

Современный взгляд на ишемическую болезнь сердца и атеросклероз у больных системной красной волчанкой

Течение атеросклероза при системной красной волчанке (СКВ) имеет ряд существенных особенностей. Больные СКВ имеют в 5–10 раз более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с общей популяцией. Средний возраст развития инфаркта миокарда (ИМ) у этой категории больных составляет 49 лет, что на 20 лет меньше, чем в популяции. У женщин с СКВ в возрасте 35–44 лет в 50 раз выше риск развития ИМ по сравнению со здоровыми (Manzi S. et al., 1997).

Ускоренное развитие атеросклероза при СКВ не может быть объяснено исключительно традиционными факторами риска. Стабильность атеросклеротической бляшки связана с балансом биологически-активных веществ, в том числе цитокинов. Нарушение этого баланса, формирование различных цитокиновых каскадов обуславливает нестабильность атеросклеротической бляшки, что приводит к развитию ИМ, инсульта, различных тромботических состояний.

Раннее начало сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — серьезная проблема для многих пациентов с СКВ. Сердечно-сосудистые события у них происходят чаще и в более раннем возрасте по сравнению с остальной популяцией. Традиционные факторы риска, такие как возраст, курение, изменение уровня липидов не могут в полной мере объяснить повышение риска развития ССЗ, что наводит на мысль о роли аутоиммунных механизмов в ускоренном развитии атеросклероза. Патологические процессы, возникающие при нарушении работы иммунной системы (изменение уров-

ня цитокинов, аутоантител, оксидативный стресс, дислипидемия и т.д.) признаны в качестве основного фактора как инициализации, так и прогрессирования атеросклероза (Skaggs B.J. et al., 2012).

Результатом сочетания традиционных и специфических для СКВ факторов риска является ускоренное развитие атеросклероза, а также более высокая заболеваемость и смертность от ССЗ. Одной из основных причин отсутствия положительной динамики этого вида смертности является низкая эффективность стандартных инструментов стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с СКВ. В ближайшее время целью адекватной оценки кардиоваскулярных рисков станет переход от оценки текущей симптоматики к ранней диагностике у бессимптомных пациентов для предотвращения развития и прогрессирования сосудистой патологии (Croca S.C., Rahman A., 2012).

Существуют различные подходы к оценке риска ССЗ. Так, Европейская противоревматическая лига (European

League Against Rheumatism — EULAR), Американская коллегия ревматологии (American College of Rheumatology — ACR) предлагают использовать у больных СКВ общепринятую для кардиологических пациентов систему SCORE с повышением полученного результата в 1,5 раза. Британская ассоциация ревматологов (British Society for Rheumatology) рекомендует результаты SCORE умножать на 2, а диагноз СКВ — считать эквивалентом ИБС, что автоматически переводит больного в группу высокого риска кардиоваскулярной патологии. Однако на сегодняшний день эти рекомендации не имеют достаточной доказательной базы.

Система SCORE, рекомендованная для использования в европейской популяции, имеет свои особенности и ограничения. В частности она:

- больше подходит для пациентов в возрасте старше 40 лет;
- более чувствительна и предназначена для выявления пациентов с низким риском ССЗ;



- ориентирована на оценку рисков фатальных событий;
- менее валидна для женщин, составляющих большинство пациентов ревматологического профиля, в частности с ревматоидным артритом (РА), СКВ. Кроме того, при создании системы в исследованиях не учитывалась украинская когорта пациентов.



Изучению факторов риска и разработке алгоритма прогнозирования возникновения атеросклерозозависимых осложнений у больных РА и СКВ было посвящено исследование, о результатах которого доложила в своем докладе **Людмила Химион**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (Киев) на Симпозиуме Ассоциации ревматологов Украины, который состоялся 15–16 марта 2012 г. в Киеве.

