

В.М. Коваленко¹С.В. Шевчук²

¹Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска» АМН України

²Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

²Український державний НДІ реабілітації інвалідів МОЗ України, Вінниця

Ключові слова: системний червоний вовчак, лікування, симвастатин, фолієва кислота.

ВПЛИВ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ПОЄДНАННІ З СИМВАСТАТИНОМ ТА ФОЛІЄВОЮ КИСЛОТОЮ НА ТЯЖКІСТЬ ЗАХВОРЮВАННЯ, АКТИВНІСТЬ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ, СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ, РІВЕНЬ ЛІПІДІВ І ГОМОЦИСТЕЇНУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Резюме. Результати досліджень свідчать, що включення до комплексної терапії фолієвої кислоти в дозі 5 мг/добу упродовж 6 міс сприяє істотному зниженню вмісту гомоцистеїну, клітинних молекул адгезії, прозапальних цитокінів в крові, поліпшує функцію ендотелію та зменшує масу міокарда, однак не впливає на показники ліпідного спектра крові. Застосування симвастатину в дозі 20 мг/добу упродовж 6 міс не впливає на рівень гомоцистеїну, однак зменшує прояви дисліпопротеїнемії, вираженість запального процесу, пригнічує експресію клітинних молекул адгезії, сповільнює прогресування атеросклеротичного ураження судин та поліпшує морфофункціональний стан серця. Комбінування симвастатину (20 мг/добу) та фолієвої кислоти (5 мг/добу) у хворих на системний червоний вовчак більшою мірою, ніж монотерапія цими препаратами, зменшує експресію клітинних молекул адгезії та поліпшує функціональну здатність ендотелію, що дозволяє одночасно знизити вміст гомоцистеїну в крові та зменшити прояви дисліпідемії.

ВСТУП

Основою патогенетичного лікування хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) є призначення глюкокортикоїдів (ГК), цитостатичних імунодепресантів (циклофосфамід, циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, мифетілова кислота), амінохінолінових похідних (хлорохін, гідроксихлорохін) та інших препаратів (Wallace D.J. et al., 1994; Adu D. et al., 2001; Karim M.Y., 2002). Застосування сучасної патогенетичної терапії сприяло суттєвому зменшенню органних уражень та збільшенню тривалості життя хворих на СЧВ. Однак смертність цієї категорії пацієнтів залишається значно вищою від такої в популяції і асоціюється з високим ризиком серцево-судинних подій. Для хворих на СЧВ характерна висока частота антифосфоліпідного синдрому та інших порушень гемостазу, швидкий розвиток атеросклеротичного ураження судин та формування інших факторів ризику. Тому в останні роки патогенетичне лікування хворих на СЧВ доповнене за рахунок призначення антиагрегантних засобів (ацетилсаліцилова кислота чи клопідогрелу (Bruce I.N., 2005)). Проведено дослідження, в яких обґрунтовується

доцільність корекції у хворих на СЧВ порушень обміну ліпідів за допомогою статинів, які, як відомо, не лише гальмують синтез холестерину, але й здатні блокувати запальний процес в судинній стінці та запобігати профіброгенній трансформації клітинних елементів судин (Jury E.C., Ehrenstein M.R., 2005). Питання про необхідність корекції у хворих на СЧВ інших факторів ризику, і зокрема гіпергомоцистеїнемії, залишається відкритим, хоча досвід застосування фолієвої кислоти для зниження рівня гомоцистеїну у інших категорій хворих виявився обнадійливим (de Bree A., van Mierlo L.A., Draijer R., 2007).

З огляду на це мета дослідження — оцінити вплив 6-місячного патогенетичного лікування в поєднанні з симвастатином та фолієвою кислотою на функцію ендотелію, структурно-функціональний стан міокарда, показники ліпідного обміну, вміст гомоцистеїну (ГЦ) та клітинних молекул адгезії у хворих на СЧВ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 108 хворих на СЧВ. Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв ACR (1997)

і формулювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України (2002). Всіх обстежених залежно від отримуваної терапії розподілили на 4 групи. До 1-ї групи увійшли 28 пацієнтів, які отримували традиційну комплексну патогенетичну терапію ГК (преднізолон в дозі 7,5–20 мг/добу чи метилпреднізолоном 6–16 мг/добу), нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (диклофенак чи німесулід в дозі 50–100 та 100–200 мг/добу відповідно), азатиоприн 25–50 мг/добу, хлорохін 250 мг/добу. До 2-ї групи увійшли 24 хворих, яким разом зі стандартним лікуванням додатково призначали фолієву кислоту по 5 мг щоденно. До 3-ї групи увійшов 31 хворий, що крім стандартного лікування отримував симвастатин по 20 мг/добу. До 4-ї групи увійшли 25 хворих, які крім стандартного лікування додатково отримували фолієву кислоту по 5 мг/добу та симвастатин по 20 мг/добу. Серед обстежених нами хворих ГК отримували 88% пацієнтів, 37% — амінохінолінові похідні, 17% — азатиоприн, 26% — НПЗП (диклофенак чи німесулід). Стосовно ГК, азатиоприну та амінохінолінових похідних, то упродовж спостереження їх дозу залишали такою, якою вона була на початку дослідження. Період контролюваного дослідження становив 6 міс. Контрольні показники реєстрували до початку, через 1 та 6 міс лікування.

Ефективність терапії контролювали за динамікою індексу ушкодження (IY), сумарного показника активності захворювання — SLEDAI (Bombardier C. et al., 1992).

У процесі фармакотерапії всім хворим проводили визначення гомоцистеїну в плазмі крові, функції ендотелію, наявності та площі атеросклеротичних бляшок. Ультразвукове дослідження (УЗД) серця виконували на початку та через 6 міс фармакотерапії.

