

К.М. Амосова¹
 О.Б. Яременко¹
 І.Г. Матіяшук²
 В.І. Захарова²
 П.П. Мінченко²

¹Національний
 медичний університет
 ім. О.О. Богомольця, Київ

²Олександрівська клінічна
 лікарня м. Києва

Ключові слова: системний червоний вовчак, атеросклероз, фактори ризику розвитку атеросклерозу, значущість факторів.

*Робота зайняла перше місце в конкурсі наукових робіт в рамках Всеукраїнської науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України «Аутоімунні ревматичні хвороби: сучасні напрямки ранньої діагностики та лікування, моніторинг стану пацієнтів і попередження ускладнень». 20–21 жовтня 2011 р., Київ.

ТРАДИЦІЙНІ ТА СПЕЦИФІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК*

Мета роботи — встановити частоту та характер традиційних і потенційно специфічних для системного червоного вовчака (СЧВ) факторів ризику розвитку атеросклерозу (АС) та їх прогностичну значущість.

Матеріали і методи. Обстежено 100 пацієнтів із СЧВ (90 жінок і 10 чоловіків віком від 18 до 66 років, тривалість хвороби — $9,93 \pm 0,88$ року) з активністю захворювання I і II ступеня, тривалістю прийому глюкокортикоїдів (ГК) не менше 1 року. Проведено оцінку демографічних, клініко-лабораторних показників, факторів ризику АС залежно від наявності ($n=66$)/відсутності ($n=34$) ознак АС, а також у пацієнтів зі встановленим діагнозом ішемічної хвороби серця (ІХС) ($n=21$). Контрольну групу становили 32 практично здорові особи.

Результати. Пацієнти з АС та ІХС значно старші за віком (в 1,7 і 2,0 раза), довше хворіли на СЧВ (в 1,9 і 2,4 раза) і довше приймали ГК порівняно з хворими без ознак АС. У осіб з АС вірогідно частіше відзначають артеріальну гіпертензію (у 6 разів), цукровий діабет (виключно у пацієнтів з АС), ожиріння (в 2,3 раза), атерогенні зміни ліпідного спектра крові (підвищення рівня тригліцеридів і коефіцієнту атерогенності), пов'язане з СЧВ ураження нервової системи (в 3,1 раза) та аутоімунний тиреоїдит (в 2,7 раза), у них в 1,6 раза вищий індекс SLICC. Аналогічні закономірності виявлено у пацієнтів з ІХС. Згідно з результатами бінарного логістичного регресійного аналізу, незалежними детермінантами, які вірогідно впливають на ризик розвитку АС у хворих на СЧВ, є вік людини ($p < 0,001$), індекс маси тіла ($p = 0,001$), підвищення титрів антитіл до нДНК ($p = 0,023$), величина ендотеліозалежної вазодилатації ($p = 0,017$) і наявність дерматиту на обличчі типу «метелик» ($p = 0,020$). Наведено формулу розрахунку вірогідності розвитку АС у хворих на СЧВ.

Висновки. Для хворих на СЧВ характерна висока частота потенційно змінюваних факторів ризику та їх поєднання. Розрахунок вірогідності розвитку АС у хворих на СЧВ за формулою, що включає 5 детермінант, може бути використаний для відбору категорії пацієнтів, яким доцільно проводити повний комплекс антиатеросклеротичних лікувально-профілактичних заходів та здійснювати регулярний моніторинг, спрямований на раннє виявлення АС.

ВСТУП

Перші повідомлення про прискорений розвиток атеросклерозу (АС) у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) з'явилися ще у 1976 р. (Urowitz M.B. et al., 1976). У подальшому це було підтверджено багатьма дослідниками (El-Magadmi M. et al., 2004; Freire V.F. et al., 2006; Piper M.K. et al., 2007), у тому числі отримано дані про підвищену частоту захворюваності та смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів із СЧВ, переважно жінок молодого віку (Bruce I.N. et al., 2000). Тому ідентифікація факторів ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень у хворих на СЧВ є важливою як з теоретичної, так і з практичної точки зору. Однак механізми раннього АС, асоційовані із СЧВ, все ще невідомі. Залишається нез'ясованим, чи це пов'язано безпосередньо із СЧВ, чи зі сукупністю традиційних

і нетрадиційних факторів ризику (Anasuma Y. et al., 2003; Doria A. et al., 2003; Roman M.J. et al., 2003).

У контрольованих дослідженнях виявлено зв'язок між передчасним розвитком АС та наявністю класичних факторів ризику (Gladman D.D., Urowitz M.B., 1987; Petri M. et al., 1992; Manzi S. et al., 1997; Svenungsson E. et al., 2001), хоча в цих роботах аналізувалися лише основні чинники ризику. Більшість досліджень підтверджено значення старшого віку хворих на час встановлення діагнозу СЧВ та роль дисліпідемії. У деяких роботах ідентифіковано також інші чинники, такі як тривалість хвороби, гіпертензія та тютюнопаління. Однак класичні фактори ризику не повністю пояснюють ризик ІХС у пацієнтів із СЧВ. Так, після врегулювання наявних фремінгемських факторів ризику у хворих на СЧВ відзначають у 7,5–17 разів вищий

ризик розвитку серцево-судинних подій порівняно із загальною популяцією (Esdaile J.M. et al., 2001; Bessant R. et al., 2004). Визначенню додаткових, перш за все опосередкованих СЧВ, факторів ризику розвитку АС присвячено низку робіт зарубіжних і вітчизняних дослідників (Svenungsson E. et al., 2001; Bruce I.N. et al., 2003; Шевчук С.В., 2006; Кuryята О.В. та співавт., 2011; Хімюон Л.В., 2011; Мак А. et al., 2011), однак отримані дані вкрай неоднорідні та суперечливі. Не у всіх дослідженнях робилися спроби відокремлення незалежних ризик-чинників, не запропоновано обґрунтованої прогностичної моделі розвитку АС у хворих на СЧВ.

