

Матіящук І.Г. , Амосова К.М. , Яременко О.Б. , Захарова В.І. , Коляденко Д.І.   
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Порушення вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на системний червоний вовчак: асоціація з ураженням нирок, маркерами запалення та аутоантитілами

For citation: *Pochki*. 2020;9(1):14-19. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196912

**Резюме. Актуальність.** Провідною причиною смертності у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) є серцево-судинні захворювання внаслідок раннього атеросклерозу. Одним із маркерів субклінічного атеросклерозу вважається порушення функції ендотелію. **Мета роботи:** оцінити вазорегулюючу функцію ендотелію у хворих на СЧВ та її зв'язок із клініко-лабораторними особливостями СЧВ. **Матеріали та методи.** Проведено визначення ендотеліозалежної (ЕЗВД) й ендотелінезалежної вазодилатації (ЕНВД) плечової артерії в 100 хворих на СЧВ. **Результати.** ЕЗВД у хворих на СЧВ була знижена в середньому на 31,5 % порівняно зі здоровими особами ( $p < 0,001$ ). Середні величини ЕНВД у групі хворих на СЧВ ( $20,03 \pm 0,80\%$ ) і в групі здорових осіб ( $21,4 \pm 0,7\%$ ) вірогідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Наявність люпус-нефриту асоціювалась зі значним погіршенням ЕЗВД (на 42,5 % порівняно з контролем та на 25,8 % порівняно з альтернативною групою,  $p < 0,001$  і  $p < 0,05$  відповідно). Середні значення ЕЗВД у хворих із підвищеним рівнем С-реактивного білка (СРБ) були знижені на 35,1 % порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ), а у хворих із нормальним рівнем СРБ — на 25,9 % ( $p < 0,001$ ; різниця між підгрупами невірогідна). Значущою кореляційною залежністю між величинами СРБ і ЕЗВД виявлено не було ( $r = 0,10$ ,  $p > 0,05$ ). У хворих, позитивних за антинуклеарним фактором (АНФ) й антитілами до нативної ДНК (АТ-нДНК), значення ЕЗВД були відповідно на 32,0 і 35,2 % нижчими, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Водночас у негативних за АНФ і АТ-нДНК хворих різниця з контролем була невірогідною ( $p > 0,05$ ). Згідно з результатами множинного лінійного регресійного аналізу незалежними детермінантами ЕЗВД були вік хворого ( $p < 0,001$ ), наявність нефриту (незалежно від його форми) ( $p = 0,001$ ), поліартриту ( $p = 0,019$ ) і синдрому Рейно ( $p = 0,045$ ). **Висновки.** Для хворих на СЧВ характерним є порушення вазорегулюючої функції ендотелію, особливо за наявності люпус-нефриту та підвищених титрів АНФ і АТ-нДНК. ЕЗВД не корелює з рівнем СРБ у хворих на СЧВ.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак; ендотелій; ендотеліозалежна вазодилатація; нефрит; аутоантитіла

### Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) внаслідок раннього атеросклерозу є провідною причиною смертності у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), що не можна повністю пояснити традиційними факторами ризику ССЗ, прийомом глюкокортикоїдів (ГК) й активністю запального процесу. Жінки віком 35–44 роки, хворі на СЧВ, мають у 50 разів більший ризик ін-

фаркту міокарда порівняно зі здоровими жінками [1]. Ранній атеросклероз у 6 разів частіше спостерігається у хворих на СЧВ порівняно із загальною популяцією [2]. Однак клітинні і молекулярні механізми, що лежать в основі раннього атеросклерозу при СЧВ, досі не є повністю визначеними [3]. Маркером раннього атеросклерозу вважається ендотеліальна дисфункція (ЕД) — потенційно оборотна втрата нормальної судинної ре-

© 2020. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Яременко Олег Борисович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; конт. тел.: +38 (044) 540-96-91

For correspondence: O.B. Iaremenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; phone: +38 (044) 540-96-91

Full list of author information is available at the end of the article.

