На правах рукописи

004618519

004618519 Бутусова Светлана Васильевна

Маркеры активации эндотелия и хемокнн ИЛ-8 при ревматоидном артрите и системной красной волчанке

14.01.22 - ревматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

1 6 ДЕН 2010

Ярославль - 2010

Диссертация выполнена в Государственном образовательном учреждении

высшего профессионального образования «Ярославская государственная

медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и

социальному развитию»

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор

**Шилкииа Наталия Петровна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор доктор медицинских наук, профессор

**Алекберова Земфира Садуллаевна Коршунов Николай Иванович**

**Ведущая организация**

**Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии РАМН, г. Волгоград**

Защита состоится *«c&fj» 7с\^* 2010 г. в на заседании

диссертационного совета Д 208.119.01 при ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Росздрава» но адресу: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Росздрава»

Автореферат разослан « *с&6»*

2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Чижов П.А.



**Общая характеристика работы Актуальность проблемы**

**В** настоящее время вопросы патогенеза ревматических заболеваний продолжают привлекать внимание исследователей в связи с выявленными нарушениями в системе регуляторних Т-лимфоцитов, неэффективностью супрессорных механизмов, изменениями растворимых медиаторов клеточно-клеточных взаимодействий типа монокинов, лимфокинов, иитерлейкинов, а также межклеточных молекул адгезии (Е.Л.Насонов, 2003, 2009; С.В.Сучков и соавт., 2004;. М.С Park et al., 2004; R.Sanmarti et al., 2008).

Лабораторная диагностика ревматических болезней включает определение широкого спектра биомаркеров на клеточном и гуморальном уровнях, что позволяет получить объективную информацию о характере иммунных нарушений, оценить активность, тяжесть и прогноз болезни, а также эффективность проводимой фармакотерапии (Е.Л.Насонов, 2003, 2009; И.Б.Беляева и соавт.. 2007; Е.Н.Александрова и соавт., 2009; McCionagic D., McDermott M.F.,2006; В.Combe et al.,2007).

Регуляция сосудистых и клеточных воспалительных реакций осуществляется большим числом биологически активных веществ, среди которых особое место занимают цитокины - низкомолекулярные белковые молекулы, обеспечивающие процессы межклеточных коммуникаций. Цитокины имеют большое значение в функционировании иммунной системы, регулируя пролиферацию, дифференцировку, активацию клеток иммунной системы и развитие иммунного ответа (Н.Р.Палеев, Ф.Н.Палеев, 2004; Т.А.Панафидина и соавт., 2008; F.Л.Насонов, Е.Н.Александрова, 2010; А.А.Новиков и соавт., 2010; MJ.Iritzel, 2006; A.Tedgui et al., 2006; E.Dayer ct al., 2007).

Использование мультиплексного анализа в НИИР РАМН в рамках Федеральной целевой программы позволило исследовать цитокиновый профиль с определение концентрации 27 цитокинов, хемокинов. факторов роста у больных ревматоидным артритом (Е.Л.Насонов, Е.Н.Ллексаіідрова. 2010).

**4** В основе ревматоидного воспаления лежит нарушение баланса между синтезом «провоспалительных» и антивоспалительных цитокинов. При этом имеет место цитокининдуцированная гиперэкспрессия клеточных молекул адгезии, экспрессия которых усиливается или индуцируется провоспалительными цитокинами, обеспечивая костимуляторный сигнал для активации лейкоцитов и пролиферации лимфоцитов, регулируя миграцию лейкоцитов из кровяного русла и их накопление в зоне тканевого воспаления (Е.Л.Насонов и соавт., 1999; Л.И.Ольбинская и соавт., 2003; Н.Р.Палеев, Н.Ф.Палеев, 2004; M.Aringer et al., 2003,2004; F.Martin, A.C.Chan, 2006; P.Youinou et al.,2007).

Е.Л. Насонов и соавторы (2000) предлагают рассматривать клеточные молекулы адгезии, как альтернативный маркер клеточно-опосредованной иммунной активации при ревматоидном артрите.

Цитокины провоспалительного действия и молекулы адгезии клеток рассматриваются в качестве новых дополнительных факторов риска и прогностических маркеров развития атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии у больных ревматического профиля (Т.А.Панафидина и соавт., 2008; А.Е.Ильина и соавт., 2009; Н.М.Никитина, А.П.Ребров, 2009; M.Antivalle et al., 2006; L.Stojanovich et al.2007; S.Haque et al., 2008).

Высокочувствительным, хотя и неспецифичным показателем наличия воспаления, является СРБ - белок острой фазы воспаления, который рассматривается как маркер кардиоваскулярного риска (Т.А.Невская и соавт., 2007; Т.Н.Гавва и соавт., 2008; N.Aziz et al., 2003; Du Clos T.W., 2003; K.Maksimowicz et al., 2004; L.E.Bautista et al., 2005). Высокий уровень СРБ коррелирует с ускоренным развитием атеросклероза при ревматоидном артрите (I.Del Rincon et al., 2005; M.A.Gonzalez-Gay et a!., 2005) и является предиктором смерти от сердечно-сосудистой патологии у этой категории больных (NJ.Goodson etal.. 2005).

Установлено, что СРБ обладает прямым проатерогенным действием на сосудистую стенку, стимулируя продукцию цитокинов и молекул адгезии (S.Black et al., 2004; Uialal et al., 2004; b.V.Bames et al., 2005; I.Sari et al., 2005).

В патогенезе системных ревматических заболеваний большое внимание уделяется нарушению функции эндотелия, который играет важную роль в системе гемостаза, а также является модулятором многих биологических и физиологических свойств сосудистой стенки (А.С.Аметов и соавт., 2004: Т.Е.Морозова и соавт., 2009; G.Vaudo et al., 2004).

Доказано, что состояние эндотелия определяет течение сосудистых поражений при заболеваниях ревмаїическою профиля. Предполагается патогенетическая связь нарушений функции эндотелия, процессов атероматоза и аутоиммунного воспаления (А.П.Ребров, О.В.Инамова, 2004; Н.А.Кароли и соавт.. 2006; D.S.Lima et al., 2002; P.A.Bacon, 2005).

Маркерами состояния эндотелия можно считать антиэндотелиальные антитела, фактор фон Виллебранда, растворимые клеточные молекулы адгезии, циркулирующие эндотелиоциты, тромбомодулин, ангиотензинпревращаюший фермент, величину комплекса интима-медиа (Е.Л.Насонов и соавт., 1999; 2004; Л.А.Новиков с соавт., 2004; D.S.Conway et al., 2002; P.A.Brogan et al., 2004; G.Kescr et al., 2005; G.Vaselini et al., 2006).

Современные возможности фармакотерапии ревматических болезней  
включают применение новых групп антицитокиновых препаратов (Е.Л.Насонов.  
2008; R.Maini et al.. 2006; M.Genovese et al., 2007; J.Smolen et al., 2007),  
нейтрализацию интерферона гамма, который стимулирует продукцию основных  
провоспалительных цитокинов (В.А.Насонова и соавт., 2008), а также и  
использование антигенных наносистем (Л.Б.Зборовский и соавт., 2009,2010).  
Накоплен достаточный опыт назначения антицитокиновой терапии при  
ревматоидном артрите и системной красной волчанке (М.М.Иванова,

С.К.Соловьев, 2009), что открывает определенные перспективы в плане лечения этих прогностически тяжелых заболеваний.

