

Дослідження прогностичної значущості прозапальної активації у виникненні кардіоваскулярних подій після лікування хронічної лімфоїдної лейкемії

Б. Б. Самура

Запорізький державний медичний університет, Україна

Ключові слова: інтерлейкін-6, CD40-ліганд, хронічна лімфоїдна лейкемія, запалення, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 3(102). – С. 282–286

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.3.100614

E-mail: samura@ukr.net

Мета роботи – виявлення прогностичної значущості циркулюючого інтерлейкіну-6 і CD40 ліганду у виникненні кардіоваскулярних подій у пацієнтів після лікування хронічної лімфоїдної лейкемії.

Матеріали та методи. У дослідження включили 193 пацієнти, які отримали лікування з приводу хронічної лімфоїдної лейкемії, період спостереження становив 12 місяців. Забір плазми крові здійснили для визначення рівня циркулюючого інтерлейкіну-6 і CD40 ліганду за допомогою імуносорбентного методу.

Результати. Протягом 1 року у 29 хворих виявили прогресію основного захворювання, 8 пацієнтів виключили з дослідження у зв'язку з їхньою відсутністю на черговому візиті. Зі 156 хворих, показники яких включили в дальший аналіз, у 51 пацієнта (32,7 %) зафіксовано 216 подій: 7 смертей, що пов'язані з кардіоваскулярною патологією, 122 кардіальні аритмії, 16 кардіальних ішемічних подій, 3 інсульти, 30 випадків хронічної серцевої недостатності, 38 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. 18 хворих померли з причин, котрі не пов'язані з серцево-судинною патологією. Медіана рівня циркулюючого інтерлейкіну-6 у пацієнтів без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями становила 0,78 пг/мл (95 % довірчий інтервал [ДІ]=0,61–1,86 пг/мл) та 1,50 пг/мл (95 % ДІ=0,56–5,84 пг/мл) відповідно ($p=0,026$). Медіана рівня циркулюючого CD40-ліганду в пацієнтів без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями становила 1,24 нг/мл (95 % ДІ=0,76–3,20 нг/мл) та 2,88 нг/мл (95 % ДІ=1,83–6,36 нг/мл) відповідно ($p=0,076$). Дані, що одержали, вказують на прямий зв'язок інтерлейкіну-6 із CD40 лігандом ($r=0,33$, $p=0,04$). При мультиваріантному регресійному аналізі ІЛ-6 показав властивості незалежного предиктора кардіоваскулярних подій тільки в комбінації з CD40 лігандом.

Висновки. Серед пацієнтів із документованою хронічною лімфоїдною лейкемією підвищення інтерлейкіну-6 у комбінації з підвищенням CD40 ліганду може асоціюватися з виникненням кардіоваскулярних подій протягом 1 року. Інтерлейкін-6 у комбінації з CD40 лігандом може застосовуватися для прогнозу в пацієнтів на хронічну лімфоїдну лейкемію.

Ключевые слова: интерлейкин-6, CD40-лиганд, хроническая лимфоидная лейкемия, воспаление, прогноз.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 3(102). – С. 282–286

Исследование прогностической значимости провоспалительной активации в возникновении кардиоваскулярных событий после лечения хронической лимфоидной лейкемии

Б. Б. Самура

Цель работы – выявление прогностической значимости циркулирующего интерлейкина-6 и CD40 лиганда в возникновении кардиоваскулярных событий у пациентов после лечения хронической лимфоидной лейкемии.

Материалы и методы. В исследование были включены 193 пациента после лечения хронической лимфоидной лейкемии, период наблюдения составил 12 месяцев. Забор плазмы крови производился для определения уровня циркулирующего интерлейкина-6 и CD40 лиганда с помощью иммуносорбентного метода.

