

Л.В. Хіміон

Інститут сімейної медицини
Національної медичної
академії післядипломної
освіти ім. П.Л. Шупика

Ключові слова: системний червоний вовчак, атеросклероз, субклінічне атеросклеротичне ураження судин, УЗД каротид, імунний статус, цитокіновий статус, дисліпідемія, імуносупресивна терапія, серцево-судинні захворювання, фактори ризику.

ВПЛИВ ІМУННОГО СТАТУСУ, ЛІПІДНИХ ФАКТОРІВ, МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОГРЕСУВАННЯ СУБКЛІНІЧНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ І РОЗВИТОК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИСТЕМНИМ ЧЕРВОНИМ ВОВЧАКОМ

Резюме. *Мета.* Визначити значення імунних і ліпідних факторів, застосування імуносупресивної терапії у прогресуванні субклінічного атеросклеротичного ураження судин у пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) та їх зв'язок із розвитком серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Методи. У 80 хворих на СЧВ жінок віком до 50 років досліджено частоту наявності традиційних факторів ризику ССЗ; вплив порушень імунного, цитокінового статусу, обміну ліпідів, застосування різних схем імуносупресивної та протизапальної терапії на прогресування субклінічного атеросклеротичного ураження судин і формування ССЗ шляхом 2-річного моніторингу показників імунного статусу, ліпідного обміну, стану судинної стінки та серцево-судинної системи. *Результати.* Встановлено, що у хворих на СЧВ товщина комплексу інтима-медіа (ТКИМ) та частота формування атеросклеротичних бляшок (АБ) у межах сонних артерій достовірно перевищують відповідні показники групи контролю; субклінічне атеросклеротичне ураження судин прискорюється зі збільшенням тривалості СЧВ, підвищенням індексу ушкодження на фоні недостатньої ефективності імуносупресивної терапії, що супроводжується вираженим імунним і цитокіновим дисбалансом та системною активацією ендотелію судин і призводить до підвищення частоти розвитку серцево-судинних та церебральних подій і захворювань.

Висновки. Субклінічне атеросклеротичне ураження артерій у хворих на СЧВ жінок молодого віку із його хронічним перебігом прискорюється при збільшенні тривалості СЧВ та індексу ушкодження, зниженні ефективності імуносупресорної та протизапальної терапії, що супроводжується збільшенням кількості CD-4-лімфоцитів і зростанням імунорегуляторного індекса, накопиченням апоптичних CD-95-клітин, значним дефіцитом CD-25-лімфоцитів та вираженим цитокіновим дисбалансом на фоні нормальних або помірних проатерогенних змін показників ліпідного обміну. Прискорене підвищення ТКИМ ($>0,12$ мм/рік) достовірно частіше супроводжується розвитком судинних подій і захворювань (інсульт, транзиторна ішемічна атака, артеріальна гіпертензія), підвищенням частоти формування АБ і діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Застосування азатиоприну як препарату базисної терапії СЧВ зменшує темпи прогресування субклінічного атеросклеротичного ураження сонних артерій і частоту виникнення судинних подій і захворювань незалежно від тривалості СЧВ; застосування амінохінолових похідних більш ефективно у осіб із тривалістю захворювання до 5 років.

ВСТУП

За даними світової медичної статистики протягом останніх 25–30 років однією з основних причин смерті в популяції хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) є розвиток серцево-судинної патології, патогенетично пов'язаної із атеросклеротичним ураженням судин і його ускладненнями (ішемічна хвороба серця (ІХС), інфаркт міокарда (ІМ), церебральні судинні катастрофи).

Епідеміологічними дослідженнями продемонстровано, що у жінок віком до 50 років, які хворіють на СЧВ, значно вищий ризик розвитку ІХС, ніж у їх однолітків без аутоімунної патології. Для вікової групи 35–44 роки ризик розвитку ІМ у пацієнток із СЧВ в 3–50 разів перевищує популяційний показник для жінок такого ж віку (Jonsson H. et al., 1989; Manzi S. et al., 1997), хворі на СЧВ жінки госпіталізуються з приводу гострого коронарного синдрому в 2,3 рази частіше, ніж жінки відповідного віку без СЧВ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є причиною смерті 20–30% пацієнток із СЧВ. Інсульт розвивається у 15% хворих на СЧВ, причому характерними є повторні цереброваскулярні події (Jonsson H. et al., 1989; Kitagawa Y. et al., 1990; Cervera R. et al., 1999). Важливо відзначити, що в багатьох дослідженнях вказується на поступове зниження ризику фатальних і нефатальних подій у старших вікових групах хворих на СЧВ (старше 50 років).

Незважаючи на значну кількість проведених досліджень, на сьогодні залишається остаточно нез'ясованим, на скільки прискорений атерогенез у хворих на СЧВ пов'язаний із традиційними популяційними факторами ризику, а на скільки — із самим захворюванням, а також його лікуванням. В той час, як одні дослідження вказують на більшу поширеність таких факторів ризику, як ожиріння, тютюнопаління, гіперхолестеринемія, малорухомих спосіб життя, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, гіпергомоцистеїнемія серед хворих на СЧВ, ніж у загальній популяції (Bruce I.N. et al., 2003), інші дослідження свідчать, що і після врахування цих факторів хворі на СЧВ мають 8-кратне підвищення ризику розвитку інсульту і 10-кратне підвищення ризику нефатального ІМ порівняно із віковим популяційним показником (Esdaile J.M. et al., 2001; Bessant R. et al., 2006).

Остаточно не визначеним на сьогодні залишається і питання про роль дисліпідемії (ДЛП) як найбільш вагомого із відомих традиційних популяційних факторів ризику ССЗ у патогенезі прискореного раннього атеросклерозу у хворих на СЧВ. Якщо в одних дослідженнях (Bessant R. et al., 2006; Elliot J. et al., 2009) продемонстровано частий розвиток гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії у хворих на СЧВ, що може бути пов'язаним із застосуванням глюкокортикостероїдів (ГКС), досить частим розвитком вовчакового нефротичного синдрому, накопиченням аутоантитіл і циклічного імунного комплексу (ЦІК) та порушенням механізмів зворотного транспорту ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) із судинної стінки, то іншими авторами вказується лише на більш частий розвиток гіпертригліце-

ридемії та зменшення кількості ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у хворих на вовчак (Sveinungsson E. et al., 2001). Досліджується і гіпотеза щодо більшої чутливості хворих на СЧВ порівняно зі здоровими однолітками до дії факторів ризику, зокрема АГ та гіперхолестеринемії (Bruce I.N. et al., 2003) і впливу антифосфоліпідних антитіл (АФЛ-ат) на розвиток серцево-судинних подій (Bessant R. et al., 2006).

