

Войнова Ю.В., Козлова Л.К., Попова Е.В., Кайсаров Г.А.

## Ведущие факторы риска развития атеросклероза у больных системной красной волчанкой

ГБОУ ВПО ОрГМА Минздравсоцразвития России, г. Оренбург

Voynova Y.V., Kozlova L.K., Popova E.V., Kaysarov G.A.

### Leading risk factors for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus

#### Резюме

В работе изучено влияние основных факторов риска развития атеросклероза. В процессе исследования получено преобладающее влияние традиционных факторов риска в развитии атеросклероза у больных СКВ: возраста, индекса массы тела и дислипидемии. Среди специфических для СКВ факторов риска атеросклероза наибольшее значение имеют длительность болезни и длительность приёма глюкокортикостероидных препаратов. Гипергомоцистеинемия у больных СКВ не оказывает существенного влияния на развитие атеросклероза.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, факторы риска, атеросклероз, гомоцистеин.

#### Summary

The study monitored influence of major risk factors for atherosclerosis patients with systemic lupus erythematosus. The study pointed out overwhelming influence of traditional risk factors in the development of atherosclerosis for patients with systemic lupus erythematosus: age, body mass index and dyslipidemia. Among the disease-specific atherosclerosis risk factors the most important are disease duration and the duration of taking glucocorticosteroid drugs. Hyperhomocysteinemia of systemic lupus erythematosus patients has no significant influence on the development of atherosclerosis.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, risk factors, atherosclerosis, homocysteine.

#### Введение

Одной из причин повышения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и катастроф при системной красной волчанке (СКВ) являются иммуновоспалительные механизмы, лежащие в основе патогенеза ревматических заболеваний и атеросклероза [1]. При СКВ чаще отмечается формирование атеросклеротических бляшек и увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, чем в популяции [3, 9, 16]. Выявлена также выраженная взаимосвязь между утолщением КИМ сонных артерий и атеросклерозом аорты. Увеличение толщины КИМ является маркером диффузного поражения сосудов и часто коррелирует с атеросклерозом сонных, коронарных и периферических артерий [11].

Существенным фактором риска развития атеросклеротического поражения сосудов является гипергомоцистеинемия [2, 6, 7], которая встречается у пациентов с СКВ чаще, чем в популяции и ассоциируется у них с сердечно-сосудистыми заболеваниями [10, 13, 16].

Традиционные факторы риска развития атеросклероза (некоторые компоненты метаболического синдрома: индекс массы тела, липидный профиль, С-реактивный белок в сыворотке крови и др.) у больных СКВ ассоци-

рованы с основным заболеванием и приобретают большую значимость, чем в популяции. Кроме того, к специфическим кардиоваскулярным факторам риска у больных СКВ относятся длительность и активность иммуновоспалительного процесса, индекс повреждения, длительность приёма и кумулятивная доза глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) [4].

Степень влияния различных факторов на развитие атеросклероза у данной категории больных требует дальнейшей уточнения. В связи с этим мы изучили частоту встречаемости и степень выраженности различных факторов риска атеросклероза у больных СКВ с разной длительностью и тяжестью процесса.

#### Материал и методы

В исследование включено 47 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, установленным согласно критериям Американской ревматологической ассоциации (ACR, 1982), находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГБУЗ "Оренбургская областная клиническая больница", из них 44 женщины (93%) и трое мужчин (7%). Возраст больных колебался от 18 до 64 лет (Me 40 лет (32; 56)), длительность заболевания - от

Таблица 1. Частота встречаемости традиционных факторов риска развития атеросклероза у больных системной красной волчанкой (кол-во больных, %)

Показатель	Группа больных		Достоверность различий, р
	1 группа: без атеросклероза (n=23)	2 группа: с атеросклерозом (n=24)	
Возраст (женщины - старше 55 лет, мужчины - старше 45 лет)	2 (8,7%)	20 (83,3%)	0,00002
Отягощенная наследственность	13 (56,6%)	15 (62,5%)	0,77
Курение	5 (21,7%)	2 (8,3%)	0,24
Сахарный диабет	0 (0%)	2 (8,3%)	0,49
Артериальная гипертензия	2 (8,7%)	16 (69,6%)	0,00006
ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup>	6 (20,1%)	17 (70,8%)	0,003
ОХС > 5,0 ммоль/л	14 (60,9%)	17 (70,8%)	0,54
ТАГ 1,77 ммоль/л	13 (56,5%)	13 (54,2%)	1
ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л	3 (13%)	4 (16,7%)	1
ХС ЛПНП 3,0 ммоль/л	10 (43,5%)	16 (69,6%)	0,14
ИА 4, усл. ед.	1 (4,3%)	5 (20,8%)	0,18
Гипергомоцистемия (более 15 мкг/дл)	8 (34,8%)	10 (41,7%)	0,76

6 месяцев до 33 лет (Ме 7 лет (3; 15)). У 27 больных отмечалось первично-хроническое течение болезни, у 19 – подострое и у одного - острое. Активность заболевания оценивалась по шкале SLEDAI-K2 (Ме 22 (18; 27)), индекс активности – по шкале SLICC-ACR (Ме 1 (0; 2)).

