

ID: 2014-01-1276-A-3291

Оригинальная статья

Ребров А.П., Захарова Н.Б., Патрикеева Д.А., Карпова О.Г., Оксеньчук А.Н., Попыхова Э.Б.

Взаимосвязь содержания факторов роста, цитокинов в сыворотке крови и моче с возрастом у пациентов с системной склеродермией

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии

Введение

Системная склеродермия (ССД) – хроническое аутоиммунное мультисистемное заболевание соединительной ткани, характеризующееся генерализованным поражением сосудистого русла, фиброзом кожи и внутренних органов [1]. При ССД хроническая ишемия внутренних органов и отсутствие компенсаторных механизмов ангиогенеза могут привести к потере капилляров и артериол кожи и тяжелым периферическим сосудистым осложнениям, таким как незаживающие дигитальные язвы и гангрена конечностей, которые в значительной мере снижают качество жизни больных [1]. Структурная перестройка микроциркуляторного русла и генерализованная прогрессирующая васкулопатия являются процессами, приводящими к развитию сердечно-сосудистой патологии, ведущей причины смертельных исходов при ССД [2].

В последние годы большое значение уделяется определению ангиогенных факторов в сыворотке крови и моче при различных заболеваниях – ревматоидном артрите, атеросклеротическом поражении сосудистого русла [3-5]. В ряде работ при ССД отмечено повышение в сыворотке крови таких маркеров, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular endothelial growth factor), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерлейкины (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), которые играют большую роль в патогенезе васкулопатии [6,7,8]. Одним из наиболее важных факторов, обеспечивающих жизнедеятельность эндотелия, является VEGF. Он способствует пролиферации эндотелия, стимулирует трофические функции, является главным регулятором физиологического ангиогенеза, рассматривается в качестве медиатора эндотелиальной дисфункции [9, 10]. В своем исследовании Maurer B., Distler A. и соавторы выявили, что при ССД высокие уровни VEGF в сыворотке крови индуцируют развитие фиброза и недостаточность ангиогенеза [11]. По данным некоторых исследований выявлено, что повышение цитокинов и факторов роста в моче наблюдается при таких заболеваниях как хронический пиелонефрит, диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит [12, 13]. Следует отметить, что в литературе нами не обнаружено исследований, посвященных определению содержания цитокинов в сыворотке крови и моче у пациентов с ССД, не исследовались их взаимосвязи с клиническими проявлениями патологического процесса, поражением почек, тяжестью органных проявлений, активностью заболевания.

Цель работы – изучить взаимосвязи между концентрацией интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), ФНО- α , VEGF, MCP-1 в сыворотке крови, моче и факторами кардиоваскулярного риска у больных ССД.

Материалы и методы

В исследование включен 51 пациент с ССД, находившийся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в период с февраля по июнь 2013 г., соответствовавший диагностическим критериям ССД Американской ревматологической ассоциации (1980) и/или диагностическим критериям ССД, разработанным Н.Г. Гусевой с соавт. (1975) [14]. В группу сравнения вошли 32 добровольца, сопоставимых с больными ССД по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), уровню артериального давления (АД), показателям липидного спектра. Средний возраст пациентов с ССД составил 53,9 \pm 10,87 года; средний возраст лиц группы сравнения – 49,89 \pm 7,24 лет.

Среди пациентов с ССД артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 37 (74%) больных, среди лиц группы сравнения – у 29 (57%) человек. Все пациенты с ССД и лица группы сравнения получали антигипертензивную терапию (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, β -адреноблокаторы, диуретики). На фоне проводимой терапии АД было в нормотензивном диапазоне, в связи с чем коррекция антигипертензивной терапии не проводилась.