Невизначеним залишається і питання щодо впливу препаратів базисної та протизапальної терапії на розвиток і прогресування субклінічного атеросклерозу і появу ССЗ у популяції пацієнтів із СЧВ. Так, у декількох дослідженнях продемонстровано, що кортикостероїдна терапія пов'язана зі зростанням ризику як субклінічного, так і клінічно вираженого атеросклерозу (Manzi S. et al., 1997; Sveinungsson E. et al., 2001; Ahmad Y. et al., 2007). Однак, за даними останніх досліджень (Roman M.J. et al., 2007), застосування кортикостероїдів асоціювалось із меншою товщиною комплексу інтима-медіа (ТКІМ) сонних артерій і меншою кількістю атеросклеротичних бляшок (АБ) у хворих на СЧВ. Деякими дослідженнями встановлено позитивний кореляційний зв'язок між прийомом азатіоприну, метотрексату і ТКІМ та АБ (Doria A. et al., 2003; Ahmad Y. et al., 2007), що є фактором ризику судинних ускладнень і частково пояснюється зростанням рівня гомоцистеїну плазми крові. Іншими дослідженнями вказується на зниження частоти кардіоваскулярних подій у хворих на СЧВ, які лікувались гідроксихлорохіном (Tolozza S.M. et al., 2004; Bessant R. et al., 2006), що пов'язується із ліпідознижувальною та дезагрегаційною дією цього препарату.

Хоча потенційний проатерогенний вплив азатіоприну на сьогодні невизначений, цікаві результати одержано в експериментальних дослідженнях, де вивчали вплив азатіоприну на стан ендотелію пуповинної вени: встановлено, що азатіоприн та його активний метаболіт 6-меркаптопурин викликають дозозалежне зниження проліферативної активності ендотеліальних клітин, а також порушення процесів активації та відновлення ендотелію шляхом пригнічення внутрішньоклітинного синтезу аденозинтрифосфату і гуанозинтрифосфату (Weigel G. et al., 1999), що, у свою чергу, приводить до активації нуклеотидного фактора каппа В (NF- κ B) і збільшення експресії молекул судинної адгезії (VCAM1) на поверхні ендотелію. Висувається і припущення щодо можливого прямого токсичного впливу препарату на ендотелій судин із порушенням його функції та здатності до відновлення. Водночас клінічним дослідженням APPLE (Shanberg L.E. et al., 2009) не виявлено зв'язку між прийомом азатіоприну і ТКІМ у дітей; в дослідженні LUMINA (Tolozza S.M. et al., 2004) продемонстровано, що прийом азатіоприну є предиктором судинних подій, а іншими, навпаки, вказується на нижчий показник ТКІМ та значне зменшення кількості серцево-судинних ускладнень у хворих на СЧВ, які лікувались азатіоприном (Roman M.J. et al., 2003; Roman M.J. et al., 2007).

Таким чином, на сьогодні фактори ризику передчасного атеросклерозу у хворих на СЧВ залишаються остаточно не визначеними, що не дозволяє розробити стандартні рекомендації щодо профілактики серцево-судинних ускладнень у цій популяції, а застосування загальнопопуляційних підходів для підрахунку ризику ССЗ (наприклад системи SCORE) у пацієнтів із аутоімунними захворюваннями не є достатньо надійним. Експертні групи EULAR, ACR рекомендують проводити підвищення ризику, визначеного за допомогою системи SCORE при роботі із ревматологічними хворими у 1,5–2 рази (Elliot J., Manzi S., 2009), хоча чіткі доказові рекомендації щодо такого підходу не розроблені, а результати клінічних досліджень в основному стосуються хворих із країн із низьким загальним ризиком розвитку серцево-судинної патології, до яких Україна, на жаль, не відноситься. Водночас встановлено, що і в загальній популяції серед населення віком 40–55 років, особливо жіночої статі, величина ризику, визначеного за SCORE, погано корелює із реальним ризиком ІМ, визначеним за результатами підрахунку кальцинатів у коронарних артеріях за методом однофотонної комп'ютерної томографії (Graham I. et al., 2007). Для населення віком до 40 років валідні системи оцінки кардіоваскулярного ризику взагалі не розроблені.

У цій ситуації надзвичайно важливим є розробка діагностичних і профілактичних заходів для вчасного виявлення осіб із підвищеним ризиком, діагностики раннього субклінічного атеросклерозу і проведення профілактичних втручань.

Вивченню популяційних факторів ризику атерогенезу та ефективності різних стратегій для їх корекції присвячені відомі масштабні епідеміологічні дослідження (Framingham Heart study, CARE, EUROASPIRE I, II; INTERHEART; PROCAM; EuroHeart Survey та ін.), запропоновано і використовується на практиці декілька систем кількісної оцінки загального серцево-судинного ризику та ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій (SCORE, PROCAM), але досі в ряді країн світу, в тому числі і в Україні, зберігається високий рівень захворюваності й смертності на атеросклероззалежні захворювання; причому і в країнах із низьким ризиком розвитку ССЗ дані статистики свідчать про підвищення смертності від ІМ, інсульту саме серед жінок. Так, в Європі у 2004 р. ССЗ стали причиною смерті 55% померлих осіб жіночої статі, порівняно із 43% — серед осіб чоловічої статі; інсульт — у 15% смерті серед жінок і 11% — чоловіків (Graham I. et al., 2007). Таким чином, навіть у країнах із високою ефективністю застосування національних програм профілактики їх ефективність щодо осіб жіночої статі залишається відносно низькою; також сповіщається (Graham I. et al., 2007) про дещо нижчу ефективність застосування медикаментозного лікування ССЗ у жінок, ніж у чоловіків.