Кроме обычного клинического и лабораторного обследования всем больным в сыворотке крови дополнительно определялся липидный профиль (общий холестерин (ХС), липопротеины высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ХС ЛПНП), триацилглицериды (ТАГ), индекс атерогенности (ИА)), общий гомоцистин и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ). Последние два показателя определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов фирм Axis-Shield (Норвегия) и Biosource Europe S.A. (Бельгия).

Инструментальные методы исследования включали: дуплексное сканирование сонных артерий (на аппарате фирмы General Electric LOGIQ 5pro), эхокардиографию (ЭхоКГ) с Допплером (на аппаратах фирмы General Electric) и ЭКГ покоя (на аппарате фирмы Schiller Cardiovit). Признаки атеросклероза оценивались по данным УЗИ сонных артерий и утолщению стенки аорты по результатам ЭхоКГ.

Дуплексное сканирование сонных артерий проводилось с обеих сторон, в ходе которого определяли: диаметры общих сонных артерий (ОСА), наружных сонных артерий (НСА), внутренних сонных артерий (ВСА), систолическая и диастолическая скорости кровотока, толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, а также учитывали наличие бляшек, их расположение и степень стенозирования. Увеличение толщины КИМ  $\geq 0,9$  мм, а также наличие атеросклеротической бляшки (локальное утолщение стенки артерии  $\geq 1,5$  мм или утолщение, превышающее на 50% и более толщину примыкающего неизмененного КИМ) рассматривалось как атеросклеротическое поражение сосуда. Атеросклероз аорты учитывался по уплотнению и утолщению стенки аорты по результатам эхокардиографии.

Изучались следующие традиционные факторы риска развития атеросклероза: возраст (мужчины старше 45 лет и женщины старше 55 лет), ранняя наследственность, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия (ХС  $\geq 5,0$  ммоль/л, ТАГ  $\geq 1,77$  ммоль/л, ХС ЛПВП < 1,2 ммоль/л, ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ИА  $\geq 4$  единиц), индекс массы тела (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>), гипергомоцистемия (повышение общего гомоцистеина сыворотки крови более 15 мкг/дл), повышение С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, были изучены специфические для СКВ факторы риска атеросклеротического процесса: серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), длительность и активность СКВ, индекс повреждения, длительность приёма ГКС, которые получали все пациенты.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ "IBM SPSS Statistics, version 20.0". В связи с тем, что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, при сравнении групп использовали U-критерий Манна-Уитни, полученные результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-й – 75-й процентиль). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. При анализе качественных признаков применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Для изучения влияния различных факторов риска на развитие атеросклероза больные с СКВ были разделены на 2 группы. I группу составили пациенты без признаков атеросклероза (23 человека), а II – с наличием атеросклероза (24 человека). Все больные II группы имели признаки атеросклероза аорты по данным ЭхоКГ, 13 из них (54,2%) - признаки атеросклероза по данным дуплексного сканирования сонных артерий.

Как видно из таблиц 1 и 2, при сравнении частоты встречаемости различных факторов риска атеросклероза у больных обеих групп достоверные различия выявлены по 3 традиционным факторам риска: во II группе досто-

**Таблица 2. Частота встречаемости специфических для системной красной волчанки факторов риска развития атеросклероза (кол-во больных, %)**

Показатель	Группа больных		Достоверность различий, p
	1 группа: без атеросклероза (n=23)	2 группа: с атеросклерозом (n=24)	
Длительность заб-ия: до 10 лет	17 (73,9%)	12 (50%)	0,23
более 10 лет	6 (26,1%)	12 (50%)	0,13
Длительность приема ГКС: до 10 лет	17 (73,9%)	11 (45,8%)	0,075
более 10 лет	6 (6%)	13 (54,2%)	0,075
Активность по шкале SLEDAI-K2: 0-20 баллов	10 (43,5%)	10 (41,7%)	1
21-35 баллов	9 (39,1%)	13 (54,2%)	0,38
более 35 балла	4 (17,4%)	1 (4,2%)	0,18
Индекс повреждения SLICC: 0-3 балла	22 (95,7%)	23 (95,8%)	1
более 3 баллов	1 (4,3%)	1 (4,2%)	1
СОЭ 15 мм/ч	19 (82,6%)	19 (79,2%)	1
СРБ	10 (43,5%)	16 (69,6%)	0,086
Серопозитивность по РФ	2 (8,7%)	4 (16,7%)	0,49

