*
Е/А	Середні величини,	1,31 $\pm$ 0,03	1,17 $\pm$ 0,03*	1,02 $\pm$ 0,03* <sup>#</sup>	1,00 $\pm$ 0,03* <sup>#</sup>
	нормальна, $\geq 1,0$	32 (91,4%)	34 (69,4%)*	9 (47,3%)* <sup>#</sup>	11 (33,3%)* <sup>#</sup>
	знижена (<1,0)	3 (8,6%)	15 (30,6%)*	10 (52,7%)* <sup>#</sup>	22 (66,7%)* <sup>#</sup>
Характер ремоделювання ЛШ	Нормальна геометрія	35 (100%)	9 (18,4%)*	2 (10,5%)*	1 (3,0%)* <sup>#</sup>
	КР	0 (0,0%)	2 (4,0%)	0 (0,0%)	1 (3,0%)*
	КГ	0 (0,0%)	18 (36,7%)*	13 (68,5%)* <sup>#</sup>	19 (57,6%)* <sup>#</sup>
	ЕГ	0 (0,0%)	20 (40,8%)*	4 (21,0%)*	12 (36,4%)*

\*Вірогідні відмінності щодо осіб контрольної групи; <sup>#</sup>вірогідна відмінність щодо хворих на СЧВ без АГ та ІХС.

Таблиця 3

Рівні маркерів запалення та клітинних молекул адгезії у хворих на СЧВ з наявністю та відсутністю АГ чи ІХС (M $\pm$ m)

Показник	Контрольна група (n=27)	Усі хворі на СЧВ (n=101)	У тому числі		
			Хворі на СЧВ без ІХС та АГ (n=49)	Хворі на СЧВ з ІХС (n=19)	Хворі на СЧВ з АГ (n=33)
ШОЕ, мм/год	8,30 $\pm$ 0,62	25,8 $\pm$ 1,25*	23,4 $\pm$ 1,83*	26,6 $\pm$ 2,72*	28,7 $\pm$ 2,15*
СРП, ум.од.	5,23 $\pm$ 0,24	12,2 $\pm$ 0,83*	12,1 $\pm$ 1,27*	10,4 $\pm$ 1,01*	13,3 $\pm$ 1,45*
ІЛ-1 $\beta$ , нг/л	13,9 $\pm$ 0,71	25,9 $\pm$ 0,91*	24,0 $\pm$ 1,03*	27,7 $\pm$ 2,83*	28,1 $\pm$ 1,65* <sup>#</sup>
ІЛ-6, нг/л	7,8 $\pm$ 0,53	17,4 $\pm$ 0,70*	16,6 $\pm$ 1,00*	17,7 $\pm$ 1,66*	18,7 $\pm$ 1,17*
ФНП- $\alpha$ , нг/л	64,7 $\pm$ 3,66	156,9 $\pm$ 9,09*	136,1 $\pm$ 12,1*	172,0 $\pm$ 23,0*	180,8 $\pm$ 15,9* <sup>#</sup>
sVCAM-1, ммоль/мл	678 $\pm$ 37	1467 $\pm$ 86,2*	1128 $\pm$ 116,6*	1765 $\pm$ 131* <sup>#</sup>	1675 $\pm$ 144* <sup>#</sup>
sCD62L, нг/мл	999 $\pm$ 75	2322 $\pm$ 208*	1860 $\pm$ 301*	3101 $\pm$ 490* <sup>#</sup>	2437 $\pm$ 319*

\*Вірогідні відмінності щодо осіб контрольної групи; <sup>#</sup>вірогідна відмінність щодо хворих на СЧВ без АГ та ІХС.

Показник, що характеризує діастолічну функцію ЛШ (Е/А), мав зворотний негативний взаємозв'язок як з величиною тиску, так і з вмістом прозапальних цитокінів, клітинних молекул адгезії, вмістом ШОЕ та рівнем СРП. Коефіцієнт кореляції між Е/А, з одного боку, та вмістом ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α, ШОЕ та СРП, з іншого, становив -0,35, -0,45, -0,46, -0,33 та -0,41. З sVCAM-1 він був найвищим (r=-0,55), L-селектином також вірогідним (r=-0,31), а з величиною систолічного та діастолічного артеріального тиску теж мав помірну негативну силу (r=-0,23 та r=-0,20 відповідно).