Відомо, що розвитку симптомного атеросклерозу передують субклінічне атеросклеротичне ураження судин, для діагностики якого запропоновано і використовуються як інвазивні, так і неінвазивні методи.

З метою покращання виявлення субклінічного атеросклеротичного ураження проведено дослідження валідності й значимості ряду інструментальних методів обстеження судин і серця (однофотонна електронна комп'ютерна томографія, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансне дослідження серця, дуплексне ультразвукове сканування судин). Враховуючи високу вартість томографії, магнітно-резонансної томографії і неможливість їх застосування для скринінгу, велику кількість досліджень присвячено визначенню валідності ультразвукового дослідження (УЗД) судин. Популяційними дослідженнями достовірно встановлено, що атеросклероз є системним захворюванням, і ураження одного судинного басейну обов'язково супроводжується змінами в інших артеріях (Roman M.J. et al., 2006); показано, що неінвазивне УЗД сонних артерій або нижніх кінцівок є валідним для оцінки ступеня системного атеросклерозу і надійно відображає стан коронарних та церебральних артерій, а ТКІМ каротид є достовірним предиктором частоти кардіотата цереброваскулярних подій (Espeland M.A. et al., 1996; Chambless L. et al., 1997), корелює із розвитком серцевої недостатності, гіпертрофії міокарда як у загальній популяції, так і серед хворих на цукровий діабет, ниркову недостатність, а також у хворих на ревматоїдний артрит (РА) і СЧВ (Urbina E. et al., 2002; Lorenz M.W. et al., 2007). Зокрема встановлено, що збільшення ТКІМ на 0,1 мм пов'язане зі зростанням ризику розвитку ІМ на 10–15% та інсульту — на 13–18% (Lorenz M.W. et al., 2007).

Порівняльні дослідження ефективності застосування УЗД каротид із визначенням ТКІМ і комп'ютерної томографії коронарних судин для діагностики коронарного атеросклерозу довели, що збільшена ТКІМ, наявність бляшок, стенозу в сонних артеріях є валідним показником стану вінцевих судин як в загальній популяції (Chambless L. et al., 1997), так і в деяких групах хворих — при цукровому діабеті, РА (Del Ricon I. et al., 2003), СЧВ (Elliot J.R. et al., 2008; Tompson T. et al., 2008). Показано, що на стан стінки позачерепних каротид у загальній популяції впливають всі відомі традиційні фактори ризику атеросклерозу і ІХС (гіперхолестеринемія, АГ, малорухомих стиль життя, тютюнопаління, цукровий діабет), ТКІМ прямо корелює із віком, гіпертрофією та дисфункцією лівого шлуночка (Espeland M.A. et al., 1996; Chambless L. et al., 1997); під впливом раціональної ліпідознижувальної та гіпотензивної терапії ТКІМ стабілізується; за даними дослідження ASTEROID при застосуванні агресивної терапії розувастатином регресує навіть у коронарних артеріях (Nissen S.E. et al., 2006).

Весь накопичений досвід застосування УЗД каротид із визначенням ТКІМ дозволив Адміністрації із харчових продуктів та медикаментів США (FDA) рекомендувати цей метод як стандарт для клінічної діагностики атеросклеротичного ураження, в тому числі субклінічного та як інструмент для оцінки ефективності терапії у безсимптомних пацієнтів та хворих на ССЗ; визначення ТКІМ рекомендовано для врахування як додатковий показник серцево-

судинного ризику і ураження органів-мішеней Європейською настановою щодо профілактики серцево-судинних захворювань 2007 р. У настанові також наголошується, що цей метод більш достовірний для проведення скринінгу атеросклеротичного ураження у жінок, ніж у чоловіків, а також рекомендується проводити візуалізацію та описувати особливості структури стінки каротид, особливо при наявності атеросклеротичних бляшок, а також визначати так званий гомілково-плечовий індекс (ГПІ), зниження якого нижче 0,9 є достовірним критерієм наявності артеріального стенозу, що перевищує 50% на шляху крові від аорти до артерій гомілки.

Результати опублікованих досліджень із визначення стану сонних артерій, ТКІМ та формування АБ у хворих на СЧВ є досить протирічними. Вказується як на значне збільшення ТКІМ та частоти АБ у популяції хворих на СЧВ порівняно зі здоровими однолітками (Romero-Díaz J. et al., 2003; Шевчук С.В., 2007; Rua-Figueroa I. et al., 2010), так і на відсутність достовірної різниці цього показника між хворими і здоровими (Ahmad Y. et al., 2007; Tompson T. et al., 2008), або його збільшення лише у хворих на СЧВ, які перенесли кардіо- або цереброваскулярні події, або мали ниркову недостатність (Espeland M.A. et al., 1996; Svenungsson S. et al., 2001).

Таким чином, на сьогодні одержано недостатньо наукових даних для визначення найбільш суттєвих факторів ризику розвитку раннього атеросклерозу та його клінічних наслідків у хворих на СЧВ, що не дає можливості запровадити ефективні рекомендації для визначення ризику у хворих жінок і призначення своєчасних лікувально-профілактичних заходів.

Мета дослідження — визначити значення імунних і ліпідних факторів у прогресуванні субклінічного атеросклеротичного ураження судин у хворих на СЧВ та їх зв'язок із розвитком ССЗ у них шляхом 2-річного моніторингу показників імунного і ліпідного профілю, стану судинної стінки, серцево-судинної системи на фоні застосування стандартних схем базисної і протизапальної терапії основного захворювання.

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 80 пацієнтів із СЧВ із хронічним перебігом захворювання (всі жінки, середній вік — 32,2 (21–42) року, які лікувалися і спостерігалися в Київській обласній клінічній лікарні і на кафедрі сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика в період 2005–2009 рр. У дослідження включалися особи зі встановленим діагнозом СЧВ віком до 50 років, із тривалістю захворювання до 7 років, із хронічним перебігом захворювання, без наявності супутніх ССЗ, серцевої недостатності, перенесених цереброваскулярних подій, нефротичного синдрому, цукрового діабету, порушень функції щитоподібної залози, АГ, тромбозів; інших запальних захворювань, онкопатології на момент початку дослідження; 23,8% хворих перенесли в анамнезі ураження серця (міокардит/перикардит).