В исследовании приняли участие 180 больных РА и 80 — СКВ в возрасте до 50 лет с длительностью заболевания не более 7 лет. Минимальный период наблюдения составил 2 года. В исследование не включались пациенты с клиническими проявлениями атеросклероза, ССЗ и факторами их риска (сахарным диабетом, нарушением функции щитовидной железы, нефротическим синдромом, почечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, тромбозами в анамнезе), другими воспалительными иммунозависимыми заболеваниями.

В исследовании оценивали влияние стиля жизни, физической активности, питания, курения, индекса массы тела (ИМТ), индекса активности и индекса повреждения СКВ, липидного спектра, иммунных факторов, цитокинов, аутоиммунных факторов, эндотелиальной дисфункции и медикаментозной терапии.

За 2 года наблюдения в группах СКВ и РА произошел ряд патогенетически связанных с прогрессированием субклинического атеросклероза событий, в том числе развитие артериальной гипертензии, стенокардии, ишемического инсульта, тромбозов, тромбозомболии и других заболеваний, частота которых была достоверно более высокой по сравнению с контрольной группой той же возрастной категории, что согласуется с данными литературы.

По результатам линейного монофакторного анализа, наиболее информативными факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СКВ оказались (с оценкой в баллах):

- абдоминальное ожирение как наиболее информативный среди традиционных факторов риска (1,91);

- увеличение количества CD20 (В-лимфоцитов) $>10\%$ (3,05);
- отношение CD4/CD8 $>1,4$ (3,05);
- повышение индекса атерогенности >3 (4,12);
- индекс повреждения (SLICC) ≥ 3 (4,64);
- толщина комплекса интима-медиа сонной артерии $>0,9$ мм (4,8);
- количество VCAM-1 >35 пг/мл (7,41);
- количество фактор некроза опухоли- α >25 пг/мл (7,42).

Общая сумма баллов всех имеющихся у пациента факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений >14 увеличивала вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в последующие 2 года на $>40\%$.

Анализ влияния медикаментозной терапии СКВ показал, что 50% больных с сердечно-сосудистыми осложнениями получали производные аминохинолона, 42,8% — меняли режим медикаментозной терапии и только 7,14% — применяли азатиоприн. Таким образом, применение производных аминохинолона и отсутствие стабильной продолжительной терапии можно рассматривать как один из факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений.



В своем докладе **Олег Яременко**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского

университета им. А.А. Богомольца (Киев), представил выводы, сделанные на основании обследования 100 больных СКВ, находившихся на стационарном лечении в Городском ревматологическом центре Александровской клинической больницы города Киева (Амосова К.М. та співавт., 2012). В исследование были включены пациенты с СКВ I и II степени активности (на момент обследования), применявшие глюкокортикоиды не менее 1 года. Критериями исключения были: СКВ III степени активности, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин и гипотиреоз. Контрольная группа состояла из 32 практически здоровых и сопоставимых по возрасту и полу человек.

В исследовании для диагностики атеросклероза впервые изучали одновременно три сосудистых бассейна: коронарные артерии (с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) определяли наличие кальция как эквивалент атеросклеротической бляшки), сонные артерии и артерии нижних конечностей (методом дуплексного ультразвукового сканирования оценивали толщину комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических бляшек и стенотического сужения сосудов).

Атеросклеротическое поражение сосудов выявлено у 66% больных СКВ,

причем в большинстве случаев наблюдалось одновременное поражение нескольких сосудистых бассейнов. Патология артерий нижних конечностей установлена у 58%, сонных артерий — у 41%, коронарных артерий — у 39% пациентов. Комбинированное поражение трех сосудистых бассейнов отмечено в 40% случаев, двух — почти у 30% больных. В артериях нижних конечностей стенотические изменения присутствовали в $>20\%$ случаев, причем гемодинамически значимые ($>50\%$ просвета) — у каждого 10-го пациента с СКВ. Наибольшая степень поражения, как по частоте, так и выраженности стенотического компонента, определялась в дистальных отделах артерий нижних конечностей, в частности передней и задней большеберцовых артериях, что позволяет рекомендовать их обследование при скрининге больных СКВ на развитие атеросклероза.