активності, що виникає через порушення кліренсу апоптичних клітин, активацію В- і Т-клітин, розвиток неконтрольованого цитокинового каскаду й оксидативного стресу [2, 4–7]. Результати недавнього метааналізу підтверджують, що хворі на СЧВ без ознак ССЗ мають порушення функції ендотелію, пов'язане з різними факторами ризику, зокрема з ураженням нирок, цукровим діабетом, підвищенням діастолічного артеріального тиску [8]. Системне запалення, антитіла до нативної ДНК (АТ-нДНК), рибонуклеопротеїну, ендотеліальних клітин, фосфоліпідів, циркулюючі імунні комплекси, активовані компоненти комплементу, дефіцит вітаміну D, дисліпідемія теж сприяють виникненню ЕД. Також доведено асоціацію ЕД зі змінами при капіляроскопії нігтьового ложа в пацієнтів із тривалістю СЧВ менше 5 років, низькою активністю захворювання і відсутністю синдрому Рейно та факторів ризику ССЗ [2].

Останнім часом особливу увагу приділяють значенню ураження нирок у виникненні ЕД [9, 10]. За даними А. Munteanu et al. (2013), у хворих із вовчаковим нефритом спостерігається більш виражена ЕД порівняно з пацієнтами без ураження нирок [11]. Оскільки гломерулярні ендотеліальні клітини безпосередньо взаємодіють з імунними клітинами крові та з подоцитами і мезангіальними клітинами клубочків нирок, вони можуть бути центральними внутрішньонирковими учасниками запальних процесів [11]. Р. Dimou et al. виявили, що в умовах запального середовища *in vitro*, створеного наявністю ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-13 та ІФН- $\gamma$ , людські гломерулярні ендотеліоцити починають продукувати прозапальні цитокини, хемокіни, фактори росту та молекули адгезії, які можуть сприяти інфільтрації імунними клітинами клубочків і прогресуванню ураження нирок [12].

З метою стратифікації ризику виникнення і прогресування ССЗ у хворих на СЧВ залишаються актуальними пошук й уточнення факторів, що потенційно можуть впливати на стан ендотеліозалежної вазорегуляції.

**Мета роботи:** оцінити вазорегулюючу функцію ендотелію у хворих на СЧВ та її зв'язок із клініко-лабораторними особливостями СЧВ.

## Матеріали та методи

Були обстежені 100 хворих із діагнозом СЧВ відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів (1997) [13]. Критеріями включення були I і II ступені активності СЧВ за критеріями класифікації Асоціації ревматологів України (2004) [14], тривалість прийому ГК не менше 1 року. Критеріями невключення були III ступінь активності СЧВ, швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хвилину, фракція викиду лівого шлуночка < 45 %, підвищення рівнів аланінової й аспарагінової амінотрансфераз більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми, гіпотиреоз, міопатія.

Серед обстежених пацієнтів були 90 жінок (90,0 %) та 10 чоловіків (10,0 %). Вік хворих становив  $40,9 \pm 1,4$  року, тривалість захворювання —  $9,9 \pm 0,9$  року. Вік хворих на початку захворювання становив  $30,6 \pm 1,3$  року.

Усі хворі отримували перорально ГК протягом  $7,6 \pm 0,8$  року. Середня добова доза ГК за преднізолоном на час обстеження становила  $11,3 \pm 0,5$  мг. Протягом захворювання в лікуванні 18 пацієнтів (18 %) застосовували пульс-терапію метилпреднізолоном за стандартною схемою, 22 пацієнти (22 %) протягом захворювання приймали цитостатичні імуносупресанти (циклофосфамід — 20 %, азатиоприн — 2 %), 14 пацієнтів (14 %) — амінохінолінові препарати, в усіх випадках — довше 1 року. У дослідженні брали участь хворі переважно з хронічним перебігом, I ступенем активності СЧВ (79 %). Для кількісної оцінки активності СЧВ підраховували індекс активності хвороби — SLEDAI. Середня величина SLEDAI становила  $11,77 \pm 0,64$ . Проведено оцінку залучення різних органів і систем: нефрит із сечовим синдромом — у 38 %, із нефротичним синдромом (НС) — у 8 % пацієнтів.