Таким образом, взаимное влияние различных компонентов реакции

иммунного воспаления и функционального состояния эндотелия очень сложно, многогранно и требует дальнейшею изучения.

Цель исследования:

**6** Изучить взаимоотношения показателей активации эндотелия с маркерами активности воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

**Задачи исследования:**

1. Определить концентрацию основных маркеров активации эндотелия: антигена фактора фон Виллебранда (АГ ФВ), растворимой формы сосудистой молекулы адгезии-1 (sVCAM-Г), количества десквамированных эндотелиоцитов у пациентов ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.
2. Изучить уровень хемокина интерлейкина-8 (ИЛ-8) в сыворотке крови больных ревматоидным артритом и системной красной волчанки.
3. Выявить взаимосвязь между степенью активности ревматоидного артрита, системной красной волчанки и показателями эндотелиальной дисфункции.
4. Изучить взаимоотношения между показателями острофазового ответа и маркерами активации сосудистого эндотелия в группе больных ревматоидным артритом.
5. Изучить взаимоотношения между маркерами воспаления и показателями эндотелиальной дисфункции у больных системной красной волчанкой.
6. Выявить различия по исследуемым показателям между группами ревматоидного артрита и системной красной волчанкой.

**Научная новизна**

Впервые проведено комплексное исследование взаимоотношений провоспалительного цитокина ИЛ-8, СОЭ, С - реактивного белка и маркеров состояния сосудистой стенки: сосудистой молекулы адгезии (sVCAM-І), антигена фактора фон Виллебранда, десквамированных эндотелиоцитов; изучена зависимость показателей дисфункции эндотелия и маркеров воспаления от степеней активности ревматоидного артрита и системной красной волчанки.

Выявлено повышение уровней сосудистой молекулы адгезии (sVCAM-1), антигена фактора фон Виллебранда, количества десквамированных

эндотелиоцитов, цитокина ИЛ-8 в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой по сравнению с группой контроля.

Обнаружены положительные корреляции между маркерами активации эндотелия и показателями воспаления у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. С нарастанием активности воспалительного процесса в исследуемых группах больных, наблюдалось достоверное увеличение дисфункции эндотелия, выражающееся в повышении концентраций sVCAM-1, антигена фактора фон Виллебранда, десквамированных эндотелиоцитов.

**Практическая значимость** Выявленные положительные корреляционные взаимосвязи между маркерами активации эндотелия и иммунологическими показателями воспаления указывают на существование патогенетической связи между нарушением функции эндотелия и аутоиммунным воспалительным процессом при ревматоидном артрите и системной красной волчанке.

Повышение концентраций сосудистой молекулы адгезии (sVCAM-1), десквамированных эндотелиоцитов, антигена фактора фон Виллебранда в сыворотке больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой, а также их положительные взаимосвязи с уровнем С-реактивного белка и клиническими признаками активности воспалительного процесса дают возможность рассматривать их как иммунологические маркеры активности воспалительного процесса.

Обнаруженные в ходе исследования признаки эндотслиалыюй дисфункции, а также их четкая взаимосвязь с иммунологическими маркерами воспаления у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой позволяют рассматривать активность процесса как дополнительный фактор риска развития цереброваскулярных и кардиоваскулярных катастроф.

Рекомендуется использование показателя sVCAM-І в комплексной оценке степени активности ревматоидного артрита и системной красной волчанки, так как имеются сильные корреляции данного параметра с активностью воспалительного процесса и с повышением других маркеров эпдотелиалыюй дисфункции.

**X** Индексы DAS28, SLAM, SLEDAI достоверно взаимосвязаны с лабораторными показателями воспаления при ревматоидном артрите и системной красной волчанке, а также с уровнем маркеров активации и повреждения эндотелия, что позволяет косвенно использовать шкалы активности для определения эндотелиальной дисфункции у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

**Основные положения, выносимые на зашиту**

1. Выявлены признаки дисфункции эндотелия у пациентов, страдающих ревматоидным артритом и системной красной волчанкой, проявляющиеся достоверным повышением концентраций растворимой формы сосудистой молекулы адгезии (sVCAM-І), АГ ФВ, ДЭ.
2. Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 в группах ревматоидного артрита и системной красной волчанки было достоверно выше, чем в группе контроля .
3. Но мере роста активности воспалительного процесса, согласно клинико-лабораторным данным, у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой отмечается рост дисфункции эндотелия. Установлены достоверные положительные взаимосвязи между клиническими шкалами активности РА (DAS28), СКВ (SLAM, SLEDAI) и маркерами воспаления (СРБ, СОЭ), а также РФ.
4. У больных ревматическими заболеваниями выявлены положительные корреляции между показателями дисфункции эндотелия и маркерами воспаления: на фоне увеличения концентраций sVCAM-І, АГ ФВ, ДЭ наблюдалось нарастание значений СОЭ, СРБ, **РФ.**

**Вклад автора в проведенное исследование** Автором непосредственно проведены отбор и ведение пациентов, принимавших участие в исследовании, выполнен забор крови, ее центрифугирование, участие в проведении лабораторных тестов, обработке полученного материала, его систематизации, статистической обработке, анализе полученных данных.

**9 Апробация работы**

Но теме диссертации опубликовано 1 1 научных работ, из них 6 в центральной печати. Материалы диссертации представлены на IV Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых и студентов по медицине (Тула, 2005), Российском научном форуме "Кардиология-2005" (Москва, 2005); II Всероссийской конференции «Социальные аспекты ревматических заболеваний» (Воронеж. 2006); I Международной (X Всероссийской Пироговской студенческой научной медицинской конференции (Москва, 2006), VII Международной конференции «Гемореология и микроциркуляция (от функциональных механизмов в клинику)» (Ярославль, 2009), V Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2010).

**Формы внедрения** Основные положения диссертации внедрены в практику работы терапевтического отделения МСЧ НЯ НПЗ г. Ярославля и используются при обучении студентов на кафедре пропедевтики внутренних болезней Ярославской государственной медицинской академии. Доклады на научных конференциях Международного и Всероссийского уровней, журнальные статьи, выступления на заседаниях общества ревматологов, иммунологов и аллергологов, подготовка и написание кандидатской диссертации.

**Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из  
введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 3 глав  
собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и  
практических рекомендаций. Указатель литературы включает 196 источников: 94  
отечественных и 102 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами, 24  
рисунками. ■-.■!:. ...

**Основное содержание работы Материалы и методы исследования**

**10**

Обследовано 112 человек: 78 больных ревматоидным артритом и 34 системной красной волчанкой. Контрольная группа состояла из 28 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основными группами больных.

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней (зав. кафедрой, д.м.н., профессор Н.П. Шилкина) «Ярославской государственной медицинской академии Росздрава» (ректор - доктор медицинских наук, профессор А.В. Павлов). Клиническая часть работы и биохимические исследования выполнялись на базе МСЧ НЯ НПЗ (главный врач, д.м.н., профессор А.Н. Хорев).

Иммунологическое обследование больных проводилось в лаборатории ООО «МедИнКом» (директор лаборатории, д.м.н., профессор А.А. Баранов). Критерии включения в исследуемые группы: I Наличие классификационных критериев для каждого заболевания.

1. Информированное согласие пациента.
2. Отсутствие приема или стабильная поддерживающая доза нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов (не более 5-10 мг/сутки).
3. Проведение курсов пульс-терапии не менее 1 года до обследования.