Результаты. На протяжении 1 года у 29 пациентов выявили прогрессию основного заболевания, 8 пациентов были исключены из исследования в связи с их отсутствием на очередном визите. Из 156 пациентов, данные которых включили в дальнейший анализ, у 51 пациента (32,7 %) зафиксировано 216 событий: 7 смертей, связанных с кардиоваскулярной патологией, 122 кардиальные аритмии, 16 ишемических событий, 3 инсульта, 30 случаев хронической сердечной недостаточности, 38 госпитализаций, связанных с кардиоваскулярными причинами. Зафиксировано 18 смертей, не связанных с кардиоваскулярной патологией. Медиана циркулирующего интерлейкина-6 у пациентов без кардиоваскулярных событий составила 0,78 пг/мл (95 % ДИ=0,61–1,86 пг/мл), у пациентов с кардиоваскулярными событиями – 1,50 пг/мл (95 % ДИ=0,56–5,84 пг/мл) ($p=0,026$). Медиана циркулирующего CD40 лиганда у пациентов без кардиоваскулярных событий составила 1,24 нг/мл (95 % ДИ=0,76–3,20 пг/мл), у пациентов с кардиоваскулярными событиями – 2,88 нг/мл (95 % ДИ=1,83–6,36 пг/мл) ($p=0,076$). При мультивариантном регрессионном анализе интерлейкин-6 показал свойства независимого предиктора возникновения кардиоваскулярных событий только в комбинации с CD40 лигандом.

Выводы. Среди пациентов с документированной хронической лимфоидной лейкемией повышение циркулирующего интерлейкина-6 в комбинации с повышенным CD40 лигандом ассоциируется с возникновением кардиоваскулярных событий на протяжении 1 года. Интерлейкин-6 в комбинации с CD40 лигандом может быть использован для прогноза у пациентов с хронической лимфоидной лейкемией.

Key words: interleukin-6, CD40-ligand, chronic lymphoid leukemia, inflammation, prognosis.

Predictive value of proinflammatory activation in prognosis of cardiovascular events after treatment of chronic lymphoid leukemia

B. B. Samura

Aim: To evaluate the prognostic value of circulating interleukin-6 and CD40 ligand in patients after chronic lymphoid leukemia treatment.

Materials and Methods. 193 patients with chronic lymphoid leukemia after chemotherapy were included in the study. Observation period was up to 12 months. Blood plasma samples were taken for circulating levels of interleukin-6 and CD40 ligand measurements with the help of ELISA method.

Results. During observation period, 29 patients had progression of chronic lymphoid leukemia. 8 patients were excluded from the study due to their absence on the regular visit. Therefore, further analysis included 156 patients. 216 clinical events were recorded in 51 patients (32.7%) with the following distribution: 122 cardiac arrhythmias, 16 cardiac ischemic events, 3 strokes, 30 chronic heart failures and 38 hospital admissions for cardiovascular reasons, 7 cardiovascular deaths, and 18 noncardiovascular deaths. Medians of interleukin-6 circulating levels in free-events subject cohort and subjects cohort with cardiovascular events were 0.78 ng/ml (95% confidence interval [CI]=0.61–1.86 ng/ml) and 1.50 ng/ml (95% CI=0.56–5.84 ng/ml) ($p=0.026$) respectively. Medians of CD40 ligand circulating levels in free-events subject cohort and subjects cohort with cardiovascular events were 1.24 ng/ml (95% CI=0.76–3.20 ng/ml) and 2.88 ng/ml (95% CI=1.83–6.36 ng/ml) ($p=0.076$) respectively. Interleukin-6 positively correlated with CD40 ligand ($r=0.33$, $p=0.04$).

The patients with elevated levels of both interleukin-6 and CD40 ligand had increased risk of cardiovascular events, whereas CD40 ligand, T2DM, hypertension, obesity, LVEF, and multi-vessel lesion did not.

Conclusions. Among patients who have been previously treated for chronic lymphoid leukemia, increased circulating interleukin-6 and CD40 ligand associated with increased cumulative cardiovascular events. Serum levels of interleukin-6 and CD40 ligand could be useful to predict the long-term outcome in patients with chronic lymphoid leukemia.

Хронічна лімфоїдна лейкемія (ХЛЛ) – найпоширеніша лейкемія в Європі [1]. Це інкурабельне неопластичне захворювання, що характеризується поступовим накопиченням малих зрілих В-клітин із типовими В-клітинними маркерами CD5, CD19, CD23 та CD20. Завдяки низькій проліферативній активності ці клітини майже перебувають у стані спокою, крім того, проліферативний пул звичайно мититься в кістковому мозку та лімфатичних вузлах [5].

