

Можливості прогнозування розвитку кардіо- та цереброваскулярних ускладнень у хворих на системний червоний вовчак

Л.В. Хіміон

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

У статті представлено результати власних досліджень щодо розвитку атеросклеротичних кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у хворих на системний червоний вовчак. Наведено алгоритм прогнозування розвитку судинних ускладнень шляхом проведення комплексної кількісної оцінки виділених факторів ризику.

Ключові слова: системний червоний вовчак, кардіоваскулярні ускладнення, цереброваскулярні ускладнення, прогнозування розвитку судинних ускладнень, субклінічний атеросклероз.

Вступ

Протягом останніх 25–30 років однією з основних причин смерті в популяції хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) є розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ), патогенетично пов'язаних із атеросклерозом і його ускладненнями (ішемічна хвороба серця (ІХС), гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда (ІМ); церебральні судинні події) (Björnådal L. et al., 2004; Chambers S.A. et al., 2009; Nak A.E. et al., 2009) із максимальним відносним ризиком смерті від ССЗ у хворих жінок молодого віку (до 40–49 років) (Manzi S. et al., 1997).

На жаль, незважаючи на успіхи ревматології в лікуванні пацієнтів із СЧВ, тривалість життя таких хворих в усьому світі не збільшується з 90-х років минулого століття; ССЗ є причиною смерті 20–36% хворих (Bessant R. et al., 2006). При цьому, за даними М.В. Urowitz та співавторів (2007), паралельно з покращанням 10-річних показників виживаності загальна кількість летальних випадків, пов'язаних із ССЗ, зростає.

У пацієнтів із СЧВ частота пов'язаних із атеросклерозом судинних подій зростає від 1,8% на ранніх етапах розвитку захворювання до 27% — в пізні строки після встановлення діагнозу СЧВ; інсульт розвивається у 15% хворих, причому для цих пацієнтів характерні повторні цереброваскулярні події (Manzi S. et al., 1997; Urowitz M.V. et al., 2007). Клінічно маніфестна ІХС має місце у 6–9% пацієнтів із СЧВ (Toloza S.M. et al., 2004). При СЧВ встановлено підвищення ризику ІМ у межах 2–10-кратного перевищення популяційних статевої та вікових показників (Nak A.E. et al., 2009), а за результатами Пітсбурзького дослідження — навіть 50-кратне перевищення у хворих на СЧВ віком 35–44 роки (Manzi S. et al., 1997). Дослідженнями із застосуванням неінвазивних методів діагностики атеросклерозу (ультразвукове дослідження (УЗД) судин, комп'ютерна томографія, сцинтиграфія) та патогістологічними дослідженнями

показано, що симптомна ІХС є лише «верхівкою айсбергу», а реальна поширеність ССЗ серед хворих на СЧВ досягає 74% (Manzi S. et al., 1999).

У такій ситуації надзвичайно важливим є визначення факторів, які впливають на розвиток ССЗ у хворих на СЧВ в молодому віці, що дозволить вчасно виявляти осіб із підвищеним ризиком для проведення активних діагностичних та лікувально-профілактичних втручань.

Мета дослідження — розробити спосіб прогнозування розвитку кардіо- та цереброваскулярних ускладнень у хворих на СЧВ на основі визначення найбільш прогностично значимих факторів та їх кількісної оцінки в балах.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проведено у групі хворих на СЧВ із хронічним перебігом (80 жінок, середній вік — 32,2 року), які отримували лікування та спостерігалися у Київській обласній клінічній лікарні і на кафедрі сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика в період 2005–2009 рр. У дослідження були включені пацієнти зі встановленим діагнозом СЧВ віком ≤50 років, із тривалістю захворювання ≤7 років без супутніх ССЗ, серцевої недостатності, перенесених цереброваскулярних подій, нефротичного синдрому, хронічної хвороби нирок, цукрового діабету, порушень функції щитоподібної залози, артеріальної гіпертензії, тромбозу, інших запальних захворювань, онкопатології на момент початку дослідження. 23,8% хворих мали в анамнезі ураження серця, пов'язане із СЧВ (міокардит, ендокардит, перикардит тощо).