Мета роботи — встановити частоту і характер традиційних і потенційно специфічних для СЧВ факторів ризику розвитку АС та їх прогностичну значущість.

ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 100 хворих із діагнозом СЧВ, встановленим за критеріями Американської колегії ревматологів (Tan E.M. et al., 1982; Hochberg M.C., 1997), які перебували на стаціонарному лікуванні в Міському ревматологічному центрі Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Критеріями включення в дослідження був СЧВ I чи II ступеня активності, тривалість застосування глюкокортикоїдів (ГК) не менше 1 року. Не включали в розробку осіб із III ступенем активності захворювання (на час обстеження), швидкістю клубочкової фільтрації <60 мл/хв, гіпотиреозом. Серед обстежених було 90 жінок та 10 чоловіків віком від 18 до 66 років (у середньому — 40,9±1,4 року), тривалість захворювання становила від 1 до 43 років (в середньому — 9,9±0,9 року). Вік хворих на початку захворювання становив від 4 міс до 61 року, в середньому — 30,6±1,3 року. Усі пацієнти отримували перорально ГК в середньому протягом 7,6±0,8 року (від 1 до 43 років). Середня добова доза ГК по преднізолону на час обстеження становила 11,3±0,5 мг (від 2,5 до 25,0 мг). Цитостатичні імуносупресанти приймали 22% хворих (циклофосфамід — 20%, азатиоприн — 2%), амінохінолінові препарати — 14%, в усіх випадках — >1 року. Протягом захворювання в лікуванні 18% пацієнтів застосовували пульс-терапію метилпреднізолоном за стандартною схемою. У дослідженні брали участь хворі переважно (79,0%) з хронічним перебігом, СЧВ I ступеня активності. Середня величина індексу активності хвороби SLEDAI становила 11,8±0,6, індексу ушкодження SLICC — 1,85±0,13. Позитивними за антинуклеарним фактором (АНФ) були 86% хворих, за антитілами до нативної ДНК (АТ-нДНК) — 66% хворих.

Контрольну групу становили 32 практично здорові особи, зіставні з пацієнтами із СЧВ за статтю та віком.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як відношення маси тіла (в кілограмах) до квадрату зросту (в метрах). ІМТ, що перевищував 24,9 кг/м², розцінювали як ознаку надмірної маси тіла; величини ІМТ ≥ 30,0 кг/м² були свідченням ожиріння. У си-

роватці крові визначали рівень загального холестерину (ЗХС), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) ферментативним методом на аналізаторі BioSystems A25 (Іспанія) та розраховували за відповідними формулами рівень ХС ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (ЗХС — ХС ЛПВЩ — ТГ/2,2) і коефіцієнт атерогенності (ЗХС — ХС ЛПВЩ/ХС ЛПНЩ). Дисліпідемією вважали відхилення хоча б одного з показників ліпідного спектра крові за межі оптимальних для загальної популяції значень: ЗХС ≥ 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ ≥ 2,6 ммоль/л, ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л у чоловіків і < 1,2 ммоль/л — у жінок, ТГ ≥ 1,7 ммоль/л.

Для виявлення АС екстракраніальних та периферичних артерій використовували ультразвукове дуплексне сканування на апараті моделі 5000 фірми «Aloka» (Японія). Проводили дослідження сонних, хребетних артерій, черевної аорти, а також клубових, стегнових, підколінних та гомілкових артерій. Атеросклеротичним ураженням вважали потовщення комплексу інтима-медіа ≥ 0,8 мм або наявність атеросклеротичної бляшки (кальциноз, товщина комплексу інтима-медіа > 1,2 мм). Для визначення наявності атеросклеротичного ураження коронарних артерій (КА) та/чи ІХС, крім звичайного клінічного обстеження, ЕКГ у 12 відведеннях та доплер-ехокардіографії (доплер-ехоКГ), проводили навантажувальний тест (тредміл-тест), стрес-ехокардіографічний (стрес-ехоКГ) тест із дипіридамолом, мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) для виявлення кальцію в КА. Діагноз ІХС встановлювали при позитивних результатах не менш ніж двох інформативних методів дослідження, обов'язково МСКТ і одного з навантажувальних тестів.