Усім хворим додатково до загальноклінічного і загальноревматологічного обстеження із визначенням індексу активності та індексу ушкодження СЧВ (SLEDAI, SLICC) проводились: анкетування для виявлення традиційних факторів ризику атеросклерозу (рівень фізичної активності, харчові звички, тютюнопаління); антропометрія із визначенням індекса маси тіла, вимірювання окружності талії; визначення симптомів та ознак ІХС (опитувальник Роуза, ЕКГ, ехоКГ; безстрашкова електрокардіостимуляція — за показаннями); визначалися показники ліпідного обміну (загальний холестерин — ЗХС, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ліпопротеїди дуже низької щільності — ЛПДНЩ, індекс атерогенності); визначалися показники імунного (CD-3, CD-4, CD-8, CD-4/CD-8-імунорегуляторний індекс (IPI), CD-16, CD-20, CD-25, CD-56, CD-95) і цитокінового статусу (інтерлейкін (IL)-1 β , -4, -6, -10, фактор некрозу пухлини (TNF)- α , інтерферон (IFN)- γ); визначалися показники проліферативної активності лімфоцитів (у реакції спонтанної бласт-трансформації, а також із різними мітогенами); показники фагоцитарної активності нейтрофілів у НСТ-тесті. Для оцінки ендотеліальної дисфункції і ушкодження визначалася кількість молекул судинної адгезії VCAM-1; аутоімунних процесів — антитіла до фосфоліпідів (АФЛ- β_2 -глікопротеїн-1, -(β_2 -ГП-1), антитіла до нативної ДНК (анти-ДНК-ат) у плазмі крові. Для визначення стану судинної стінки і моніторингу прогресування атеросклеротичного ураження проводили УЗД сонних артерій за загальноприйнятою методикою із візуалізацією шарів судинної стінки, вимірюванням ТКІМ та діагностикою АБ (локальне збільшення ТКІМ $\geq 1,2$ мм розцінювалось як АБ).

У групу порівняння увійшли 30 жінок (середній вік — 34,3 (22–43) року, які не мали імунозалежної, серцево-судинної, онкопатології, запальних станів і захворювань і не приймали регулярно медикаментозних засобів. Клініко-лабораторні обстеження проводились усім хворим кожні 3–6 міс, у групі контролю — 1 раз на 6–12 міс. Період спостереження в середньому становив 2 роки.

На момент включення в дослідження 27,5% хворих на СЧВ приймали азатіоприн (50–100 мг/добу), 36,3% — амінохінолови похідні (200–250 мг/добу), 87,5% хворих приймали ГКС (5–40 мг/добу за преднізолоном), 68,75% — нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При початковому УЗД сонних артерій у хворих на СЧВ показник ТКІМ і кількість випадків виявлення АБ (ТКІМ $\geq 1,2$ мм) у межах сонних артерій достовірно перевищувала відповідні показники групи контролю. Так, у хворих на СЧВ середнє значення товщини КІМ становило $0,79 \pm 0,026$ мм (у групі контролю — $0,60 \pm 0,004$ мм; $p < 0,001$), АБ діагностовано у 11,25% хворих на СЧВ і в жодному випадку у групі контролю. Середнє значення ТКІМ у пацієнтів із наявними АБ було достовірно більшим, ніж у пацієнток без АБ (відповідно $0,83 \pm 0,017$ і $0,79 \pm 0,025$ мм; $p < 0,001$).

Аналіз результатів опитування для визначення особливостей стилю життя на початку дослідження показав, що поширеність таких популяційних факторів ризику атеросклерозу, як малорухомого стилю життя, спадковості, тютюнопаління, харчування без обмеження солі й тваринних жирів — не відрізнялась у групі хворих та групі контролю (табл. 1).

Таблиця 1
Частота виявлення деяких популяційних факторів ризику атеросклерозу в групі хворих на СЧВ і групі контролю

Показник (% осіб)	Хворі на СЧВ	Група контролю
Малорухомий спосіб життя	36,25	33,30
Харчування без обмеження тваринних жирів	58,75	43,29
Надмірна маса тіла	27,50	16,25
Абдомінальне ожиріння	13,75	9,99
Тютюнопаління будь-коли за останні 7 років	16,25	29,97

За результатами аналізу стану показників ліпідного обміну протягом 2 років проатерогенну ДЛП діагностовано у 31,25% хворих на СЧВ і 9,99% жінок групи контролю (різниця між групами достовірна; $p < 0,01$). Серед хворих на СЧВ із порушеннями ліпідного обміну переважав ІІb тип ДЛП (60,0%); ІІa тип зареєстровано у 28,0% хворих на СЧВ із ДЛП; ІV тип — у 12,0% хворих на СЧВ із ДЛП. У групі контролю всі жінки із ДЛП (трое) мали ІІa тип. Як для хворих на СЧВ із порушеннями ліпідного обміну, так і для жінок групи контролю характерним було незначне чи помірне підвищення кількості проатерогенних ліпопротеїдів. Так, середня кількість ЗХС у групі хворих на СЧВ із ДЛП становила $6,51 \pm 0,23$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ — $4,59 \pm 0,11$ ммоль/л, ТГ — $1,87 \pm 0,05$ ммоль/л, у групі контролю — $5,85 \pm 0,05$; $4,15 \pm 0,03$; $0,64 \pm 0,02$ ммоль/л відповідно. Важливо відзначити, що у 18,75% хворих на СЧВ і 3,33% — осіб групи контролю визначалось ізольоване зниження вмісту ХС ЛПВЩ ($< 1,2$ ммоль/л), (різниця між групами достовірна; $p < 0,01$). Високий рівень ХС ЛПВЩ ($> 1,6$ ммоль/л) виявлявся у 7,5% хворих на СЧВ і 16,67% — осіб групи контролю (різниця між групами недостовірна). Всім особам із порушеннями ліпідного обміну рекомендувалося притримуватись гіпохолестеринової дієти, за можливістю — розширити режим фізичних навантажень.