До дослідження були включені чоловіки та жінки віком від 18 до 70 років, у яких на день встановлення діагнозу було не менше 4 діагностичних критеріїв АКР (1996) і які дали згоду на участь у дослідженні. Критеріями виключення були декомпенсована серцева недостатність, цукровий діабет, гострий коронарний синдром давністю <6 міс, оперативні втручання протягом останніх 3 міс, гіпотиреоз, цироз печінки, порушення функції нирок (рівень креатиніну >150 мкмоль/л), прийом гіполіпідемічних препаратів <1 міс до включення в дослідження, підвищення печінкових трансаміназ більше ніж у 2 рази вище норми, вагітність.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм «Microsoft Excel» для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартну помилку, критерій Стьюдента, проводили кореляційний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджувані групи виявились репрезентативними за віком, статтю, давністю і тяжкістю основного захворювання (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика хворих залежно від лікування

Показник	Традиційне лікування (n=28)	Традиційне лікування + фолієва кислота (n=24)	Традиційне лікування + симвастатин (n=31)	Традиційне лікування + фолієва кислота + симвастатин (n=25)
Жінки, n (%)	25 (89,3)	19 (79,2)	29 (93,5)	23 (92,0)
Чоловіки, n (%)	3 (10,7)	5 (20,8)	2 (6,5)	2 (8,0)
Середній вік, років	39,71±2,01	41,21±2,01	41,84±1,66	41,96±2,39
Тривалість захворювання, років	7,14±1,13	7,69±0,68	6,35±0,66	7,72±0,79
IY, балів	7,18±0,22	6,92±0,32	7,55±0,21	7,16±0,35
SLEDAI, балів	19,6±1,61	19,4±1,27	21,9±1,10	20,1±1,12

Спочатку нами було оцінено вплив окремих варіантів лікування на динаміку показників ліпідного обміну (табл. 2). До початку терапії рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) в усіх досліджуваних групах були приблизно однаковими. Традиційна терапія найменше вплинула на динаміку показників ліпідного обміну. Через 6 міс лікування рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ знизився в середньому на 6,6–9,9%, а ХС ЛПВЩ — зріс на 12,3%. Додаткове застосування фолієвої кислоти не зумовило суттєвих змін відповідних показників як на 1-й, так і на 6-й місяць спостереження.

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідного обміну у хворих на СЧВ у процесі фармакотерапії (M±m)

Термін спостереження	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
	Традиційне лікування (n=28)			
До лікування	6,19±0,15	0,94±0,05	4,01±0,14	2,74±0,12
Через 1 міс	5,89±0,13	0,99±0,05	3,74±0,12	2,58±0,11
Динаміка, %	4,6±0,44	7,8±2,68	6,5±0,76	5,0±1,61
Через 6 міс	5,76±0,12*	1,04±0,05	3,62±0,11*	2,44±0,09
Динаміка, %	6,6±0,67	12,3±1,61	9,2±1,14	9,9±2,0
Традиційне лікування + фолієва кислота (n=24)				
До лікування	6,26±0,14	0,94±0,04	4,08±0,17	2,74±0,14
Через 1 міс	5,98±0,14	1,01±0,04	3,81±0,17	2,61±0,14
Динаміка, %	4,5±0,48	7,3±1,11	7,1±0,98	5,2±0,60
Через 6 міс	5,81±0,16*	1,06±0,04	3,69±0,19	2,35±0,13*
Динаміка, %	7,4±1,02	13,3±1,14	10,7±2,15	14,7±0,99
Традиційне лікування + симвастатин (n=31)				
До лікування	6,53±0,14	0,96±0,06	4,28±0,13	2,86±0,14
Через 1 міс	6,04±0,13*	1,03±0,06	3,84±0,13*	2,61±0,12
Динаміка, %	7,4±0,90*	8,4±1,20	10,2±1,51	8,4±0,72
Через 6 міс	5,17±0,08*	1,13±0,06*	3,01±0,10*	2,29±0,09*
Динаміка, %	20,2±1,16*	21,4±2,87	29,1±1,75*	18,3±1,35*
Традиційне лікування + фолієва кислота + симвастатин (n=25)				
До лікування	6,21±0,24	1,01±0,04	3,99±0,23	2,68±0,15
Через 1 міс	5,75±0,22	1,10±0,05	3,54±0,21	2,46±0,14
Динаміка, %	7,4±0,75*	10,1±1,61	11,3±1,44	8,5±1,11
Через 6 міс	4,93±0,17*	1,21±0,05*	2,76±0,18*	2,16±0,10*
Динаміка, %	20,1±1,29*	21,2±2,55*	30,9±2,21*	18,6±1,45*

*Вірогідні відмінності щодо групи «традиційне лікування».

У табл. 2–9: *достовірні відмінності порівняно зі станом до лікування.

Водночас включення до комплексу лікування симвастатину вже через 1 міс забезпечило помітне зростання до лікування зниження рівнів ЗХС на 7,4%, ХС ЛПНЩ на 10,2% та ТГ на 8,4% і підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 8,4%, а через 6 міс лікування — на 20,2; 21,4; 18,3 та 29,1% відповідно, що було достовірно вищим порівняно з групою «традиційне лікування». Подібною виявилася динаміка аналізованих показників у осіб, які приймали симвастатин і фолієву кислоту. Через 1 міс

лікування їх рівні змінилися на 7,4–11,3%, а через 6 міс лікування — на 18,6–30,9%.

Також нами оцінювався вплив різних варіантів лікування на динаміку рівнів ГЦ у хворих на СЧВ (табл. 3). Щодо вмісту ГЦ, то слід зауважити, що його рівень до початку фармакотерапії в групах хворих коливався від 17,29 до 19,15 мкмоль/л. Результати дослідження свідчать, що традиційне лікування мало вплинуло на динаміку вмісту ГЦ. Через 1 міс терапії його концентрація знизилась на 4,6%, а через 6 міс — на 9,5%. Лікування симвастатином також суттєво не вплинуло на динаміку рівня ГЦ. Через 1 міс його застосування рівень ГЦ знизився на 4,4%, а через 6 міс — на 9,3%. Водночас застосування фолієвої кислоти або поєднання її з симвастатином вже через 1 міс від початку фармакотерапії забезпечило достовірно швидшу динаміку цього показника, ніж традиційна терапія. Через 6 міс лікування тенденції щодо динаміки рівня ГЦ під впливом фолієвої кислоти та її поєднанням із симвастатином зберігались аналогічними таким на термін 1 міс. Тобто в групах пацієнтів, які отримували фолієву кислоту чи поєднання її з симвастатином, динаміка ГЦ була максимальною і становила 30,0±2,72 та 30,3±2,68% відповідно, що достовірно вище, ніж у групах без фолієвої кислоти.