Оцінку функції ендотелію (ендотелійзалежну вазодилатацію — ЕЗВД) проводили за модифікованою методикою, запропонованою D.S. Celermajer та співавторами (1994) на УЗ-сканері «Aloka 5000 Pro Sound» (Японія) лінійним датчиком з робочою частотою 13 МГц.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми Microsoft Excel для Windows з розрахунком критерію Стьюдента та критерію χ^2 . З метою визначення незалежних предикторів розвитку АС застосовували метод бінарної логістичної регресії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Демографічні показники і дані про наявність класичних факторів ризику розвитку АС у хворих на СЧВ та осіб групи контролю наведено в табл. 1. Хоча б один із класичних факторів ризику розвитку АС виявлено у 99 зі 100 хворих на СЧВ. Найчастішим порушенням була дисліпідемія, переважно за рахунок підвищення ХС ЛПНЩ, дещо рідше виявлялись гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія та зниження рівня ХС ЛПВЩ. Досить часто у пацієнтів із СЧВ відзначали збільшення маси тіла, рідше — артеріальну гіпертензію (АГ) та обтяжену спадковість за серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Майже кожен 3-й хворий на СЧВ курив,

Таблиця 1

Характеристика традиційних факторів ризику розвитку АС у хворих на СЧВ порівняно з контрольною групою

Показник	Хворі на СЧВ (n=100)		Контроль (n=32)		p	
	n	%	n	%		
Стать	Жінки	90	90,0	26	81,3	>0,05
	Чоловіки	10	10,0	6	18,7	>0,05
Середній вік, років		40,91±1,40		38,40±2,42		>0,05
АГ		39	39,0	0	0	<0,001
ЦД		11	11,0	0	0	>0,05
Ожиріння		61	61,0	14	43,8	>0,05
ІМТ, кг/м ²		26,40±0,39		25,90±0,41		>0,05
Сімейний анамнез		40	40,0	11	34,4	>0,05
Тютюнопаління		29	29,0	6	18,8	>0,05
Дисліпідемія		92	92,0	13	40,6	<0,001
Підвищення рівня ЗХС		52	52,0	12	37,5	>0,05
Рівень ЗХС, ммоль/л		5,52±0,14		5,10±0,19		>0,05
Підвищення рівня ТГ		48	48,0	7	21,8	<0,05
Рівень ТГ, ммоль/л		1,84±0,09		1,40±0,10		<0,001
Підвищення рівня ХС ЛПНЩ		83	83,0	10	31,3	<0,001
Рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л		3,44±0,11		3,12±0,08		<0,05
Зниження рівня ХС ЛПВЩ		49	49,0	9	28,1	<0,05
Рівень ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,24±0,07		1,60±0,02		<0,001
Коефіцієнт атерогенності		4,71±0,38		2,60±0,19		<0,001

у 11% пацієнтів був цукровий діабет (ЦД). У контрольній групі класичні фактори ризику спостерігались у 17 (53,1%) із 32 хворих, що достовірно рідше, ніж у осіб без СЧВ ($p < 0,001$).

За середнім віком та ІМТ особи, що становили основну і контрольну групи, суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$). Серед хворих на СЧВ вірогідно частіше відзначалась АГ ($p < 0,001$), спостерігалась тенденція до вищої частоти обтяженої спадковості за ССЗ, тютюнопаління і ЦД.

У хворих на СЧВ за середніми величинами показників виявлялись зміни, характерні для атерогенної дисліпопротеїнемії. Хоча середній рівень ЗХС у двох групах вірогідно не відрізнявся, суттєво вищими в основній групі, порівняно з контрольною, були рівень ТГ (на 23,9%; $p < 0,001$), ХС ЛПНЩ (на 9,3%; $p < 0,05$) та достовірно нижчим — рівень ХС ЛПВЩ (на 22,5%; $p < 0,001$). Коефіцієнт атерогенності був підвищеним порівняно з особами без СЧВ в 1,8 раза ($p < 0,001$). Як видно з наведених даних, відхилення ліпідних показників відносно величин, які вважаються нормальними для загальної популяції, відзначались у хворих на СЧВ частіше, ніж у контрольній групі: в цілому гіпер(дис)ліпідемія — в 2,3 раза, у тому числі гіпертригліцеридемія — в 2,2 раза, підвищення рівня ХС ЛПНЩ — в 2,7 раза, зниження рівня ХС ЛПВЩ — в 1,7 раза.

Отже, характерними для обстеженого контингенту хворих на СЧВ змінами ліпідного профілю крові були підвищення рівня ТГ, ХС ЛПНЩ і зниження рівня ХС ЛПВЩ, які виявлялись у 1,7–2,7 раза частіше, ніж у осіб контрольної групи, зіставних за віком і частотою основних факторів (крім АГ) серцево-судинного ризику.

Отримані нами дані співпадають із результатами інших дослідників. I. N. Bruce (2003) в результаті аналізу традиційних факторів ризику АС у 250 хворих на СЧВ віком $44,8 \pm 12,0$ року виявив АГ у 33,0% хворих, ЦД — у 6%, а також гіпертригліцериде-

мію з рівнем ТГ, вірогідно вищим порівняно з групою контролю. S. Jiménez (2005) при обстеженні 70 пацієнтів із СЧВ, середній вік яких становив $40,2 \pm 11,4$ року, виявив високу частоту гіперхолестеринемії ($> 6,39$ ммоль/л) — у 38,6% хворих, гіпертригліцеридемії ($> 1,69$ ммоль/л) — у 31,4%, вірогідно вищий рівень ЗХС ($5,44 \pm 1,22$ ммоль/л) і ТГ ($1,30 \pm 0,82$ ммоль/л), а також підвищену частоту АГ — у 44,3% хворих. Подібні результати на значно меншому контингенті хворих отримали й деякі інші автори (Borba E.F., Bonfa E., 1997; Svenungsson E. et al., 2001). За результатами дослідження С.В. Шевчука (2007), у 240 хворих на СЧВ I–III ступеня активності підвищення рівня ЗХС виявлено у 64,2% обстежених, ТГ — у 66,0%, ХС ЛПНЩ — у 55,0%, зниження рівня ХС ЛПВЩ — у 66,2% хворих.