Перебіг хронічної лімфоїдної лейкемії (як й інших лімфопроліферативних захворювань) асоціюється з підвищеним ризиком кардіоваскулярних подій. Периваскулярна інфільтрація лейкоцитними клітинами, пошкодження ендотелію внаслідок впливу специфічного лікування, похилий вік є складовими ризику виникнення кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів із хронічною лімфоїдною лейкемією. Порушення регуляції прозапальних сигналів від клітин мікрооточення під час прогресії призводить до мікрокальцифікації судин, нестабільності атеросклеротичної бляшки, що може бути причиною кардіоваскулярних подій [4].

Хронічне запалення та ХЛЛ пов'язані в багатьох аспектах. Інтерлейкіни можуть мати прогностичні властивості у хворих на ХЛЛ [5]. Показано, що інтерлейкін-6 (ІЛ-6) як прозапальний цитокін може індукувати експресію *microRNA-21*, що стимулює запалення. Варіабельність рівня ІЛ-6 у пацієнтів із ХЛЛ вказує на тренд його підвищення при прогресуючій ХЛЛ порівняно зі здоровими особами та пацієнтами на тліочу ХЛЛ [9].

У популяційних дослідженнях виживання пацієнтів із ХЛЛ знижується з віком. У пацієнтів із ХЛЛ рівень ІЛ-6 із віком зростає більше, ніж у здорових осіб [13]. У пацієнтів старше за 70 років ІЛ-6 показав кращі прогностичні властивості порівняно з статусом гена *IgV(H)*. *In vitro* продемонстрована можливість регулювальної ролі ІЛ-6 у зв'язуванні пухлинних клітин ХЛЛ із клітинами строми, тому його клінічна активність може бути зумовлена ефектами на мікрооточення [9]. ІЛ-6 пов'язаний з ангіогенезом через його спроможність індукувати *mRNA* судинного ендотеліального фактора росту [10].

При кардіоваскулярних захворюваннях також порушується регуляція прозапальних цитокінів. ІЛ-6 впливає на функцію серця багатьма шляхами, включаючи апоптоз кардіоміоцитів. Середнє значення двох

визначень концентрації ІЛ-6 у плазмі вище ніж 6 пг/мл, і захворювання периферичних судин в анамнезі було пов'язано з підвищенням ризику кардіоваскулярних подій [6]. ІЛ-6 є кращим серед маркерів запалення у прогнозуванні кардіоваскулярних подій у хворих із хронічним захворюванням нирок, які не потребують гемодіалізу [7]. Плазмовий рівень ІЛ-6 є маркером, який корелює з прогресією та кардіальною смертю в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [11].

Система CD40 і CD40 ліганду (CD40L або CD154) бере участь у розвитку атеротромботичних подій, процесах запалення, тромбозу [3]. У присутності ендотеліоцитів асоційований із тромбоцитами CD40L індукує експресію молекул адгезії, вивільнення цитокінів запалення (в тому числі ІЛ-6) і генерує розчинні фрагменти CD40L. Враховуючи те, що циркулюючий CD40L утворюється активованими тромбоцитами, його збільшення може вказувати на активацію тромбоцитів [2].

Підвищення рівня CD40L виявлено при багатьох захворюваннях судин, включаючи артеріальну гіпертензію, нестабільну стенокардію, діабетичну ангіопатію [8]. У пацієнтів із гострим інфарктом міокарда підвищений рівень CD40L асоціюється з порушенням перфузії та пошкодженням міокарда, кардіоваскулярними подіями [14]. Рівень CD40L може застосовуватися в діагностиці гострого коронарного синдрому, гострої церебральної ішемії. CD40L відіграє важливу роль в атерогенезі й дестабілізації атеросклеротичної бляшки, хоча прогностична цінність CD40L доволі суперечлива [12].

Мета роботи

Визначення прогностичної значущості циркулюючих ІЛ-6 і CD40L у виникненні кардіоваскулярних подій, виживанні пацієнтів після завершення хіміотерапії з приводу хронічної лімфоїдної лейкемії.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включили 193 пацієнти після завершення хіміотерапії з приводу хронічної лімфоїдної лейкемії, період спостереження становив 1 рік. Забір плазми крові здійснений для визначення рівня циркулюючого ІЛ-6 і CD40L за допомогою імуносорбентного метода.

Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз і стадіювання хронічної лімфоїдної лейкемії визначені згідно з клінічними протоколами. Для досягнення регресії захворювання згідно з клінічними протоколами пацієнти отримали курси хіміотерапії по програмах FC, R-FC, R-CHOP, CHOP, mini-CHOP, COP, BR. У всіх пацієнтів була досягнена часткова або повна ремісія хронічної лімфоїдної лейкемії, що дало можливість припинити активне лікування.