Усім хворим проведено загальноклінічне і загальноревматологічне обстеження із визначенням індексу активності основного захворювання (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index — SLEDAI),

індексу ушкодження СЧВ (Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index, далее — SLICC). Також проведено анкетування для виявлення поведінкових традиційних факторів ризику (ТФР) (рівень фізичної активності, харчові звички, тютюнопаління); антропометрію (визначення індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання окружності талії (ОТ) з діагностикою абдомінального ожиріння при ОТ >88 см); діагностику симптомів ІХС (опитувальник Роуза, електрокардіографію (ЕКГ), ехокардіографію (ехоКГ); черезстравохідну електрокардіостимуляцію (ЧЕКЕС), визначення біохімічних маркерів ІМ, консультацію каріолога — за показаннями). Визначено також показники ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХС), холестерин (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ), індекс атерогенності (ІА)); імунного статусу (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8-імунорегуляторний індекс (ІРІ), CD16, CD20, CD25, CD56, CD95); цитокінового статусу (interleukin (IL)-1b, IL-4, IL-6, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)-α), рівень інтерферону (interferon (IFN)-γ). Для оцінки ендотеліальної дисфункції та ушкодження ендотелію визначали кількість молекул клітинної адгезії (vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1); аутоімунних процесів — антинуклеарні антитіла (АНА), антитіла до фосфоліпідів (АФЛ), антитіла до двоспиральної ДНК (антиДНК-АТ). Для визначення стану судинної стінки і моніторингу прогресування атеросклерозу проводили УЗД сонних артерій (СА) за загальноприйнятою методикою із візуалізацією шарів судинної стінки, вимірюванням товщини комплексу інтима — медія (ТКІМ) у трьох місцях: загальній сонній артерії (на відрізу 10 мм на 10–20 мм дистальніше біфуркації), біфуркації (5–10 мм краніальніше від початку біфуркації), внутрішній СА (10 мм проксимальніше місця розгалуження) при різних кутах огляду з подальшим

визначенням середнього максимального значення ТКІМ без урахування товщини на рівні атеросклеротичної бляшки (АБ) за її наявності. Локальне збільшення ТКІМ >50% від оточуючих сегментів розцінювалося як АБ. До групи контролю увійшли 30 жінок віком 22–43 роки (середній вік — 34,3 року), які не мали імунозалежної серцево-судинної патології, запальних захворювань і не приймали регулярно медикаментозних засобів. Клініко-лабораторні обстеження проводили всім хворим кожні 3–6 міс, у групі контролю — 1 раз на 6 міс. Період спостереження в середньому становив 2 роки.

Результати та їх обговорення

За 2 роки спостереження і лікування у групі хворих на СЧВ зареєстровано 50 випадків ускладнень у 28 хворих, більшість яких (75,0%) відзначали у пацієнток із тривалістю захворювання >5 років: у 11 пацієнток діагностовано АГ (за відсутності ураження нирок); у 5 — стабільну стенокардію напруження I–II функціонального класу (ФК); 1 хвора перенесла ішемічний інсульт і тромбоз артерій сітківки; 1 — ішемічний інсульт; 1 — транзиторну ішемічну атаку; 1 — тромбоз артерій сітківки. При ехоКГ діастолічну дисфункцію лівого шлуночка діагностовано у 27, легенеvu гіпертензію — у 9 хворих. Також 10 пацієнток перенесли пов'язане із основним захворюванням ураження серця (міокардит, перикардит, ендокардит тощо). У групі контролю за період спостереження в одному випадку діагностовано АГ із подальшим розвитком діастолічної дисфункції лівого шлуночка (різниця з групою хворих на СЧВ достовірна; $p < 0,0001$).