Таблиця 3
Динаміка рівнів ГЦ (мкмоль/л) у хворих на СЧВ у процесі фармакотерапії (M±m)

Період дослідження	Традиційне лікування (n=28)	Традиційне лікування + фолієва кислота (n=24)	Традиційне лікування + симвастатин (n=31)	Традиційне лікування + фолієва кислота + симвастатин (n=25)
До лікування	17,29±1,32	18,38±1,44	17,59±1,20	19,15±1,76
Через 1 міс	16,23±1,14	16,02±1,06	16,76±1,15	15,77±1,36
Динаміка, %	4,6±1,90	17,8±2,12 ^z	4,4±0,71	16,9±0,97 ^z
Через 6 міс	15,23±0,97	13,32±0,77*	15,74±1,00	12,54±0,77*
Динаміка, %	9,5±1,70	30,0±2,72 ^z	9,3±1,05	30,3±2,68 ^z

У табл. 3–9: #вірогідні відмінності щодо групи «стандартне лікування».

Нами проаналізовано динаміку клітинних молекул адгезії sVCAM-1 та L-селектину (табл. 4). До початку лікування у хворих усіх груп відзначали практично однаковий рівень sVCAM-1 та L-селектину. Упродовж зазначеного періоду спостерігали зниження рівнів клітинних молекул адгезії в усіх групах хворих, однак традиційне лікування виявилось найменш ефективним — рівні sVCAM-1 та L-селектину знизились всього на 16,7 та 13,5% відповідно. Призначення фолієвої кислоти більш суттєво вплинуло на динаміку клітинних молекул адгезії. У цій групі через 6 міс лікування відзначали достовірно (на 24,5%) зниження рівнів sVCAM-1 і на 17% — рівнів L-селектину.

Таблиця 4
Динаміка вмісту клітинних молекул адгезії (sVCAM-1 та sCD62L) у хворих на СЧВ у процесі фармакотерапії (M±m)

Період дослідження	Традиційне лікування (n=13)	Традиційне лікування + фолієва кислота (n=14)	Традиційне лікування + симвастатин (n=19)	Традиційне лікування + фолієва кислота + симвастатин (n=16)
До лікування	1602±146	1561±209	1760±124	1646±302
Через 6 міс	1343±131	1202±129	1216±86*	983±136*
Динаміка, %	16,7±1,7	24,5±2,4 ^z	29,1±3,4 ^z	36,8±3,5 ^z
L-селектин, нг/мл				
До лікування	2552±544	2789±411	3035±373	2421±314
Через 6 міс	2220±487	2186±291	2158±273	1671±238
Динаміка, %	13,5±2,2	17,1±2,8	26,0±2,8 ^z	29,9±4,9 ^z

Хоча достовірно зниження рівнів молекул адгезії при спостереженні хворих упродовж 6 міс прийому симвастатину відзначали в обох аналізованих групах, динаміка останніх при монотерапії симвастатином дещо поступалася такій при терапії симвастатином з фолієвою кислотою. Зокрема, якщо в групі «симвастатин» рівні sVCAM-1 та L-селектину знизились на 29 та 26% відповідно, то в групі «симвастатин+фолієва кислота» на 37 та 30% відповідно.

Вплив різних варіантів лікування на показники ендотеліальної дисфункції (ЕЗВДПА, товщину коефіцієнт інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА)) та площу атеросклеротичних бляшок на ЗСА оцінювали в наступній частині нашого дослідження (табл. 5). Через 1 міс лікування, незалежно від виду фармакотерапії, відбувалося зростання ЕЗВДПА в усіх 4 групах. Так, найбільш вираженим (21,6% було зростання ЕЗВДПА у осіб, які отримували симвастатин з фолієвою кислотою. Дещо менш вираженою (15,6 та 15,5% відповідно), була динаміка ЕЗВДПА у пацієнтів, які лікувалися симвастатином або фолієвою кислотою. Динаміка ЕЗВДПА у відповідь на пробу з реактивною гіперемією у групі хворих, які отримували традиційну терапію, становила всього 9,9%.

Через 6 міс лікування найбільша та достовірно краща динаміка аналізованого показника зберігалась у групі хворих, які отримували комбіновану терапію симвастатином + фолієвою кислотою. Різниця між величиною ЕЗВДПА до початку лікування і його значенням на 6-му місяці фармакотерапії становила 42,6%. Дещо меншою, але також достовірною (32,6 та 34,1% відповідно) була динаміка показника ендотеліальної функції в групах хворих, які лікувалися симвастатином чи фолієвою кислотою. Упродовж 6 міс традиційне лікування найменше вплинуло на функцію ендотелію, в цій групі ЕЗВДПА зросла на 13,6%.

Менш динамічними під впливом терапії виявилася товщина КІМ ЗСА та площа атеросклеротичних бляшок. Найбільшою (12,2%) була динаміка КІМ ЗСА у групі хворих, які отримували симвастатин з фолієвою кислотою, тоді як у хворих, які приймали симвастатин або фолієву кислоту, через такий самий період товщина КІМ ЗСА зменшилася на 10,3 та 10,2% відповідно. Традиційне лікування супроводжувалося найменшою динамікою аналізованого критерію. Що стосується площі атеросклеротичних бляшок, то призначення симвастатину упродовж 6 міс вірогідно стабілізувало збільшення атеросклеротичних бляшок, водночас застосування фолієвої кислоти чи традиційного лікування не вплинуло на розміри атеросклеротичних бляшок.

Таблиця 5
Динаміка показників функції ендотелію в процесі фармакотерапії у хворих на СЧВ (M±m)

Термін спостереження	ЕЗВДПА, %	КІМ ЗСА, мм	Площа атеросклеротичної бляшки, мм
До лікування	5,09±0,61	0,80±0,03	6,60±1,92
Через 1 міс	5,75±0,49	0,77±0,03	6,71±1,77
Динаміка, %	9,9±4,20	3,1±0,49	1,8±0,31

Через 6 міс	5,94±0,44	0,76±0,03	6,78±1,80
Динаміка, %	13,6±7,85	4,6±0,57	2,8±0,43
Традиційне лікування + фолієва кислота (n=24)			
До лікування	5,17±0,50	0,85±0,04	8,47±1,33
Через 1 міс	5,74±0,61	0,79±0,04	8,52±1,33
Динаміка, %	15,5±6,46	5,8±0,75*	1,2±0,48
Через 6 міс	6,47±0,49	0,76±0,04	8,59±1,34
Динаміка, %	34,1±6,47*	9,2±1,10*	2,2±0,80
Традиційне лікування + симвастатин (n=31)			
До лікування	5,21±0,40	0,87±0,03	8,10±0,96
Через 1 міс	6,11±0,42	0,82±0,02	7,92±0,97
Динаміка, %	15,6±4,62	6,0±0,47*	2,3±0,80*
Через 6 міс	6,88±0,43*	0,78±0,02*	7,58±0,91
Динаміка, %	32,6±6,11*	10,3±0,61*	7,1±1,35*
Традиційне лікування + фолієва кислота + симвастатин (n=25)			
До лікування	4,93±0,53	0,85±0,04	8,63±1,07
Через 1 міс	5,30±0,43	0,79±0,04	8,38±1,05
Динаміка, %	21,6±8,48	6,5±0,88*	2,9±0,82*
Через 6 міс	6,58±0,35*	0,74±0,03	7,09±1,04
Динаміка, %	42,6±9,11	12,2±0,73*	6,6±0,84*