Усім пацієнтам проведені загальноклінічні дослідження, ехокардіографія, доплерографія транскіральної кровотоку, а також виконаний забір крові. Під час обстеження пацієнтів дотримувались усіх вимог, що пред'являють до клінічних досліджень відповідно до Гельсінкської декларації прав людини, Конференції з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH).

Оцінювання гемодинаміки здійснювали за допомогою трансторакальної ехокардіографії на сканері «MyLab 50» (Італія). Вміст ІЛ-6 і CD40L визначений за допомогою техніки ELISA з застосуванням наборів Human VE-cadherin Quantikine ELISA Kit (R&G, United Kingdom).

Протягом 1 року після включення в дослідження фіксували кардіоваскулярні події: інсульт, транзиторну ішемічну атаку, інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, смерть унаслідок кардіоваскулярних причин, смерть унаслідок некардіоваскулярних причин, госпіталізації, котрі пов'язані з кардіоваскулярними подіями, вперше виявлену хронічну серцеву недостатність. Уперше виявлені інсульти, що підтверджені комп'ютерною томографією.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми SPSS для Windows v. 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Для кожної з безперервних величин залежно від їхнього типу розподілу визначали або середнє (M) і стандартне відхилення (σ), або медіану та квартилі розподілу. Порівнюючи групи пацієнтів за основними показниками (залежно від типу розподілу показників), застосовували непарний t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна-Уїтні.

Під час аналізу таблиць спряженості 2×2 застосовували двосторонній точний критерій Фішера та критерій χ^2 . За допомогою уніваріантного аналізу (ANOVA) і мультіваріантного регресійного аналізу, який здійснений на моделі пропорційної інтенсивності Кокса, визначали потенційні фактори, що можуть асоціюватися з кардіоваскулярними подіями.

Результати та їх обговорення

Зі 193 пацієнтів, яких включили в дослідження, протягом 1 року у 29 хворих виявили прогресію основного захворювання, 8 пацієнтів виключили з дослідження у зв'язку з їхньою відсутністю на черговому візиті.

З 156 хворих, яких включили в подальший аналіз, у 51 пацієнта (32,7%) зафіксували 216 клінічних подій із таким розподілом: 7 смертей, що пов'язані з кардіоваскулярною патологією, 122 кардіальні аритмії, 16 кардіальних ішемічних подій, 3 інсульти, 30 випадків хронічної серцевої недостатності, 38 госпіталізацій, що пов'язані з кардіоваскулярними причинами. 18 хворих

померли з причин, що не пов'язані з серцево-судинною патологією.

Загальна характеристика пацієнтів наведена в таблиці 1. Не виявлено значущої різниці між обома когортами пацієнтів за демографічними характеристиками (вік, стать), факторами ризику (тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет II типу, індекс маси тіла, ожиріння), біохімічними показниками (креатинін, загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, глюкоза натщесерце) й деякі гемодинамічні параметри (САТ, ДАТ, частота серцевих скорочень (ЧСС)). Групи пацієнтів відрізнялись за ФВ, відношенням пікової швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка до пікової швидкості пізнього діастолічного наповнення лівого шлуночка (E/A), відношенням пікової швидкості раннього діастолічного наповнення лівого шлуночка до ранньої діастолічної міокардіальної швидкості (E/E'm), частотою випадків виникнення хронічної серцевої недостатності.

Медіана рівня циркулюючого ІЛ-6 у пацієнтів без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями становила 0,78 пг/мл (95% довірчий інтервал [ДІ]=0,61–1,86 пг/мл) та 1,50 пг/мл (95% ДІ=0,56–5,84 пг/мл) відповідно ($p=0,026$).

Медіана рівня циркулюючого CD40L у пацієнтів без кардіоваскулярних подій і з кардіоваскулярними подіями становила 1,24 нг/мл (95% довірчий інтервал [ДІ]=0,76–3,20 нг/мл) і 2,88 нг/мл (95% ДІ=1,83–6,36 нг/мл) відповідно ($p=0,076$).

Дані вказують на прямий зв'язок ІЛ-6 із CD40L ($r=0,33$, $p=0,04$).