Контрольну групу становили 32 практично здорові особи, порівнянні з основною групою. Середній вік становив  $38,4 \pm 2,4$  року, із них 26 жінок (81,3 %) і 6 чоловіків (18,7 %). В обстежених груп відсутня вірогідна різниця за віком та статтю ( $p > 0,05$ ).

Оцінку функції ендотелію всім хворим проводили за модифікованою методикою, запропонованою D.S. Celermajer et al. [15] на УЗ-сканері Aloka 5000 Pro Sound (Японія) лінійним датчиком із робочою частотою 13 МГц. Сканування правої плечової артерії проводили на 2–10 см вище ліктьового згину, манжету тонометра накладали на плече вище місця локації артерії. У вихідному стані вимірювали діаметр плечової артерії та швидкість кровотоку. Діаметр плечової артерії визначали як відстань між передньою і задньою стінками артерії на межі «інтима судини/потік». Вимірювання діаметра проводили в кінцево-діастолічній фазі кровотоку, яку визначали в момент появи зубця R на електрокардіограмі, синхронізованій з УЗ-зображенням. Ендотеліозалежну вазодилатацію (ЕЗВД) визначали на 90-й секунді після 5 хвилин компресії плечової артерії тиском на 50 мм рт.ст. вище рівня систолічного артеріального тиску хворого шляхом розрахунку відсотка зміни діаметра артерії порівняно з вихідним значенням. Ендотеліїнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) визначали як відсоток максимального розширення артерії протягом 5 хвилин після сублінгвального прийому 0,5 мг нітрогліцерину.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою ліцензійних програм Microsoft Excel та SPSS. Для оцінки значущості різниці середніх величин у досліджуваних групах використовувався критерій Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ . Для визначення відповідності (узгодженості чи відмінності) розподілу показників (частоти виявлення) у досліджуваних групах використовували критерій  $\chi^2$ . Його розрахунок здійснювали за чотирипольною таблицею згідно з встановленою формулою [16]. Коли хоча б один із показників був менше чотирьох, у формулу вводилась поправка Єйтса. Якщо до того ж загальна кількість спостережень була менше 30, застосовувався критерій Фішера. Оцінка отрима-

ного показника критеріїв  $\chi^2$  та Фішера проводилась за таблицею [16]. Різниця показників вважалась вірогідною при  $\chi^2 > 3,84$ .

Для вивчення лінійних зв'язків між показниками застосовували кореляційний аналіз. Зв'язок, що відповідав значенню коефіцієнта кореляції  $r < 0,3$  вважали слабким,  $r > 0,3$ , але  $< 0,7$  — середньої сили,  $r > 0,7$  — сильним.

Для вивчення предикторів погіршення функції ендотелію використовували метод множинного лінійного регресійного аналізу [17], що дозволяє оцінити силу зв'язку між різними показниками та дає можливість прогнозування значення залежної змінної від значення кількох незалежних змінних. Рівняння регресії для прогнозування значення залежної змінної виглядає так:  $b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_n \times x_n + a$ , де  $n$  — кількість незалежних змінних, позначених як  $x_1$  і  $x_n$ ,  $a$  — певна константа,  $b$  — коефіцієнти, розрахунок яких є завданням множинної лінійної регресії.

## Результати та обговорення

Як показали отримані нами результати, у вихідному стані діаметр плечової артерії в групі хворих на СЧВ ( $3,2 \pm 0,1$  мм) і в контрольній групі ( $3,4 \pm 0,1$  мм) суттєво не відрізнявся. У пробі з реактивною гіперемією виявлено значне порушення вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на СЧВ: ЕЗВД була знижена на 31,5 % порівняно зі здоровими особами (відповідно  $7,95 \pm 0,49$  % та  $11,6 \pm 0,3$  %,  $p < 0,001$ ). Згідно з аналізом індивідуальних показників у групі хворих на СЧВ

зниження ЕЗВД спостерігалось у 89 (89 %) хворих, а серед здорових осіб — лише у 2 (6,25 %,  $p < 0,001$ ).