Аналіз результатів обстеження і лікування пацієнтів за 2 роки дослідження показав, що у групі хворих на СЧВ збільшення ТКІМ і частота формування АБ достовірно перевищували відповідні показники групи контролю ($p < 0,001$), при цьому прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій у хворих відбувалося різними темпами, залежно від ефективності застосованої імуносупресивної/протизапальної терапії, індексу ушкодження і тривалості захворювання, в той час, як у осіб групи контролю збільшення ТКІМ за 2 роки спостереження практично не було зареєстровано, формування АБ не виявлено в жодному випадку. У жінок із СЧВ зі збільшенням тривалості захворювання і збільшенням кількості уражених органів і систем (за індексом ушкодження SLICC), спостерігалось збільшення ТКІМ і частоти формування АБ, що супроводжувалось і достовірно більшою ($p < 0,001$) частотою

формування кардіо- і цереброваскулярних подій та захворювань як порівняно з групою контролю, так і порівняно із хворими з меншою тривалістю СЧВ (табл. 2).

Як видно з даних (див. табл. 2), у групі пацієнтів із СЧВ за 2 роки спостереження і лікування зареєстровано ряд судинних подій і захворювань, більшість яких відбулися у пацієнток із тривалістю захворювання понад 5 років: у 11 пацієнток діагностовано АГ (не пов'язану із ураженням нирок); 1 хвора перенесла ішемічний інсульт і тромбоз артерій сітківки; 1 — ішемічний інсульт, 1 — транзиторну ішемічну атаку (ТІА), 1 — тромбоз артерій сітківки, зареєстровано 2 випадки тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок; при ехокардіографічному обстеженні діагностовано дисфункцію лівого шлуночка (ДДЛШ) діагностовано у 27 пацієнток. Окрім того, у 10 хворих розвинувся вовчаковий нефрит і у 10 — ураження серця (міокардит/перикардит). З моменту встановлення діагнозу люпус-нефриту (в усіх випадках на 2-му році спостереження) пацієнтки виключались зі статистичного аналізу. У групі контролю за період спостереження в 1 випадку діагностовано АГ із розвитком ДДЛШ.

В імунологічному статусі для всіх хворих на СЧВ характерною була імунологічна недостатність зі значною абсолютною та відносною лімфопенією у більшості, значним зменшенням абсолютної кількості Т-лімфоцитів, абсолютної та відносної кількості CD-25, CD-16, CD-56 і дисбалансом субпопуляцій Т-лімфоцитів: у осіб із активним захворюванням (SLEDAI > 8) частіше виявлялося збільшення відносної кількості CD-4 із одночасним зменшенням кількості CD-8, що приводило до зростання IPI до 1,8–2,8, збільшення кількості CD-95-лімфоцитів і зменшення CD-25 і CD-56. Зниження активності СЧВ на фоні використання азатиоприну, системної ГКС-терапії (> 40 мг/добу за преднізолоном) супроводжувалося зменшенням кількості CD-4, (та, відповідно, зниженням IPI) та зменшенням кількості CD-95 і деяким підвищенням кількості активованих лімфоцитів (CD-56), що можна розцінювати як показник ефективної селективної імуносупресії. В цитокіновому статусі цих пацієнток спостерігалось помірне підвищення кількості прозапальних цитокінів IL-1 β та -4, IFN- γ , TNF- α та молекул судинної адгезії (в 2–7 разів порівняно з групою контролю), на фоні практично нормальної кількості IL-6, підвищеного вмісту циркулюючого IL-10 (в 3–4 рази порівняно із групою контролю) та збільшення кількості анти-ДНК-ат до 20–30 разів порівняно із групою контролю. Більшість цих пацієнтів відносились до підгрупи із тривалістю захворювання до 5 років, у 24,07% пацієнток цієї підгрупи за час спостереження хоча б одноразово виявляли АФЛ-ат.

Недостатня ефективність медикаментозної терапії у хворих на СЧВ, навпаки, супроводжувалася збільшенням відносної кількості CD-4-лімфоцитів і відповідним збільшенням IPI, подальшим накопиченням лімфоцитів із маркером апоптозу (CD-95) і зниженням кількості CD-25 і CD-56, що можна було розцінювати як показник неефективності імуносу-