Отже, оцінка поширеності основних традиційних факторів ризику розвитку АС у хворих на СЧВ показала вірогідно більшу порівняно зі здоровими особами частоту АГ і дисліпідемії й тенденцію до більш високої частоти ЦД і ожиріння.

Кількісна оцінка класичних факторів ризику АС у хворих на СЧВ свідчила, що лише у 1 особи не було жодного з цих факторів. Не менше 2 атерогенних чинників мали 85% пацієнтів, 77% осіб мали від 2 до 4 факторів ризику (2 фактори — у 30% осіб, 3 — у 27%, 4 — у 20%, 5 — у 6%, 6 — у 1%).

Результати аналізу поєднання різних факторів ризику розвитку АС наведено в табл. 2. За наяв-

Таблиця 2

Частота поєднання традиційних факторів ризику розвитку АС у хворих на СЧВ

Фактор ризику	Частка хворих, %	У поєднанні з	Кількість хворих	
			n	%
АГ	39	ЦД	9	23,1
		Ожирінням	33	84,6
		Сімейним анамнезом	20	51,3
		Тютюнопалінням	8	20,5
		Дисліпідемією	38	97,4
ЦД	11	АГ	9	81,8
		Ожирінням	10	90,9
		Сімейним анамнезом	5	45,5
		Тютюнопалінням	2	18,2
		Дисліпідемією	11	100,0
Ожиріння	61	АГ	33	54,1
		ЦД	10	16,4
		Сімейним анамнезом	27	44,3
		Тютюнопалінням	13	21,3
		Дисліпідемією	58	95,1
Сімейний анамнез	40	АГ	20	50,0
		ЦД	5	12,5
		Ожирінням	27	67,5
		Тютюнопалінням	10	25,0
		Дисліпідемією	36	90,0
Тютюнопаління	29	АГ	8	27,6
		ЦД	2	6,9
		Ожирінням	13	44,8
		Сімейним анамнезом	10	34,5
		Дисліпідемією	26	89,7
Дисліпідемія	92	АГ	38	41,3
		ЦД	11	12,0
		Ожирінням	58	63,0
		Сімейним анамнезом	36	39,1
		Тютюнопалінням	26	28,3

Клініко-демографічна характеристика хворих, частота традиційних факторів ризику АС та клініко-лабораторні прояви СЧВ залежно від наявності/відсутності АС будь-якої локалізації

Показник		Хворі				p
		з АС (n=66)		без АС (n=34)		
		n	%	n	%	
Стать	Жінки	61	92,4	29	85,3	>0,05
	Чоловіки	5	7,6	5	14,7	>0,05
Середній вік, років		47,33±1,44		28,44±1,46		<0,001
Середній вік, в якому почалося захворювання, років		34,96±1,52		22,22±1,32		<0,001
Середня тривалість захворювання, років		11,84±1,17		6,22±1,00		<0,001
Середня тривалість прийому ГК, років		9,21±1,09		4,60±0,53		<0,001
Середня добова доза ГК, мг		11,44±0,67		11,62±1,20		>0,05
Фактори ризику АС						
АГ		36	54,5	3	8,8	<0,001
Цукровий діабет		11	16,7	0	0	<0,05
Ожиріння		50	75,8	11	32,4	<0,001
ІМТ, кг/м ²		27,90±0,43		23,48±0,52		<0,001
Сімейний анамнез		28	42,4	12	35,3	>0,05
Тютюнопаління		12	18,2	17	50,0	<0,001
Дисліпідемія						
Підвищення рівня ЗХС		36	54,5	16	47,1	>0,05
Рівень ЗХС, ммоль/л		5,66±0,18		5,24±0,24		>0,05
Підвищення рівня ТГ		38	57,6	10	29,4	<0,05
Рівень ТГ, ммоль/л		2,03±0,12		1,47±0,11		<0,001
Підвищення рівня ХС ЛПНЩ		58	87,9	25	73,5	>0,05
Рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л		3,55±0,13		3,23±0,20		>0,05
Зниження рівня ХС ЛПВЩ		37	56,1	12	35,3	>0,05
Рівень ХС ЛПВЩ, ммоль/л		1,19±0,10		1,34±0,08		>0,05
Коефіцієнт атерогенності		5,42±0,53		3,32±0,26		<0,001
Клініко-лабораторні прояви СЧВ						
Дерматит		40	60,6	21	61,8	>0,05
Метелик		34	51,5	16	47,1	>0,05
Алопеція		34	51,5	14	41,2	>0,05
Фотодерматит		5	7,6	6	17,6	>0,05
Енантема		26	39,4	14	41,2	>0,05
Хейліт		21	31,8	11	32,4	>0,05
Афтозний стоматит		11	16,7	9	26,5	>0,05
Синдром Рейно		23	34,8	8	23,5	>0,05
Капілярит		11	16,7	5	14,7	>0,05
Сітчасте ліведо		12	18,2	3	8,8	>0,05
Геморагічний васкуліт		7	10,6	5	14,7	>0,05
Дигітальний артеріїт		3	4,5	4	11,8	>0,05
Артрит та артралгії		64	97,0	31	91,2	>0,05
Асептичний некроз голівок стегнових кісток		2	3,0	2	5,9	>0,05
Перикардит		35	53,0	16	47,1	>0,05
Плеврит		17	25,8	9	26,5	>0,05
Міокардит		40	60,6	20	58,8	>0,05
Ендокардит Лібмана – Сакса		9	13,6	7	20,6	>0,05
Пульмоніт		38	57,6	14	41,2	>0,05
Нефрит із сечовим синдромом		27	40,9	11	32,4	>0,05
Нефрит із нефротичним синдромом		4	6,1	4	11,8	>0,05
Лімфаденопатія		40	60,6	23	67,6	>0,05
Спленомегалія		7	10,6	2	5,9	>0,05
Антифосфоліпідний синдром		3	4,5	1	2,9	>0,05
Ураження нервової системи		18	27,3	3	8,8	<0,05
Аутоімунний тиреоїдит		21	31,8	4	11,8	<0,05
Гематологічні порушення						
тромбоцитопенія <100 · 10 ⁹ /л		12	18,2	7	20,6	>0,05
лейкопенія <4 · 10 ⁹ /л		24	36,4	12	35,3	>0,05
Рівень СРБ, мг/л		78,82±15,97		55,06±17,19		>0,05
Імунологічні порушення						
позитивний АНФ		57	86,4	29	85,3	>0,05
титр АНФ		3,60±0,28		4,32±0,46		>0,05
позитивні АТ-нДНК		44	66,7	22	64,7	>0,05
титр АТ-нДНК		2,18±0,21		2,69±0,39		>0,05
SLEDAI, балів		12,05±0,80		11,24±1,09		>0,05
SLICC, балів		2,14±0,16		1,29±0,17		<0,001