Середні величини ЕНВД у групі хворих на СЧВ ( $20,03 \pm 0,80$  %) і в групі здорових осіб ( $21,4 \pm 0,7$  %) вірогідно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ).

Суттєве зниження ЕЗВД у хворих на СЧВ виявлене багатьма дослідниками [18–21]. Цими ж дослідниками не виявлено погіршення ЕНВД у хворих на СЧВ порівняно з групою контролю, що збігається з нашими даними.

Аналіз стану ЕЗВД і ЕНВД залежно від клініко-лабораторних особливостей СЧВ (табл. 1) показав, що найбільш значне погіршення вазорегулюючої функції ендотелію спостерігалось при більшій тривалості захворювання, наявності нефриту та синдрому Рейно.

Так, у хворих із тривалістю СЧВ більше 10 років величини ЕЗВД були на 43,2 % меншими порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ) та на 24,5 % меншими порівняно з підгрупою хворих із тривалістю захворювання від 6 до 10 років ( $p < 0,05$ ). При кореляційному аналізі виявлено обернений кореляційний зв'язок середньої сили між тривалістю захворювання і ЕЗВД ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,01$ ).

Наявність люпус-нефриту асоціювалась зі значним погіршенням ЕЗВД (на 42,5 % порівняно з контролем та на 25,8 % порівняно з альтернативною групою,  $p < 0,001$  і  $p < 0,05$  відповідно). У підгрупі хворих із НС цей показник був нижчим у 1,8 раза порівняно з контролем та в 1,4 раза порівняно з хворими без нефриту ( $p < 0,001$  і  $p < 0,05$  відповідно). Ураження ни-

Таблиця 1. Стан ЕЗВД і ЕНВД залежно від клініко-лабораторних особливостей СЧВ

Клінічні і лабораторні параметри	ЕЗВД, %	ЕНВД, %
Контроль, n = 32	11,6 ± 0,3	21,40 ± 0,71
Усі хворі на СЧВ, n = 100	8,00 ± 0,49***	20,0 ± 0,8
Тривалість захворювання 1–5 років, n = 44	8,7 ± 0,9**	20,40 ± 1,22
Тривалість захворювання 6–10 років, n = 21	8,70 ± 0,84**,\$	19,80 ± 1,66
Тривалість захворювання більше 10 років, n = 35	6,60 ± 0,64***	19,70 ± 1,42
Люпус-нефрит, n = 45	6,70 ± 0,42***,#	19,1 ± 0,9
У тому числі з НС, n = 8	6,40 ± 0,56***,#	21,70 ± 1,53
Без ураження нирок, n = 55	9,0 ± 0,8**	20,80 ± 1,25
Із синдромом Рейно, n = 31	5,8 ± 0,8***,##	16,80 ± 0,86***
Без синдрому Рейно, n = 69	9,60 ± 0,66*	22,50 ± 1,02##
I ст. активності, n = 79	7,9 ± 0,5***	19,00 ± 0,68
II ст. активності, n = 21	8,30 ± 1,47*	22,00 ± 1,75
СРБ = 12–768 мг/л, n = 70	7,50 ± 0,67***	20,00 ± 1,19
СРБ = 0–6 мг/л, n = 30	8,60 ± 0,73***	20,10 ± 1,03
АНФ позит., n = 86	7,90 ± 0,42***	19,90 ± 0,88
АНФ негат., n = 14	8,80 ± 2,05	20,70 ± 1,98
АТ-нДНК позит., n = 66	7,50 ± 0,43***	19,90 ± 0,81
АТ-нДНК негат., n = 34	9,80 ± 1,18	22,7 ± 5,3

Примітки: \* —  $p < 0,05$  — порівняно з контрольною групою, \*\* —  $p < 0,01$  — порівняно з контрольною групою, \*\*\* —  $p < 0,001$  — порівняно з контрольною групою; # —  $p < 0,05$  — порівняно з альтернативною групою, ## —  $p < 0,001$  — порівняно з альтернативною групою, \$ —  $p < 0,05$  — порівняно з тривалістю захворювання більше 10 років.