Для количественного анализа биомаркеров взятие крови у пациентов и лиц группы сравнения проводили натощак, в утренние часы из кубитальной вены с использованием систем для забора крови "Vacuette" с активатором свертывания крови и разделительным гелем. Первую порцию утренней мочи, в объеме не менее 100 мл, собирали в специальные стаканы с крышками. Предварительно в емкость для забора мочи вносили 20 мкл раствора "ProClin 300" ("SUPELCO", США). Аликвоты сыворотки крови и мочи разливали в пробирки с крышками типа "Eppendorf" объемом 2 мл и хранили до проведения исследования при температуре -25 °С.

Концентрацию интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), VEGF, ФНО- α , MCP-1 в сыворотке крови и моче обследуемых пациентов и лиц группы сравнения определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), используя соответствующие наборы реагентов ЗАО "Вектор-Бест" (Новосибирск).

Выполняли следующие исследования: объективное обследование с расчетом ИМТ; измерение АД с расчетом среднего АД (АДср); общий анализ крови (ОАК); общий анализ мочи (ОАМ); биохимическое исследование крови с определением общего холестерина (ОХ), креатинина сыворотки крови по методу Яффе на биохимическом анализаторе «Hitachi 912» с использованием реагентов фирмы «DiaSys»; С-реактивного белка высокочувствительным фотометрическим турбидиметрическим методом с применением реагентов «DiaSys» на автоматическом анализаторе крови «Hitachi»; у части больных исследовали суточную протеинурию, выполнили пробу Нечипоренко.

Эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) выполняли на комплексе Acuson 128 XP/10, использовали М-модальный режим, двухмерный (В) режим, режимы импульсной и постоянно-волновой доплерографии в стандартных эхокардиографических позициях. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) оценивали при регистрации транстрикуспидального потока в постоянно-волновом доплерографическом режиме. Определяли максимальную скорость потока трикуспидальной регургитации, по которой с помощью модифицированного уравнения Бернулли рассчитывался систолический транстрикуспидальный градиент давления. Наличие легочной гипертензии (ЛГ) констатировали при уровне СДЛА \geq 36 мм рт.ст.

Всем пациентам выполнили рентгенологическое исследование кистей, стоп, органов грудной клетки; части пациентов – компьютерную томографию высокого разрешения.

Для оценки выраженности уплотнения кожи применяли модифицированный счет Rodnan G.P. Выделяли диффузную и лимитированную формы ССД. Для оценки активности ССД рассчитывали индекс активности Valentini (European Scleroderma Study Group, 2001) [15].

Учитывали особенности лечения пациентов: Д-пеницилламин принимали 40% пациентов, глюкокортикоиды – 79%, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 48%, альпростадил – 9%, базисные препараты – 21% больных (из них 6% получали метотрексат, 10% – 4-аминохинолиновые препараты, 3% – азатиоприн, 2% – микофенолата мофетил). На программной терапии циклофосфамидом и глюкокортикостероидами по поводу фиброзирующего альвеолита находилось 10% пациентов.

Для оценки жесткости сосудистой стенки использовался метод осциллографии (Артериограф TensioClinic, ТензиоМед^Т, Венгрия) с определением скорости пульсовой волны в аорте (PWVao), систолического индекса площади сердечного цикла (SAI), диастолического индекса площади сердечного цикла (DAI).

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и Statistica 8.0 (StatSoftInc., США). Характер распределения данных оценивали графическим методом с использованием критерия Шапиро – Уилка. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – первый и третий квартили. Для обработки данных с нормальным типом распределения использовали параметрические методы: t-тест для независимых группировок, парный t-тест. При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, критерий Вальда–Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Вилкоксона, критерий знаков. При сравнении более чем двух независимых группировок использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису для данных с распределением, отличным от нормального. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовался корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия между показателями считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных пациентов с ССД представлена в таблице 1.

Показатели цитокинового профиля и VEGF сыворотки крови и мочи у больных ССД и лиц группы сравнения представлены в таблице 2.