Критерии исключения:

1. Неконтролируемая АГ или АГ контролируемая, но требующая высоких доз антигипертензивных препаратов.
2. Интеркуррентные инфекционные заболевания.
3. Обострение тяжелых хронических заболеваний.
4. ХСН>3 ФК по NYHA.

Под наблюдением находилось 112 больных, среди которых было 78 больных ревматоидным артритом и 34 больных с системной красной волчанкой (рисунок 1).

*Кті* 1 ро.п.нл»

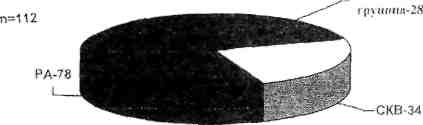


Рис.1. Распределение пациентов по нозологическим формам, п-П2.

В таблице 1 представлено распределение пациенюв по полу, возрасту, давности заболевания.

**Таблица I Распределение больных по полу, возрасту и давности заболевания**

**Пол**

**! Нозологическая і Число ! Возраст I Давность**

**! II!**

**Мужчины і Женщины**

**! форма ; больных: (годы) *\* заболевания**

(годы) **Абс.(%)** ; Лбс.(%)

**Ревматоидный артрит**

**Системная красная волчанка**

5[3; 11]

78 | 49 [39; 61]

34 | 44 [41: 51] і 12,9 [9; 17]

11 (14,9%) I 63(85.1%)

0(0%) і 34(100%)

**Всего больных !** 112

**Контроль** I 28 149 [46;57]

**і і**

3(10,7%) ! 25(89,3%)

Средний возраст больных ревматоидным артритом был равен 49 лет [39: 61], р<0,05, больных СКВ - 44 года [41; 51]. Длительность заболевания у страдающих РА составила 5 лет [3; 11], СКВ - 12.9 лет [9; 17].

Среди больных РА преобладали женщины, группа больных СКВ была представлена только женщинами.

По степени активности пациенты распределялись следующим образом, так, в

группе РА 9 больных (12%) имели высокую активность, 23 пациента (29%) -среднюю активность, 46 человек (59%) выявлено с низкой степенью активности.

В группе больных СКВ преобладали пациенты с *]* степенью активности - 17 человек (50%), со 2 степенью активности - 14 пациентов (41%), 3 больных (9%) - с

л степенью активности.

Артериальная гипертензия выявлена у 26 человек (23% больных). При РА артериальная гипертензия встречалась у 19 человек (24%), при СКВ у 7 человек (21% пациентов).

Пациенты с РА страдали артериальной гипертензией I - II стадии. Стаж АГ -3 года |3;4], антигипертензивная терапия осуществлялась низкими дозами иАПФ.

Среди пациентов СКВ встречалась артериальная гипертензия I - II стадии. Стаж АГ составлял 4 года [3; 5]. Пациенты были на мототерапии: низкие дозы антипшертензивных препаратов, в основном - иАПФ.

**Методы исследования**

!. Клинические и диагностические критерии ревматоидного артрита с использованием индекса активности DAS28. Клинические и диагностические критерии системной красной волчанки с оценкой активности по шкалам SLEDAI, SLAM.

2. Лабораторные методы.

* общий клинический анализ крови, мочи, проба Реберга;
* биохимический анализ крови: креатинин, мочевина, общий белок, общий холестерин, общий билирубин, глюкоза крови, ПТИ.
* Определение уровня РФ IgG в сыворотке крови (МЕ/мл) выполнялось с помощью твердофазного иммуноферментного метода,
* Определение концентрации АГ ФВ в сыворотке крови (Me/мл), проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием коммерческих реактивов фирмы «Dakocytomation» (Дания) и международных стандартов (NIBSC, Англия);

- определение СРБ (мг/мл) проводилось с помощью твердофазного  
иммуноферментного метода по J. Highton и P. Hessain (1984) с использованием  
коммерческих реактивов фирмы «Dakocytomation» (Дания);

- исследование концентрации sVCAM-І-растворимой сосудистой молекулы  
адгезии (нг/мл) выполнялось с помощью твердофазного иммуноферментного  
метода с использованием тест-систем фирмы «коммерческих реактивов фирмы  
"Render MedSystems" (Австрия), согласно инструкции фирмы-изготовителя;

13 - определение концентрации интерлейкина-8 (ИЛ-8. пг/мл) осуществлялось с

помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием

коммерческих реактивов фирмы «Вектор-бест» (Россия);

- подсчет десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ)хЮ4л, проводился по

методу J. Hladovec ()978). Оценивалось содержание циркулирующих

эндотелиальных клеток (ЦЭК) в периферической крови с использованием камеры

I оряева для подсчета десквамированных эндотелиоцитов.

**Инструментальные методы Суточное мониторирование артериального давления**

Суточное мониторирование артериального давления проводили прибором «Кардиотехника 4000 АД» («Инкарт» Санкт-Петербург) по стандартной методике. Интервалы измерений составили в период бодрствования 15 минут, в период сна -30 минут. Анализировали среднее, максимальное, минимальное систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД за сутки, день, ночь, вариабельность АД в дневное и ночное время. Производили расчет индекса времени (ИВ) САД и ДАД (процент значений АД более 140/90 мм рт.ст. днем и 120/80 мм рт.ст. ночью), суточного индекса (СИ), отражающего степень ночного снижения САД и ДАД и позволяющего определить нарушения циркадного ритма АД. Величину утреннего подъема АД рассчитывали как разницу между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч., скорость утреннего подъёма АД - как отношение величины утреннего подъема к времени роста АД. Вариабельность АД в период бодрствования и сна определяли как стандартное отклонение от средней величины.

Эхокардиоскопия

Показатели внугрисердечной гемодинамики оценивали ультразвуковым методом на охокардиографе Shimad/.u -800-1 (Япония) по стандартной методике с расчетом размера левого предсердия (ЛП), аорты (АО); конечного диастол и ческого размера левого желудочка (КДРЛЖ); конечною систолического размера левого желудочка (КСРЛЖ); конечного систолическою объёма левого

**14** желудочка (КСО); конечного диастолического объёма левого желудочка (КДО); толщины межжелудочковой перегородки (Т мжп); толщины задней стенки левого желудочка (Т зслж); фракции выброса левого желудочка (ФВ); ударного объёма.

Диастолическую функцию левого желудочка оценивали на основании трансмитрального допплеровского кровотока в четырехкамернои позиции допплер-эхокардиографии. Рассчитывали максимальную скорость потока раннего диастолического наполнения - пик Е; максимальную скорость наполнения левого желудочка в предсердную систолу - пик А; коэффициент скоростей Е/А. Оценивали время изоволюметрического расслабления **(ВИР,** лс).

**Методы статистической обработки материала**

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартного пакета статистических программ SPSS и Microsoft Excel.

