

Хімійон Л.В.

## ЗНАЧЕННЯ ТРАДИЦІЙНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ, ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ТА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ В РОЗВИТКУ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

**Резюме.** В статті наведено результати порівняльного аналізу даних 2-річного моніторингу клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження хворих на системний червоний вовчак в залежності від розвитку кардіо- та церебро-васкулярних ускладнень.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, кардіо-васкулярні ускладнення, церебро-васкулярні ускладнення, атеросклероз, фактори ризику.

**Вступ.** Відомо, що в останні 25–30 років однією з основних причин смерті серед хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) є розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язаних із розвитком передчасного агресивного атеросклерозу: ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда (ІМ), церебро-васкулярних подій (інсульт/ транзиторна ішемічна атака (ТІА)) [1–4]. У хворих на 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 [1, 7]; інсульт розвивається у 15% хворих [5], клінічно маніфестна ІХС – у 6–9% на СЧВ [6]; за результатами Пітсбурзького дослідження [1] встановлено 50-кратне перевищення ризику ІМ у хворих на СЧВ віком 35–44 роки порівняно із популяційним показником! Патогістологічними дослідженнями показано, що симптомна ІХС є "вершиною айсбергу", а реальна поширеність ССЗ серед хворих на СЧВ досягає 74% [4]. Водночас, фактори ризику раннього і більш агресивного атерогенезу із передчасним виникненням судинних ускладнень у хворих на СЧВ залишаються остаточно не визначеними.

**Мета роботи.** Визначити значення традиційних факторів ризику (ТФР) ССЗ, а також імунологічних та запальних факторів в прогресу-

ванні атеросклерозу та формуванні судинних ускладнень у хворих на СЧВ.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено в групі хворих на СЧВ із хронічним перебігом захворювання (80 жінок, середній вік 32,2 роки) та в групі контролю (30 жінок (середній вік 34,3 років), які не мали ССЗ, запальних станів та захворювань і не приймали регулярно медикаментозні засоби), які лікувались і спостерігались в Київській обласній клінічній лікарні на кафедрі сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика, в період 2005–2009 рр. В дослідження включались хворі зі встановленим діагнозом СЧВ віком до 50-ти років, із тривалістю захворювання до 7 років без наявності супутніх ССЗ, серцевої недостатності (СН), перенесених церебро-васкулярних подій, нефротичного синдрому, зниження швидкості клубочкової фільтрації <60мл/хв, цукрового діабету, порушень функції щитоподібної залози, АГ, тромбозів; інших запальних захворювань, онкопатології на момент початку дослідження. 23,8% хворих на СЧВ перенесли в анамнезі ураження серця (міокардит/перикардит).

Всім хворим додатково до загально-клінічного і загально-ревматологічного обстеження із визначенням індексів активності і ушкодження (SLEDAI, SLICC) проводились: анкетування для виявлення поведінкових ТФР; антропометрія;

визначення симптомів ССЗ (опитувальник Роуза, інструментальне обстеження серцево-судинної системи); визначались показники ліпідного обміну (загальний холестерин – ЗХС, холестерин ліпопротеїдів високої щільності – ХС ЛПВШ, холестерин ліпопротеїдів низької щільності – ХС ЛПНШ, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності – ХС ЛПДНШ, індекс атерогенності); показники імунного (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8-імунорегуляторний індекс (ІРІ), CD16, CD20, CD25, CD56, CD95) і цитокинового статусу (ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ); оцінка ендотеліальної дисфункції проводилась за кількістю молекул судинної адгезії VCAM-1 в плазмі; аутоімунних процесів за визначенням антинуклеарних антитіл (АНА), антитіл до фосфоліпідів (АФЛ), антитіл до 2-х спіральної ДНК (антиДНК-ат). Атеросклеротичний процес оцінювався за даними УЗ-обстеження сонних артерій за загальноприйнятою методикою в В-режимі із вимірюванням товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) в загальній сонній артерії, біфуркації, внутрішній сонній артерії при різних кутах огляду, проводився детальний огляд доступних локації відрізків сонних артерій для виявлення атеросклеротичних бляшок (АБ): локальне потовщення КІМ >50% від середнього значення на цьому рівні або ТКІМ >1,2 мм розцінювалось як АБ. Комплексне клініко-лабораторно-інструментальне обстеження проводились всім хворим кожні 3–6 міс, в групі контролю – 1 раз на 6 міс. Строк спостереження в середньому становив 2 роки.

Для статистичної обробки отриманих даних використовувався пакет прикладних програм "Statistica 6.0" із застосуванням дескриптивної статистики, Т-тесту, кореляційного аналізу.