В наступній частині нашого дослідження оцінювали вплив різних варіантів лікування на динаміку морфофункціональних параметрів серця у хворих на СЧВ (табл. 6). У проведеному дослідженні до початку фармакотерапії вихідні рівні досліджуваних показників були приблизно однаковими. УЗД серця, проведене лише через 6 міс лікування, не виявило суттєвого зниження індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), поліпшення скоротної здатності міокарда та поліпшення діастолічної функції у групі хворих, які отримували традиційну терапію.

Таблиця 6
Динаміка ІММЛШ, фракція викиду лівого шлуночка та Е/А у процесі фармакотерапії у хворих на СЧВ (M±m)

Термін спостереження	ІММЛШ	ФВ, %	Е/А
Традиційне лікування (n=18)			
До лікування	180,6±15,6	58,1±1,89	1,02±0,04
Через 6 міс	172,9±13,7	60,5±1,84	1,10±0,04
Динаміка, %	3,3±1,70	4,3±1,18	9,4±3,76
Традиційне лікування + фолієва кислота (n=16)			
До лікування	192,1±14,4	55,8±0,85	0,92±0,02
Через 6 міс	177,8±12,7	58,1±0,80	0,98±0,02
Динаміка, %	7,0±1,23	4,2±0,90	7,4±3,09
Традиційне лікування + симвастатин (n=23)			
До лікування	199,0±15,7	52,9±1,34	0,87±0,03
Через 6 міс	167,0±13,1	59,2±0,95*	0,98±0,03*
Динаміка, %	15,6±1,14*	12,5±1,89*	14,5±5,65
Традиційне лікування + фолієва кислота + симвастатин (n=18)			
До лікування	192,2±15,7	54,3±2,30	0,89±0,04
Через 6 міс	159,6±12,4	60,7±1,67*	1,01±0,03*
Динаміка, %	16,2±1,36*	13,4±2,07*	14,9±3,33

Застосування фолієвої кислоти більше, ніж традиційне лікування вплинуло на динаміку маси міокарда. Так, через 6 міс терапії фолієвою кислотою ІММЛШ знизився на 7,0%. Водночас застосування симвастатину зумовлювало більш суттєве поліпшення морфофункціональних параметрів серця. У цій групі ІММЛШ знизився на 15,6%, скоротна здатність міокарда підвищилася на 12,5%, а співвідношення Е/А збільшилося на 14,5%. Подібною була динаміка аналізованих показників у осіб, які отримували симвастатин з фолієвою кислотою.

Як вплинули різні варіанти лікування на динаміку тяжкості захворювання та активності запального процесу у хворих на СЧВ оцінено в наступній частині нашого дослідження (табл. 7). Позитивна динаміка ІУ внутрішніх органів та SLEDAI відзначена в усіх досліджуваних групах хворих. Традиційне лікування найменше вплинуло на динаміку досліджуваних

показників упродовж всього терміну спостереження. Більш помітною виявилась динаміка ІУ та активності запального процесу в групі хворих, які додатково отримували фолієву кислоту. Вітамінотерапія через 1 міс лікування зумовила зниження ІУ та SLEDAI на 6,0 та 10,5%, а через 6 міс на 11,2 та 19,2% відповідно. У групі хворих, які отримували симвастатин, динаміка тяжкості захворювання була ще суттєвішою. Зокрема, через 1 міс лікування ІУ знизився на 7,3%, SLEDAI — на 12,4%, а через 6 міс — на 12,7 та 21,1% відповідно. Водночас поєднання симвастатину та фолієвої кислоти зумовило максимальне зменшення органних вражень і активності захворювання у хворих на СЧВ. У цій групі динаміка досліджуваних показників через 1 міс лікування становила 7,8 та 12,9%, а через 6 міс — 12,9 та 23,6% відповідно.

Таблиця 7
Динаміка ІУ внутрішніх органів та активності запального процесу за індексом SLEDAI у хворих на СЧВ у процесі фармакотерапії (M±m)

Період дослідження	Стандартне лікування (n=28)	Стандартне лікування + фолієва кислота (n=24)	Стандартне лікування + симвастатин (n=31)	Стандартне лікування + фолієва кислота + симвастатин (n=25)
ІУ, балів				
До лікування	7,18±0,22	6,92±0,32	7,55±0,21	7,16±0,35
Через 1 міс	6,75±0,22	6,54±0,36	7,0±0,21	6,56±0,30
Динаміка, %	5,9±1,45	6,0±2,04	7,3±1,25	7,8±1,45
Через 6 міс	6,50±0,20	6,08±0,25	6,55±0,17*	6,16±0,31*
Динаміка, %	8,2±1,69	11,2±1,83	12,7±1,50	13,3±1,81
SLEDAI, балів				
До лікування	19,6±1,61	19,4±1,27	21,9±1,10	20,1±1,12
Через 1 міс	17,8±1,37	17,2±1,09	19,1±0,99	17,4±0,95
Динаміка, %	8,4±1,42	10,5±1,76	12,4±1,67	12,9±1,19*
Через 6 міс	15,7±1,17*	15,5±0,89*	17,1±0,84*	15,4±0,90*
Динаміка, %	18,6±1,42	19,2±1,45	21,1±1,77	23,6±1,20*

Результати дослідження свідчать, що різний за вираженістю ефект застосованої фармакотерапії проявляється не лише в динаміці показників тяжкості ураження внутрішніх органів та сумарного показника активності запалення, але й у динаміці лабораторних показників активності запального процесу у хворих на СЧВ — ШОЕ та С-реактивного протеїну (СРП) (табл. 8). У дослідженні через 1 міс лікування найбільша динаміка ШОЕ та СРП (21,8–28,2%) виявлена у хворих, які отримували симвастатин з фолієвою кислотою. Дещо меншими (18,0–21,2%), але також достовірними порівняно зі станом до лікування, були зміни цих показників у групі осіб, які отримували симвастатин. Динаміка ШОЕ та СРП серед пацієнтів, які лікувалися фолієвою кислотою, виявилася менш помітною, однак вищою, ніж у групі хворих, які застосовували традиційну терапію. Так, через 1 міс лікування у групі осіб, які приймали фолієву кислоту, рівень ШОЕ та СРП знизився на 11,5–12,5%, а в групі хворих, які застосовували традиційну терапію — на 9,3–8,2%.