Выполнение стресс-эхокардиографии с дипиридамолом позволило установить диагноз ИБС у $>50\%$ пациентов с положительным тестом восстановления нитроглубого тетразолия (nitro-blue tetrazolium (NBT) test) коронарных артерий даже при отсутствии клинических проявлений сердечной патологии. Ни у кого из пациентов с отрицательным NBT-тестом при использовании нагрузочных проб (тредмил-тест, стресс-эхокардиография с дипиридамолом) не выявлено признаков ИБС.

Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД), характеризующая выраженность дисфункции эндотелия, исследовалась в качестве суррогатного маркера, характерного для всех стадий атеросклеротического процесса. Выявлено снижение этого показателя у больных СКВ, что свидетельствует о нарушении вазорегулирующей функции эндотелия как в целом у больных СКВ, так и при поражении отдельных сосудов. Наиболее выраженное снижение ЭЗВД наблюдалось у пациентов с лупус-нефритом, нефротическим синдромом и синдромом Рейно. Функция эндотелия страдала в наибольшей степени у пациентов старшего возраста, при наличии артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения.

Многофакторный линейный анализ с включением 21 традиционного и 30 СКВ-специфических факторов риска развития атеросклероза выявил всего 4 параметра, независимо определяющих нарушение функции эндотелия — возраст и три СКВ-зависимых фактора (нефрит, полиартрит и синдром Рейно). Ни гиперлипидемии, ни артериальной гипертензии не оказалось среди факторов, непосредственно влияющих на ЭЗВД.

Бинарный логистический регрессионный анализ определил 5 факторов, независимо ускоряющих развитие атеросклероза у больных СКВ — возраст, ИМТ (единственный из традиционных факторов риска), величина ЭЗВД и два СКВ-ассоциированных фактора (повышенный титр

антител к нативной ДНК и дерматит по типу «бабочки» на лице).

Полученная формула расчета вероятности развития атеросклероза выглядит следующим образом:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = -16,74 + 0,17 \cdot \text{возраст} + 0,50 \times \text{ИМТ} + 2,03$ (повышенные антитела к нативной ДНК) $- 0,20 \cdot \text{ЭЗВД} - 2,04$ (наличие «бабочки»).

При $p > 0,5$ риск развития атеросклероза высокий (92,4%), при $p < 0,5$ — низкий.

Согласно полученным результатам и данным литературы, для ранней диагностики атеросклероза можно рекомендовать:

1. Отбирать лиц с повышенным риском развития атеросклероза, используя вышеприведенную формулу. Для этого необходимо знать возраст, ИМТ, клинические признаки СКВ и величину ЭЗВД (которую при невозможности инструментального определения можно рассчитать).

2. В отобранном контингенте необходимо выявлять признаки атеросклероза. Начинать этот процесс, согласно полученным данным, следует с обязательного дуплексного сканирования артерий нижних конечностей, особенно их дистальных отделов, которые поражаются значительно чаще по сравнению с сонными и коронарными артериями.

3. Для своевременной неинвазивной диагностики ИБС, течение которой у >50% больных проходит бессимптомно — проводить МСКТ для выявления атеросклероза коронарных артерий; при ее положительных результатах — стресс-эхокардиографию с дипиридамолом, информативность которой в 1,7 раза выше традици-мил-теста.

Теоретически применение статинов для снижения риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых событий, получения иммуномодулирующего и дополнительного противовоспалительного действия при СКВ выглядит привлекательным. И такие попытки уже делались. Однако это были небольшие пилотные исследования, результаты которых часто оказывались противоречивыми.