**Одержані результати.** В групі хворих на СЧВ за 2 роки спостереження зареєстровано ряд судинних подій і захворювань, більшість яких відбулися при тривалості захворювання більше 5-ти років (75,0%): 11 випадків АГ (при відсутності ураження нирок); 5 випадків стабільної стенокардії напруги (І-ІІ ФК); 1 хвора перенесла ішемічний інсульт і тромбоз артерій сітківки; 1 – ішемічний інсульт, 1 – ТІА; при ЕхоКГ діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДДЛШ) діагностовано у 27 пацієнток. В групі контролю за період спостереження в одному випадку діагностовано АГ із наступним розвитком ДДЛШ (різниця з групою хворих на СЧВ достовірна,  $p < 0,0001$ ).

Результати порівняльного аналізу даних комплексного 2-річного моніторингу наведено в таблиці 1.

Як видно з даних, наведених в таблиці 1, хворі на СЧВ жінки, у яких на протязі 2-х років спостереження були зареєстровані судинні події, були дещо старші за віком, мали більшу тривалість ревматичного захворювання і більшу кількість необоротно уражених органів і систем (за індексом SLICC); мали більшу кількість неліпідних ТФР та більшу частоту дисліпідемій (ДЛП) (85,71% і 30,77% відповідно,  $p < 0,001$ ) із характерним збільшенням кількості проатерогенних ліпопротеїдів і зниженням ХС ЛПВШ; у цих хворих спостерігався також більш виражений і швидко прогресуючий атеросклеротичний процес (більше вихідне значення ТКІМ, значно прискорене її збільшення і істотно частіше формування АБ протягом 2-х років спостереження), який розвивався на тлі високої активності запального процесу, виражених імунопатологічних і апоптичних процесів при накопиченні АНА, антиДНК-ат, ЦІК.

Важливо відмітити, що серед хворих із діагностованими судинними ускладненнями 50% лікувались із застосуванням амінохінолових похідних (АХ), 42,86% – змінювали препарати тривалої терапії; лише 7,14% хворих тривало приймали азатіоприн (АЗ). Загалом, серед хворих на СЧВ, які одержували тривало АЗ, судинні ускладнення зареєстровано у 8% пацієнтів; серед хворих, які одержували АХ – у 43,75% пацієнтів (різниця між групами достовірна,  $p < 0,001$ ); серед хворих із змінами в режимах медикаментозної терапії – у 52,17% (різниця із підгрупою АЗ достовірна,  $p < 0,001$ ).

#### Висновки

1. Частота розвитку атеросклероз-залежних кардіо- і церебро-васкулярних ускладнень у хворих на СЧВ віком до 50-ти років із хронічним перебігом захворювання достовірно перевищує таку у однолітків із групи контролю.
2. Розвиток судинних ускладнень у даного контингенту хворих залежить як від наявності традиційних, так і нетрадиційних (запальних та імунологічних, цитокинових) факторів, пов'язаний із тривалістю СЧВ, індексом ушкодження та вираженою ендотеліальною дисфункцією, що сприяють прискореному атерогенезу.
3. Часта зміна препаратів тривалої медикаментозної терапії СЧВ асоціюється із значним збільшенням, а тривале застосування азатіоприну – із зменшенням частоти виникнення судинних ускладнень.

Таблиця 1.

Порівняльна характеристика підгруп хворих на СЧВ в залежності від розвитку судинних ускладнень