ності АГ у 97,4% випадків мала місце дисліпідемія, у 84,6% — ожиріння. У всіх осіб із ЦД була дисліпідемія, у переважної більшості — ожиріння (90,9%) та АГ (81,8%). Кожен 2-й хворий з ожирінням мав АГ (54,1%), майже всі — дисліпідемію (95,1%). У 89,7% курців були порушення ліпідного профілю, кожен 2-й мав ожиріння, кожен 3-й — АГ. Дисліпідемія досить часто поєднувалась з АГ (41,3%) та ожирінням (63,0%). Отже, найчастіше у хворих на СЧВ мало місце поєднання таких факторів ризику розвитку АС, як АГ, ожиріння та дисліпідемія.

Отже, 99,0% хворих на СЧВ мали хоча б один фактор ризику розвитку АС, 77,0% пацієнтів мали від 2 до 4 чинників. Для хворих на СЧВ характерна висока частота потенційно змінюваних факторів ризику та їх поєднання. Найчастіше поєднувались АГ, ожиріння та дисліпідемія.

За результатами інструментального обстеження АС екстракраніальних артерій виявлено у 41%, периферичних артерій — у 58% хворих на СЧВ. За даними МСКТ кальцифікацію КА встановлено у 39% хворих на СЧВ. Серед проведених тредміл-тестів інформативними були лише 55,3%, оскільки низька толерантність до фізичного навантаження вимагала припинення дослідження до досягнення субмаксимальної ЧСС. Хворим із неінформативним тредміл-тестом і тим, кому він не проводився (загалом 48%), пропонувалося проведення стрес-ехоКГ з дипіридамолом. Проведено 26 проб, з них у 96,2% хворих тест виявився інформативним; 22 хворих від проведення дослідження відмовилися. На підставі проведених обстежень діагноз ІХС встановлено у 21 пацієнта із СЧВ, що становить 53,8% кількості хворих із позитивними результатами МСКТ. Для своєчасного виявлення ІХС у осіб із СЧВ рекомендовано такий алгоритм діагностики: як скринінговий тест для виявлення АС КА доцільно використовувати метод МСКТ; у хворих із позитивними результатами МСКТ з метою діагностики ІХС слід віддавати перевагу стрес-ехоКГ з дипіридамолом у зв'язку з вищою інформативністю цієї проби порівняно з тредміл-тестом.

З метою з'ясування взаємозв'язку між розвитком АС і наявністю традиційних і можливих специфічних для СЧВ факторів ризику було утворено дві групи хворих залежно від наявності/відсутності ознак АС і проведено оцінку демографічних, клініко-лабораторних показників, факторів ризику розвитку АС (табл. 3). Групу з виявленим АС будь-якої локалізації становили 66 осіб, без АС — 34. Середній вік на момент обстеження та середній вік дебюту захворювання були вірогідно вищими у групі хворих на АС порівняно із особами, в яких ознак АС не виявлено (p<0,001). Середня тривалість захворювання була в 1,9 раза, а середня тривалість прийому ГК — в 2 рази довшою у групі хворих на АС (p<0,001). За середньою добовою дозою ГК групи не відрізнялися.