рок, у тому числі при СЧВ, є добре відомим фактором ризику розвитку ЕД й атеросклерозу і реалізує свою дію шляхом підвищення артеріального тиску, рівнів фібриногену, імунних комплексів, антифосфоліпідних антитіл, окислених форм ліпопротеїнів низької щільності [22, 23]. При цьому пошкодження ендотеліоцитів супроводжується зниженням секреції оксиду азоту та відносним або абсолютним збільшенням синтезу судинозвужуючих, агрегаційних та проліферативних факторів [23].

Найбільш виражені порушення вазорегулюючої функції ендотелію спостерігались у хворих із синдромом Рейно: середні величини ЕЗВД були знижені у 2,0 і 1,7 рази порівняно з контролем та альтернативною підгрупою відповідно ( $p < 0,001$ ). На відміну від інших категорій хворих на СЧВ за наявності синдрому Рейно в пробі з нітрогліцериним виявлено вірогідне зниження і ЕНВД (в 1,3 рази порівняно зі здоровими особами і в 1,4 рази порівняно з хворими без синдрому Рейно,  $p < 0,001$ ).

Відомо, що підвищення рівня СРБ є важливим незалежним фактором розвитку ЕД й атеросклерозу. Деякі автори [24, 25] знаходили у хворих на СЧВ обернену залежність між рівнями СРБ та значеннями потікзалежної вазодилатації. Наші дані лише частково підтверджують цю закономірність: середні значення ЕЗВД у хворих із підвищеним рівнем СРБ були знижені на 35,1 % порівняно з контролем ( $p < 0,001$ ), а у хворих із нормальним рівнем СРБ — на 25,9 % ( $p < 0,001$ ; різниця між підгрупами невірогідна). Не виявлено також значущої кореляційної залежності між величинами СРБ і ЕЗВД ( $r = 0,10$ ,  $p > 0,05$ ). Можливо, поточні значення СРБ у хворих, які отримують лікування, недостатньо чітко відображають вплив хронічного запального процесу на формування ЕД або ж цей вплив маскується іншими факторами.

Згідно з отриманими нами даними наявність маркерів імунологічної активності СЧВ асоціюється з розвитком ЕД: у хворих, позитивних за АНФ і АТ-нДНК, значення ЕЗВД були відповідно на 32,0 і 35,2 % нижчими, ніж у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Водночас у негативних за АНФ і АТ-нДНК хворих різниця з контролем була невірогідною ( $p > 0,05$ ). Разом із тим кореляційна залежність між титрами АНФ, АТ-нДНК і значеннями ЕЗВД була несуттєвою (відповідно  $r = -0,02$  і  $r = -0,10$ ,  $p > 0,05$ ). Ці наші результати не збігаються з даними, що були отримані в невеликому (12 хворих на СЧВ) дослідженні А. Caraba et al., в якому автори виявили сильну обернену кореляцію між ЕЗВД та активністю СЧВ за SLEDAI та АТ-нДНК [18].

Наступний етап дослідження полягав у проведенні множинного лінійного регресійного аналізу з метою визначення чинників, які мають незалежний вплив на стан ЕЗВД. До аналізу ймовірних прогностичних факторів впливу на стан ЕЗВД у хворих на СЧВ були включені як демографічні, так і клініко-лабораторні характеристики обстежених пацієнтів. Згідно з результатами множинного лінійного регресійного аналізу незалежними детермінантами ЕЗВД були вік хворо-

го ( $p < 0,001$ ), наявність нефриту (незалежно від його форми) ( $p = 0,001$ ), поліартриту ( $p = 0,019$ ) і синдрому Рейно ( $p = 0,045$ ). Прогнозована величина ЕЗВД (%) розраховується за формулою:

$$ЕЗВД = 19,53 - 0,13 \times \text{вік} - 3,05 (\text{нефрит}) - 4,73 (\text{поліартрит}) - 1,89 (\text{синдром Рейно}).$$

Наші результати відрізняються від поодиноких даних літератури щодо можливих клініко-ятрогенних детермінант ЕД при СЧВ. Так, за даними М.К. Ріпер зв'язку ЕЗВД з ушкодженням будь-яких органів підтверджено не було [21]. D.S. Lima при обстеженні пременопаузальних жінок, хворих на СЧВ, також не виявив зв'язку ЕЗВД із тривалістю захворювання, кумулятивною дозою преднізолону, застосуванням антигипертензивних препаратів, наявністю артеріальної гіпертензії, синдрому Рейно, васкуліту й активністю СЧВ [20].

