

ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ РЕАКЦИЯ СОСУДОВ
И ВЕГЕТАТИВНЫЙ ГОМЕОСТАЗ У ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЁННЫХ ТЕРРИТОРИЯХ

*Е. И. Степанова, В. Я. Березовский, И. Е. Колпаков,
В. Г. Кондрашова, О. М. Литвинец (Киев)*

С целью изучения механизмов развития патологических изменений у детей, проживающих на радиоактивно загрязнённых территориях и подвергающихся хроническому воздействию радионуклидов вследствие их поступления в организм по пищевым цепочкам, изучен вегетативный гомеостаз и проведено термографическое исследование эндотелийзависимой реакции сосудов с применением окклюзионной пробы. Выявлены признаки дисрегуляции вегетативной нервной системы, дисфункции секреторной активности эндотелия и повышенной секреции вазодилататорных веществ эндотелиального происхождения.

Ключевые слова: дети, радиоактивно загрязнённые территории, вегетативный гомеостаз, эндотелийзависимая реакция сосудов.

ENDOTHELIUM DEPENDENT VASCULAR REACTIVITY AND AUTONOMIC
HOMEOSTASIS IN CHILDREN LIVING IN CONTAMINATED AREAS

E. Stepanova¹, V. J. Berezovsky², J. E. Kolpakov¹, V. Kondrashova¹, M. Litvinets² (Kiev)

¹National research centre for radiation medicine NAMS of Ukraine,

²Institute of physiology the name of O. O. Bogomolets NAN of Ukraine

In order to study the mechanisms of development of pathological changes in children living in contaminated areas and chronically exposed to radionuclides as a result of exposure through the food chain, studied the vegetative homeostasis and thermographic study endothelium-dependent vascular reactions with occlusive tests. Showed signs of dysregulation of the autonomic nervous system dysfunction, the secretory activity of the endothelium and increased secretion of substances endothelial origin.

Key words: children, radioactively contaminated areas, vegetative homeostasis, the endothelium-dependent vascular response.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616-008.3/5..543.635.4..616.13.-004.6

Надійшла 19.11.2012

С. В. ШЕВЧУК, Ю. С. СЕГЕДА, І. П. КУВІКОВА

**ДИСЛІПІДЕМІЯ У ХВОРИХ З АНТИФОСФОЛІПІДНИМ
СИНДРОМОМ ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК З ДИСФУНКЦІЄЮ ЕНДОТЕЛІУ
Й АТЕРОСКЛЕРОТИЧНИМИ ЗМІНАМИ В КАРОТИДНИХ АРТЕРІЯХ**

Відділ терапії та клінічної ревматології (зав. – проф. С. В. Шевчук) Науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова <shev_sv@ukrpost.ua>

У статті наведено дані про дисліпідемію та її зв'язок з дисфункцією ендотелію й суб-клінічними проявами атеросклеротичного ураження судин у хворих з антифосфоліпідним синдромом (АФС). Під час дослідження виявлено певні особливості ліпідного профілю залежно від варіанта АФС. Найчастішими порушеннями обміну ліпідів серед хворих з вторинним АФС (ВАФС) була гіпертригліцеридемія (55,8 %) та збільшення (41,9 %) рівня холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), у хворих з

первинним АФС (ПАФС) – зниження (35,3 %) вмісту ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Проведений кореляційний аналіз дозволяє припустити, що предикторами раннього розвитку атеросклеротичних ускладнень у хворих з ВАФС є підвищення рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ, тригліцеридів та зниження вмісту ХС ЛПВЩ, тоді як у хворих з ПАФС прогностичне значення може мати лише гіпертригліцеридемія.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, товщина комплексу інтима–медіа, атеросклеротична бляшка.

Вступ. Ураження серцево-судинної системи (ССС) є основною причиною летальності хворих з антифосфоліпідним синдромом (АФС). За даними ряду авторів [8, 10], 40 % цих хворих помирають від серцево-судинних ускладнень (інфаркт міокарда, інсульт, тромбоемболія легеневої артерії – ТЕЛА) в середньому на 5 років раніше, ніж в загальній популяції. Нині розглядається досить велика кількість можливих причин і механізмів раннього розвитку атеросклеротичного процесу і пов'язаних з ним тромботичних ускладнень у хворих з АФС [15]. Не останнє місце в цьому посідають порушення ліпідного обміну, які досить часто зустрічаються при АФС. За даними різних авторів, дисліпідемію виявлено у 22,8–50 % хворих з АФС [4, 11]. Згідно з іншими дослідженнями [2, 3], частота дисліпідемії у контексті з іншими традиційними факторами ризику у хворих з АФС, переважно первинним, не відрізняється від загальної популяції.