У пациентов с ССД отмечено повышение концентрации провоспалительных цитокинов и VEGF как в сыворотке крови, так и моче по сравнению с аналогичными показателями у лиц группы сравнения. Уровни противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и IL-1 β в сыворотке крови и моче пациентов с ССД находились в пределах нормы и были даже ниже, чем у лиц группы сравнения. Уровни ФНО- α у пациентов с ССД в сыворотке крови и моче были низкими по сравнению с таковыми у лиц группы сравнения. Данные литературы об уровне ФНО- α у больных ССД и участии ФНО- α в механизмах патогенеза противоречивы. Наряду с данными ряда авторов, продемонстрировавших участие этого цитокина в иммунопатогенезе ССД [6,7,8], имеются и другие исследования, в которых ФНО- α либо вообще не обнаруживался в крови больных ССД, либо был выявлен только у отдельных пациентов [16].

Для уточнения состояния цитокинового профиля и содержания VEGF в крови и моче у пациентов с ССД различного возраста были выделены две группы. Первую группу составили пациенты ССД в возрасте до 50 лет, вторую группу – больные старше 50 лет. Для пациентов каждой группы выделили лиц группы сравнения, сопоставимых по полу, возрасту, ИМТ, уровню АД, показателям липидного спектра крови. Результаты представлены в таблице 3.

У больных ССД различного возраста в отличие от лиц группы сравнения выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов, VEGF, MCP-1 как в сыворотке крови, так и в моче. У пациентов с ССД в возрасте старше 50 лет чаще встречается повышение ИМТ, АГ и дислипидемия – в 32% случаев по сравнению с больными в возрасте до 50 лет – 6% случаев (χ^2 с поправкой Йетса=3,31, $p=0,03$). Различий между группами больных разных возрастных групп по цитокиновому профилю и VEGF не выявлено.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ССД

Показатели	Значение
Возраст, г ($M \pm SD$)	53,9 \pm 10,87
Женщины, %	92,72
Мужчины, %	7,27
Длительность заболевания, г ($M \pm SD$)	10,4 \pm 10,12
Диффузная форма, %	32
Лимитированная форма, %	44
Overlap-синдром, %	24
Минимальная степень активности, %	35,4
Умеренная степень активности, %	52,1
Высокая степень активности, %	12,5
Хроническое течение, %	80
Синдром Рейно, %	93,8
Дигитальные язвы/рубчики, %	29,8
Остеолиз ногтевых фаланг, %	17,4
Кальциноз, %	11
Поражение суставов (артрит), %	86
Полиартритический вариант артрита, %	52
Периартрит с развитием контрактур, %	14,6
Поражение легких, %	82
Фиброзирующий альвеолит, %	28,6
Миокардиофиброз, %	52,1
Перикардит, %	26,7
Поражение желудочно-кишечного тракта, %	87,7

Таблица 2. Показатели цитокинового профиля и VEGF сыворотки крови и мочи у больных ССД и лиц группы сравнения

Признак	ССД, n=51		Группа сравнения, n=32
	Биомаркер в сыворотке крови, пг/мл		
IL-1 β	1,39 \pm 1,28 [#]		5,4 \pm 4,3
IL-6	7,38 \pm 9,68 [*]		2,9 \pm 1,96
IL-8	6,66 \pm 6,41		7,1 \pm 3,6
IL-10	1,25 \pm 0,87 [#]		2,65 \pm 1,32
ФНО- α	1,01 \pm 0,04 [*]		2,73 \pm 1,9
VEGF	88 [27,7; 302,4] [*]		45,4 [39,05; 60,25]
MCP-1	225,7 [142,7; 634,5] [#]		60,3 [39,2; 109,4]
Биомаркер в моче, пг/мл			
IL-1 β	1,96 \pm 2,77 [#]		2,5 \pm 0,9
IL-6	8,28 \pm 7,74 [*]		3,35 \pm 2,03
IL-8	12,3 [6; 25,37] [*]		8,7 \pm 13,9
IL-10	1,2 \pm 0,2 [#]		4,1 \pm 1,35
ФНО- α	1,23 \pm 0,24 [*]		2,6 \pm 1,13
VEGF	195,5 [75,2; 396,3] [#]		33 [18,8; 41]
MCP-1	172,1 [82,5; 496,5]		252,6 [156,2; 287,6]

Примечание: достоверность различий между показателями цитокинового профиля и VEGF больных ССД и лиц группы сравнения, различия между группами достоверны * - $p < 0,05$, # - $p < 0,001$.