Данные исследований представлены в виде mean ± s.d. При однофакторном анализе для протяженных величин применялся парный t-тест Стьюдента. Параметры, распределение вариационного ряда которых не подчиняется закону нормального распределения, представлены в виде медианы и интерквартельных интервалов. В случае ненормального распределения значений сравнивались протяженные переменные в двух группах с помощью теста Mann-Whitney, а изменения одной переменной во времени - с помощью теста Wilcoxon. Для определения взаимосвязи явлений применялся коэффициент ранговой корреляции Spearman и канонический анализ. За статистически значимые во всех тестах принимались значения при р < 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение**

При анализе маркеров воспаления выявлено, что содержание ИЛ-8, РФ IgG, СРВ и СОЭ в группе больных РА, СКВ было достоверно выше, чем в группе контроля. Так, содержание ИЛ-8 в группе РА было 412,8 пг/мл |295; 547], в группе СКВ - 331,1 пг/мл |285; 394,6], в группе контроля - 208,0 пг/мл [206; 211], р<0,01 (рис.2). Уровень РФ IgG у пациентов с РА 39 МЕ/мл [12.6; 89.7], р<0,01

концентрация у пациентов с СКВ составляла 20,8 МЕ/мл [11.4: 89.41. р<0,01, в группе контроля значения РФ IgG были 4 МЕ/мд[2; 5], р<0,01. Достоверно выше было содержание СРБ в группе РА - 39 мг/мл [22: 46], р<0.01. уровень СРВ в группе СКВ составлял 16,5 мг/мл [10; 22]. р<0,01. в группе контроля - 2,5 мг/мл [2.2;3,3], р<0,01. Уровень СОЭ у больных РА составлял 25 мм/ч [21; 34], в группе СКВ - 24 мм/ч [21: 29], в группе контроля значения равнялись 6 мм/ч [5: 6.5] при р<0,01.

412,8\*

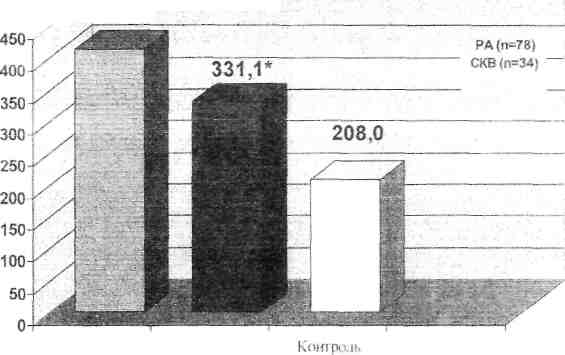
Группа РА Группа СКВ

Рис.2. Концентрация ИЛ-8 в группах РА и СКВ

ПрпмечашН';"-,|ОС1 онерииічь *руешпччй* р< 0.01

В ходе исследования среди пациентов из групп РА и СКВ были выделены три подгруппы по степени активности. Для пациентов с низкой активностью. страдающих РА, индекс DAS 28 составил 2,4 [2,4; 2.4], р<0,03. Из лабораторных показателей отмечено повышение уровня СОЭ до 21 мм/ч [19; 23), РФ IgG - 39 МЕ/мл [12.6; 89,7], СРБ достигал 19 мг/мл |18; 23], при р<0.01. Для пациентов с низкой активностью, страдающих СКВ. индекс SLAM составил 5 [4; 5], индекс SLEDA1 - 3 [3: 3]. Из лабораторных показателей отмечено повышение уровня СОЭ до 18 мм/ч [17; 18.5]. РФ IgG равнялся 14.2 МЕ/мл [12,2: 15.5]. СРБ достигал 10 мг/мл [9,2; 12).

**16**

В группе РА со средней активностью DAS 28 равнялся 3,6 [3.4; 3,8], значение СОЭ - 32 мм/ч [27; 34], РФ IgG повышался до 76,1 МЕ/мл [39; 102,7]. концентрация СРВ была 45 мг/мл [42; 46] при р<0,01. Среди пациентов с высокой активностью DAS 28 составил 5,4 [5,2; 5,4], при этом уровень СОЭ был повышен до 52,5 мм/ч [49; 56], РФ IgG соответствовал 135,4 МЕ/мл[86,3; 246], концентрация СРВ равнялась 104 мг/мл [95; 113] при р<0,01.

В группе СКВ со средней степенью активности SLAM равнялся 15 [14; 16], SLEDAI - 11 [10; 12], значение СОЭ - 24,5 мм/ч [22; 24,5], уровень РФ IgG составил 49,4 МЕ/мл [15,3; 112,4], концентрация СРВ была 20 мг/мл [17; 24] при р<0,01. Среди пациентов с высокой активностью воспалительного процесса SLAM соответствовал 22 [22; 23], SLEDAT - 17 [16; 18], при этом уровень СОЭ был повышен до 39 мм/ч [35; 64], значение РФ IgG - 241 МЕ/мл [202,7; 262], концентрация СРВ определялась до 44 мг/мл [30; 65,4], р<0,01.

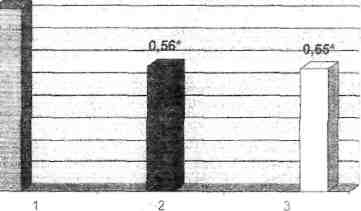
При анализе ИЛ-8 в зависимости от степени активности в группе больных РА достоверных различий не выявлено, но нарастание концентрации наблюдалось. Так, при низкой степени активности этот показатель составил 392 пг/мл [292; 543,6], при 2 и 3 степенях активности - 507,3 пг/мл [363,3; 584,9] и 537,4 пг/мл [384; 547] соответственно, р>0,05.

В группе больных СКВ концентрация ИЛ-8 в зависимости от степени активности достоверно не нарастала. Так, при низкой степени активности этот показатель равнялся 352,7 пг/мл [291; 375,9], при 2 и 3 степенях активности - 307,8 пг/мл [273,9; 396,8] и 345,8 пг/мл [248,4; 466,6] соответственно, р>0,05.

При проведении корреляционного анализа установлено, что и в группе РА, и в группе СКВ с нарастанием уровня в сыворотке крови одного из исследуемого маркера воспаления увеличивалась концентрация другого. Так, у больных РА коэффициент корреляции между РФ IgG и СРВ составлял 0,56, р<0,01, между РФ IgG и СОЭ R=0,55, р<0,01. С-реактивный белок коррелировал с уровнем СОЭ, коэффициент Спирмана составил 0,82 при р <0,01 (рис.3).

Исключение составил хемокин ИЛ-8, достоверных различий между уровнем ИЛ-8 и показателями воспаления установлено не было.

17



|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **0,9** |  |
|  | **0,8** |  |
| к .—  х а: | **0,7-** | ***<Т*** |
| **о —■ S Я!** | **0,6-** |  |
| ***■3* I s га** | **0,5-** | **-Г** |
| **■8- S** ■в- s 2 с | **0,4-** |  |
| **0,3** | ***/Г*** |
| ^. о | **0,2**  **0,1**  **0** |  |

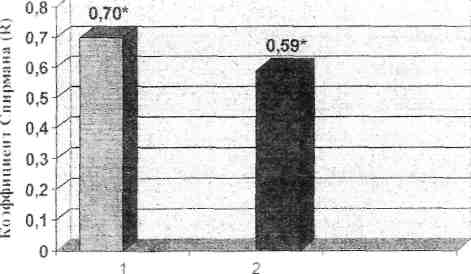
0,82\*

П СРБ & **СОЭ 8РФ|дС&СРБ j □ РФ IgGS СОЭ:**

Рис. 3. Корреляционная зависимость между показателями воспаления в группе РА

Примечание '- достоверность различии р<0.01

В группе больных СКВ наблюдалась положительная достоверная взаимосвязь между СРБ и РФ (R=0,59. р<0,05), СРБ и СОЭ (R=O,70, р<0.05) (рис.4). Коэффициент Спирмана для ИЛ-8 и уровня СОЭ составил 0,34 при р>0,05. Достоверных различий между хемокином ИЛ-8 и СРБ. РФ обнаружено не было.