Не виявили суттєвого зв'язку між рівнем циркулюючого ІЛ-6 і рівнем глюкози, HbA1c, цукровим діабетом, віком, статтю, E/E', ЛПВЩ, САТ, ДАТ і прийманням ліків в обох когортах пацієнтів.

Уніваріантний і мультіваріантний регресійний аналіз застосовували для розмежування двох когорт за допомогою біомаркера. При уніваріантному регресійному аналізі основним факторами, незалежно пов'язаними з кардіоваскулярними подіями, були ІЛ-6, цукровий діабет II типу, артеріальна гіпертензія, ожиріння. При мультіваріантному регресійному аналізі E/E'm виявив суттєві предикторні властивості щодо кумулятивних кардіоваскулярних подій (відношення шансів [ВШ]=1,05; ДІ=1,01–1,09; $P<0,001$). Пацієнти з підвищеним рівнем ІЛ-6 і CD40L мали підвищений ризик кардіоваскулярних подій (ВШ=1,14; ДІ=1,02–1,21; $p=0,02$).

Хоча предикторні властивості роль ІЛ-6 і CD40L у прогнозі кардіоваскулярних подій уже досліджувались, їхній зв'язок із кардіоваскулярними подіями після лікування хронічної лімфоїдної лейкемії залишається нез'ясованим. Потенційна доцільність визначення рівня ІЛ-6 і CD40L може бути пов'язана з виділенням пацієнтів із підвищеним ризиком комбінованих кардіоваскулярних подій.

З'ясували, що підвищення рівня ІЛ-6 асоціюється з підвищенням ризику кардіоваскулярних подій у пацієнтів із хронічною лімфоїдною лейкемією. До того ж прогностична потужність ІЛ-6 була вищою під час комбінації з CD40L.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів

Показник, одиниці вимірювань	Група без кардіоваскулярних подій (n = 106)	Група з кардіоваскулярними подіями (n = 50)	p
Вік, роки	60,6 ± 9,25	62,3 ± 8,52	0,28
Чоловіки, n (%)	56 (52,8)	29 (58)	0,61
Артеріальна гіпертензія, n (%)	12 (11,3)	11 (22)	0,09
Дисліпідемія, n (%)	27 (25,5)	18 (36)	0,19
Цукровий діабет II типу, n (%)	3 (2,8)	3 (6)	0,39
ІМТ, кг/м ²	1,86 ± 0,17	1,90 ± 0,17	0,59
Ожиріння, n (%)	11 (8,8)	9 (13,7)	0,21
Надмірна маса тіла, n (%)	38 (35,8)	10 (20)	0,06
Тютюнопаління, n (%)	6 (5,7)	5 (10)	0,33
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	101,1 (88,6–116,1)	105,3 (94,0–117,8)	0,08
Нва1с, %	5,40 (4,70–5,90)	5,40 (4,90–5,80)	0,34
Глюкоза, ммоль/л	4,75 (4,20–5,13)	4,80 (4,10–5,13)	0,40
Креатинін, ммоль/л	68,0 (58,75–78,25)	65,0 (59,00–74,50)	0,22
Загальний холестерин, ммоль/л	4,93 (4,31–5,50)	4,64 (4,30–5,48)	0,43
ЛПНЩ, ммоль/л	2,98 (2,40–3,59)	3,20 (2,49–3,89)	0,27
ЛПВЩ, ммоль/л	1,42 (1,01–1,71)	1,14 (1,00–1,68)	0,45
САТ, мм рт. ст.	116,0 (108,8–126,0)	123,5 (109,0–131,0)	0,08
ЧСС, за 1 хв	80,0 (74,0–87,0)	80,0 (71,0–86,3)	0,27
ФВ, %	55,65 (52,98–60,35)	53,28 (51,33–56,26)	0,0005*
Е/А, од.	1,02 (0,951–1,099)	0,97 (0,889–1,075)	0,0192*
Е/Е', од.	6,73 (5,92–7,67)	8,17 (6,69–10,84)	<0,0001*
ІАПФ або АРАІІ, n (%)	7 (6,6)	10 (20)	0,02*
Ацетилсаліцилова кислота, n (%)	85 (80,2)	47 (94)	0,03*
Статини, n (%)	55 (51,9)	15 (30)	0,02*
Метформін, n (%)	3 (2,8)	3 (6)	0,39*
Діуретики, n (%)	3 (2,8)	10 (20)	<0,001
Антагоністи альдостерону, n (%)	0 (0)	6 (12)	<0,001

*: статистично значуща різниця між двома групами (p < 0,05); ШКФ: швидкість клубочкової фільтрації; ІМТ: індекс маси тіла; ФВ: фракція викиду лівого шлуночка.