Таблица 3. Состояние цитокинового профиля и VEGF у больных ССД и лиц группы сравнения разного возраста

Признак	Возраст до 50 лет			
	ССД, n=18		Группа сравнения, n=20	
Биомаркер в сыворотке крови, пг/мл				
IL-6	6,9 \pm 5,7		3,4 \pm 2,2	
IL-8	7,87 \pm 3,9 [*]		7,02 \pm 8,3	
VEGF	160,1 [81; 295] [†]		47,9 [38,5; 52]	
MCP-1	164 [127; 694] [†]		49,5 [39,2; 106]	
Биомаркер в моче, пг/мл				
IL-6	7,12 \pm 5,6		3,09 \pm 1,67	
IL-8	38,14 [8,2; 106] [*]		5,6 \pm 9,9	
VEGF	356,5 [180; 396] [#]		31,6 [18,8; 40,2]	
MCP-1	172,1 [82,5; 305]		214,7 [145,5; 273]	

Примечание: достоверность различий между показателями цитокинового профиля и VEGF больных ССД и лиц группы сравнения, различия между группами достоверны * - $p < 0,05$, # - $p < 0,001$.

Таблица 4. Состояние цитокинового профиля и VEGF у больных ССД и лиц группы сравнения в зависимости от ИМТ

Признак	ИМТ до 24,9 кг/м ²		ИМТ 25-29,9 кг/м ²		ИМТ более 30 кг/м ²	
	ССД, n=18	Группа сравнения, n=9	ССД, n=12	Группа сравнения, n=8	ССД, n=21	Группа сравнения, n=15
Биомаркер в сыворотке крови, пг/мл						
IL-6	6,1 \pm 5,2	2,55 \pm 1,4	7,1 \pm 10,3	3,3 \pm 2,5	9,7\pm13,2[*]	2,3 \pm 1,3
IL-8	8,07 \pm 8,2	7,3 \pm 3,2	7,4 \pm 5,5	6,9 \pm 4,3	6,5 \pm 6,7	6,7 \pm 2,9
VEGF	294,4 [160; 365] [*]	42,9 [40; 67,5]	125,7 [27; 655]	47,9 [38,5; 52]	46,5 [10; 92] ^{**}	48,8 [41,6; 65]
MCP-1	145,5 [117; 783] [†]	71,1 [46; 109,4]	225,6 [172; 635] [†]	44,8 [39; 110]	232,1 [158; 278] [#]	61,3 [38; 105]
Биомаркер в моче, пг/мл						
IL-6	9,5 \pm 8,5 [*]	3,1 \pm 1,7	8,3 \pm 11,7	3,7 \pm 2,5	6,75 \pm 6,1	3,03 \pm 1,4
IL-8	19,5 [7; 73] [*]	4,6 \pm 5,4	16,3 \pm 10	12,2 \pm 17	7,4 [3,9; 23] [*]	6,4 \pm 8,9
VEGF	257,6 [180; 397] [#]	34,6 [18,8; 41]	104,8 [76; 176] [*]	30,9 [19,1; 49]	206,9 [45; 394] [*]	39,8 [32; 56,4]
MCP-1	212,7 [156; 305]	252,6 [163; 290]	149,7 [109; 281]	248,1 [150; 286]	174,6 [70; 611]	157,3 [134; 252]

Примечание: достоверность различий между показателями цитокинового профиля и VEGF больных ССД и лиц группы сравнения, различия между группами достоверны * - $p < 0,05$, # - $p < 0,001$, ** - различия между группами больных достоверны, $p = 0,05$.