З метою виявлення факторів, які вплинули на розвиток судинних ускладнень у обстежених хворих, проведено порівняльний аналіз результатів комплексного обстеження пацієнток залежно від розвитку ускладнень (табл. 1). Як видно з наведених даних, у хворих на СЧВ жінок розвиток судинних ускладнень асоційований із більшою середньою кількістю неліпідних ТФР (за рахунок значного переважання поширеності абдомінального ожиріння); старшим віком; більш вираженим субклінічним атеросклерозом, який характеризувався більшою вихідною ТКІМ із прискореним її ростом і більш частим формуванням АБ протягом 2 років спостереження; довшою тривалістю захворювання і зростанням індексу ушкодження SLICC; більшою активністю запального процесу і більш вираженою анемією; значною вираженістю імунопатологічних, апоптичних та аутоімунних реакцій із гіперпродукцією прозапальних цитокінів та системною активацією ендотелію судин.

Кількість випадків дисліпідемії була достовірно більшою в підгрупі хворих із подальшим розвитком ускладнень порівняно із пацієнтками без судинних подій (85,71 і 30,77% відповідно; $p < 0,001$). При цьому для хворих із подальшим розвитком ускладнень характерним був вищий рівень ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та нижчий — ХС

ЛПВЩ, що приводило до підвищення ІА. Пацієнти із подальшим розвитком ускладнень також достовірно частіше в анамнезі мали перенесене ураження серця, пов'язане із СЧВ, що вказує на важливу взаємодію ТФР і факторів СЧВ при прогресуванні атеросклерозу і розвитку судинних ускладнень.

Наступним етапом дослідження стало створення прогностичної моделі розвитку судинних ускладнень у хворих на СЧВ, для чого проведено обчислення інформаційної цінності кожного з досліджених показників методом, заснованим на критерії Стюдента в модифікації М.М. Амосова та співавторів (1975). Отримані ступені інформативності перевірені за допомогою формули С. Кульбака (1967) у модифікації Є.В. Гублера (1978). Відібрані для подальшої роботи показники та ступені їх інформативності наведено в табл. 2.

Імовірність розвитку ускладнень залежить від суми балів згідно з оцінкою показників (див. табл. 2).

Використання методу найменших квадратів дозволило отримати таке рівняння:

$$y = 1 - e^{-0,00039 \cdot x^{2,58469}}$$

де y — імовірність розвитку ускладнень, x — сума балів ризику, яка вираховується за формулою:

$$x = \sum_{i=1}^n k_i \cdot x_i$$

де n — кількість показників, k_i — інформативність показника, x_i — коефіцієнт ознаки, який приймає значення 1, якщо ознака наявна, і значення 0, якщо ознака відсутня.

Таким чином, для хворих на СЧВ формула для прогнозування виникнення кардіо- та цереброваскулярних ускладнень може бути представлена таким чином:

Таблиця 1

Порівняльна характеристика хворих на СЧВ залежно від наявності судинних ускладнень