Іншою, крім дисліпопротеїдемії, складовою атерогенезу є порушення функції ендотелію, яке, на думку ряду авторів, є початковою та найбільш ранньою стадією розвитку атеросклерозу [18]. При цьому досліджень, присвячених виявленню взаємозв'язків між ліпідним спектром крові та показниками функції ендотелію у хворих з різними варіантами АФС, не проводилось. Практично не вивчена частота порушень ліпідного обміну в осіб з різними варіантами АФС.

Мета дослідження – вивчити особливості ліпідного спектра у хворих з АФС та оцінити їх зв'язок з показниками ендотеліальної дисфункції й маркерами атеросклеротичних змін в каротидних артеріях.

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилось 138 хворих, яких розподілено на три групи: I – 34 (24,6 %) хворих з первинним АФС (ПАФС); II – 43 (31,2 %) з вторинним АФС (ВАФС); III – 61 (44,2 %) хворий на системний червоний вовчак (СЧВ) без АФС. Групи хворих були порівнянні за віком та тривалістю захворювання. Контрольну (IV) групу становили 37 осіб.

Діагноз АФС встановлювали на основі Міжнародних класифікаційних критеріїв 2006 р. [17]. СЧВ верифікували на основі критеріїв ACR (1997) [12]. Обстеження включало визначення інтегрального індексу активності СЧВ – SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), індексу ушкодження (IU), тривалості захворювання [5, 21].

Лабораторна оцінка антитіл до фосфоліпідів (АФЛ) включала визначення антитіл до кардіоліпіну (АКЛ) ізо типу імуноглобуліну (Ig) класу G та сумарних антитіл до β_2 -глікопротеїну 1 ($\Sigma\beta_2$ -ГП). Вміст антикардіоліпінових антитіл ізо типу IgG визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Trinity Biotech Captia» (США, Ірландія). Вміст антитіл до β_2 -глікопротеїну 1 IgG, IgA та IgM визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «ORGenTec GmbH» (Німеччина).

Показники загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали за стандартно прийнятою методикою. Значення ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ}).$$

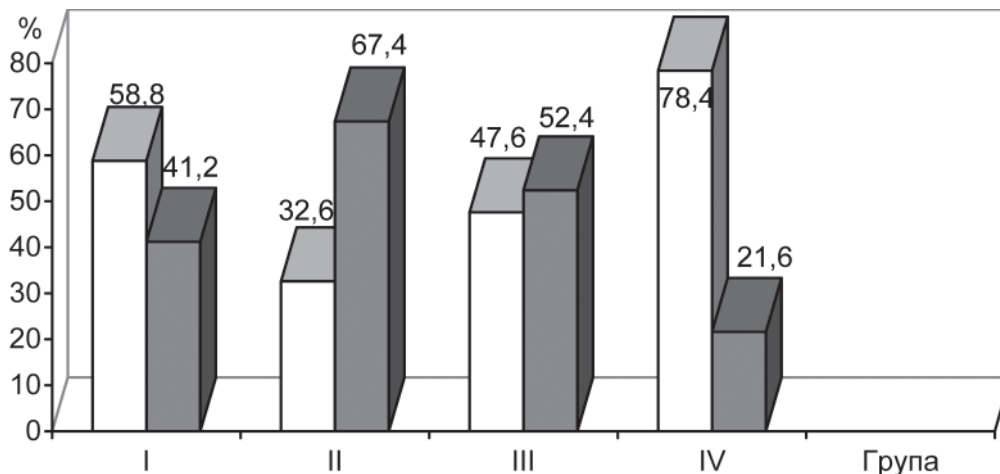
Для вивчення функції ендотелію використовували ехолокацію високого розрешення і доплерографію плечової артерії, яку виконували за методом D. Celermajer та співавт. [7]. Ендотелійзалежну вазодилатацію плечової артерії

(ЕЗВД ПА) оцінювали за зміною її діаметра, який вимірювали до та після тимчасової оклюзії судини манжетою тонометра (реактивна гіперемія). Локація плечової артерії асоціювалась з візуалізацією її внутрішнього діаметра та здійснювалась в середній третині плеча. Запис ехограм у В-режимі ехолокації та спектра потоків крові в режимі імпульсного доплерівського сканування виконували на ультразвуковому сканері «Sonoline 6000 C» (Medisison, Південна Корея) на 30-, 60- та 90-й секунді після декомпресії манжети манометра. Критерієм адекватної ендотеліальної відповіді на ішемію вважали дилатацію плечової артерії більше 8 % вихідного діаметра судини через 30 с після декомпресії. Всі вимірювання ендотеліальної релаксації виконували з 8.00 по 10.00.