Для уточнения цитокинового профиля и содержания VEGF в сыворотке крови и моче у пациентов с ССД в зависимости от ИМТ выделены 3 группы больных. Первую группу составили больные с нормальным ИМТ ($< 24,9$ кг/м²), вторую – пациенты с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², третью группу – больные с ИМТ более 30 кг/м². Для каждой группы пациентов выделили лиц группы сравнения, сопоставимых по возрасту, уровню АД, показателям липидного спектра крови, ИМТ. Полученные результаты представлены в таблице 4.

У пациентов с ССД с различной величиной ИМТ в отличие от лиц группы сравнения отмечалось повышение уровня VEGF и MCP-1 в сыворотке крови, а уровни IL-6 и IL-8 сыворотки крови существенно не отличались от уровней этих интерлейкинов у лиц группы сравнения. В моче отмечено повышение уровня IL-8 и VEGF по сравнению с уровнями аналогичных маркеров у лиц группы сравнения.

У больных с ССД с различной величиной ИМТ установлены существенные отличия по содержанию VEGF в сыворотке крови. У пациентов с нормальным ИМТ содержание VEGF в сыворотке крови повышено по сравнению с таковым у лиц группы сравнения; у пациентов, имеющих ИМТ от 25 до 29 кг/м², отмечалось снижение концентрации VEGF в сыворотке крови, а у пациентов с ИМТ более 30 кг/м² концентрация VEGF в сыворотке крови была в пределах нормальных значений ($n = 27$; $h = 5,2$; $p = 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что в соответствующих группах сравнения концентрация VEGF в сыворотке крови не изменялась в зависимости от ИМТ.

Таблица 5. Состояние цитокинового профиля и VEGF у больных ССД и лиц группы сравнения в зависимости от АГ

Признак	ССД		Группа сравнения	
	ССД+АГ, n=37	ССД без АГ, n=14	+АГ, n=19	без АГ, n=13
Биомаркер в сыворотке крови, пг/мл				
IL-6	7,1±9,1	11,03±14	2,3±1,1	3,2±2,2
IL-8	7,05±6,99	7,8±6,02	6,8±2,84	7,2±3,97
VEGF	62,4 [27,1; 242,6]	328,7 [160,1; 655,5] [#]	42,9 [41,6; 66]	49,7 [38,5; 54,5]
MCP-1	208,1 [156; 642] [#]	135 [118,6; 243,2] [*]	64,8 [39; 115]	49,5 [39; 109,4]
Биомаркер в моче, пг/мл				
IL-6	7,24±8,05	10,7±8,53	3,2±1,5	3,2±2,1
IL-8	10,3 [6,5; 25,37] [#]	17,9±15,2 [*]	8,04±12,6	6,3±8,3
VEGF	174,7 [64,8; 352,6] [#]	307,1 [175,8; 442] [#]	40,8 [31,6; 56,4]	31,6 [18,8; 40,2]
MCP-1	198 [108,7; 496,5]	170,2 [78,9; 304,7]	165,7 [136,8; 253,3]	250,5 [150; 259,7]

Примечание: достоверность различий между показателями цитокинового профиля и VEGF больных ССД и лиц группы сравнения, различия между группами достоверны * - p<0,05, # - p<0,001.

Таблица 6. Состояние цитокинового профиля и VEGF у больных ССД и лиц группы сравнения в зависимости от дислипидемии

Признак	ССД		Группа сравнения	
	Дислипидемия, n=31	Без дислипидемии, n=20	Дислипидемия, n=15	Без дислипидемии, n=17
Биомаркер в сыворотке крови, пг/мл				
IL-6	9,6±12,2	5,2±5,5	2,4±1,3	3,2±2,2
IL-8	8,5±7,3	3,5±1,6	5,8±3,9	7,4±3,5
VEGF	113,9 [29,1; 299,9]	57,8 [10; 235,3]	45,9 [41,6; 54,5]	48,8 [39,1; 59,8]
MCP-1	258,3 [156; 1045] [#]	170,4 [75; 561,3] [*]	64,8 [39,2; 115,1]	56,7 [42; 107,6]
Биомаркер в моче, пг/мл				
IL-6	9,03±8,9	3,03±4,02	3,65±2,4	3,1±1,7
IL-8	15,5 [8,25; 55,4] [*]	3,9 [2,4; 98,8]	5,8±5,5	6,4±9,4
VEGF	254,3 [104; 404,3] [#]	72,8 [40,6; 232,2] [*]	41 [34,6; 59,1]	31,6 [17,8; 34,7]
MCP-1	185,1 [119,9; 523,2]	161,7 [65,8; 646,2]	253,7 [137,3; 289,7]	250,5 [150; 285,5]