Показник	Хворі на СЧВ		p
	без ускладнень (n=52)	із ускладненнями (n=28)	
Вік, років	31,29±0,70	34,00±0,11	0,009
Тривалість СЧВ на початку дослідження, міс	26,5±0,20	63,3±0,83	<0,0001
SLICC, балів	1,55±0,03	3,54±0,02	<0,0001
Ураження серця, пов'язане із СЧВ, %	25,0	57,14	<0,05
ТКІМ на початку дослідження, мм	0,78±0,0004	0,82±0,007	<0,0001
Збільшення ТКІМ за 24 міс, мкм	12,02±0,51	22,04±0,12	<0,0001
Поява АБ за 24 міс, %	0	32,14	<0,001
Наявність абдомінального ожиріння, %	3,85	32,14	<0,0001
Кількість неліпідних ТФР	1,26±0,02	1,93±0,02	0,005
ЗХС, ммоль/л	4,80±0,08	4,92±0,16	0,435
ТГ, ммоль/л	1,34±0,04	1,56±0,08	0,006
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,30±0,02	1,13±0,03	<0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,90±0,07	3,09±0,11	0,11
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,60±0,07	0,70±0,04	0,006
ІА, од.	2,76±0,09	3,41±0,10	<0,0001
Гемоглобін, г/л	112,69±3,42	106,68±1,54	0,002
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,21±0,10	4,81±0,12	0,02
Лімфоцити, мм ³	1035,98±42,87	1594,51±72,78	<0,0001
%	19,99±0,84	33,80±1,69	<0,0001
CD3-лімфоцити, мм ³	654,81±30,13	918,18±36,13	<0,0001
%	62,60±0,41	58,31±1,08	<0,0001
CD4-лімфоцити, мм ³	334,09±17,23	577,10±33,36	<0,0001
%	31,69±0,51	35,58±0,67	<0,0001
CD8-лімфоцити, мм ³	323,04±13,98	287,71±18,43	0,33
%	31,11±0,29	22,97±1,43	<0,0001
CD20-лімфоцити, мм ³	109,51±7,28	268,17±21,62	0,12
%	10,01±0,33	16,03±0,81	<0,0001
ІРІ	1,03±0,03	1,81±0,15	<0,0001
ЦІК, ум. од.	195,66±6,61	287,90±16,32	<0,0001
ІЛ-1β, пг/мл	69,25±1,23	87,03±2,23	<0,0001
ІЛ-4, пг/мл	51,20±1,24	53,29±2,46	0,397
ІЛ-6, пг/мл	11,13±0,44	16,70±0,85	<0,0001
ІЛ-10, пг/мл	52,64±1,80	25,83±3,20	<0,0001
ІFN-γ, пг/мл	64,56±1,07	73,65±1,75	0,00001
TNF-α, пг/мл	22,44±1,30	43,91±1,70	<0,0001
VCAM-1, пг/мл	20,57±1,29	44,99±1,64	<0,0001
антиДНК-АТ, од.	172,35±13,81	401,94±26,18	<0,0001
АНА, ОД/мл	121,40±12,52	273,51±30,15	<0,0001
АФЛ-позитивні особи, %	23,08	32,14	0,856

Таблиця 2

Найбільш прогностично інформативні предиктори розвитку кардіо- і цереброваскулярних ускладнень у групі хворих на СЧВ

Коефіцієнт ознаки	Показник	Інформативність (значимість), балів
x_1	Абдомінальне ожиріння	1,91
x_2	ІРІ > 1,4	3,05
x_3	Відносна кількість CD20-лімфоцитів > 10,0%	3,84
x_4	ІА > 3,0	4,12
x_5	SLICC ≥ 3	4,64
x_6	ТКІМ > 0,9 мм	4,81
x_7	Рівень VCAM-1 у плазмі крові > 35,0 пг/мл	7,41
x_8	Рівень TNF-α у плазмі крові > 25,0 пг/мл	7,42

$$x = 1,91 \cdot x_1 + 3,05 \cdot x_2 + 3,84 \cdot x_3 + 4,12 \cdot x_4 + 4,64 \cdot x_5 + 4,81 \cdot x_6 + 7,41 \cdot x_7 + 7,42 \cdot x_8$$

Рівень значимості моделі високий: $R=0,99945$.

Для кожної хворої проведено бальну оцінку відібраних прогностичних показників, на основі чого встановлено чітку залежність імовірності розвитку судинних ускладнень у наступні 2 роки від набраної суми балів (табл. 3).

Сума балів ризику	Імовірність розвитку судинних ускладнень у наступні 2 роки, %
<6,9	<1
7–13,9	20
14–17,9	40
≥18	>40

Результати подальших клінічних випробувань представленої прогностичної моделі на екзаменаційній вибірці хворих на СЧВ ($n=27$) показали високу чутливість (0,96) і специфічність (0,89) запропонованого способу прогнозування, що дало змогу із достатньо високою точністю визначити імовірність розвитку судинних ускладнень у хворих на СЧВ жінок (збіг із прогнозованим результатом спостерігався у 93% випадків), що свідчить про доцільність застосування розробленого алгоритму прогнозування при веденні цього контингенту хворих.