**Таблица 3. Количественные характеристики некоторых факторов риска развития атеросклероза у больных системной красной волчанкой**

Показатель	Группа больных		Достоверность различий, p
	1 группа: без атеросклероза (n=23)	2 группа: с атеросклерозом (n=24)	
Возраст (г.)	32,0 (25;37)	54,5 (48; 59,7)	0,0001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,6 (20,8; 25,2)	26,4 (24,4; 28,7)	0,006
АД систол., мм рт.ст.	120 (110; 130)	140 (130; 150)	0,0002
АД диастол., мм рт.ст.	80 (80; 80)	85 (80; 90)	0,016
ОХС, ммоль/л	5,2 (4,4; 6,8)	6,1 (4,8; 6,9)	0,136
ТАГ, ммоль/л	1,8 (1,3; 2,3)	1,9 (1,3; 2,5)	0,907
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6 (1,4; 1,8)	1,4 (1,3; 1,7)	0,077
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 (2,4; 3,9)	3,5 (2,9; 4,5)	0,022
ИА, усл. ед.	2,3 (1,9; 3,1)	3,4 (2,6; 4,3)	0,004
Гипергомоцистеинемия (более 15 мкг/дл),	9,9 (9,2; 20,8)	10,2 (9,8; 25,9)	0,360
Длительность заб-ия	6,0 (4; 11)	10,5 (5; 24,3)	0,034
Длительность приема ГКС	6,0 (3; 11)	11,5 (5; 18,3)	0,039
Активность по шкале SLEDAI-K2	22 (17; 27)	22,5 (18; 27)	0,430
Индекс повреждения SLICC	1,0 (0; 2)	1,0 (1; 2)	0,398
СОЭ, мм/ч	25 (19; 36)	22,5 (16; 33)	0,502
ФНО-α, нг/мл	8,2 (3,2; 9,3)	9,7 (3,7; 11,2)	0,221

верно чаще встречались пациенты более старшего возраста (мужчины - старше 45 лет, женщины - старше 55 лет) ( $p < 0,001$ ), у них чаще была выявлена артериальная гипертензия ( $p < 0,001$ ) и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Анализ частоты встречаемости специфических для СКВ факторов риска не выявил достоверных различий между исследуемыми группами.

Сравнение количественных значений некоторых факторов риска развития атеросклероза (таблица 3) показало также более старший возраст больных II группы ( $p < 0,001$ ), больший ИМТ у них ( $p < 0,001$ ), а также повышение уровня ХС ЛПНП ( $p < 0,05$ ) и ИА ( $p < 0,05$ ). Кроме того, у пациентов II группы были значимо выше уровни как систолического ( $p < 0,001$ ), так и диастолического ( $p < 0,05$ ) артериального давления. В этой же группе достоверно выше оказались длительность заболевания ( $p < 0,05$ ) и длительность приема ГКС ( $p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа не было обнаружено корреляционных связей между уровнем гомотеина и изучаемыми факторами риска. Была выявлена связь между диаметром сонных артерий и возрастом ( $r=0,349$ ,  $p < 0,05$ ), ХС ЛПВП ( $r=-0,476$ ,  $p < 0,001$ ), ИА ( $r=0,393$ ,  $p < 0,05$ ), уровнем гомотеина ( $r=0,356$ ,  $p < 0,05$ ), уровнями систолического ( $r=0,485$ ,  $p < 0,001$ ) и диастолического ( $r=0,391$ ,  $p < 0,05$ ) артериального давления. Скоростные показатели в сонных артериях отрицательно коррелировали с возрастом ( $r=-0,354$ ,  $p < 0,05$ ) и положительно с уровнями систолического ( $r=0,657$ ,  $p < 0,01$ ) и диастолического ( $r=0,546$ ,  $p < 0,01$ ) артериального давления. Была выявлена сильная корреляционная связь между толщиной КИМ сонных артерий и возрастом ( $r=0,703$ ,  $p < 0,01$ ), ИМТ ( $r=0,523$ ,  $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП ( $r=0,382$ ,  $p < 0,05$ ), ИА ( $r=0,405$ ,  $p < 0,01$ ), систолическим ( $r=0,744$ ,  $p <$

0,01) и диастолическим ( $r=0,521$ ,  $p < 0,01$ ) артериальным давлением.