При зіставленні частоти традиційних факторів ризику розвитку АС у двох групах виявилось, що АГ відзначалася частіше у 6 разів (p<0,001), ожиріння — у 2,3 раза (p<0,001), а ЦД — виключно у гру-

пі хворих на АС. ІМТ був на 15,8% вищим у пацієнтів з АС ($p < 0,001$). Кожен 2-й хворий у групі без АС куриє, тоді як у пацієнтів з АС ця звичка спостерігалася лише у кожного 5-го ($p < 0,001$), що може бути пояснено молодим віком осіб без АС, популярністю тютюнопаління серед цієї категорії людей. Частота виявлення гіперхолестеринемії, підвищення рівня ХС ЛПНЩ, зниження рівня ХС ЛПВЩ, а також середні рівні цих показників у хворих на СЧВ з/без ознак АС були однаковими. Водночас гіпертригліцеридемія відзначалась у 2 рази частіше ($p < 0,05$), середній рівень ТГ був в 1,4 раза, а коефіцієнт атерогенності — в 1,6 раза вищими у хворих на АС ($p < 0,001$). Щодо клінічних проявів СЧВ, то особи з АС майже у 3 рази частіше мали ураження нервової системи й аутоімунний тиреоїдит ($p < 0,05$). За іншими клінічними проявами, частотою і вираженістю гематологічних та імунологічних порушень, величинами SLEDAI вірогідних відмінностей між групами не було. При цьому індекс ушкодження SLICC був в 1,6 раза вищим у осіб з АС порівняно з хворими без АС ($p < 0,001$).

Аналогічний аналіз проведено у пацієнтів зі встановленим діагнозом ІХС ($n=21$) порівняно з хворими, у яких ознак АС не виявлено ($n=34$). Встановлено, що особи з ІХС, порівняно з пацієнтами із СЧВ без ознак АС, були вірогідно (у 2 рази) старшими за віком, хворіли на СЧВ в 2,4 раза довше, у них частіше відзначались АГ, ЦД, ожиріння, підвищення рівня ТГ і ХС ЛПНЩ. Серед клінічних проявів СЧВ у них частіше були ураження нервової системи (в 4,9 раза) і аутоімунний тиреоїдит (в 3,2 раза), рідше — лімфаденопатія і фотодерматит. Індекс ушкодження — SLICC був в 2,2 раза вищим у пацієнтів з ІХС порівняно із особами без АС ($p < 0,001$). Порівнюючи ці дані з вищевикладеними результатами, можна констатувати, що у осіб із СЧВ з ІХС спостерігалися такі ж закономірності щодо наявності традиційних факторів ризику розвитку АС та особливостей перебігу СЧВ, як і у хворих з АС будь-якої локалізації.

Більшість виявлених клініко-лабораторних відмінностей (частота АГ, ЦД, ожиріння, дисліпідемія) тісно асоціюються з віком, який у пацієнтів з АС був значно більшим, тому неможливо оцінити їх самостійне значення в акцелерації АС. Не можна виключити зв'язок високої частоти аутоімунного тиреоїдиту з тим, що переважна більшість хворих на АС (середній вік — 47,3 року) перебували на території Києва чи Київської області під час аварії на Чорнобильській АЕС і, отже, зазнали її негативного впливу на щитоподібну залозу. Хоча за частотою ураження різних органів і систем відмінності між групами були незначними, проте можна стверджувати, що більша тяжкість зумовлених СЧВ серйозних незворотних ушкоджень (індекс SLICC) асоціюється з прискореним розвитком АС та ІХС. Водночас слід зазначити, що вищі величини індексу SLICC, ймовірно, пов'язані зі значно більшою тривалістю хвороби у осіб з АС.

Враховуючи зазначені труднощі оцінки самостійного впливу окремих детермінант на розвиток АС

і ІХС, з метою виявлення незалежних ризик-чинників АС у хворих на СЧВ проведено множинний регресійний аналіз, застосовано метод бінарної логістичної регресії. До аналізу ймовірних прогностичних факторів розвитку АС були включені як демографічні, так і клініко-лабораторні характеристики обстежених пацієнтів. Серед них: 1) традиційні чинники (21 варіабельна — вік, АГ, ЦД, ожиріння, ІМТ, обтяжений за ССЗ анамнез, тютюнопаління, дисліпідемія (абсолютні величини та наявність/відсутність атерогенних змін), а також абсолютні величини та аявність/відсутність змін ЕЗВД); 2) СЧВ-зумовлені потенційні фактори ризику розвитку АС (30 варіабельних — вік початку і тривалість захворювання, тривалість лікування ГК, лікування цитостатичними імуносупресантами та амінохіноліновими препаратами, клінічні прояви, імунологічні показники, індекси SLEDAI та SLICC).

Згідно з результатами бінарного логістичного регресійного аналізу, незалежними детермінантами, які вірогідно впливають на ризик розвитку АС у хворих на СЧВ, є вік пацієнта ($p < 0,001$), ІМТ ($p = 0,001$), підвищення титрів АТ-нДНК ($p = 0,023$), величина ЕЗВД ($p = 0,017$) і наявність дерматиту на обличчі типу «метелик» ($p = 0,020$). Коефіцієнт Z для розрахунку ризику розвитку АС у хворих на СЧВ обчислюється за формулою:

$$Z = -16,74 \cdot 0,17 \cdot \text{вік} + 0,50 \cdot \text{ІМТ} + 2,03 (\text{підвищені АТ-нДНК}) - 0,20 \cdot \text{ЕЗВД} - 2,04 (\text{«метелик»}).$$

Вірогідність розвитку АС у хворих на СЧВ розраховують за формулою:

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

де p — вірогідність настання події, e — фундаментальна математична константа, що є основою натуральних логарифмів ($e = 2,72$).

Якщо $p < 0,5$, з прогнозованою точністю 79,4% припускають, що подія не наступить. Якщо ж $p \geq 0,5$, вважають, що розвиток АС ймовірний із прогнозованою точністю 92,4%.