Характеристика обстежених хворих на СЧВ і осіб групи контролю

Показник	Хворі на СЧВ (n=80)		Група контролю (n=30)
	Підгрупа I (тривалість СЧВ <5 років) (n=54)	Підгрупа II (тривалість СЧВ >5 років) (n=26)	
Середнє збільшення товщини КІМ за 24 міс, мм	0,12±0,018	0,24±0,037	0,02±0,001
Поява АБ за 24 міс, % осіб	5,56	19,23	0
Індекс ушкодження СЧВ (SLICC), балів	2,24±0,70	5,46±1,04	–
Проатерогенні дисліпідемії, n (%), з них, n (%):	15 (27,78)*	10 (38,46)*	3 (9,99)
ДЛП Іа	5 (33,33)	2 (20,0)	3 (100,0)
ДЛП Іб	7 (46,67)	8 (80,0)	0
ДЛП ІV	3 (20,0)	0	0
Ізольоване зменшення кількості ХС ЛПВЩ <1,2 ммоль/л, n (%)	5 (9,26)	11 (42,31)	1 (3,33)
СРБ, мг/л	16,28±3,98	31,05±3,00	0,87±0,14
Лейкоцити абс., ·10 ⁹ /л	5,42±1,05	4,23±0,67	6,89±1,10
Лімфоцити, %	18,43±2,15*	37,46±3,23	38,31±1,28
Лімфоцити абс., мм ³	998,91±116,53*	1584,56±136,63	1777,75±40,12
CD-3, %	64,71±2,25	52,36±3,63*	67,34±1,52
CD-3 абс., мм ³	646,39±22,44*	829,68±57,52	1009,25±46,62
CD-4, %	29,52±1,61*	36,65±2,02	38,23±1,77
CD-4 абс., мм ³	294,87±16,12*	586,74±32,03*	1086,34±71,66
CD-8, %	35,26±1,93	16,12±1,14*	29,57±1,98
CD-8 абс., мм ³	352,12±19,25	255,43±18,13	780,64±52,36
ІРІ	0,84±0,08	2,27±0,12	1,29±0,12
CD-20, %	8,53±0,83	16,02±0,63	10,22±0,81
CD-20 абс., мм ³	85,21±8,33*	253,85±10,05	269,80±21,41
CD-16, %	12,35±1,14*	10,13±0,72*	22,13±0,97
CD-16 абс., мм ³	123,37±11,34*	160,52±11,40*	584,22±25,65
CD-25, %	14,33±0,84*	9,47±0,66*	21,17±0,66
CD-25 абс., мм ³	143,14±8,40*	150,06±10,47*	558,88±17,53
CD-56, %	12,66±1,02*	8,25±0,73*	17,59±0,58
CD-56 абс., мм ³	126,46±10,20*	120,46±11,55*	464,37±15,33
CD-95, %	12,33±0,78*	25,49±1,15*	2,9±0,31
CD-95 абс., мм ³	143,14±7,75*	403,90±18,22*	76,56±8,21
Спонтанна проліферація лімфоцитів, %	5,25±0,85	5,65±1,80	2,35±0,22
ФГА-викликана проліферація, %	48,5±10,22	37,25±8,25	65,15±1,03
Простагландинзалежна проліферація, %	39,91±3,13	31,33±2,34*	73,12±2,80
В-мітогенвикликана проліферація, %	55,65±2,43	62,24±5,22*	37,15±1,33
Спонтанна фагоцитарна активність нейтрофілів, у.о.	256,66±12,50	335,82±18,25*	220,25±10,32
Кількість ЦІК, у.о.	225,45±18,56*	347,10±26,11*	60,15±5,33
Анти-ДНК-ат, у.о.	90,48±21,49*	458,65±45,66*	4,23±0,32
АФЛ-ат-позитивних, %	24,07	23,08	0
ІL-1β, пг/мл	70,12±12,31*	97,29±14,65*	28,12±2,34
ІL-4, пг/мл	49,23±8,67	56,62±11,32*	23,31±1,87
ІL-6, пг/мл	8,34±2,52	17,33±4,25*	4,55±0,78
ІL-10, пг/мл	57,78±4,22*	114,55±24,56*	15,33±1,96
ІFN-γ, пг/мл	66,85±4,16*	82,58±2,24*	10,11±1,04
TNF-α, пг/мл	19,43±2,54*	52,33±4,75*	2,87±0,23
VCAM-1, пг/мл	21,12±2,11*	52,54±3,31*	3,65±0,45
Ішемічний інсульт	0 (0)	2 (7,69)	0
ТІА, n (%)	0 (0)	1 (3,85)	0
Тромбоз глибоких вен кінцівок, n (%)	1 (1,85)	1 (3,85)	0
Тромбоз артерій сітківки, n (%)	0	2 (7,69)	0
АГ, n (%)	3 (5,56)	8 (30,77)	1 (3,33)
ДДЛШ, n (%)	8 (14,80)	19 (73,15)	1 (3,33)

*Різниця з групою контролю достовірна (p<0,05). СРБ – С-реактивний білок; ФГА – фітогемагглютинін.

пресії. Кількість хворих із недостатньою відповіддю на імуносупресивну терапію була більшою у підгрупі з тривалістю захворювання понад 5 років, що супроводжувалося підвищенням індексу ушкодження і зростанням темпів збільшення ТКІМ та формування АБ. Для цієї підгрупи хворих на СЧВ характерним був розвиток вираженого цитокинового дисбалансу: збільшення кількості прозапальних цитокинів ІL-1β, ІFN-γ, TNF-α (кількість останнього достовірно перевищувала як показник групи контролю, так

і показник у хворих із меншою тривалістю СЧВ). Кількість ІL-10 була різною: від дуже низьких значень (<10 пг/л у 19,23%) до >100 пг/л — у більшості хворих. У всіх пацієнтів цієї підгрупи виявлено істотне збільшення кількості VCAM-1 у плазмі крові (до 20 разів порівняно з групою контролю).

Аналіз залежності збільшення ТКІМ і частоти розвитку клінічних подій (ішемічний інсульт, ТІА, тромбоз артерій сітківки, тромбоз глибоких вен кінцівок, АГ, ДДЛШ) від застосованого лікування основного

захворювання свідчив, що найкращі показники ТКІМ мали пацієнтки, які застосовували препарати базисної терапії (азатіоприн, амінохінололі), а найгірші — ті, які лікувалися лише ГКС і НПЗП; при цьому з підвищенням індексу ушкодження СЧВ знижується ефективність застосування амінохінолових препаратів щодо впливу на ТКІМ і одночасно збільшується кількість клінічних подій (табл. 3).

Таблиця 3

Збільшення ТКІМ за період спостереження та розвиток клінічних подій у пацієнтів із СЧВ залежно від медикаментозної терапії і тривалості захворювання

Склад медикаментозної терапії (кількість хворих, n)	Середнє збільшення ТКІМ (мм) за 24 міс у хворих із тривалістю СЧВ <5 років/кількість подій	Середнє збільшення ТКІМ (мм) за 24 міс у хворих із тривалістю СЧВ >5 років/кількість подій	Загальна кількість подій за 24 міс
Азатіоприн + ГКС + НПЗП (n=13)	0,092±0,009/0	0,178±0,013/1	1
Азатіоприн + ГКС (n=9)	0,10±0,013/0	0,217±0,016/2	2
Амінохінололі + ГКС + НПЗП (n=15)	0,108±0,014/0	0,210±0,08/6	6
Амінохінололі + ГКС (n=10)	0,104±0,013/0	0,243±0,019/12	12
Амінохінололі + НПЗП (n=10)	0,117±0,008/3	—	3
ГКС + НПЗП (n=7)	0,134±0,014/2	—	2
ГКС (n=9)	0,143±0,004/1	0,293±0,033/12	13
НПЗП (n=7)	0,141±0,013/6	—	6

ВИСНОВКИ

Хворі на СЧВ жінки віком до 50 років мають достовірно більшу ТКІМ і більшу частоту формування АБ у межах сонних артерій, ніж жінки такого ж віку без аутоімунної патології.

Збільшення ТКІМ супроводжується більшою частотою формування АБ і судинних подій у хворих на СЧВ.