Примечание: достоверность различий между показателями цитокинового профиля и VEGF больных ССД и лиц группы сравнения, различия между группами достоверны * - p<0,05, # - p<0,001.

Для уточнения особенностей взаимосвязей между наличием АГ и состоянием цитокинового профиля и VEGF выделены две группы пациентов: первая группа – больные ССД с АГ, вторая группа – пациенты с ССД без АГ. Для каждой группы больных были выделены лица группы сравнения, сопоставимые по полу, возрасту, ИМТ (табл. 5).

У пациентов с ССД при наличии АГ отмечено повышение концентрации VEGF как в сыворотке крови, так и моче, MCP-1 – в сыворотке крови, IL-8 – в моче по сравнению с лицами группы сравнения. При сравнении пациентов с ССД между собой различий между группами больных по содержанию VEGF и цитокинов в сыворотке крови и моче не выявлено. Однако обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с ССД и АГ отмечается тенденция к снижению концентрации VEGF как в сыворотке крови, так и моче по сравнению с больными ССД, не имеющими АГ.

Дислипидемия является одним из факторов кардиоваскулярного риска. У обследованных больных ССД изменения липидного спектра крови встречались чаще, чем у лиц группы сравнения. Различные изменения липидного спектра были выявлены у 28 (35,4 %) больных ССД и у 15 (18,9 %) человек группы сравнения (χ^2 с поправкой Йетса=1,88, p=0,09). Результаты представлены в таблице 6.

При сравнении показателей цитокинового профиля сыворотки крови и мочи у больных ССД с дислипидемией и у лиц группы сравнения были выявлены существенные различия по уровню MCP-1 сыворотки крови, VEGF и IL-8 мочи. При сравнении показателей цитокинового профиля у пациентов с ССД без дислипидемии и у лиц группы сравнения значимые различия выявлены только для MCP-1 сыворотки крови и VEGF в моче.

При проведении корреляционного анализа по методу Спирмена выявлены взаимосвязи между традиционными факторами кардиоваскулярного риска и уровнем цитокинов, VEGF, нетрадиционными факторами риска. Результаты представлены в таблице 7 и таблице 8.

При изучении взаимосвязей между VEGF, уровнем цитокинов и факторами кардиоваскулярного риска выявлены взаимосвязи между уровнями VEGF, цитокинов сыворотки крови и мочи и традиционными факторами кардиоваскулярного риска, такими как ИМТ, окружность талии, возраст, уровень ДАД (p<0,05), нетрадиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как длительность заболевания, степень недостаточности атриовентрикулярных клапанов (AV), PWVao, SAI, DAI (p<0,05).

Обсуждение

В настоящее время активно изучается роль VEGF и цитокинов в патогенезе органных поражений и васкулопатии при ССД. По данным литературы, при ССД отмечено значительное повышение уровня таких ангиогенных факторов, как VEGF, IL-6, IL-8, MCP-1 в сыворотке крови, что может являться отражением дисфункции эндотелия при данном заболевании. Авторы рассматривают повышение уровня данных цитокинов и VEGF как попытку компенсации сосудистой регуляции, однако эти механизмы не являются эффективными и приводят к развитию основных клинических проявлений ССД [17]. В литературе обсуждается вопрос связи эндотелиальной дисфункции и диабетической нефропатии [18]. При прогрессирующих заболеваниях почек, в том числе и при диабетической нефропатии, помимо увеличения экспрессии антиангиогенных факторов наблюдается также и уменьшение количества ангиогенных факторов [18].