Висновки

1. У хворих на СЧВ жінок віком <50 років атеросклеротичні кардіо- і цереброваскулярні ускладнення розвиваються достовірно частіше, ніж у однолітків без аутоімунної патології.

2. Ризик розвитку атеросклеротичних судинних ускладнень у хворих на СЧВ зростає з віком, зі збільшенням тривалості захворювання і кількості незворотно уражених систем органів (за індексом ушкодження SLICC).

3. Найвищий ризик розвитку судинних ускладнень мають хворі на СЧВ із тривалістю захворювання >5 років із пов'язаним із СЧВ ураженням серця в анамнезі, абдомінальним ожирінням і дисліпідемією, вираженим імунологічним дисбалансом зі збільшенням кількості CD4- і CD20-лімфоцитів, що на фоні гіперпродукції

прозапальних цитокінів (зокрема TNF- α) приводить до системної активації ендотелію та швидкого прогресування субклінічного атеросклерозу.

4. Застосування комплексного моніторингу як традиційних популяційних, так і специфічних імунозапальних факторів ризику розвитку ССЗ разом із УЗД сонних артерій та подальшою кількісною оцінкою визначених показників відповідно до представленої алгоритму дозволяє виділити серед хворих на СЧВ жінок молодого віку осіб із найвищим ризиком для подальшого проведення відповідних лікувально-профілактичних заходів.

Список використаної літератури

Амосов Н.М., Сидоренко Л.М., Минцер О.П. і др. (1975) Фактори ризику протезування митрального клапана. Грудная хирургия, 3: 9–16.

Гублер Е.В. (1978) Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Ленинград, Медицина, с. 91–124, 126–146.

Кульбак С. (1967) Теория информации и статистика. Москва, Наука, 408 с.

Bessant R., Duncan R., Ambler G. et al. (2006) Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. Arthritis Rheum., 55(6): 892–899.

Björnådal L., Yin L., Granath F. et al. (2004) Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Swedish population based study 1964–95. J. Rheumatol., 31(4): 713–719.

Chambers S.A., Allen E., Rahman A., Isenberg D. (2009) Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. Rheumatology (Oxford), 48(6): 673–675.

Hak A.E., Karlson E.W., Feskanich D. et al. (2009) Systemic lupus erythematosus and the risk of cardiovascular disease: results from the nurses' health study. Arthritis Rheum., 61(10): 1396–1402.

Manzi S., Meilahn 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.

Manzi S., Selzer F., Sutton-Tyrrell K. et al. (1999) Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 42(1): 51–60.

Tolosa S.M., Uribe A.G., McGwin G. Jr. et al. (2004) Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events. Arthritis Rheum., 50(12): 3947–3957.

Urowitz M.B., Ibañez D., Gladman D.D. (2007) Atherosclerotic vascular events in a single

large lupus cohort: prevalence and risk factors. J. Rheumatol., 34(1): 70–75.

Возможности прогнозирования развития кардио- и цереброваскулярных осложнений у больных системной красной волчанкой

Л.В. Химион

Резюме. В статье представлены данные собственных исследований о развитии атеросклеротических кардио- и цереброваскулярных осложнений у больных системной красной волчанкой. Приведен алгоритм прогнозирования развития сосудистых осложнений путем комплексной количественной оценки выделенных факторов риска.

Ключевые слова: системная красная волчанка, сердечно-сосудистые осложнения, цереброваскулярные осложнения, прогнозирование развития сосудистых осложнений, субклинический атеросклероз.

The possibility to predict the development of cardiovascular and cerebrovascular complications in systemic lupus erythematosus patients

L.V. Khimion

Summary. The results of original study about development of atherosclerotic cardiovascular and cerebrovascular complications in systemic lupus erythematosus patients are presented in the article. The algorithm for vascular events prognosis is described.

Key words: systemic lupus erythematosus, cardiovascular complications, cerebrovascular complications, prognosis for vascular events development, subclinical atherosclerosis.

Адреса для листування:

Хіміон Людмила Вікторівна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія
ім. П.Л. Шупика, кафедра сімейної
медицини