Атеросклеротичне ураження артерій у жінок молодого віку із СЧВ із хронічним перебігом захворювання прискорюється при збільшенні тривалості захворювання та індексу ушкодження, зниженні ефективності імуносупресорної та протизапальної терапії, що супроводжується збільшенням кількості CD-4-лімфоцитів і зростанням IPI, накопиченням апоптичних CD-95-клітин, значним дефіцитом CD-25-лімфоцитів та вираженим цитокіновим дисбалансом на фоні нормальних або помірних проатерогенних змін показників ліпідного обміну.

У хворих на СЧВ із прискореним збільшенням ТКІМ (>0,12 мм/рік) достовірно зростає частота атеросклерозозалежних судинних подій і захворювань (інсульт, ТІА, АГ), підвищується частота формування АБ і ДДЛШ.

Застосування азатіоприну як препарату базисної терапії СЧВ зменшує прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій і частоту виникнення судинних подій і захворювань незалежно від тривалості СЧВ; застосування амінохінолових

похідних є більш ефективним у хворих із тривалістю захворювання до 5 років.

ЛІТЕРАТУРА

- Шевчук С.В.** (2007) Зв'язок дисфункції ендотелію та атеросклеротичних змін в каротидних артеріях з ліпідним спектром крові хворих на СЧВ. *Укр. кардіол. журн.*, 3: 80–85.
- Ahmad Y., Sheldermine J., Bodill H. et al.** (2007) Subclinical atherosclerosis in SLE: the relative contribution of classic risk factors and lupus phenotype. *Rheumatology*, 46(6): 983–988.
- 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: 892–899.
- Bruce I.N., Gladman D.D., Urowitz M.B.** (2000) Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 26: 257–278.
- Bruce I.N., Urowitz M.B., Gladman D.D. et al.** (2003) Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factors Study. *Arthritis Rheum.*, 48: 3159–3167.
- Chambers S.A., Allen E., Rahman A. et al.** (2009) Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology*, 48: 673–675.
- Chambless L., Heiss G., Folsom A.R. et al.** (1997) Association of coronary artery disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987–1993. *Am. J. Epidemiol.*, 146: 483–494.
- Cervera R., Kamashta M.A., Font J. et al.** (1999) Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5 year period: a multicenter prospective study of 1000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine*, 78:167–175.
- Del Ricon I., Williams K., Stern M.P. et al.** (2003) Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum.*, 48: 1833–1840.
- Doria A., Shoenfeld Y., Wu R. et al.** (2003) Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 1071–1077.
- Elliot J., Manzi S.** (2009) Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 23(4): 481–494.
- Elliot J.R., Manzi S., Sattar A. et al.** (2008) Carotid intima-media thickness and plaque predict future cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 58(Suppl.): S413.
- Esdaile J.M., Abrahamowicz M., Grodzicky T. et al.** (2001) Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 44: 2331–2337.
- Espeland M.A., Craven T.E., Riley W.A. et al.** (1996) Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intima-media thickness. *Asymptomatic Carotid Artery Progression Study Research Group. Stroke*, 27: 480–485.
- Frostegard J.** (2005) SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J. Intern. Med.*, 257(6): 485–495.
- Graham I., Atar D., Borh-Johanson K. et al.** (2007) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Forth Joint Task Force). *Eur. J. Cardiovasc. Dis. Prev. Rehabil.*, 14(2): 1–88.
- Jonsson H., Nived O., Sturfeld G.** (1989) Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)*, 68: 141–150.
- Kitagawa Y., Gotoh F., Okayasu H.** (1990) Stroke in systemic lupus erythematosus. *Stroke*, 21: 1533–1539.
- Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al.** (2007) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.*, 115: 459–467.
- 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: 408–415.

Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al.; ASTEROID Investigators (2006) Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 295(13): 1556–1565.

Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 325–331.

Roman M.J., Crow M.K., Lokshin M.D. et al. (2007) Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 56: 3412–3419.

Roman M.J., Shanker B.A., Davis A. et al. (2003). Prevalence and correlates of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 349: 2399–2406.

Roman M.J., Naqui T.Z., Gardin J.M. et al. (2006) Clinical application of non-invasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Vascular Medicine and Biology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 19: 943–954.

Romero-Diaz J., Barragan-Campos H., Romero C. et al. (2003) Atherosclerotic vascular disease in SLE. Yearly progression of the carotid intima-media thickness in an inception cohort *Arthritis Rheum.*, 48(Suppl.): 369.

Rua-Figueroa I., Arensibia-Mireles O., Elvira M. et al. (2010) Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a 2-year longitudinal study. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 1136–1139.

Shanberg E.L., Sanborg C., Barnhart H.X. et al. (2009) Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 60: 1496–1507.

Svenungsson E., Jensen-Urstad K., Heimbürger M. et al. (2001) Risk factors for cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Circulation*, 104: 1887–1893.

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: 3947–3957.

Tompson T., Sutton-Tyrrell K., Wildman R.P. et al. (2008) Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 58: 835–842.

Urbina E., Srinivasan S.R., Tang R. et al. (2002) Impact of multiple risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (the Bogalusa Heart Study). *Am. J. Cardiol.*, 90: 953–958.

Weigel G., Griesmacher A., DeAbreu R.A. et al. (1999) Azathioprine and 6-mercaptopurine alter the nucleotide balance in endothelial cells. *Thromb. Res.*, 94: 87–94.

ВЛИЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА, ЛИПИДНЫХ ФАКТОРОВ, МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И РАЗВИТИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Л.В. Химион

Резюме. Цель. Определить значение иммунных и липидных факторов, применения иммуносупрессивной терапии в прогрессировании субклинического атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и их связь с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Методы. У 80 больных СКВ женщин в возрасте до 50 лет изучено частоту традиционных факторов риска развития заболеваний сердечно-

сосудистой системы; влияние нарушений иммунного, цитокинового статуса, обмена липидов, применения различных схем иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии на прогрессирование субклинического атеросклеротического поражения сосудов и формирование заболеваний сердечно-сосудистой системы путем проведения 2-летнего мониторинга показателей иммунного статуса, липидного обмена, состояния сосудистой стенки и сердечно-сосудистой системы.