Отже, при аналізі традиційних і потенційно специфічних факторів ризику розвитку АС у хворих на СЧВ встановлено, що у осіб із виявленими ознаками АС та ІХС вірогідно частіше порівняно із хворими без АС відзначають АГ, ЦД, ожиріння, атерогенні зміни ліпідного спектру крові (підвищення рівня ТГ, ХС ЛПНЩ), пов'язане з СЧВ ураження нервової системи та аутоімунний тиреоїдит, у них вищий сумарний індекс ушкодження органів і систем (SLICC). Однак пацієнти з АС та ІХС значно старші за віком, довше хворіли на СЧВ і довше приймали ГК, що унеможлиблює однозначну оцінку значущості цих факторів у прискореному розвитку атеросклеротичного процесу. Покроковий бінарний логістичний регресійний аналіз дав можливість виявити 5 незалежних детермінант розвитку АС у хворих на СЧВ, серед яких 2 параметри (вік та ІМТ) є традиційними факторами ризику, 2 (підвищений рівень АТ-нДНК і дерматит у вигляді «метелика») — СЧВ-специфічними. Зміни (зниження) ЕЗВД, як відомо, спостерігаються

на доклінічній та клінічній стадіях АС незалежно від його етіологічних чинників. Розрахунок вірогідності розвитку АС у хворих на СЧВ за формулою, що включає 5 зазначених детермінант, може бути використаний для відбору категорії пацієнтів, яким доцільно проводити повний комплекс антиатеросклеротичних лікувальних-профілактичних заходів та здійснювати регулярний моніторинг, спрямований на раннє виявлення АС (наприклад вимірювання товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій, МСКТ).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Курятя О.В., Нода О.Ю., Лисунець Т.К.** (2011) Фактори ризику та субклінічні прояви атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак. Укр. ревматол. журн., 45(3): 82–87.
- Хімюк Л.В.** (2011) Вплив імунного статусу, ліпідних факторів, медикаментозної терапії на прогресування субклінічного атеросклерозу і розвиток серцево-судинних захворювань у пацієнтів із системним червоним вовчаком. Укр. ревматол. журн. 44(2): 23–31.
- Шевчук С.В.** (2006) Частота і спектр серцево-судинної патології у хворих на системний червоний вовчак. Укр. ревматол. журн., 4: 9–13.
- Шевчук С.В.** (2007) Особливості порушення обміну ліпідів у хворих на системний червоний вовчак, зв'язок із тяжкістю захворювання. Укр. кардіол. журн., 6: 90–95.
- Anasuma Y., Oeser A., Shintani A.K. et al.** (2003) Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med., 349: 2407–2415.
- Bessant R., Hingorani A., Patel L. et al.** (2004) Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology, 43: 924–929.
- Borba E.F., Bonfa E.** (1997) Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. Lupus, 6: 533–539.
- Bruce I.N., Gladman D.D., Urowitz M.B.** (2000) Systemic lupus erythematosus: 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 Factor Study. Arthritis Rheum, 48: 3159–3167.
- 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.
- El-Magadmi M., Bodill H., Ahmad Y.** (2004) Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. Circulation, 110: 399–404.
- 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.
- Freire B.F., da Silva R.C., Fabro A.T.** (2006) Is systemic lupus erythematosus a new risk factor for atherosclerosis? Arq Bras Cardiol., 87(3): 300–306.
- Gladman D.D., Urowitz M.B.** (1987) Morbidity in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol., 14(13): 223–226.
- Hochberg M.C.** (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 40: 1725.
- Jiménez S., García-Criado M.A., Font J.** (2005) Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. Rheumatology, 44(6): 756–761.
- Mak A., Liu Y., Chun-Man Ho R.** (2011) Endothelium-dependent but not endothelium-independent flow-mediated dilation is significantly reduced in patients with systemic lupus erythematosus without vascular events: a metaanalysis and meta regression. J. Rheumatol., 38(7): 1296–1303.
- Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al.** (1997) Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with sys-

temic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am. J. Epidemiol., 145: 408–415.

Petri M., Perez-Gutthann S., Spence D. et al. (1992) Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. Am. J. Med., 93: 513–519.

Piper M.K., Raza K., Nuttall S.L. et al. (2007) Impaired endothelial function in systemic lupus erythematosus. Lupus, 16: 84–88.

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

Svenungsson E., Jensen-Urstad K., Heimbürger M. et al. (2001) Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. Circulation, 104: 1887–1893.

Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. (1982) The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 25: 1271–1277.

Urowitz M.B., Bookman A.A.M., Koehler B.E. et al. (1976) The bimodal mortality pattern of SLE. Am. J. Med., 60: 221–225.

ТРАДИЦИОННЫЕ И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

**Е.Н. Амосова, О.Б. Яременко,
И.Г. Матиящук, В.И. Захарова,
П.П. Минченко**

Резюме. *Цель работы* — установить частоту и характер традиционных и потенциально специфических для системной красной волчанки (СКВ) факторов риска развития атеросклероза (АС) и их прогностическую значимость.

Материалы и методы. Обследовано 100 больных СКВ (90 женщин и 10 мужчин в возрасте от 18 до 66 лет, длительность болезни — $9,93 \pm 0,88$ года) с активностью заболевания I и II степени, длительностью приема глюкокортикоидов (ГК) не менее 1 года. Проведена оценка демографических, клинико-лабораторных показателей, факторов риска АС в зависимости от наличия ($n=66$)/отсутствия ($n=34$) признаков АС, а также у пациентов с установленным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС) ($n=21$). Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека.