Отримані результати дослідження щодо вивчення ролі прозапальних цитокінів та клітинних молекул адгезії свідчать про можливу їх участь у виникненні та прогресуванні структурно-функціональної перебудови міокарда ЛШ у хворих на СЧВ.

Таблиця 5

**Коефіцієнти парної кореляції між деякими показниками морфофункціонального стану міокарда у хворих на СЧВ з наявністю чи відсутністю ІХС чи АГ та величиною систолічного та діастолічного артеріального тиску, вмістом прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α), клітинних молекул адгезії (sVCAM-1, sCD62L), ШОЕ та СРП**

Показник	Група хворих	ІММЛШ	ФВ	Е/А
САТ	Всі хворі на СЧВ	0,25*	-0,32*	-0,31*
	Хворі з ІХС та АГ	0,38*	-0,43*	-0,01
	Хворі без ІХС та АГ	0,09	-0,23*	-0,06
ДАТ	Всі хворі на СЧВ	0,23*	-0,30*	-0,27*
	Хворі з ІХС та АГ	0,37*	-0,39*	0,07
	Хворі без ІХС та АГ	0,08	-0,19	-0,19
ШОЕ	Всі хворі на СЧВ	0,09	-0,06	-0,39*
	Хворі з ІХС та АГ	0,01	-0,03	-0,37*
	Хворі без ІХС та АГ	-0,03	-0,10	-0,11
СРП	Всі хворі на СЧВ	-0,05	-0,02	-0,30*
	Хворі з ІХС та АГ	-0,08	-0,11	-0,28*
	Хворі без ІХС та АГ	-0,06	-0,11	-0,10
ІЛ-1β	Всі хворі на СЧВ	0,22*	-0,09	-0,30*
	Хворі з ІХС та АГ	0,10	-0,02	-0,26
	Хворі без ІХС та АГ	0,18	-0,13	-0,31*
ІЛ-6	Всі хворі на СЧВ	0,23*	-0,10	-0,48*
	Хворі з ІХС та АГ	0,22	-0,09	-0,44*
	Хворі без ІХС та АГ	0,21*	-0,12	-0,32*
ФНП-α	Всі хворі на СЧВ	0,24*	-0,11	-0,40*
	Хворі з ІХС та АГ	0,22*	-0,13	-0,38*
	Хворі без ІХС та АГ	0,21*	-0,09	-0,31*
sVCAM-1	Всі хворі на СЧВ	0,27*	-0,24*	-0,29*
	Хворі з ІХС та АГ	0,25*	-0,21*	-0,28*
	Хворі без ІХС та АГ	0,37*	-0,17	-0,37*
sCD62L	Всі хворі на СЧВ	0,21*	-0,03	-0,18
	Хворі з ІХС та АГ	0,21*	-0,33*	-0,17
	Хворі без ІХС та АГ	0,22*	0,37*	-0,34*

\*Достовірні значення коефіцієнта кореляції: САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

Таким чином, результати наших досліджень свідчать, що перебіг СЧВ супроводжується розвитком порушень морфофункціонального стану серця у значній частини хворих, які маніфестуються найчастіше гіпертрофією ЛШ систолічної та діастолічною дисфункцією. Дані літератури також свідчать про розвиток структурно-функціональних змін у серці у більшості хворих на СЧВ (Gunal N. et al, 2003; Singh J.A. et al., 2005, ). Так, за даними (Gunal N. et al, 2003) у підлітків, хворих на СЧВ, навіть за відсутності клінічних проявів з боку серцево-судинної системи, але вираженому запальному синдрому реєстрували суттєві порушення функціонального стану серця за даними ехокардіографії. У хворих на СЧВ порівняно зі здоровими виявлено збільшення маси міокарда ЛШ і тісну його асоціацію з АГ та ІХС (Winslow T.M.

et al., 1993). В іншому дослідженні у хворих на СЧВ незалежно від наявності чи відсутності АГ встановлено діастолічну дисфункцію ЛШ (Driazhenkova I.V., 2005). Застосування імунодепресивної терапії у хворих на СЧВ не лише знижувало активність запального процесу, але й поліпшувало скоротну здатність міокарда, що характеризувалося збільшенням ФВ з 19 до 63% (Chan Y.K. et. al., 2003).