## Висновки

Отже, для хворих на СЧВ характерним є порушення вазорегулюючої функції ендотелію, що проявляється зниженням ЕЗВД (у середньому на 32 % порівняно зі здоровими особами). Найвираженіші порушення ЕЗВД спостерігаються у хворих з ураженням нирок, особливо з НС, і синдромом Рейно. Порушення функції ендотелію поглиблюється зі збільшенням тривалості захворювання, а також у разі позитивності за АНФ та АТ-нДНК. ЕЗВД не корелює з рівнем СРБ у хворих на СЧВ.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Munteanu A, Caraba A, Romosan I. Endothelial dysfunction in lupus nephritis. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*. 2013;18(2):86-90.
2. Cavazzana I, Piantoni S, Sciatti E, et al. Relationship between endothelial dysfunction, videocapillaroscopy and circulating CD3+CD31+CXCR4+ lymphocytes in systemic lupus erythematosus without cardiovascular risk factors. *Lupus*. 2019;28(2):210-216. doi: 10.1177/0961203318821161.
3. Yao G, Qi J, Zhang Z, et al. Endothelial cell injury is involved in atherosclerosis and lupus symptoms in *gld.apoE* mice. *Int J Rheum Dis*. 2018;22(3):488-496. doi: 10.1111/1756-185x.13458.
4. Atehorta L, Rojas M, Vsquez GM, Castaño D. Endothelial Alterations in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Potential Effect of Monocyte Interaction. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:9680729. doi: 10.1155/2017/9680729.
5. Atehorta L, Rojas M, Vsquez G, et al. Endothelial activation and injury by microparticles in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):34. doi: 10.1186/s13075-018-1796-4.
6. Mauro D, Nerviani A. Endothelial Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Assessment and Thera-



peutic Opportunities. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):192-198. doi: 10.2174/1574887113666180314091831.

7. Taraborelli M, Sciatti E, Bonadei I, et al. Endothelial Dysfunction in Early Systemic Lupus Erythematosus Patients and Controls Without Previous Cardiovascular Events. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(9):1277-1283. doi: 10.1002/acr.23495.

8. Mak A, Kow NY, Schwarz H, Gong L, Tay SH, Ling LH. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus - a case-control study and an updated meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep*. 2017;7(1):7320. doi: 10.1038/s41598-017-07574-1.

9. Nawata A, Hisano S, Shimajiri S, Wang KY, Tanaka Y, Nakayama T. Podocyte and endothelial cell injury lead to nephrotic syndrome in proliferative lupus nephritis. *Histopathology*. 2018;72(7):1084-1092. doi: 10.1111/his.13454.

10. Yuan M, Tan Y, Wang Y, Wang SX, Yu F, Zhao MH. The associations of endothelial and podocyte injury in proliferative lupus nephritis: from observational analysis to in vitro study. *Lupus*. 2019;28(3):347-358. doi: 10.1177/0961203319828509.

11. Deng W, Xu M, Meng Q, et al. CD8+CD103+ iTregs inhibit the progression of lupus nephritis by attenuating glomerular endothelial cell injury. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(11):2039-2050. doi: 10.1093/rheumatology/kez112.

12. Dimou P, Wright RD, Budge KL, et al. The human glomerular endothelial cells are potent pro-inflammatory contributors in an in vitro model of lupus nephritis. *Sci Rep*. 2019;9(1):8348. doi: 10.1038/s41598-019-44868-y.

13. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.