Через 6 міс лікування тенденції щодо найбільшої вираженості динаміки показників активності запального процесу не змінились. Як і протягом 1-го місяця лікування, найбільш ефективною була комбінація симвастатин + фолієва кислота. ШОЕ та СРП в цій групі пацієнтів знизилися на 25,8 та

33,8% відповідно. Практично такою ж високою (24,9 та 29,6%) зберігалась динаміка ШОЕ та СРП в осіб, які отримували симвастатин. Застосування фолієвої кислоти зумовило значно меншу динаміку аналізованих показників активності СЧВ. У цій групі хворих ШОЕ та СРП знизилися на 22,9 та 26,0%, а в осіб, які отримували традиційну терапію — на 20,4 та 24% відповідно.

Таблиця 8
Динаміка рівнів ШОЕ та СРП у хворих на СЧВ у процесі фармакотерапії (M±m)

Період дослідження	Стандартне лікування (n=28)	Стандартне лікування + фолієва кислота (n=24)	Стандартне лікування + симвастатин (n=31)	Стандартне лікування + фолієва кислота + симвастатин (n=25)
ШОЕ, мм/год				
До лікування	29,9±2,77	28,8±2,29	33,5±1,90	30,2±2,60
Через 1 міс	27,4±2,68	25,8±2,19	27,3±1,55*	23,5±1,94*
Динаміка, %	9,3±3,75	11,5±1,63	18,0±1,86	21,8±1,70
Через 6 міс	23,8±2,30	22,0±1,70*	24,8±1,57*	22,5±2,04*
Динаміка, %	20,4±1,38	22,9±0,97	24,9±3,11	25,8±1,73*
СРП, мг/л				
До лікування	14,8±1,98	14,8±1,77	15,7±1,33	14,9±1,96
Через 1 міс	13,3±1,83	13,0±1,79	11,6±0,88*	10,1±1,37*
Динаміка, %	8,2±2,93	12,5±4,29	21,2±3,58	28,2±4,89
Через 6 міс	10,1±1,21*	10,3±1,22*	9,9±0,59*	9,6±1,43*
Динаміка, %	24,0±4,42	26,0±4,66	29,6±4,21	33,8±5,24

Нами оцінено вплив різних варіантів лікування на динаміку цитокінового профілю (табл. 9).

Таблиця 9
Динаміка вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ТНФ-α) у хворих на СЧВ у процесі фармакотерапії (M±m)

Період дослідження	Стандартне лікування (n=28)	Стандартне лікування + фолієва кислота (n=24)	Стандартне лікування + симвастатин (n=31)	Стандартне лікування + фолієва кислота + симвастатин (n=25)
ТНФ-α, нг/л				
До лікування	190,1±19,2	194,1±21,8	201,0±16,4	194,2±15,6
Через 6 міс	138,5±14,0*	138,6±16,7*	140,8±11,7*	132,0±11,1*
Динаміка, %	26,1±1,71	28,7±1,92	29,7±1,16	31,6±1,61*
ІЛ-1β, нг/л				
До лікування	28,8±1,62	27,5±1,45	32,0±1,81	30,6±1,87
Через 6 міс	21,3±1,16*	20,1±1,03*	22,4±1,43*	21,0±1,32*
Динаміка, %	25,5±1,26	26,4±1,51	29,4±2,70	31,0±2,13*
ІЛ-6, нг/л				
До лікування	19,6±1,45	20,3±1,75	22,6±1,47	20,8±1,53
Через 6 міс	14,9±1,14*	14,7±1,24*	15,7±1,10*	14,5±1,19*
Динаміка, %	23,5±2,06	27,3±1,22	29,7±1,78*	31,0±2,15*

Традиційне лікування знизило рівні ТНФ-α, ІЛ-1β та ІЛ-6 у сироватці крові лише на 26,1; 25,5 та 23,5% відповідно. Більш вираженою, ніж у групі хворих, у яких застосовували традиційну терапію, виявилась динаміка зазначених показників у хворих, які отримували симвастатин. Зокрема, вміст ТНФ-α, ІЛ-1β та ІЛ-6 під впливом цього виду фармакотерапії знизився на в середньому на 27%. Водночас комбіноване застосування симвастатину та фолієвої кислоти значно ефективніше гальмувало запальний процес та знижувало вміст у сироватці крові ТНФ-α на 31,6%, ІЛ-1β — на 31,0%, ІЛ-6 — на 31,0%. Виявилось, що фолієва кислота також сприяла зниженню вмісту циркулюючих в крові прозапальних цитокінів. Так, через 6 міс вміст ТНФ-α, ІЛ-1β, та ІЛ-6 у крові хворих, у яких застосовували традиційну терапію в поєднанні з фолієвою кислотою, був нижчим, ніж у хворих, які приймали лише традиційну терапію, на 4,5; 5,5 та 7,5% відповідно.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено, що ефективність фармакотерапії суттєво відрізнялася залежно від лікування. Так, традиційна терапія у хворих на СЧВ суттєво знижувала інтенсивність запальної реакції (SLEDAI, ШОЕ, СРП, вміст прозапальних цитокінів) і менше впливала на динаміку ліпідного спектра, вміст ГЦ, клітинних молекул адгезії, функціональної здатності ендотелію та морфофункціональний стан міокарда. Якщо вміст прозапальних цитокінів знизився в середньому на 25%, то такі показники, як ЕЗВДПА, ІММЛШ, фракція викиду, ГЦ не зазнавали суттєвих змін.