Показник/ характеристика	Хворі на СЧВ, без ускладнень, N=52	Хворі на СЧВ із ускладненнями, N=28	P
Вік, років	31,29±0,70	34,00±0,11	=0,009
Тривалість СЧВ, міс.	26,5±0,20	63,3±0,83	<0,0001
Початкова ТКІМ, мм	0,78±0,0004	0,82±0,007	<0,0001
Збільшення ТКІМ за 24 міс., мкм	12,0±0,51	22,1±0,1	<0,0001
Поява АБ за 24 міс (% осіб)	0	32,14	-
Наявність АО (% хворих)	3,85	32,14	<0,0001
Кількість не-ліпідних 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, одиниць	2,76±0,09	3,41±0,10	<0,0001
SLICC, бали	1,55±0,23	3,54±0,17	<0,0001
СРБ, мг/л	14,55±0,23	26,18±1,52	<0,0001
Лейкоцити, абс. x10 <sup>9</sup> /л	5,21±0,10	4,81±0,12	=0,02
Лімфоцити, %	19,99±0,84	33,80±1,69	<0,0001
Лімфоцити, абс. (в мм <sup>3</sup> )	1035,98±42,87	1594,51±72,78	<0,0001
CD3-лімфоцити, абс. (в мм <sup>3</sup> ) (відносна кількість)	654,81±30,13 (62,60±0,41%)	918,18±36,13 (58,31±1,08%)	<0,0001 <0,0001
CD4-лімфоцити, абс. (в мм <sup>3</sup> ) (відносна кількість)	334,09±17,23 (31,69±0,51%)	577,10±33,36 (35,58±0,67%)	<0,0001 <0,0001
CD8-лімфоцити, абс. (в мм <sup>3</sup> ) (відносна кількість)	323,04±13,98 (31,11±0,29%)	287,71±18,43 (22,97±1,43%)	=0,33 <0,0001
ІРІ	1,03±0,03	1,81±0,15	<0,0001
CD20-лімфоцити, абс. (в мм <sup>3</sup> ) (відносна кількість)	109,51±7,28 (10,01±0,33%)	268,17±21,62 (16,03±0,81%)	=0,12 <0,0001
CD16-лімфоцити, абс. (в мм <sup>3</sup> ) (відносна кількість)	125,97±5,07 (12,28±0,21%)	162,27±4,98 (10,46±0,30%)	<0,0001 <0,0001
CD25-лімфоцити, абс. (в мм <sup>3</sup> ) (відносна кількість)	154,78±8,62 (15,05±0,59%)	164,88±4,49 (11,00±0,65%)	=0,41 <0,0001
CD95-лімфоцити, абс. (в мм <sup>3</sup> ) (відносна кількість)	167,85±10,59 (15,66±0,55%)	420,10±38,13 (24,94±1,39%)	<0,0001 <0,0001
Кількість ЦІК, у.о	195,66±6,61	287,90±16,32	<0,0001
ІL-1β, пг/мл	69,25±1,23	87,03±2,23	<0,0001
ІL-4, пг/мл	51,20±1,24	53,29±2,46	=0,397
ІL-6, пг/мл	11,13±0,44	16,70±0,85	<0,0001
ІL-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
АФЛат-позитивних (% хворих)	23,08	32,14	=0,856

## ЗНАЧЕНИЕ ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА, ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Химион Л.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

**Резюме.** В статье приведены результаты сравнительного анализа данных 2-х летнего мониторинга клинико-лабораторных и инструментальных показателей у больных системной красной волчанкой в зависимости от развития кардио- и церебро-васкулярных осложнений.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, кардио-васкулярные осложнения, церебро-васкулярные осложнения, атеросклероз, факторы риска.

## THE SIGNIFICANCE OF THE TRADITIONAL RISK FACTORS, IMMUNE DISTURBANCES AND INFLAMMATORY MARKERS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

Khimion L.V.

National Medical Academy of postgraduate Education named after P.L. Shupyk

**Abstract.** Article presents comparison data about acidproducing function and *Helicobacter pylori* (HP) infection density of the stomach mucosa in the three group of patients. It is revealed, that normoacidity and hypoacidity and mild density degree of *Helicobacter pylori* (HP) infection in the antral part of the stomach are prevalent in the patients with gastric erosions and biliary tract diseases.

**Key words:** gastric erosions and biliary tract disease, *Helicobacter pylori* (HP) acidproducing function of the stomach.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study / Manzi S., Meilahn E.N., Conte C.G. [et al.] // Am. J. Epidemiol. - 1997. - N145. - p. 408-415.
2. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus / Urowitz M.B., Gladman D.D., Tom B.D. [et al.] // J. Rheumatol. - 2008. - N35. - p. 2152-2158.
3. Haque S. Cardiovascular outcomes in systemic lupus erythematosus: big studies for big questions / Haque S., Bruce I.N. // J. Rheumatol. - 2007. - N56. - p. 3583-3587.
4. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study / Bessant R., Duncan R., Ambler G. [et al.] // Arthritis Rheum. - 2006. - N. 55. - p. 892-899.
5. Stroke in systemic lupus erythematosus / Kitagawa Y., Gotoh F., Koto A. [et al.] // Stroke. - 1990. - N21. - p. 1533-1539.
6. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XXIII. Baseline predictors of vascular events / Toloza S.M., Uribe A.G., MacGwin C.Jr. [et al.] // Arthritis. Rheum. - 2004. - N.50. - p. 3947-3957.
7. Urowitz M.B. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors / Urowitz M.B., Ibanez D., Gladman D.D. // J. Rheumatol. - 2007. - N34. - p. 70-75.