Отримані дані також свідчать про зв'язки між вираженістю гіпертрофії міокарда ЛШ, порушенням систолічної та діастолічної функції ЛШ з активністю запального процесу. Зокрема найвищим зв'язок ІММЛШ був із вмістом ІЛ-1β, ФНП-α, ІЛ-6, sVCAM-1, дещо нижчим, але також вірогідним із вмістом у сироватці крові L-селектину, і не виявлено з рівнем ШОЕ та вмістом СРП. Що стосується скоротної здатності міокарда, то за результатами наших досліджень стан систолічної функції міокарда більшою мірою асоціювався із вмістом у сироватці крові sVCAM-1 і не залежав від вмісту інших маркерів запалення. Порушення діастолічної функції ЛШ більшою мірою асоціювалося з ФНП-α, ІЛ-6, sVCAM-1 і меншою мірою — із ШОЕ, СРП, ІЛ-1 та sCD62L.

На нашу думку, тісний зв'язок між запальним процесом та ураженням міокарда у хворих на СЧВ не випадковий. Відомо, що високі рівні ФНП-α, ІЛ-1 ініціюють процеси апоптозу міокарда, сприяють прогресуванню фібротичних змін серцевого м'яза, гіпертрофії міокарда та розвитку ремоделювання серцевого м'яза (Horio T., 2006). Патогенетична роль прозапальних цитокінів у зазначених процесах підтверджується і тим, що застосування антицитокінової терапії здатне призупинити процеси ремоделювання серця, що виникають після гострого інфаркту міокарда серця (Gurantz D. et. al., 2005). У хворих на АГ, експериментальні та клінічні дослідження показали, що ангіотензин II здатний стимулювати запальну відповідь у стінці судин, а фармакологічна блокада ренін-ангіотензинової системи веде не лише до нормалізації перебігу АГ, але й до зменшення вираженості запального процесу (Burnier M., Brunner H.R., 2000; Takai S. et. al., 2003; Cheng Z.J. et. al., 2003).

Таким чином, результати нашого дослідження та дані літератури свідчать про те, що запальний процес є ключовим елементом у патогенезі уражень серця та судин у хворих на СЧВ і його вплив простежується незалежно від наявності чи відсутності супутніх ІХС чи АГ.

## ВИСНОВКИ

1. Гіпертрофія міокарда ЛШ та порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ виявляються у значній частини хворих на СЧВ (відповідно у 85,1; 16,8 та 45,5%). При цьому наявність у хворих на СЧВ супутніх ІХС та АГ супроводжується підвищенням частоти гіпертрофії ЛШ у 92,3%, зниженням ФВ — 17,3%, порушенням діастолічної функції — у 61,5%. Однак і у пацієнтів з СЧВ без клінічних проявів ІХС та АГ ці порушення виявляють досить часто (77,6; 16,3 та 30,5% відповідно).

2. Гіпертрофія міокарда ЛШ як систолічна, так і діастолічна дисфункція вірогідно асоціюється з

маркерами запалення. При цьому ступінь гіпертрофії міокарда ЛШ та порушення діастолічної функції більш тісно корелює із вмістом sVCAM-1, рівнем ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6, а зниження ФВ — з рівнем sVCAM-1.

3. Концентричний тип ремоделювання ЛШ у хворих на СЧВ асоціювався з більш високими рівнями ІЛ-1, sVCAM-1 та L-селектину, ексцентричний тип — з L-селектином, а нормальна геометрія ЛШ була притаманна більшою мірою з низькими рівнями маркерів запалення та клітинних молекул адгезії.

4. Незалежно від того, поєднується СЧВ з ІХС та АГ чи ні, між маркерами запального процесу та змінами морфофункціонального стану серця встановлюються вірогідні кореляційні зв'язки приблизно однакової сили, що свідчить про спільність патогенетичних механізмів розвитку гіпертрофії ЛШ, систолічної та діастолічної дисфункції у пацієнтів із СЧВ як з супутніми ІХС та АГ, так і без них.

## ЛІТЕРАТУРА

Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ, 156 с.

Abergel E., Tase M., Bohlader J. (1995) Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy Am. J. Cardiol., Vol. 75: 489–503.

Bombardier C., Gladman D.D., Urowith M.B., Caron D. Chang C. H. (1992) Derivation of the SLEDAL. Arthritis Rheum., Vol. 35: 30–640.

Bruce I.N. (2005) Atherogenesis and autoimmune disease: the model of lupus Lupus., 14(9): 687–690.

Burnier M., Brunner H.R. (2000) Angiotensin II receptor antagonists. Lancet, 19(355): 637–645.