Включення до комплексу лікування фолієвої кислоти в дозі 5 мг/добу хоч і не змінило динаміки клінічних маніфестацій СЧВ, однак суттєво знизило концентрацію ГЦ в крові — вже через 1 міс лікування на 17,8%, а через 6 міс >30%. Зазначимо, що найбільше зниження рівнів ГЦ виявлено у хворих з його вищою початковою концентрацією. Подібних досліджень у хворих на СЧВ не проводили, однак профілактичне застосування фолату в дозі 2,5 мг/добу протягом 5 років у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю з середньою концентрацією ГЦ 15,9 мкмоль/л знижувало рівень ГЦ на 33% (Mann J.F., 2007). За нашими даними, вітамінотерапія зумовила явне (на 29%) поліпшення функції ендотелію плечової артерії при позитивній динаміці на 7,0% ІММЛШ. Нами не виявлено впливу фолієвої кислоти на ліпідний спектр крові. Результати метааналізу багатьох досліджень свідчать, що застосування фолієвої кислоти у високих дозах (5–10 мг/добу) не лише поліпшує функціональну здатність ендотелію, але й знижує ризик розвитку кардіоваскулярних захворювань (Mangoni A.A., 2005; de Bree A., van Mierlo L.A., 2007; Villa P., Suriano R., 2007).

Встановлено, що комбінування традиційної терапії з фолієвою кислотою може суттєво підвищувати ефективність лікування хворих на СЧВ, про що свідчать більш суттєве зниження ІУ, SLEDAI і концентрації клітинних молекул адгезії та прозапальних цитокінів. Зокрема, через 6 міс динаміка вмісту ТНФ-α, ІЛ-1β, та ІЛ-6 у крові хворих, у яких застосовували традиційну терапію в поєднанні з фолієвою кислотою, була більш суттєвою, ніж у хворих, які ройшли лише традиційну терапію.

Подібні результати отримані й іншими дослідниками. Зокрема, N. Li та співавтори (2002) виявили, що фолієва кислота здатна зменшувати експресію клітинної молекули адгезії VCAM-1, спричинену гіпергомоцистеїнемією у хворих на гломерулярний склероз. Дані про здатність фолієвої кислоти впливати на маркери запального процесу суперечливі. Так, застосування фолієвої кислоти у пацієнтів, яким проводять гемодіаліз, знижувало рівень СРП (Chang T.Y., 2007), однак у хворих на цукровий діабет не впливало на маркери запалення (Title L.M., 2006).

Наведені вище дані свідчать, що включення симвастатину до складу комплексного лікування дозволяє досягнути цільових рівнів ліпідів у

більшості хворих на СЧВ. Так, упродовж 6 міс лікування рівні ЗХС знизились на 20,2%, ХС ЛПНЩ — на 29,1%, ТГ — на 18,3%, а ХС ЛПВЩ — підвищилися на 21,4%, що у 1,3–3,1 раза вище, ніж у групі хворих, у яких застосовували патогенетичне лікування без симвастатину. За всіма показниками відмінності між групами були достовірними. Загалом отримані нами дані зіставні з даними інших дослідників. Зокрема у хворих на ішемічну хворобу серця симвастатин знижував рівні ЗХС та ЛПНЩ на 25–40% (Law M.R., 2003; Pedersen T.R., 2005; Costa J., 2006).

За отриманими нами даними застосування симвастатину суттєво поліпшило функціональну здатність ендотелію, при цьому практично не впливало на товщину КІМ ЗСА та площу атеросклеротичних бляшок. Через 6 міс лікування ЕЗВДПА зросла на 32,6%. У літературі нами не вивлено інформації щодо впливу статинів на функцію ендотелію у хворих на СЧВ, однак за даними G.A. Ferreira та співавторів (2007) застосування аторвастатину в дозі 20 мг/добу вже через 8 тиж лікування у хворих на СЧВ збільшило діаметр плечової артерії. Відносно незначна динаміка товщини КІМ ЗСА та площі атеросклеротичної бляшки, очевидно, пов'язана з відносно нетривалим періодом використання симвастатину у нашому дослідженні.

Нами зареєстрована здатність симвастатину зменшувати масу міокарда (ІММЛШ за 6 міс знизився на 15,6%), збільшувати фракцію викиду на 12,5% та поліпшувати на 14,5% діастолічну функцію. Досліджень, в яких би вивчали вплив статинів на морфофункціональні показники серця у хворих на СЧВ, не проводили. Однак за даними А.П. Реброва та співавторів (2005) застосування симвастатину в дозі 10–40 мг/добу у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю вже через 3 міс збільшило ФВ на 8,1%, а через 6 міс — на 16,5%.

З одного боку, поліпшення функціональної здатності ендотелію під впливом симвастатину можна пояснити зниженням рівня ЗХС та підвищенням вмісту ХС ЛПВЩ, а з іншого — пригніченням запального компонента судинної стінки, про що зазначають F, Fischetti, R, Carretta (2004). Окрім цього, М.С. Levesque (2004) встановив, що у хворих на СЧВ статини здатні індукувати активність ендотеліальної синтетази оксиду азоту в ендотеліоцитах. Унікальним механізмом дії статинів є їх здатність пригнічувати експресію клітинних молекул адгезії. Зокрема *in vivo* при антифосфоліпідному синдромі симвастатин сприяє зниженню концентрації pICAM-1 (Ferrara D., 2003). З огляду на це, очевидно, і можна пояснити значну динаміку рівнів sVCAM-1 та L-селектину на фоні застосування симвастатину у обстежених нами хворих.

Застосування симвастатину істотно прискорило і динаміку клінічних проявів захворювання (ІУ, SLEDAI) та лабораторних показників активності запального процесу. Так, під впливом симвастатину концентрації ІЛ-1 β , ТНФ- α та ІЛ-6 у сироватці крові у хворих на СЧВ знизились в середньому на 30%,

тоді як при традиційній терапії динаміка була менш вираженою, і для ТНФ- α , ІЛ-1 β , та ІЛ-6 становила 26,1; 25,5 та 23,5% відповідно. На здатність статинів у хворих на СЧВ пригнічувати синтез ІЛ-1 β та ІЛ-6 та одночасно стимулювати синтез протизапального ІЛ-10 вказують також інші дослідники (Jury E.C., 2005; Jury E.C., Isenberg D.A., 2006).