Результаты. Пациенты с АС и ИБС значительно старше по возрасту (в 1,7 и 2,0 раза), дольше болели СКВ (в 1,9 и 2,4 раза) и дольше принимали ГК по сравнению с больными без признаков АС. У лиц с АС достоверно чаще отмечают артериальную гипертензию (в 6 раз), сахарный диабет (исключительно у пациентов с АС), ожирение (в 2,3 раза), атерогенные изменения липидного спектра крови (повышение уровня триглицеридов и коэффициента атерогенности), связанное с СКВ поражение нервной системы (в 3,1 раза) и аутоиммунный тиреоидит (в 2,7 раза), у них в 1,6 раза выше индекс SLICC. Аналогичные закономерности выявлены у пациентов с ИБС. Согласно результатам бинарного логистического регрессионного анализа, независимыми детерминантами, которые достоверно влияют на риск развития АС у больных СКВ, являются возраст больного ($p < 0,001$),

индекс массы тела ($p=0,001$), повышение титра антител к нДНК ($p=0,023$), величина эндотелий-зависимой вазодилатации ($p=0,017$) и наличие дерматита на лице по типу «бабочки» ($p=0,020$). Приведена формула расчета вероятности развития АС у больных СКВ.

Выводы. Для больных СКВ характерна высокая частота потенциально изменяемых факторов риска и их сочетание. Расчет вероятности развития АС у больных СКВ по формуле, включающей 5 детерминант, может быть использован для отбора категории пациентов, которым целесообразно проводить полный комплекс антиатеросклеротических лечебно-профилактических мероприятий и осуществлять регулярный мониторинг, направленный на раннее выявление АС.

Ключевые слова: системная красная волчанка, атеросклероз, факторы риска развития атеросклероза, значимость факторов.

TRADITIONAL AND SPECIFIC RISK FACTORS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

**K.M. Amosova, O.B. Yaremenko,
I.G. Matiyashchuk, V.I. Zaharova,
P.P. Minchenko**

Summary. *Objective* — to study frequency and character of traditional and potentially specific risk factors of atherosclerosis (AS) development for systemic lupus erythematosus (SLE) and their prognostic significance.

Methods. 100 patients (pts) with SLE were examined (90 women and 10 men aged from 18 to 66 years old, the disease duration — 9.93 ± 0.88 years) with low and mild disease activity and glucocorticoid (GC) therapy lasted not less than 1 year. We evaluated demographic and clinical-laboratory signs, as well as risk factors of AS depending on a pres-

ence (66 pts)/absence (34 pts) of AS signs, and also in pts with the set diagnosis of coronary heart disease (CHD) (21 pts). The control group consisted of 32 apparently healthy volunteers.

Results. Pts with AS and CHD were considerably older (by 1.7 and 2.4 times), had longer duration of SLE (by 1.9 and 2.4 times) and longer GC therapy duration compared with pts without AS signs. Pts with AS had significantly more frequent arterial hypertension (by 6 times), diabetes mellitus (only for pts with AS), obesity (by 2.3 times), atherogenic changes of lipid profile (increased triglycerides and atherogenic index), related to nervous system damage caused by SLE (by 3.1 time) and autoimmune thyroiditis (by 2.7 time), these pts had by 1.6 time higher index of SLICC. The similar occurrence was revealed in pts with CHD. According to the results of the binary logistic regressive analysis, independent determinants significantly affecting the risk of AS in SLE pts are the age ($p < 0.001$), body mass index ($p = 0.001$), increased antibodies titre to ds-DNA ($p = 0.023$), endoteliun-dependent vasodilation index ($p = 0.017$), and «butterfly rash» ($p = 0.020$). Calculation formula of probability of AS development in pts with SLE is given.

Conclusion. High frequency of potentially modified risk factors and their combination is typical for SLE pts. Calculation formula of probability of AS development in pts with SLE that includes 5 determinants may be used to select the pts who are recommended to undergo full complex of anti-atherosclerotic treatment-and-prophylactic actions, as well as regular monitoring for early AS diagnosis.

Key words: systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, risk factors of atherosclerosis development, factors significance.

Адреса для листування:

Амосова Катерина Миколаївна
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

FDA одобрило препарат для лечения рака кожи

По материалам www.fda.gov

30 января 2012 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) одобрило препарат Erivedge (висмодегиб, «Roche») для лечения базально-клеточной карциномы — одного из наиболее распространенных злокачественных новообразований кожи. Это лекарственное средство предназначено для применения у взрослых, которым не показано оперативное вмешательство или лучевая терапия, а также для тех пациентов, у которых выявлены метастазы в других органах.

Заявка на одобрение Erivedge рассмотрена по сокращенной процедуре, предусмотренной для препаратов, прием которых может способствовать значительному улучшению состояния больных.

Механизм действия этого лекарственного средства заключается в ингибировании специфических путей межклеточной сигнализации, характерных для базальноклеточной карциномы и клеток волосяных фолликулов.

В ходе многоцентрового клинического исследования при участии 96 пациентов с метастазирующей базально-клеточной карциномой были оценены эффективность и профиль безопасности Erivedge. Согласно результатам исследования, у 30% больных, применявших Erivedge, отмечалось сокращение объема, а у 43% — полное или частичное исчезновение злокачественных новообразований.

Erivedge будет производиться в форме таблеток. Препарат рекомендуют принимать 1 раз в сутки.