Chan Y.K., Li E.K., Tam L.S., Chow L.T., Ng H.K. (2003) Intravenous cyclophosphamide improves cardiac dysfunction in lupus myocarditis. Scand. J. Rheumatol., 32(5): 306–308.

Cheng Z.J., Finckenberg P., Louhelainen M. et al. (2003) Cardiovascular and renal effects of cyclooxygenase inhibition in transgenic rats harboring mouse renin-2 gene (TGR(mREN2)27). Eur. J. Pharmacol., 461: 159–169.

Doria A., Shoenfeld Y., Wu.R., Gambari P.F., Puato M., Ghirardello A., Gilburd B., Corbanese S., Patnaik M., Zampieri S., Peter J.B., Favaretto E., Iaccarino J.L., Sherer Y., Todesco S., Pauletto P. (2003) Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis., 62(11): 1071–1077.

Driazhenkova I.V. (2005) The diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with systemic lupus erythematosus and system scleroderma. Klin. Med. (Mosk), 83(7): 45–47.

Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. (1992) Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J. Am. Coll. Cardiol., Vol. 19: 1550–1558.

Gunal N., Kara N., Akkok N., Cakar N., Kahramanyol O., Akalin N. (2003) Cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus, 45(4): 301–305.

Gurantz D., Yndestad A., Halvorsen B., Lunde O.V., Omens J.H., Ueland T., Aukrust P., Moore C.D., Kjekshus J., Greenberg B.H. (2005) Etenarcept or intravenous immunoglobulin attenuates expression of genes involved in post-myocardial infarction remodeling. Cardiovasc. Res., 1; 67(1): 106–115.

Horio T. (2006) Pathophysiological role of cytokines in heart failure Nippon Rinsho, 64(5): 843–847.

Levy D., Anderson K., Savage D. et al. (1988) Echocardiography detected LVH prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. Ann. Int. Med., Vol. 108: 7–13.

Singh J.A., Woodard P.K., Davila-Roman V.G., Waggoner A.D., Gutierrez F.R., Zheng J, Eisen S.A. (2005) Cardiac magnetic resonance imaging abnormalities in systemic lupus erythematosus: a preliminary report. Lupus, 14(2): 137–144.

Takai S., Kim S., Sakonjo H., Miyazaki M. (2003) Mechanisms of angiotensin II type 1 receptor blocker for anti-atherosclerotic effect in monkeys fed a high-cholesterol diet. J. Hypertens., 21: 361–369.

Winslow T.M., Ossipov M.A., Fazio G.P., Foster E., Simonson J.S., Schiller N.B. (1993) The left ventricle in systemic lupus erythematosus: initial observations and a five-year follow-up in a university medical center population. Am. Heart J., 125(4): 1117–1122.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЕЙ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ, КЛЕТОЧНЫХ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ — sVCAM-1 И L-СЕЛЕКТИНА (sCD62L) — С НАРУШЕНИЯМИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СКВ

С.В. Шевчук

**Резюме.** Результаты исследований свидетельствуют, что у больных системной красной волчанкой (СКВ) независимо от наличия или отсутствия ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ), между маркерами воспалительного процесса и изменениями морфофункционального состояния сердца устанавливаются достоверные корреляционные связи, что подтверждает общность патогенетических механизмов развития гипертрофии левого желудочка, систолической и диастолической дисфункции у больных СКВ, как при сочетанных ИБС и АГ, так и без них.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, гипертрофия левого желудочка, маркеры воспалительного процесса.

## CORRELATION OF PROINFLAMMATORY INTERLEUKIN LEVELS, CELLULAR ADHESION MOLECULES-SVCAM AND L-SELEKTIN WITH MORPHOFUNCTIONAL STATE DISORDERS OF THE HEART IN SLE PATIENTS

S. V. Shevchuk

**Summary.** Whether there is association of systemic lupus erythematosus (SLE) or not with ischemic heart disease (IHD) and arterial hypertension (AH) probable correlation approximately of the same power is determined between inflammatory process markers and changes of the heart morphofunctional state that evidenced general pathogenesis of left ventricle hypertrophy, systolic and diastolic dysfunction in SLE patients both with concomitant IHD or AH and without them.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, left ventricular hypertrophy, systolic and diastolic dysfunction

**Адреса для листування:**

Шевчук Сергій Вікторович  
21029, Вінниця, вул. Писарева, 6/72