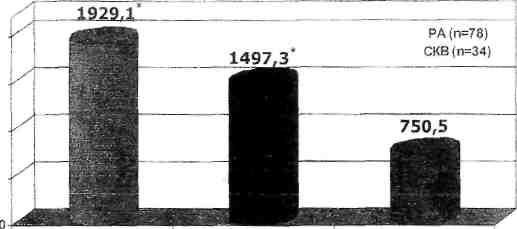
п=34

В СРБ & СОЭ В СРБ*& РФ*

Рис.4. Корреляционная зависимость между маркерами воспаления в группе СКВ (п=34)

Примечание: \*- достоверность различий р<0.05

При анализе маркеров активации эндотелия выявлены значительные различия по сравнению с контрольной группой, как у больных РА. так и у пациентов, страдающих СКВ. Так, в группе РА содержание sVCAM-l было 1929 нг/мл 11297.6: 2739.6], уровень sVCAM-l в группе СКВ составлял 1497,3 нг/мл [919.6; 2348.6], в группе контроля - 750,5 нг/мл [734; 790]. р<0.01 (рис.5).



2000

1500

1000

800

группа PA

Группа СКВ

группа контроля

Рис.5. Концентрация sVCANI-1 в группах РА и СКВ

Достоверность различий: \*- р< 0,01

Уровень АГ ФВ у пациентов с РА соответствовал 1.4 МЕ/мл [0,83; 1,91], концентрация АГ ФВ у больных СКВ равнялась 1,4 Ме/мл [0.54; 2.2J, р<0.01, в группе контроля значения АГ ФВ были 0,61 МЕ/мл [0,31; 0.78], р<0,01.

Достоверно выше было содержание количества десквамированных эндотелиоцитов в группе РА - 5 х 10 /л [2; 7], уровень десквамированных эндотелиоцитов у больных СКВ составлял 3,5 х 10 /л [2; 8] в группе контроля - 1 х 10' /л [0; ]], р<0,01 .

Выявлена четкая зависимость уровня маркеров активации эндотелия от степени активности РА и СКВ. Так, с увеличением степени активности РА возрастала концентрация sVCAM-І: при низкой степени активности уровень sVCAM-1 был "минимальным - 1278,1 нг/мл [991,4; 1474,9], а по мере возрастания степени активности концентрация sVCAM-І увеличивалась до 4530,8 нг/мл 13371,1; 6851,9], р<0,05. Аналогичная ситуация прослеживалась и в группе СКВ: при 1 степени активности содержание сосудистой молекулы адгезии в сыворотке крови было 1174,6 нг/мл [693,3; 1273,5], при 2 степени активности концентрация sVCAM-І увеличивалась до 1758.3 нг/мл [1535,5; 2500]; 3 степени активности соответствовало значение, равное 5160 нг/мл [5000; 5416], р<0.05 (рис.6).

**10**

**6000**

**S 5000 <**

**> \_ 4000**

**к с**

**§■ | 3000**

**§.з**

**h**

**X**

о **sr**

**X**

**2000 1000**

**о**

о

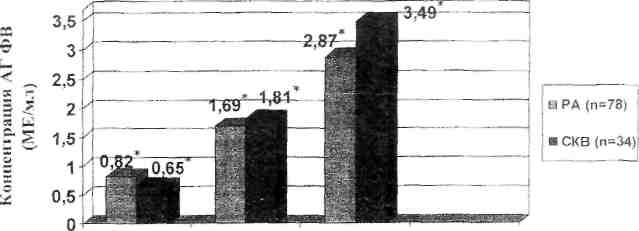
|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***л*** | 5160,0 | | | | |  |
| 4530,8 *ЛШ* | | | | |  |
|  | | | | **«Я** |  |
| 1?78.1\* | | **Н л тго** | **о\*** |  |
| ВРА(п=78) ■ СКВ (п=34) |
|  | 1174,6\* | **I %** |  | : "■'' ВІ ' |
| **■** | **я** |  |
|  |

1 **ст.** активности 2 ст. активности 3 ст. активности

**Рис.6. Зависимость концентрации sVCAM-1 от степени активности в группах РА и СКВ**

Достоверность различий:\* - р<0,05

Для пациентов с низкой активностью ревматоидного артрита отмечено повышение уровня АГ ФВ до 0.82 МЕ/мл [0,8; 1,05], средней степени активности соответствовала концентрация АГ ФВ 1,69 МЕ/мл [1.4; 1,9], среди пациентов с высокой активностью АГ ФВ был повышен до 2,87 МЕ/мл [2,36; 3,3], рО.Оі. В группе СКВ нарастание концентрации АГ ФВ соответствовало увеличению степени активности. Так, уровень АГ ФВ при низкой степени активности соответствовал 0,65 Ме/мл [0,14; 1,23], при 2 степени активности равнялся 1.81 Ме/мл [1,36; 2,32]; при 3 степени активности содержание АГ ФВ повышалось до 3,49 Ме/мл [3,3; 3,74], р<0,01 (рис.7).



*1* ст 2 ст 3 ст.

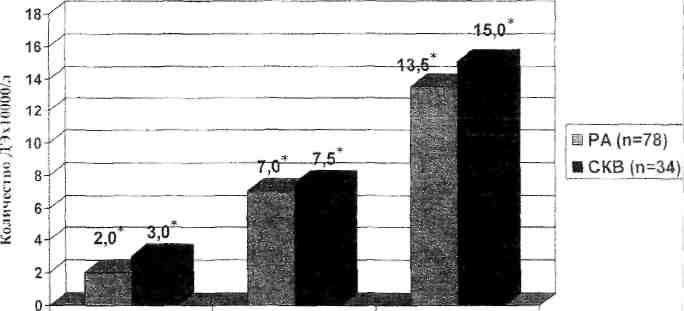
активности активности активности

**Рис.7. Зависимость концентрации АГ ФВ от степени активности РА и СКВ**

Достоверность различий \*- р< 0,05

20 При 1 степени активности количество ДЭ в группе РА составляло 2 х 104 /я |2; 3]. 2 степени активности соответствовало значение 7 х 10 /л [7; 7], при 3 степени

количество ДЭ равнялось 13,5 х 10 /л [12; 15,5], различия достоверны. р<0,05. Количество ДЭ у пациентов СКВ с 1 степенью активности составляло 3 х 10 /л [2; 3], при 2 степени активности ДЭ определялись на уровне 7,5 х 10 /л [3; 8]; при высокой степени активности их количество возрастало до і 5 х 10 /л [14; 16]. I р<0,01(рис.8).



1 ст. активности 2 ст. активности 3 ст активности

**Рис.8. Зависимость количества ДЭ от степени активности в**

**п - . *г, г,,* группах РА и СКВ**

Достоверность различии: -р< 0,01 '

Было установлено, что клиническое увеличение активности воспалительного процесса как в группе РА, так и в группе СКВ, сопровождалось нарастанием ' значений лабораторных показателей воспаления: РФ IgG, СРБ, СОЭ. Так. у ' больных РА выявлены статистически значимые, достоверные положительные взаимосвязи между индексом активности DAS28 и РФ IgG, СРБ, СОЭ: при этом коэффициенты корреляции К составили 0.66, 0,9 и 0.75 соответственно, при | р<0,0! (таблица 2),

Статистически значимых различий между концентрацией ИЛ-8 *и* DAS 28 у больных РА не обнаружено: R= -0,1, при р>0.05.