Таблица 7. Корреляции между уровнем VEGF, цитокинов сыворотки крови и традиционными и нетрадиционными факторами кардиоваскулярного риска

Признак	VEGF		IL-6		IL-8		MCP-1	
	r	p	r	p	r	P	r	p
Возраст начала заболевания, лет	-	-	-	-	0,45	0,01	0,43	0,03
Длительность заболевания, лет	-	-	-	-	-0,39	0,04	-	-
ИМТ, кг/м ²	-0,45	0,02	-	-	-	-	-	-
Окружность талии, см	-0,6	0,03	-	-	-	-	-	-
ДАД, мм рт.ст.	-	-	-0,4	0,04	-	-	-	-
Степень недостаточности AV-клапанов	-	-	0,8	0,004	0,75	0,005	0,7	0,01
PWVao, м/сек	-	-	0,9	0,002	-	-	-	-

Таблица 8. Взаимосвязи между уровнем VEGF, цитокинов в моче и традиционными и нетрадиционными факторами кардиоваскулярного риска

Признак	VEGF		IL-6		IL-8		MCP-1	
	r	p	r	p	r	P	r	p
ДАД, мм рт.ст.	-0,42	0,04	-0,56	0,006	-	-	-	-
Степень AV-клапанов	0,59	0,04	0,59	0,04	-	-	0,64	0,02
PWVao, м/сек	0,71	0,04	-	-	0,8	0,01	-	-
SAI, %	-	-	0,7	0,02	-	-	0,74	0,01
DAI, %	-	-	-0,7	0,02	-	-	-0,74	0,01

При исследовании у пациентов с ССД выявлено повышение таких ангиогенных факторов, как IL-6, MCP-1 и VEGF в сыворотке крови и IL-6, IL-8 и VEGF в моче по сравнению с лицами группы сравнения. Повышение уровня ангиогенных факторов и VEGF в сыворотке крови указывает на выраженность эндотелиальной дисфункции у пациентов с ССД.

Повышение VEGF в моче может свидетельствовать о поражении тубулоинтерстициальной ткани, его продукция может увеличиться при гипоксии почек, он может вырабатываться мезангиальными клетками.

Содержание IL-1 β , IL-10 и ФНО- α в сыворотке крови и моче было низким, что может быть связано с длительным течением заболевания, хроническим характером воспаления при ССД и приемом иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероиды, Д-пеницилламин).

У пациентов с ССД отмечена высокая частота встречаемости традиционных факторов кардиоваскулярного риска (дислипидемия и повышенный ИМТ) по сравнению с общей популяцией. У них же выявлено наибольшее повышение VEGF и цитокинов в сыворотке крови и моче в возрасте до 50 лет. Это может быть связано как с нарушением ангиогенеза при самом заболевании, так и с тем, что при старении имеет место развитие общего дефекта ангиогенеза [19].

У пациентов с ССД выявлено повышение уровня цитокинов сыворотки крови и мочи в зависимости от ИМТ, при этом при повышении ИМТ у больных с ССД отмечается повышение уровня цитокинов в сыворотке крови и моче, а уровень VEGF как в сыворотке крови, так и моче снижается. При этом различия по концентрации VEGF выявлены и между пациентами с различным ИМТ. Это может быть обусловлено тем, что при ожирении снижена продукция ангиогенных факторов, таких как VEGF, вследствие уменьшения количества рецепторов к VEGF. Эти рецепторы способны связывать и нейтрализовывать цитокины в циркуляции и препятствовать взаимодействию VEGF с клетками-мишенями.

При наличии АГ у пациентов с ССД отмечается также повышение уровня цитокинов и VEGF в сыворотке крови и моче, при этом наибольшие изменения выражены в моче. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень VEGF у пациентов, не имеющих АГ, выше, чем у пациентов с АГ, что может быть связано как с тем, что мы исследовали только общую концентрацию VEGF и не исследовали субпопуляции VEGF, так и с нарушением экспрессии рецепторов VEGF. Однако известны лишь единичные исследования экспрессии VEGF [20], поэтому все заключения о роли VEGF носят предположительный характер.