Висновки

1. Зростання рівня інтерлейкіну-6 і CD40 ліганду може бути пов'язане з виникненням кардіоваскулярних подій протягом 1 року після лікування хронічної лімфоїдної лейкемії. Вивчаючи нові біомаркери, необхідно аналізувати поліпшення стратифікації ризику кумулятивних кардіоваскулярних подій на клінічній прогностичній моделі.

2. Необхідно надалі здійснювати дослідження прогностичного значення маркерів, зокрема прозапальної активації, у виникненні кардіоваскулярних подій серед пацієнтів із хронічною лімфоїдною лейкемією.

Список літератури

- [1] Крячок І.А. Хронический лимфолейкоз: новое в лечении. Подходы к терапии первой линии и их эволюция / И.А. Крячок // Клиническая онкология. – 2013. – №3. – С. 121–129.
- [2] CD40L stabilises arterial thrombi by a beta 3 integrin-dependent mechanism / P. Andre, K.S. Prasad, C.V. Denis et al. // Nat. Med. – 2002. – Vol. 8. – P. 247–252.
- [3] The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis / C. Antoniades, C. Bakogiannis, D. Tousoulis et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54(8). – P. 669–677.
- [4] Inflammation, TNF α and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia / G. Aue, J.N. Lozier, X. Tian et al. // Am. J. Hematol. – 2011. – Vol. 86(10). – P. 835–840.
- [5] Chiorazzi N. Chronic lymphocytic leukemia / N. Chiorazzi, K.R. Rai, M. Ferrarini // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352(8). – P. 804–815.
- [6] Prognostic significance of interleukin-6 measurement in the diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department / P. Ferroni, A. Rosa, M. Di Franco et al. // Clin. Chim. Acta. – 2007. – Vol. 381(2). – P. 151–156.

- [7] Intraindividual interleukin-6 variations on the cardiovascular prognosis of patients with chronic renal disease / M. Goicoechea, B. Quiroga, S. García de Vinuesa et al. // Ren. Fail. – 2012. – Vol. 34(8). – P. 1002–1009.
- [8] Hassan G.S. CD40 ligand: a neo-inflammatory molecule in vascular diseases / G.S. Hassan, Y. Merhi, W. Mourad // Immunobiology. – 2012. – Vol. 217(5). – P. 521–532.
- [9] Prognostic value of plasma interleukin-6 levels in patients with chronic lymphocytic leukemia / R. Lai, S. O'Brien, T. Maushoury et al. // Cancer. – 2002. – Vol. 95(5). – P. 1071–1075.
- [10] Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer / D. Loffler, K. Brocke-Heidrich, G. Pfeifer et al. // Blood. – 2007. – Vol. 110(4). – P. 1330–1333.
- [11] The value of plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in predicting the severity and prognosis in patients with congestive heart failure / J.P. Pan, T.Y. Liu, S.C. Chiang et al. // J. Chin. Med. Assoc. – 2004. – Vol. 67(5). – P. 222–228.
- [12] Associations between soluble CD40 ligand, atherosclerosis risk factors, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study / J.A. de Lemos, A. Zirikli, U. Schönbeck et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25(10). – P. 2192–2196.
- [13] Association of interleukin-6 and interleukin-8 with poor prognosis in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia / J.Y. Yoon, S. Lafarge, D. Dawe et al. // Leuk. Lymphoma. – 2012. – Vol. 53(9). – P. 1735–1742.
- [14] Association of CD40 ligand levels in the culprit coronary arteries with subsequent prognosis of acute myocardial infarction / T. Yoshioka, H. Funayama, H. Hoshino et al. // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 213(1). – P. 268–272.