Поєднання симвастатину з фолієвою кислотою більш істотно, ніж монотерапія цими препаратами, знижувала рівні клітинних молекул адгезії (sVCAM-1 та L-селектину) у сироватці крові та поліпшувала функціональну здатність ендотелію, однак менш виражено впливала на ліпідний спектр крові, вміст ГЦ, активність запального процесу та морфофункціональний стан серця.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що у хворих на СЧВ традиційна терапія із застосуванням ГК, НПЗП та базисних засобів зумовлює помірний вплив на ліпідний спектр, рівень ГЦ, клітинних молекул адгезії, ендотеліальну дисфункцію та морфофункціональний стан серця. Включення до комплексу лікування фолієвої кислоти в дозі 5 мг/добу упродовж 6 міс лікування сприяє істотному зниженню вмісту ГЦ, клітинних молекул адгезії, прозапальних цитокінів в крові, поліпшує функцію ендотелію та зменшує масу міокарда, однак не впливає на показники ліпідного спектра крові. Застосування симвастатину в дозі 20 мг/добу упродовж 6 міс не впливає на рівень ГЦ, однак зменшує прояви дисліпопротеїнемії, вираженість запального процесу, пригнічує експресію клітинних молекул адгезії, сповільнює прогресування атеросклеротичного ураження судин та поліпшує морфофункціональний стан серця. Комбінування симвастатину (20 мг/добу) та фолієвої кислоти (5 мг/добу) у хворих на СЧВ більш виражено, ніж монотерапія цими препаратами зменшує експресію клітинних молекул адгезії та поліпшує функціональну здатність ендотелію, що дозволяє одночасно знизити вміст гомоцистеїну в крові та зменшити прояви дисліпідемії. Тому, хворим на СЧВ із супутньою гіпергомоцистеїнемією та дисліпідемією, у яких застосовують традиційну патогенетичну терапію з метою корекції цих метаболічних порушень, до лікування слід включати симвастатин (20 мг/добу) та фолієву кислоту (5 мг/добу).

ВИСНОВКИ

Патогенетична терапія хворих на СЧВ із застосуванням ГК, хлорохіну, азатіоприну, НПЗП суттєво знижувала інтенсивність запальної реакції (SLEDAI, ШОЕ, СРП, вміст прозапальних цитокінів) і менш виражено впливала на динаміку ліпідного спектра, вміст ГЦ, клітинних молекул адгезії, функціональну здатність ендотелію та морфофункціональний стан міокарда.

Включення до лікування хворих на СЧВ фолієвої кислоти в добовій дозі 5 мг/добу упродовж 6 міс забезпечує зниження рівня ГЦ в плазмі крові на 30%, sVCAM-1 — на 24,5%, ІЛ-1 — на 26,4%, ІЛ-6 — на 27,3%, ТНФ- α — на 28,7%, що супроводжується

поліпшенням функції ендотелію та зменшенням маси міокарда. Не зареєстровано впливу фолієвої кислоти на ліпідний спектр крові та вираженість атеросклеротичного ураження загальної сонної артерії.

Призначення симвастатину в дозі 20 мг/добу у хворих на СЧВ упродовж 6 міс лікування не лише знижувало рівні ЗХС на 20%, ХС ЛПНЩ — на 29%, ТГ — на 18% та підвищувало вміст ХС ЛПВЩ на 29%, але й суттєво зменшувало вираженість запального процесу, знижувало рівень клітинних молекул адгезії, поліпшувало функцію ендотелію та морфофункціональний стан серця.

Комбінування фолієвої кислоти (5 мг/добу) та симвастатину (20 мг/добу) порівняно з монотерапією цими препаратами більш істотно знижувало вміст клітинних молекул адгезії та збільшувало ЕЗВДПА, нормалізувало ліпідний спектр крові, знижувало рівень ГЦ та поліпшувало морфофункціональний стан серця у хворих на СЧВ.

ЛІТЕРАТУРА

Ребров А.П., Толстов С.Н. (2007) Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и изменения морфофункциональных параметров сердца с хронической сердечной недостаточностью и возможности коррекции выявленных нарушений симвастатином. Кардиология, 5: 14–18.

Amano M., Fukata Y., Kaibuchi K. (2000) Regulation and function of Rho-associated kinase. Exp Cell. Res., 261: 44–51.

Amarenco P., Labreuche J., Lavallee P., Touboul P.J. (2004) Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke., 35(12): 2902–2909.

Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. (2004) Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med., 350: 1495–1504.

Costa J., Borges M., David C., Vaz Carneiro A. (2006) Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ, 332: 1115–1124.

de Bree A., van Mierlo L.A., Draijer R. (2007) Folic acid improves vascular reactivity in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr., 86(3): 610–617.

do Prado R., D'Almeida V.M., Guerra-Shinohara E. et al. (2006) Increased concentration of plasma homocysteine in children with systemic lupus erythematosus. Clin. Exp. Rheumatol., 24(5): 594–598.

Escarcega R.O., Garcia-Carrasco M., Fuentes-Alexandro S. et al. (2006) Insulin resistance, chronic inflammatory state and the link with systemic lupus erythematosus-related coronary disease. Autoimmun Rev., 6(1): 48–53.

Ferrara D., Liu X., Espinola R.G. et al. (2006) Inhibition of the thrombogenic and inflammatory properties of antiphospholipid antibody by fluvastatin in an *in vivo* model. Arthritis Rheum., 48: 3272–3279.

Ferreira G.A., Navarro T.P., Telles R.W. et al. (2007) Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. Rheumatology., 46(10): 1560–1565.

Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. (2003) Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ., 326: 1423.

Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. (2003) Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ, 326(7404): 1423.

Li N., Chen Y.F., Zou A.P. (2002) Implications of hyperhomocysteinemia in glomerular sclerosis in hypertension. Hypertension., 39(2): 443–448.

Mangoni A.A., Sherwood R.A., Asonganyi B. et al. (2005) Folic acid: a marker of endothelial function in type 2 diabetes? Vasc Health Risk Manag., 1(1): 79–83.

Mann J.F., Sheridan P., McQueen M.J. et al.; HOPE-2 investigators (2007) Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic kidney disease results of the renal Hope-2 study. 1: Nephrol. Dial Transplant., Nov. 14.

Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J.P. et al. for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group (2005) High-Dose Atorvastatin vs Usual Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The Ideal Study A Randomized Controlled Trial JAMA, 294: 2437–2445.

Refai T.M., Al-Salem I.H., Nkansa-Dwamena D. et al. (2002) Hyperhomocysteinemia and risk of thrombosis in systemic lupus erythematosus patients. Clin. Rheumatol., 21(6): 457–461.

Schanberg L.E., Sandborg C. (2004) Dyslipoproteinemia and premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: Curr Rheumatol. Rep., 6(6): 425–433.