Что касается гипергомоцистенемии, в обеих группах было отмечено повышение среднего уровня общего гомоцистеина в сыворотке крови (в I группе – 17,1 мкг/дл, во II – 19,6 мкг/дл). Однако, мы не нашли подтверждения важности гипергомоцистенемии как маркера атеросклероза у больных СКВ. К тому же, не было выявлено значимых корреляционных связей между уровнем гомоцистеина и липидным спектром сыворотки крови. Возможно, повышение уровня гомоцистеина было более связано с наличием тромбозов у больных СКВ (в рамках антифосфолипидного синдрома (АФС)). Так, тромбозы имели 18 больных из 47 (38,3%), из них 15 (83,3%) - в анамнезе и 3 (16,7%) - в настоящее время. Причем у 70% пациентов с тромбозами было значимое повышение уровня гомоцистеина (Ме 32 мкг/дл (17; 42)). Кроме того, гомоцистенн был повышен у всех 7 (14,9%) курящих пациентов (Ме 18 мкг/дл (13; 27)), что подтверждает исследования O' Callaghan (2002). Мы не выявили зависимости между уровнем гомоцистеина и полом, что подтверждает полученные ранее данные Широковой И.Е. [5]. Скорее всего, это связано с малым количеством мужчин в выборке (3 человека). По данным литературы, отмечается тенденция повышения уровня гомоцистеина с возрастом [14]. Мы же не получили подтверждения этому. Так, в нашем исследовании 49% пациентов были старше 45 лет, медиана уровня гомоцистен-

на у них составила 20,2 мкг/дл (14; 25), и 51% - моложе 45 лет, медиана уровня которых была 16,8 мкг/дл (12; 20). Эти различия статистически не достоверны ( $p=0,2$ ).

## Выводы

Таким образом, нами получено преобладающее влияние традиционных факторов риска в развитии атеросклероза у больных СКВ: возраста, повышения индекса массы тела и дислипидемии. Среди специфических для СКВ факторов риска атеросклероза наибольшее значение имеют длительность болезни и длительность приёма ГКС. Гипергомоцистенемия у больных СКВ не оказывает существенного влияние на развитие атеросклероза и, скорее всего, больше связано с наличием АФС. ■

*Войнова Ю.В. - очный аспирант кафедры факультетской терапии и эндокринологии ОрГМА; Козлова Л.К. - д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и эндокринологии ОрГМА; Попова Е.В. - к.м.н., старший научный сотрудник проблемной лаборатории ОрГМА; Кайсаров Г.А. - д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и эндокринологии ОрГМА. Автор, ответственный за переписку - Войнова Юлия Владимировна, 460001, Оренбургская область, г. Оренбург, ул. Чкалова, дом 53, кв. 100, тел. 89198645015, e-mail: voynova-julia@rambler.ru*

## Литература:

1. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. Терапевтический архив 2002; 5: 80-85.
2. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. Научно-практическая ревматология 2004; 4: 4-9.
3. Попкова Т.В., Алекберова З.С., Александрова Е.Н. и соавт. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология 2004; 4: 10-13.
4. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. Consilium Medicum 2010; 2: 112-118.
5. Широкова И.Е., Решетняк Т.М. Гипергомоцистенемия - дополнительный фактор риска тромбозов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. Научно-практическая ревматология 2003; 4: 39-42.
6. Cattaneo M. Homocysteine and Cardiovascular Diseases. Circulation 1999; 100:e15: 150-155.
7. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. Blood 1997; 90: 1-11.
8. Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. Rheumatology 2008; 47: 3-7.
9. Manzi S, Selzer F., Sutton-Tyrrel K. et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1999; 42: 51-60.
10. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D. et al. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1992; 93: 513-519.
11. Rohani M., Jogestrand T., Ekberg M. et al. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease. Atherosclerosis 2005; 179: 311-316.
12. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003; 349: 2399-2406.
13. Saez G, Thornalley PJ, Hill HA et al. The production of free radicals during the autoxidation of cysteine and their effect on isolated rat hepatocytes. Biochim Biophys Acta. 1982; 719(1): 24-31.
14. Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W. et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 1993; 270: 2693-2698.
15. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation 2005; 112: 3337-3347.
16. Svenungsson E., Jensen-Urstad K., Heimburger M. et al. Risk Factors for Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. Circulation 2001; 104: 1887-1893.