14. Kovalenko VN, Shuba NM, Gajko GV, Dzijak GV, Korzh MO, Procenko GO, authors; Kovalenko VN, Shuba NM, editors. *Nomenklatura, klasyfikacija, kryterii' diagnostyky ta programy likuvannja revmatychnyh hvorob [Nomenclature, classification, diagnostic criteria and treatment programs for rheumatic diseases]*. Kyiv; 2004. 156 p. (in Ukrainian).

15. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1468-1474. doi: 10.1016/0735-1097(94)90141-4.

16. Voronenko JuV, Moskalenko VO, Procek OT, et al, authors; Voronenko JuV, Moskalenko VF, editors. *Social'na medycyna ta organizacija ohorony zdorov'ja [Social medicine and health care organization]*. Ternopil: Ukrmedknyga; 2000. 670 p. (in Ukrainian).

17. Bhl J, Zfel P. *SPSS Version 10. Einfh rung in die moderne Datenanalyse unter Windows*. 7<sup>th</sup> ed. Bonn, Deutschland: Addison Wesley; 2000. 734 p. (in German).

18. Caraba A, Savoie G, Crisan V. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *RJB*. 2008;18(3):237-244.

19. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*. 2004;110(4):399-404. doi: 10.1161/01.CIR.0000136807.78534.50.

20. Lima DS, Sato EI, Lima VC, Miranda F Jr, Hatta FH. Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(2):292-297.

21. Piper MK, Raza K, Nuttall SL, et al. Impaired endothelial function in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(2):84-88. doi: 10.1177/0961203306074842.

22. Falaschi F, Ravelli A, Martignoni A, et al. Nephrotic-range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1405-1409. doi:10.1002/1529-0131(200006)43:6<1405::AID-ANR26>3.0.CO;2-V.

23. Frosteg rd J, Svenungsson E, Wu R, et al. Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):192-200. doi: 10.1002/art.20780.

24. Karadag O, Calguneri M, Atalar E, et al. Novel cardiovascular risk factors and cardiac event predictors in female inactive systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26(5):695-699. doi: 10.1007/s10067-006-0376-1.

25. Wright SA, O'Prey FM, Rea DJ, et al. Microcirculatory hemodynamics and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(10):2281-2287. doi: 10.1161/01.ATV.0000238351.82900.7f.

Отримано/Received 04.01.2020

Рецензовано/Revised 27.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 29.01.2020 ■

#### Information about authors

I.G. Matiyashchuk, MD, PhD, Doctor of Rheumatology Department 1, Alexander's Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine; e-mail: irina\_doc@ukr.net; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1328-0569>

K.M. Amosova, MD, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kateryna.amosova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4570-9510>

O.B. Iarenenko, MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.b.iarenenko@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

V.I. Zacharova, MD, Cardiologist of Neurosurgeon department, Alexander's Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine; e-mail: val0970660077@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3639-0333>

D.I. Koliadenko, PhD student, Assistant professor at the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: daria.koliadenko@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-9367>

Матіяшчук І.Г., Амосова Е.Н., Ярєменко О.Б., Захарова В.І., Коляденко Д.І.

Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

#### Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия у больных системной красной волчанкой: ассоциация с поражением почек, маркерами воспаления и аутоантителами

**Резюме. Актуальность.** Ведущей причиной смертности у больных системной красной волчанкой (СКВ) являются сердечно-сосудистые заболевания вследствие раннего атеросклероза. Одним из маркеров субклинического атеросклероза

за считается нарушение функции эндотелия. **Цель работы:** оценить состояние вазорегулирующей функции эндотелия у больных СКВ и ее связь с клинико-лабораторными особенностями СКВ. **Материалы и методы.** Проведено определение

эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) плечевой артерии у 100 больных СКВ. **Результаты.** ЭЗВД у больных СКВ была снижена в среднем на 31,5 % по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,001$ ). Средние величины ЭНВД в группе больных СКВ ( $20,03 \pm 0,80$  %) и в группе здоровых лиц ( $21,4 \pm 0,7$  %) достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ). Наличие люпус-нефрита ассоциировалось со значительным ухудшением ЭЗВД (на 42,5 % по сравнению с контролем и на 25,8 % по сравнению с альтернативной группой,  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно). Средние значения ЭЗВД у больных с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) были снижены на 35,1 % по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ), а у больных с нормальным уровнем СРБ — на 25,9 % ( $p < 0,001$ ; разница между подгруппами недостоверна). Значимой корреляционной зависимости между величинами СРБ и ЭЗВД обнаружено не было ( $r = 0,10$ ,  $p > 0,05$ ). У боль-

ных, позитивных по антителам к нативной ДНК (АТ-нДНК) и антинуклеарному фактору (АНФ), значения ЭЗВД были соответственно на 35,2 и 32,0 % ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). В то же время у больных, негативных по АТ-нДНК и АНФ, разница с контролем была недостоверной ( $p > 0,05$ ). Согласно результатам множественного линейного регрессионного анализа независимыми детерминантами ЭЗВД были возраст больного ( $p < 0,001$ ), наличие нефрита (независимо от его формы) ( $p = 0,001$ ), полиартрита ( $p = 0,019$ ) и синдрома Рейно ( $p = 0,045$ ). **Выводы.** Для больных СКВ характерно нарушение вазорегулирующей функции эндотелия, особенно при наличии люпус-нефрита, повышенных титров АНФ и АТ-нДНК. ЭЗВД не коррелирует с уровнем СРБ у больных СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; эндотелий; эндотелийзависимая вазодилатация; нефрит; аутоантитела

*I.G. Matiyashchuk, K.M. Amosova, O.B. Iaremenko, V.I. Zakharova, D.I. Koliadenko*  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

#### **Impaired endothelial vasoregulatory function in patients with systemic lupus erythematosus: association with renal involvement, inflammatory markers, and autoantibodies**

**Abstract. Background.** The leading cause of death in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) is cardiovascular diseases due to early atherosclerosis. Endothelial dysfunction is considered one of the markers of subclinical atherosclerosis. The work aimed at assessing the endothelial vasoregulatory function in patients with SLE and its relationship with clinical and laboratory features of SLE. **Materials and methods.** We studied endothelium-dependent (EDVD) and endothelium-independent vasodilation (EIVD) of the brachial artery in 100 patients with SLE. **Results.** EDVD in patients with SLE was reduced by an average of 31.5 % compared with healthy individuals ( $p < 0.001$ ). The average values of EIVD in the group of patients with SLE ( $20.03 \pm 0.80$  %) and in the group of healthy individuals ( $21.4 \pm 0.7$  %) did not significantly differ ( $p > 0.05$ ). The presence of lupus nephritis was associated with a significant deterioration in EDVD (42.5 % compared with the control group and 25.8 % compared with the alternative group,  $p < 0.001$  and  $p < 0.05$ , respectively). The average values of EDVD in patients with elevated levels of C-reactive protein (CRP) were reduced by 35.1 % compared with the control

group ( $p < 0.001$ ), and in patients with normal levels of CRP — by 25.9 % ( $p < 0.001$ ; the difference between the subgroups is unreliable). No significant correlation between the values of CRP and EDVD was found ( $r = 0.10$ ,  $p > 0.05$ ). In patients with positive antinuclear factor (ANF) and antibodies to native DNA (anti-nDNA), the values of EDVD were 32.0 and 35.2 % lower, respectively, than in the control group ( $p < 0.001$ ). At the same time, in patients with negative ANF and anti-nDNA, the difference with the control group was unreliable ( $p > 0.05$ ). According to the results of multiple linear regression analysis, the independent determinants of EDVD were the patient's age ( $p < 0.001$ ), the presence of nephritis (regardless of its form) ( $p = 0.001$ ), polyarthritis ( $p = 0.019$ ), and Raynaud's syndrome ( $p = 0.045$ ). **Conclusions.** SLE patients have impaired vasoregulatory function of the endothelium, especially in the presence of lupus nephritis, elevated titers of ANF and anti-nDNA. EDVD does not correlate with CRP level in patients with SLE.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; endothelium; endothelium-dependent vasodilation; nephritis; autoantibodies