Результаты. Установлено, что у больных СКВ толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) и частота формирования атеросклеротических бляшек (АБ) в пределах сонных артерий достоверно превышают соответствующие показатели группы контроля; субклиническое атеросклеротическое поражение сосудов ускоряется с увеличением продолжительности СКВ, повышением индекса повреждения на фоне недостаточной эффективности иммуносупрессивной терапии, что сопровождается выраженным иммунным и цитокиновым дисбалансом и системной активацией эндотелия сосудов и обуславливает повышение частоты развития сердечно-сосудистых и церебральных событий и заболеваний. **Выводы.** Субклиническое атеросклеротическое поражение артерий у больных СКВ женщин молодого возраста с его хроническим течением ускоряется при увеличении длительности СКВ и индекса повреждения, снижении эффективности иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии, что сопровождается увеличением количества CD-4-лимфоцитов, и повышением иммунорегуляторного индекса, накоплением апоптотных CD-95-клеток и значительным дефицитом CD-25-лимфоцитов и выраженным цитокиновым дисбалансом на фоне нормальных или умеренно выраженных проатерогенных изменений показателей липидного обмена. Ускоренное увеличение ТКИМ ($>0,12$ мм/год) достоверно чаще сопровождается развитием сосудистых событий и заболеваний (инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия), повышением частоты формирования АБ и диастолической дисфункции левого желудочка. Применение азатиоприна как препарата базисной терапии СКВ уменьшает темпы прогрессирования субклинического атеросклеротического поражения сонных артерий и частоту возникновения сосудистых событий и заболеваний независимо от длительности СКВ; применение аминохиноловых производных более эффективно при длительности СКВ до 5 лет.

Ключевые слова: системная красная волчанка, атеросклероз, субклиническое атеросклеротическое поражение сосудов, УЗИ каротид, иммунный статус, цитокиновый статус, дислипидемия, иммуносупрессивная терапия, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

INFLUENCE OF THE IMMUNE STATUS, LIPID FACTORS AND DRUG THERAPY ON SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS PROGRESSION AND DEVELOPMENT OF THE CARDIO-VASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

L.V. Khimion

Summary. *Objective.* To investigate the influence of immune and lipid factors, use of immunosuppressive therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and their link to the development of cardio-vascular diseases in these patients. *Methods.* The prevalence of traditional risk factors for the cardio-vascular diseases development; influence of the immune, cytokine, lipid factors, use of different immunosuppressive and anti-inflammatory therapy on the progression of subclinical atherosclerosis and development of cardio-vascular diseases has been investigated in 80 SLE patients (all women, <50 years old), by use of 2-years monitoring of the immune, cytokine and lipid profile, vascular wall and cardio-vascular system status. *Results.* It is determined that intima-media thickness (IMT) and frequency of the carotid atherosclerotic plaque (AP) formation in SLE patients is significantly higher than in control group; subclinical atherosclerosis accelerates in patients with longer SLE duration and higher damage index accompanied by the decreased effectiveness of the immunosuppressive and anti-inflammatory therapy, severe immunologic and cytokine disturbances, systemic endothelium activation which lead to increased

frequency of the cardio- and cerebrovascular disease and events.

Conclusion. Subclinical atherosclerosis in young SLE female patients with chronic disease accelerates in patients with longer SLE duration and higher damage index, decreased effectiveness of the immunosuppressive and anti-inflammatory therapy, which leads to increase of CD-4 quantity and higher CD-4/CD-8 ratio, accumulation of the apoptotic CD-95 lymphocytes and deficit of CD-25 lymphocytes and significant cytokine disbalance with the normal or moderate proatherogenic lipid profile changes. Accelerating increase of the carotid IMT (>0.12 mm/year) leads to significant increase of the vascular events (stroke, transit ischemic attack, arterial hypertension) and frequency of AP and left ventricular diastolic dysfunction development. Use of azathioprin decreases the carotid subclinical atherosclerosis progression, frequency of AP and vascular events development independent from SLE duration; use of the hydroxychloroquine drugs is more effective for treatment of patients with <5 years SLE duration.

Key words: systemic lupus erythematosus (SLE), subclinical atherosclerosis, ultrasound examination of the carotid arteries, immune status, cytokine status, dyslipidemia, immunosuppressive therapy, cardio-vascular diseases, risk factors.

Адреса для листування:

Хімion Людмила Вікторівна
04112, Київ, вул. Багговутівська, 1
Інститут сімейної медицини
Національної медичної академії
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

ВОЗ: мобильные телефоны повышают риск развития опухолей мозга

По материалам www.reuters.com

«Использование мобильных телефонов способно повысить риск развития определенных типов злокачественных новообразований мозга», — заявили эксперты ВОЗ.

На заседании рабочей группы Международного агентства по изучению рака (МАИР) ВОЗ, в состав которой вошли 31 ученый из 14 стран мира, были рассмотрены научные доказательства того, что мобильные телефоны можно отнести к канцерогенам. Однако в этой сфере необходимы дополнительные научные исследования. Напомним, ранее специалисты ВОЗ утверждали, что доказательств взаимосвязи использования мобильных телефонов с развитием злокачественных опухолей головного мозга не найдено.

После пересмотра предыдущих результатов исследований рабочая группа не исключает вероятности канцерогенного воздействия электромагнит-

ных полей, излучаемых мобильными телефонами. По мнению ученых, использование мобильных телефонов может послужить причиной развития такого вида опухоли головного мозга, как глиома. Рекомендуются использовать мобильную гарнитуру, чтобы обезопасить себя.

Традиционная классификация продукции по степени доказательности канцерогенности для человека: «канцерогенная», «вероятно канцерогенная», «возможно канцерогенная», «вероятно не канцерогенная». Специалисты МАИР рассматривают мобильные телефоны как «возможно канцерогенные».

Мобильные телефоны получили широкое распространение во всем мире с момента своего появления в начале 80-х годов XX в. Сегодня количество абонентов составляет около 5 млрд. Мобильный телефон является неотъемлемой частью повседневной жизни. По мнению экспертов, люди не прекратят пользоваться мобильными телефонами, даже не взирая на предостережения ученых относительно их опасности для здоровья.