**21 Таблица 2 Зависимость между индексом активности и показателями воспаления у**

**больных РА, п=78**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Коэффициент корреляции (R) | **ДоС'ІОІіСріІОС'ІЬ і**  различий (р) ■ |
| DAS 28 *&* РФ IgG | 0,66 | <0,0! |
| DAS28&CPB | 0,9 | <0.01 |

**DAS 28 *&* СОЭ**

0,75

<0,01

**DAS 28** & **ИЛ-8**

-0,1

>0.05

В группе больных СКВ выявлены достоверные положительные корреляции между индексами активности SLAM, SLLDAI, РФ IgG и маркерами воспаления: с клиническим увеличением активности выявлено нарастание концентраций. СРЬ, СОЭ (таблица 3).

**Таблица 3 Зависимость между индексами активности и показателями воспаления у**

**больных СКВ, п=34**

**>0,()5**

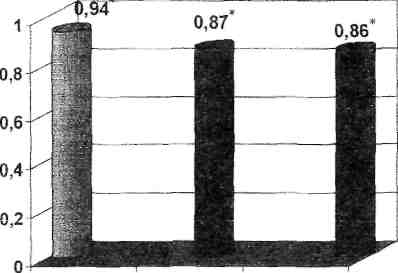
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Коэффициент корреляции (R) | Достоверность различий (p) |
| SLAM & РФ IgG і | 0,45 | <0,05 |
| SLAM *&*СРБ | 0,78,, | <0,05 |
| SLAM *&*СОЭ j | 0,62 | <0,05 |
| SLAM & ИЛ-8 і | -0,12 | >0,05 |
| SLAM & SLEDAI 1  1 | 0,82 | <0,05 |
| SLEDAI & РФ IgG | 0,48 | <0,05 |
| SLEDAI & СРЬ | 0,75 | <0,05 |
| SLEDAI *&* СОЭ | | 0,83 | <0,05 |

-0,02

**SLEDAI & ИЛ-8**

Так, коэффициенты корреляции R между SLAM и показателями воспаления (РФ IgG, СРБ, СОЭ) составили 0.45, 0,78 и 0,62 соответственно, при р<0,05, между индексом активности SLEDA1 и РФ IgG, СРБ и СОЭ коэффициенты корреляции равнялись 0,48, 0,75 и 0,83 соответственно, при р<0.05. В отличие от РФ IgG, СРБ, СОЭ - между ИЛ-8 и клиническими шкалами активности у больных СКВ I достоверных различий обнаружено не было.

При проведении корреляционного анализа установлено, что у больных РА и СКВ маркеры активации эндотелия положительно коррелировали друг с другом. Гак, в группе РА при увеличении уровня sVCAM-І, наблюдалось нарастание концентрации АГ ФВ (R=0,87, р<0,01) и количества ДЭ (R=0,94, р<0,01). J соответственно положительная корреляция имелась между АГ ФВ и ДЭ, R составил 0,86 при p<0,0J (рис.8).



**s**

**С**

**о**

*t~*

X <D

s: *zr* **з;**

■в"

**■а**

*о*

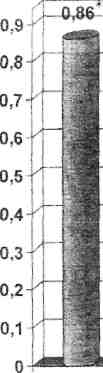
П=78

И sVCAM-1 & ДЭ ■ sVCAM-1 &АГФВ ВАГФВ& ДЭ

**1 2 3**

Рис.8. Корреляционная зависимость между маркерами эндотелиальной дисфункции у больных РА Достоверность различай; \*-р<0,01

В группе пациентов СКВ также имелась положительная взаимосвязь между sVCAM-1 - с одной стороны. АГ ФВ (R-0,55, р<0,01) и ДЭ (R=0,86. р<(),01) - с другой, коэффициент Спирмана для АГ ФВ и количества ДЭ составил 0,52 при р<0,01( рис.9).



**к**

я

х re 5 *а.* s с О h **і ф**

3

о о **^:**

**а**

^ё^



**0,52**

п=34

Q sVCAM-1 & ДЭ ■ sVCAM-1 & АГФВ □ АГФВ&ДЭ

Рис.9. Корреляционная зависимость между маркерами активации эндотеиальной дисфункции у больных СКВ

Примечание. Достоверность различий: \*- рО,01

Изменения уровней маркеров эндотелиальной дисфункции были взаимосвязаны с активностью заболевания. В частности, с нарастанием активности РА (индекс активности DAS 28) отмечалось нарастание концентраций sVCAM-i, АГФВ, ДЭ. Коэффициенты Спирмана составляли 0,82, 0,8 и 0.85. соответственно, при р<0,01. Аналогичные корреляционные зависимости были между шкалами активности SLAM, SLEDAI и исследуемыми показателями эндотелиальной дисфункции у больных СКВ. Так, индексы корреляции для sVCAM-1 равнялись 0,59; 0,51, для АГ ФВ R=0,6; R=0,55; для ДЭ R составили 0,65 и 0,55 соответственно, при р<0,01.

В группе пациентов РА между показателями активации сосудистого эндотелия и маркерами воспаления также была обнаружена положительная достоверная зависимость (таблица 4). Так, концентрация sVCAM-1 коррелировала с уровнем СОЭ, СРБ и РФ IgG, коэффициенты корреляции составили 0.73, 0,86 и 0,50 соответственно, при р <0,01. R для АГ ФВ и показателей активности воспаления (СОЭ, СРБ и РФ IgG) равны 0,68, 0,83 и 0,52 соответственно, р<0,01. Коэффициенты Спирмана 0.79. 0.87 и 0.6 при р<0,01 определялись между количеством ДЭ - с одной стороны и показателями СОЭ, СРБ. РФ IgG - с другой.

**\_J**

24 Статистически значимых различий между концентрацией ИЛ-8 и маркерами активации эндотелия у больных РА не обнаружено.

**Таблица 4 Взаимосвязь между маркерами воспаления и показателями эндотелиалышй дисфункции у пациентов РА, п=78**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Коэффициент Спирмана**  **(R)"** | **Достоверность различий (р)** |
| sVCAM-l&C03 | 0,73"' | <0,01 |
| sVCAM-1 & СРБ | **0,86** | <0,01 |
| sVCAM-1 *&* РФ lgG | 0,59 | <0,01 |
| sVCAM-1 & ИЛ-8 | **0,13** | >0,01 |
| АГ ФВ & СОЭ | 0,68 | <0,01 |
| АГФВ&СРБ | 0,83 | <0,01 |
| **аг фв & РФ igc;** | 0,52 | <0,01 |
| АГ ФВ *&* ИЛ-8 | 0,17 | >0,01 |
| дэ & соэ | 0,79 | <0,01 |
| ДЭ & СРБ | 0,87 | <0,01 |
| ДЭ & РФ IgG | 0,6 | <0,01 |
| ДЭ *&* ИЛ-8 | 0,09 | >0,01 |

В группе больных СКВ также выявлены положительные корреляции между маркерами активации сосудистого эндотелия и маркерами воспаления (таблица 5). Так, концентрация sVCAM-І коррелировала с уровнем СОЭ, СРБ и РФ IgG, коэффициенты корреляции составили 0,70, 0,61 и 0,51 соответственно, при р <0,05. R для АГ ФВ и показателей активности воспаления (СОЭ, СРБ и РФ IgG) равны 0,66, 0,56 и 0,47 соответственно, р<0,05. Коэффициенты Спирмана 0,70, 0,60 и 0,44 при р<0,01 определялись между количеством ДЭ - с одной стороны и показателями воспаления: СОЭ, СРБ, РФ IgG - с другой. Статистически значимых

различий между концентрацией ИЛ-8 и маркерами активации эндотелия *\* больных РА не обнаружено.