Заключение

Таким образом, для больных ССД характерно сочетание таких традиционных факторов риска, как возраст старше 50 лет, АГ, повышенные ИМТ и объем талии, дислипидемия, и нетрадиционных факторов риска – длительности заболевания, степени недостаточности AV-клапанов, повышения артериальной ригидности. Связь данных факторов и васкулопатии при ССД свидетельствует о повышении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Литература

- De Santis M., Bosello S. L., Capoluongo E. et al. A vascular endothelial growth factor deficiency characterises scleroderma lung disease // *Ann Rheum Dis.* 2012. Vol. 71, № 9. P. 1461-5.
- Гусева Н. Г. Системная склеродермия. М.: Медицина, 1975.
- Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis // *New England Journal of Medicine.* 1995. Vol. 333, № 26. P. 1757-1763.
- Folkman J., Klagsburn M. Angiogenic factors // *Science.* 1987. Vol. 235. P. 442-7.
- Kirstein M. N., Moore M. M., Dudek A. Z. Review of selected patients for cancer therapy targeting tumor angiogenesis // *Recent Patients Anticancer Drug Discov.* 2006. Vol. 1, № 2. P. 153-161.
- Алекперов Т., Тимченко А. В., Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли альфа при системной склеродермии // *Клин. мед.* 2003. № 12. С. 4-7.
- Alecu M. et al. The interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha serological levels in localized and systemic sclerosis // *Rom. J. Intern. Med.* 1998. Vol. 36, № 3. P. 251-259.
- Ingegnoli F., Trabattoni D., Sarasella M. et al. Distinct immune profiles characterize patients with diffuse or limited systemic sclerosis // *Clin. Immunol.* 2003. Vol. 108, № 1. P. 21-28.
- Stannard A. K., Khurana R., Evans I. M. et al. Vascular endothelial growth factor synergistically enhances induction of E-selectin by TNF // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. P. 494-502.

10. Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 1512-1520.
11. Maurer V., Distler A., Suliman Y. A. et al. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis // *Ann Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203535.
12. Вершинин А. Е., Бондаренко В. М., Перепанова Т. С. и др. Клинико-лабораторная диагностика. 2005. № 9. С. 15-29.
13. Чеботарева Н. В., Бобкова И. Н., Козловская Л. В. Нефрология и диализ. 2006. № 1. С. 26-35.
14. Гусева Н. Г. Системная склеродермия // *Ревматология. Национальное руководство* / под ред.: Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 447-466.
15. Valentini G., Della Rossa A., Bombardieri S. et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes // *Ann Rheum Dis.* 2001. Vol. 60, № 6. P. 592-598.
16. Lis A., Brzezinska-Wcislo L. Interleukin-2 and interleukin-6 in serum as markers of disease progression in systemic sclerosis // *Pol. Merkuriusz Lek.* 2001. Vol. 11, № 63. P. 206-209.
17. Manetti M., Guiducci S., Romano E. et al. Overexpression of VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, leads to insufficient angiogenesis in patients with systemic sclerosis // *Circ Res.* 2011. Vol. 109, № 3. P. 14- 26.
18. Шишкин А. Н., Кирилук Д. В. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек // *Нефрология.* 2005. Т. 9, № 2. С. 16-22.
19. Reed M. J., Corsa A., Pendergrass W. et al. Neovascularization in aged mice: delayed angiogenesis is coincident with decreased levels of transforming grow factor beta1 and type I collagen // *Am J Pathol.* 1998. Vol. 152. P. 113-123.
20. Kupprion C., Matamed K., Sage E. H. SPARC (BM- 40, osteonectin) inhibits the mitogenic effect of vascular endothelial grow factor on microvascular endothelial cells // *J Biol Chem.* 1998. Vol. 273. P. 29635-29640.