References

- [1] Kriachok, I. A. (2013) Khronicheskij limfolejkoz: novoe v lechenii. Podkhody k terapii pervoj linii i ikh e'voljucija [Chronic lymphocytic leukemia: new in treatment. Approaches to the first-line treatment and their evolution]. *Klinicheskaya onkologiya*, 3(11), 121–129. [in Russian].
- [2] Andre, P., Prasad, K. S., Denis, C. V., He, M., Papalia, J. M., Hynes, R. O., et al. (2002) CD40L stabilises arterial thrombi by a beta 3 integrin-dependent mechanism. *Nat. Med.*, 8, 247–252. doi: 10.1038/nm0302-247.

- [3] Antoniadis, C., Bakogiannis, C., Tousoulis, D., Antonopoulos, A. S., & Stefanadis, C. (2009) The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54(8), 669–677. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.076.
- [4] Aue, G., Lozier, J. N., Tian, X., Cullinane, A. M., Soto, S., Samsel, L., McCoy, P., & Wiestner, A. (2011) Inflammation, TNF α and endothelial dysfunction link lenalidomide to venous thrombosis in chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Hematol.*, 86(10), 835–840. doi: 10.1002/ajh.22114.
- [5] Chiorazzi, N., Rai, K. R., & Ferrarini, M. (2005) Chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 352(8), 804–815.
- [6] Ferroni, P., Rosa, A., Di Franco, M., Palmirotta, R., Guadagni, F., Davi, G., et al. (2007) Prognostic significance of interleukin-6 measurement in the diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department. *Clin. Chim. Acta.*, 381(2), 151–156. doi: 10.1016/j.cca.2007.03.002.
- [7] Goicoechea, M., Quiroga, B., García de Vinuesa, S., Verdalles, U., Reque, J., Panizo, N., et al. (2012) Intraindividual interleukin-6 variations on the cardiovascular prognosis of patients with chronic renal disease. *Ren. Fail.*, 34(8), 1002–1009. doi: 10.3109/0886022X.2012.696469.
- [8] Hassan, G. S., Merhi, Y., & Mourad, W. (2012) CD40 ligand: a neo-inflammatory molecule in vascular diseases. *Immunobiology*, 217(5), 521–532. doi: 10.1016/j.imbio.2011.03.010.
- [9] Lai, R., O'Brien, S., Maushoury, T., Rogers, A., Kantarjian, H., Keating, M., & Albitar, M. (2002). Prognostic value of plasma interleukin-6 levels in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 95(5), 1071–1075. doi: 10.1002/cncr.10772.
- [10] Loffler, D., Brocke-Heidrich, K., Pfeifer, G., Stocsits, C., Hackermüller, J., Kretzschmar, A. K., et al. (2007) Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer. *Blood*, 110(4), 1330–1333. doi: 10.1182/blood-2007-03-081133.
- [11] Pan, J. P., Liu, T. Y., Chiang, S. C., Lin, Y. K., Chou, C. Y., Chan, W. L., & Lai, S. T. (2004) The value of plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in predicting the severity and prognosis in patients with congestive heart failure. *J. Chin. Med. Assoc.*, 67(5), 222–228.
- [12] de Lemos, J. A., Zirlik, A., Schönbeck, U., Varo, N., Murphy, S. A., Khera, A., et al. (2005) Associations between soluble CD40 ligand, atherosclerosis risk factors, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25(10), 2192–2196. doi: 10.1161/01.ATV.0000182904.08513.60.
- [13] Yoon, J. Y., Lafarge, S., Dawe, D., Lakhi, S., Kumar, R., Morales, C., et al. (2012) Association of interleukin-6 and interleukin-8 with poor prognosis in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma*, 53(9), 1735–1742. doi: 10.3109/10428194.2012.666662.
- [14] Yoshioka, T., Funayama, H., Hoshino, H., Nakamura, T., Sugawara, Y., Kubo, N., et al. (2010) Association of CD40 ligand levels in the culprit coronary arteries with subsequent prognosis of acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 213(1), 268–272. doi: http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.044.

Відомості про автора:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 3, Запорізький державний медичний університет, зав. гематологічного відділення, КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

Сведения об авторе:

Самура Б. Б., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 3, Запорожский государственный медицинский университет, зав. гематологическим отделением, КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС, Украина.

Information about author:

Samura B. B., MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases 3, Zaporizhzhia State Medical University, Head of the Hematology Department of Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 09.03.2017

Після доопрацювання / Revised: 23.03.2017

Прийнято до друку / Accepted: 27.03.2017