**Таблица 5 Взаимосвязь между маркерами воспаления и показателями эндотелиальной дисфункции у пациентов СКВ, п=34**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Коэффициент Спирмаиа (R) | Достоверность различий (p)j |
| sVCAM-1 & СОЭ | 0,70 | <0,05 |
| sVCAM-1 & СРБ | 0,61 | <0,05 ; |
| sVCAM-1 & РФ IgG | 0,51 | <0.05 ! |
| sVCAM-1 & ИЛ-8 | 0,15 | >0,05 j |
| АГ ФВ & СОЭ | 0,66 | <0,05 : |
| АГФВ&СРБ | 0.56 | <0,05 |

АГ ФВ *&* РФ IgG

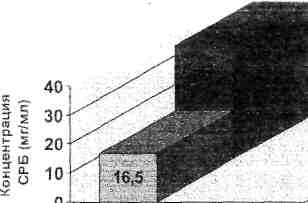
0,47

<0,05

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АГ ФВ *&* ИЛ-8 | -0,16 | >0,05 |
| ДЭ & СОЭ | 0,70 | <0,05 |
| ДЭ & СРБ | 0,60 | <0,05 |
| ДЭ & РФ IgG | 0,44 | <0,05 |
| ДЭ & ИЛ-8 | 0,09 | >0,05 |

При сравнении исследуемых показателей в группах РЛ и СКВ выявлены достоверные различия по С-реактивному белку и хемокину ИЛ-8. У больных РЛ концентрация СРБ составляла 39 мг/мл [22; 46], у пациентов СКВ уровень С-реактивного белка повышался до 16,5 мг/мл [10; 22], р=0,001 (рис.10).

26



*,/ Гп* СКВ (п=34) *J>^* ; S PA (n=78)

Рис.10. Различия по СРВ между РА и СКВ

Примечание '-достоверность различий по отношению к СК8 р<0.01

Достоверно выше было содержание ИЛ-8 в группе больных РА и равнялось 412,8 пг/мл [295; 546,8], в группе больных СКВ концентрация ИЛ-8 возрастала до 331,1 пг/мл [285; 394,6], р=0,01 (рис.1 1).

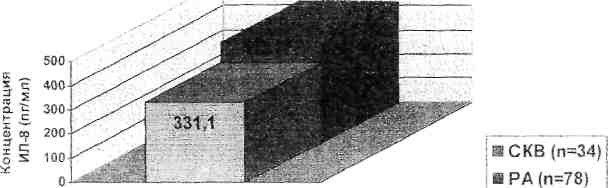


Рис. 11. Различия по хемокину ИЛ-8 между РА и СКВ

Примечание:\*- достоверность различий по отношению к СКВ р<0.05

Различия по ИЛ-8, по-видимому, связаны с тем, что для системной красной волчанки не характерен иммунный ответ по Thl-типу. при котором имеется гиперпродукция провоспалительных цитокинов, Th-клеточный путь - это один из иммунных ответов ревматоидного артрита. Системная красная волчанка - В-клеточное аутоиммунное заболевание с синтезом широкого спектра аутоантител. но так как при иммунном воспалении в сыворотке крови нарастает концентрация СРБ. стимулирующая продукцию цитокинов, то в кровеносном русле больных СКВ определяется содержание ИЛ-8, но концентрация хемсжина ниже, чем в

группе больных РЛ. Таким образом, взаимосвязи между различными компонентами иммунного воспаления и функциональным состоянием эндотелия выглядят следующим образом (рис.12).



**• ■■ - г ■ -**

**Провоепали-**

**гедьные**

**даигокины**



**I**

\кшвацйя/

повреждение : эндотелия

**Рис.12. Взаимосвязь между различными компонентами иммунного воспаления и функциональным состоянием эндотелия при РА и СКВ**

Между больными РА и СКВ установлены различия и в зависимости от степени активности. Так, при 1 степени группы достоверно различались по 3 показателям: СРБ, значения были равны 19 мг/мл (18; 23], 10 мг/мл [9,2; 12] соответственно при р =0.001; ИЛ-8, у больных РА концентрации повышались до 392 пг/мл [292; 543,6], у пациентов СКВ - 352,7 пг/мл [291; 375,9] соответственно, при р=0,006; уровню СОЭ - 21 мм/ч [19; 23] и 18 мм/ч [17; 18,5] соответственно при р=О,04

Второй степени активности соответствовали различия по 4 параметрам: СОЭ. СРБ. ИЛ-8 и sVCAM-1. Так, в группе больных РА СОЭ повышалась до 32 мм/ч [27; 34]. р=0,005, концентрация СРБ была 45 мг/мл [42; 46], р=0,001 ИЛ-8 был на уровне 507.3 пг/мл [363,3; 584,9], р=0.02. содержание sVCAM-І - 1929 нг/м.ч [1297.6; 2739.6], при р=0,03. В группе СКВ со средней степенью активности

**28** значение СОЭ соответствовало 24,5 мм/ч [22; 25,5], концентрация СРВ равнялась 20 мг/мл [17; 24], ИЛ-8 повышался до 307,8 пг/мл [273,9; 396,8], уровень sVCAM-1 составлял 1497,3 нг/мл [919,6; 2348,6].

При 3 степени активности различия достоверны по показателю острофазового ответа - СРВ, концентрация его в группе РА равнялась 104 мг/мл [95; 113] при р<0,01, у больных СКВ была 44 мг/мл [30; 65,4], р=0,02.

Более высокие концентрации выше перечисленных показателей в группе больных ревматоидным артритом связаны, вероятно, с тем, что РА не только Th, но и В-клеточное аутоиммунное заболевание с широким спектром аутоантител (ревматоидные факторы - РФ, антитела к цитруллинированным белкам - аЦЦП). Кроме того, В-клетки индуцируют активацию Т-клеток и синтезирую! (или индуцируют синтез) широкий спектр провоспалительных цитокинов, которые вновь запускают каскад иммуновоспалительных реакций.

Обнаруженные в ходе исследования признаки эндотелиальной дисфункции, а также четкая взаимосвязь их с иммунологическими маркерами воспаления у больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой позволяет рассматривать активность процесса как дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

Таким образом, обнаруженные положительные корреляционные взаимосвязи между маркерами активации эндотелия и иммунологическими показателями воспаления указывают на существование патогенетической связи между нарушением функций эндотелия и аутоиммунным воспалительным процессом при РА и СКВ.

**Выводы** I. У пациентов, страдающих ревматоидным артритом и системной красной волчанкой выявлены признаки дисфункции эндотелия, проявляющиеся достоверным (р<0,01) повышением уровней показателей по сравнению с группой контроля: sVCAM-1 до 1929 нг/мл [1297,6; 2739,6] при ревматоидном артрите, в группе системной красной волчанки - 1497,3 нг/мл [919,6; 2348,6]. Антиген фактора фон Виллебранда повышался у пациентов ревматоидным артритом до 1.4

***29*** МЕ/мл [0.83; .1,91], при системной красной волчанке - 1,4 МЕ/мл [0,54; 2.2]. Количество дескнамировапных эпдотелиоцитов равнялось в группе больных ревматоидным артритом 5x10 /л [2; 7], у пациентов системной красной волчанки было на уровне 3,5 х 104 /л [2; 8].