Товщину комплексу інтима-медіа (КІМ ЗСА) визначали під час сканування загальної сонної артерії (ЗСА) у В-режимі ехолокації на відстані 2 см від біфуркації в діастолічну фазу при максимальному збільшенні. У всіх хворих визначали площу атеросклеротичних бляшок (АБ), а також оцінювали ступінь атеросклеротичного ушкодження (АУ) судин [23]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за стандартними статистичними програмами «Microsoft Excel» для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність різниці за *t*-критерієм Стьюдента, проводили парний кореляційний аналіз. Результати наведені як $M \pm m$.

Результати та їх обговорення. Встановлено відмінності між групами хворих у частоті порушень ліпідного обміну (рисунок). Так, найвища частота дисліпідемії була в II групі (67,4 %). Серед хворих I і III груп з дисліпідемією спостерігалось менше осіб, ніж серед хворих II групи (відповідно на 26,2 та 15 %), однак їх було в 2–2,5 рази більше, ніж серед осіб IV (контрольної) групи.

Дані про високу частоту дисліпідемії підтверджуються і аналізом середніх величин (табл. 1). Так, найвищі середні значення ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ і найвищий показник ХС ЛПВЩ виявлено у хворих II групи, проміжні – у хворих III групи і найменші – у хворих I групи. Зокрема, середній рівень ЗХС у хворих II групи становив $(6,19 \pm 0,16)$ ммоль/л, III групи – $(5,91 \pm 0,14)$ ммоль/л, I групи – $(5,66 \pm 0,16)$ ммоль/л, в осіб контрольної групи – $(5,01 \pm 0,12)$ ммоль/л. Така відмінність пояснюється превалюванням серед хворих з АФС із субнормальним та високим рівнем ліпідів, відповідно в 2,4 та 5,1 рази більше, ніж в контролі.



Частота дисліпідемії в обстежених хворих:

□ – без дисліпідемії; ■ – з дисліпідемією

Аналіз ліпідного обміну залежно від типу АФС показав, що у хворих I групи частіше реєструється гіпоальфалестеринемія (35,3 %), а у хворих II групи – гіпертригліцеридемія (55,8 %) та збільшення рівня ХС ЛПНЩ (41,9 %).

Таблиця 1. Ранжування рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності та тригліцеридів у практично здорових та у хворих з антифосфоліпідним синдромом ($M \pm m$)

Показник	Група			
	I (n = 34)	II (n = 43)	III (n = 61)	IV (n = 37)
ЗХС				
ммоль/л	5,66 ± 0,16*	6,19 ± 0,16*#	5,91 ± 0,14*	5,01 ± 0,12
нормальний	14 (41,2 %)	12 (27,9 %)	16 (26,2 %)	26 (75,7 %)
субнормальний	13 (38,2 %)	14 (32,6 %)	24 (39,3 %)	6 (16,2 %)
високий	7 (20,6 %)	17 (39,5 %)#	21 (34,5 %)	3 (8,1 %)
ХС ЛПВЩ				
ммоль/л	1,04 ± 0,05*	1,06 ± 0,05*	1,05 ± 0,04*	1,58 ± 0,09
нормальний	14 (41,2 %)	14 (32,6 %)	21 (34,5 %)	29 (78,4 %)
субнормальний	8 (23,5 %)	15 (34,8 %)	24 (39,3 %)	3 (8,1 %)
низький	12 (35,3 %)	14 (32,6 %)	16 (26,2 %)	5 (13,5 %)
ХС ЛПНЩ				
ммоль/л	3,80 ± 0,14*	4,06 ± 0,14*	3,88 ± 0,12*	2,87 ± 0,13
нормальний	14 (41,2 %)	14 (32,6 %)	25 (41,0 %)	26 (70,3 %)
субнормальний	11 (32,4 %)	11 (25,6 %)	15 (24,6 %)	9 (24,3 %)
високий	9 (26,5 %)	18 (41,9 %)	21 (34,4 %)	3 (8,1 %)
ТГ				
ммоль/л	1,84 ± 0,17*	2,39 ± 0,11*#	2,23 ± 0,10*#	1,31 ± 0,11
нормальний	19 (55,9 %)	12 (27,9 %)	16 (26,2 %)	27 (73 %)
субнормальний	6 (17,6 %)	7 (16,3 %)	21 (34,4 %)	6 (16,2 %)
гіпертригліцеридемія	9 (26,5 %)	24 (55,8 %)	24 (39,4 %)#	4 (10,8 %)

* Достовірна різниця щодо здорових IV (контрольної) групи за середніми значеннями показника.