Seriolo B., Fasciolo D., Sulli A. et al. (2001) Homocysteine and antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationships with thrombotic events. Clin. Exp. Rheumatol., 19(5): 561–564.

Strey A., Janning A., Barth H. et al. (2002) Endothelial Rho signaling is required for monocyte transendothelial migration., FEBS Lett., 517: 261–266.

Urowitz M.B., Gladman D.D., Ibanez D. et al. (2006) Modification of hypertension and hypercholesterolaemia in patients with systemic lupus erythematosus: a quality improvement study. Ann. Rheum. Dis., 65(1): 115–117.

Villa P., Suriano R., Costantini B. et al. (2007) Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk in postmenopausal women: the role of folate supplementation. Clin. Chem. Lab. Med., 45(2): 130–135.

Wald D.S., Law M., Morris J.K. (2002) Homocysteine and cardiovascular disease evidence on causality from a meta analysis. Br. Med. J., 325: 1202–1208.

ВЛИЯНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С СИМВАСТАТИНОМ И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТОЙ НА ТЯЖЕСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА, СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ И ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

В.Н. Коваленко, С.В. Шевчук

Резюме. Результаты исследований свидетельствуют, что включение в комплексную терапию фолієвої кислоти в дозе 5 мг/сут на протяженні 6 мес способствует существенному снижению содержания гомоцистеина, клеточных молекул адгезии, провоспалительных цитокинов в крови, улучшает функцию эндотелия и уменьшает массу миокарда, однако не влияет на показатели липидного спектра крови. Применение симвастатина в дозе 20 мг/сут на протяженні 6 мес не влияет на уровень гомоцистеина, однако уменьшает проявления дислипидопроteinемии, выраженность воспалительного процесса, угнетает экспрессию клеточных молекул адгезии, замедляет прогрессирование атеросклероза.

ротического поражения сосудов и улучшает морфофункциональное состояние сердца. Комбинирование симвастатина (20 мг/сут) и фолиевой кислоты (5 мг/сут) у больных на системную красную волчанку более эффективно, чем монотерапия этими препаратами, уменьшает экспрессию клеточных молекул адгезии и улучшает функциональную способность эндотелия, которая позволяет одновременно снизить содержание гомоцистеина в крови и уменьшить проявления дислипидемии.

Ключевые слова: системная красная волчанка, лечение, симвастатин, фолиевая кислота.

USE OF SIMVASTATIN AND FOLIC ACID IN COMPLEX THERAPY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

V.M. Kovalenko, S.V. Shevchuk

Summary. Inclusion in treatment complex of folic acid 5 mg/day during 6 month period results in

substantial homocysteine level reduces, cellular adhesion molecule, proinflammatory cytokine in blood, improves endothelial function and decreases myocardial mass but it does not influence upon lipid blood spectrum indices. Use of Simvastatin 20 mg/day during 6 month period does not exert influence upon homocysteine level though reduces dyslipoproteinemia inflammatory process activity depresses adhesion molecule expression, delays progressing of atherosclerotic vascular damage and improves morphofunctional cardiac status. Combination of Simvastatin 20 mg/day and folic acid 5 mg/day in SLE patients largely than monotherapy with these remedies reduced adhesion molecule expression and improves functional endothelial ability making possible simultaneously to decrease homocysteine content in blood and to reduce dyslipidemia manifestations.

Key words: systemic lupus erythematosus, treatment, simvastatin, folic acid .

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Узелки Гебердена и что Геберден не увидит: основная роль связок в патогенезе раннего узелкового остеоартроза

McGonagle, A.L. Tan, A.J. Grainger, M. Benjamin (2008) Heberden's nodes and what Heberden could not see: the pivotal role of ligaments in the pathogenesis of early nodal osteoarthritis and beyond. *Rheumatology*, 47(9): 1278–1285

Несмотря на относительно высокую распространенность, полиартикулярную природу, ограниченные возможности лечения и наличие генетической предрасположенности, количество исследований генерализованного остеоартроза (ГОА) значительно меньше, чем изолированного ОА коленных суставов. Патогенез ГОА принято рассматривать как заболевание суставного хряща или суставной поверхности, данная публикация предлагает рассмотреть доводы, почему ГОА является фактически заболеванием связок, и в меньшей степени — дисфункции сухожилий или суставной капсулы. Сравнительно быстрое возникновение ГОА, преимущественно в предменопаузальный период, и его распознавание только по клинике, приводит к тому, что данный вид ОА является потенциальной моделью для изучения патогенетических исследований ОА.

Недавние результаты МРТ и микроанатомических исследований, а также модели на животных, в дополнении к уже существующим клиническим и рентгенологическим данным, поддержали центральную роль связок в развитии заболевания. Ранние аномалии структуры при ГОА выявляют именно на связках, которые обуславливают также разрушение сустава, включая образование узелка Гебердена, и формирование эрозивного процесса. Воспалительный процесс в суставе, а именно возникновение перитрита, также возникает у пациентов с ГОА, причем результа-

ты гистологических исследований показали, что эпицентром воспаления в этом случае являются связки и капсула. Также факт влияния связок, которые могут играть основную роль при ОА, в целом можно рассмотреть на таком примере: уменьшение высоты суставной щели при ОА коленного сустава, обусловленного протрузией мениска, может быть связано с нарушением структуры медиальной коллатеральной связки, к которой мениск присоединяется.

Перекрестные сигналы: роль интерлейкина-15 и -18 в развитии аутоиммунного воспаления

Carrol H.P., Paunovic V., Gadina M. (2008)

Crossed signals: the role of interleukin-15 and -18 in autoimmunity. Rheumatology, 47(9): 1269–1277.

В комплексные процессы, приводящие к развитию аутоиммунного воспаления, вовлечены несколько цитокинов. Давно известна роль в этом процессе интерлейкинов (ИЛ) семейства -12 и -17. В данном обзоре авторы сконцентрировали свое внимание на ИЛ-15 и -18. Обе указанные молекулы имеют провоспалительные свойства, оказывая влияние на множество типов клеток-мишеней. С учетом такого широкого спектра активности они имеют огромное влияние как на развитие аутоиммунного воспаления, так и на патогенез воспаления в целом. Биологическую активность данных молекул регулируют каскадом сигналов, связанных с их клетками-мишенями.

В указанном обзоре авторы описывают пути влияния данных цитокинов и анализируют, какое это может иметь значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Кроме того, в данной статье приведены исследуемые терапевтические пути, направленные на угнетение провоспалительной активности этих двух молекул.