1. Содержание ИЛ-8 в группах ревматоидного артрита и системной красной волчанки было достоверно выше, чем в группе контроля: 412,8 пг/мл [295;547], 331,1 пг/мл [285; 394,6], 208 пг/мл [206,5; 211,5] соответственно, при р<0,01.
2. Установлены достоверные положительные взаимосвязи между клиническими шкалами активности ревматоидного артрита (DAS28), системной красной волчанки (SLAM, SLEDAI) и маркерами эндотелиальной дисфункции (sVCAM-1, АГ ФВ, ДЭ): при увеличении активности заболевания наблюдалось нарастание концентраций показателей активации эндотелия. При этом коэффициенты корреляции R составили 0,82, 0,80 и 0,85 соответственно в группе РА при р<0,01, у пациентов из группы СКВ - коэффициенты корреляции R между SLAM и показателями воспаления (sVCAM-1, АГ ФВ, ДЭ) равнялись 0,64, 0,69 и 0,61 соответственно, р<0,01. Между индексом активности SLEDAI и sVCAM-1, АГ ФВ, ДЭ коэффициенты Спирмана соответствовали 0,64, 0,53 и 0,81 при р<0,01.
3. При увеличении показателей воспалительного процесса достоверно отмечался рост маркеров дисфункции эндотелия в группе больных ревматоидным артритом. Так, уровень sVCAM-1 коррелировал с СОЭ, концентрациями СРБ и РФ lgG, коэффициенты корреляции составили 0,73, 0,86 и 0,59 соответственно, р<0,01; R для антигена фактора фон Виллебранда и показателей активности воспаления (СОЭ, СРВ и РФ lgG) равны 0,68, 0,83 и 0,52 соответственно, р<0,01. Коэффициенты Спирмана 0,79, 0,87 и 0,6 определялись между количеством десквамированных эндотелиоцитов - с одной стороны и показателями СОЭ, СРВ, РФ IgG - с другой, р<0,01.
4. В группе пациентов системной красной волчанки достоверно с увеличением значений лабораторных показателей воспаления (СОЭ. СРЬ) и РФ. нарастала концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции. Для sVCAM-1

**зо** коэффициенты корреляции составили 0,70, 0,61 и 0,51 соответственно, р<0,05: для антигена фактора фон Виллебранда R равны 0,66, 0,56 и 0,4 при р<0,05. Для количества десквамированных эндотелиоцитов коэффициенты Спирмана были следующими: 0,70,0,60 и 0,44, р<0,05.

6. Между группами больных РА и СКВ установлены достоверные различия по уровням СРБ и ИЛ-8, р=0,01 и р=0,001 соответственно, что говорит о более активном иммуновоспалительном процессе у пациентов, страдающих РА, а следовательно, и более серьезном эндотелиальном повреждении.

**Практические рекомендации**

1. Исследование концентраций сосудистой молекулы адгезии (sVCAM-1), десквамированных эндотелиоцитов, антигена фактора фон Виллебранда в сыворотке больных РА, СКВ рекомендуется использовать как иммунологические маркеры активности воспалительного процесса.
2. Определение концентрации sVCAM-І у больных РА и СКВ позволяет осуществить не только анализ эндотелиальной дисфункции, но и комплексную оценку степени активности системных заболеваний.
3. Индексы DAS28, SLAM, SLEDA1 наряду с определением степеней активности, должны использоваться для косвенной оценки эндотелиальной дисфункции у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.

**Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Повреждение эндотелия при ревматоидном артрите и остеоартрите / **Бутусова** СВ., Заводчиков А.А., Широкова Л.Ю. // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2006. - №2. - С. 11-12.
2. Гемодинамические факторы эффективности физических тренировок у больных ревматоидным артритом / Заводчиков А.А., Красивина И.Г., Носкова А.С., Лаврухина А.А., Илларионова СМ., **Бутусова СВ.** // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2007. - №4. - С. 63-66.
3. Изменения липидного спектра у больных ревматоидным артритом и остеоартрито.м в процессе аэробных физических тренировок / Лаврухина А.А.,

**31** Носкова А.С.. **Бутусова СВ.,** Заводчиков А.А. // Научно-практическая ревматолої ия. - 2006. - №2. - С. 94.

1. Влияние физических тренировок аэробной направленности на уровень холестерина у больных ревматоидным артритом и остеоартритом/ Носкова А.С. Лаврухина А.А., **Бутусова СВ.** // Журнал Российской ассоциации по спортивной медицине и реабилитации больных инвалидов. - 2006. - №2. - С. 39.
2. Роль дисфункции эндотелия и повреждения почек в формировании артериальной гинертензии у больных системной красной волчанкой/ Шилкииа Н.П., Юнонин И.Е„ Столярова С.А., Краснопер Ж.Е., **Бутусова СВ.,** Филиппов Г.В. // Материалы VII Российского научного форума «Кардиология 2005». -Москва, 2005.-С. 147-148.
3. Эндотелиальная дисфункция и её роль в формировании артериальной гинертензии у больных геморрагическим васкулитом/ Шилкина Н.П.. Юнонин И.Е., Столярова С.А., Краснопер Ж.Е., **Бутусова СВ.,** Филиппов Г.В. // Материалы VII Российского форума «Кардиология 2005». - Москва, 2005. - С. 179-180.
4. Системная красная волчанка: роль эндотелиальной дисфункции и повреждение почек в формировании артериальной гипертензии/ Юнонин И.Е., Столярова С.А., **Бутусова СВ.,** Краснопер Ж.Е.// Материалы IV Всероссийской университетской научно-практической конференции молодых ученых и студентов по медицине. - Тула; 2005. - С. 177-179.
5. Суточная динамика артериального давления у больных с системной красной волчанкой и геморрагическим васкулитом/ Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Столярова С.А., Дряженкова И.В., Волкова Е.В., **Бутусова СВ.** // Материалы VII Международной конференции «Гемореология и микроциркуляция (от функциональных механизмов в клинику)». - Ярославль, 2009. - С. 223.
6. Особенности центральной гемодинамики у больных системной красной волчанкой/ Юнонин И.Е., Столярова С.А., Волкова Е.В., Бутусова СВ.. Гончарова 10.А7/ Сборник научных работ «Актуальные проблемы современной ревматологии», под ред. А.Б. Збровского. - Волгоград. 2010. - №27. - С. 126-127.

10. Роль ревматоидного артрита в развитии эндотелиальной дисфункции/ Шилкина Л.П., Юнонин И.Е., Виноірадов А.Л., **Бутусова СВ.** // Тезисы V Национального конгресса терапевтов. - Москва, 2010.

**Список сокращений**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АГ | - артериальная гипертензия | |
| АГФВ | - антиген фактора фон Виллебранда | |
| дэ | - десквамированные эндотелиоциты | |
| гкс | - глюкокортикостероиды | |
| иАПФ | - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента |
| ИЛ-8 | - интерлейкин-8 |
| КМА | - клеточные молекулы адгезии |
| РА | - ревматоидный артрит |
| РЗ | - ревматические заболевания |
| РФ | - ревматоидный фактор |
| СКВ | - системная красная волчанка |
| СРБ | - С-реактивный белок |
| sVCAM-1 | - растворимая форма сосудистой молекулы адгезии |

Отпечатано в типографии

ИП Кузьмин Л.А., г. Рыбинск, ул. Крестовая, д.20

тел.: (4855)295-570

Подписано в мечаїь 24.і 1.2010г. Тираж 100 экз. Заказ 2867