В 2011 г. опубликованы результаты исследования LAPS (Lupus Atherosclerosis Prevention Study) M.A. Petri и соавторов, посвященного оценке роли аторвастатина в замедлении развития атеросклероза у пациентов с СКВ. В исследовании приняли участие 200 пациентов, получавших аторвастатин (40 мг/сут) или плацебо в течение 2 лет. Оказалось, что, несмотря на применение аторвастатина, атеросклероз коронарных артерий (определялся методом МСКТ) постепенно прогрессирует. Толщина комплекса интима-медиа не только не уменьшалась, но даже увеличивалась в течение периода наблюдения как на фоне лечения, так и при приеме плацебо. Индекс активности СКВ не имел достоверных различий в группах. Таким образом, несмотря на снижение уровня общего холестерина, липопротеида низкой плотности, триглицеридов и повышенные липопротеидов высокой плотности (что показано с высокой достоверностью), не было достигнуто снижения активности СКВ, С-реактивного белка, интерлейкина-6 и замедления развития атеросклероза.

Полученные данные значительно охладили энтузиазм в отношении широкого применения статинов у больных СКВ, несмотря на то что из-за определенных ограничений по подбору эти данные не могут считаться окончательными.

В исследовании, представленном А. Яременко, также была сделана попытка оценить влияние симвастатина при его 6-месячном применении у больных СКВ. Нормализация уровня липидов, отсутствие изменений толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии за 6 мес и незначительная положительная динамика скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, интерлейкина-6 достаточно хорошо согласуются с данными LAPS.

Однако в исследовании выявлено положительное влияние симвастатина на ЭЗВД, которая была определена как самостоятельно влияющий на прогноз развития атеросклероза при СКВ фактор. «Мы посмотрели, есть ли различия по исходным параметрам между отреагировавшими снижением ЭЗВД и неотреагирова-

вшими на лечение симвастатином пациентами, — рассказывает А. Яременко, — оказалось, что они отличались только исходной величиной ЭЗВД, которая первоначально была в 2 раза ниже у ответивших на лечение статином пациентов». Другими словами, нельзя руководствоваться показателями липидного обмена при решении вопроса о назначении или неназначении статинов пациентам с СКВ!

Для предупреждения или замедления развития атеросклероза у больных СКВ необходимо поддерживать активность заболевания на как можно более низком уровне и приложить все усилия для модификации традиционных факторов риска, прежде всего нормализации массы тела!!!

К группе высокого риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений необходимо относить пациентов с СКВ в возрасте до 50 лет, с длительностью заболевания >5 лет, растущим индексом повреждения (по оценке SLICC), абдоминальным ожирением, дислипидемией и быстрым прогрессированием субклинического атеросклероза (по данным ультразвукового исследования сонных артерий), которым для более точного определения риска необходимо дополнительное обследование иммунного и цитокинового статуса.

Дислипидемия, согласно вышеприведенным данным, не относится к ведущим факторам развития атеросклероза у больных СКВ, поэтому не может быть ориентиром для назначения статинов этим пациентам. Статины показаны больным со сниженной ЭЗВД $\leq 10,3\%$, что обеспечивает не только существенное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов и маркеров воспаления, но и улучшение вазорегулирующей функции эндотелия. При отсутствии возможности проведения пробы с реактивной гиперемией, величину ЭЗВД рассчитывают по формуле:

$\text{ЭЗВД} = 19,53 \cdot 0,13 \cdot \text{возраст} - 3,05$ (нефрит) $- 4,73$ (полиартрит) $- 1,89$ (синдром Рейно).

Список использованной литературы

- Амосова К.М., Яременко О.Б., Матишук І.Г. та ін. (2012) Традиційні та специфічні фактори ризику розвитку атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак. Укр. ревм. журн., 47(1): 5–11.
- Croca S.C., Rahman A. (2012) Imaging assessment of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. Clin. Dev. Immunol., 2012: 694143.
- Manzi S., Mollahn E.N., Rairie J.E. et al. (1997) Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am. J. Epidemiol., 145(5): 408–415.
- Petri M.A., Klamt A.N., Post W. et al. (2011) Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). Ann. Rheum. Dis., 70(5): 760–765.
- Skaggs B.J., Hahn B.H., McMahon M. (2012) Accelerated atherosclerosis in patients with SLE: mechanisms and management. Nat. Rev. Rheumatol., Feb. 14 [Epub ahead of print].



Дмитрий Понделов,
фото Сергея Бела