Достовірна різниця щодо хворих I групи.

Ми також оцінювали зв'язок дисліпідемії з порушенням структурно-функціонального стану судин при різних варіантах АФС. Встановлено, що у хворих II групи збільшення рівня ЗХС асоціювалось з формуванням несприятливих змін в судинах (табл. 2). Так, товщина КІМ ЗСА у хворих з високим (> 6,1 ммоль/л) рівнем ЗХС була достовірно вищою, а рівень ЕЗВД ПА – достовірно меншим, ніж у хворих з оптимальним рівнем ХС. Такі відмінності можна пояснити превалюванням серед хворих з високим рівнем ЗХС осіб з потовщенням КІМ ЗСА та зниженням ЕЗВД ПА. Гіперхолестеринемія негативно впливала і на вираженість атеросклеротичного ураження судин. Зокрема, частота виявлення АБ на ЗСА, їх площа та вираженість АУ за шкалою Wendelhag у хворих з рівнем ЗХС > 6,1 ммоль/л були вищими, ніж у хворих з рівнем ЗХС < 5,2 ммоль/л.

Разом з тим у хворих I групи не спостерігалось достовірної різниці як за середніми значеннями ЕЗВД ПА, КІМ ЗСА, так і за розподілом хворих при ранжуванні цих показників, а також вираженістю атеросклеротичного ураження ЗСА в групах з високим та оптимальним рівнем ЗХС. Однак слід відмітити на рівні тенденції, що в групі з оптимальним рівнем ЗХС зустрічалось менше осіб з потовщенням КІМ ЗСА, зниженням ЕЗВД ПА, наявністю АБ, ніж серед хворих з високим рівнем ЗХС (відповідно 28,13 та 14,5 %), в якій було більше осіб з аномальними значеннями цих показників.

Аналіз залежності структурно-функціонального стану судин від концентрації ХС ЛПНЩ підтвердив виявлені раніше закономірності. Так, в II групі рівень ЕЗВД ПА, товщина КІМ ЗСА в осіб з високим (більш 4,1 ммоль/л) значенням ХС ЛПНЩ були на 40 та 19 % вищими, ніж в групі хворих з оптимальним рівнем цього показника. В групі з високим значенням ХС ЛПНЩ порівняно з групою з нормальним його рівнем також істотно збільшувалась кількість осіб з потовщенням КІМ ЗСА та погіршенням ендотеліальної функції. Підвищення рівня ХС

ЛПНЩ у хворих II групи асоціювалось також із збільшенням вираженості атеросклеротичного ураження судин. Так, серед хворих з високим рівнем ХС ЛПНЩ кількість осіб з АБ була на 21,5 % вищою, а вираженість атеросклеротичного ураження ЗСА за шкалою Wendelhag в 2 рази більшою, ніж серед хворих з оптимальним рівнем ХС ЛПНЩ.

Таблиця 2. Структурно-функціональний стан судин хворих з антифосфоліпідним синдромом залежно від рівня загального холестерину ($M \pm m$)

Показник	Рівень загального холестерину, ммоль/л		
	оптимальний (< 5)	гранично підвищений (5–6,1)	високий (> 6,1)
<i>I група (n = 32)</i>			
	<i>n = 14</i>	<i>n = 11</i>	<i>n = 7</i>
ЕЗВД ПА, %	8,84 ± 0,71	7,60 ± 0,65	7,52 ± 0,54
Хворі з ЕЗВД ПА ≤ 8 %, абс. од. (%)	4 (28,6 %)	5 (45,5 %)	3 (42,8 %)
КІМ ЗСА, мм	0,75 ± 0,04	0,84 ± 0,04	0,78 ± 0,04
Хворі з КІМ ЗСА > 0,9 мм, абс. од. (%)	2 (14,3 %)	4 (36,4 %)	3 (42,8 %)
Хворі з АБ, абс. од. (%)	2 (14,3 %)	3 (27,3 %)	2 (28,6 %)
Площа АБ, мм ²	6,0 ± 0,2	7,05 ± 2,25	5,59 ± 1,07
Ступінь АУ ЗСА за шкалою Wendelhag, бал	0,14 ± 0,10	0,40 ± 0,22	0,30 ± 0,09
<i>II група (n = 43)</i>			
	<i>n = 12</i>	<i>n = 14</i>	<i>n = 17</i>
ЕЗВД ПА, %	7,93 ± 0,82	5,35 ± 0,72*	5,24 ± 0,76*
Хворі з ЕЗВД ПА ≤ 8 %, абс. од. (%)	3 (25 %)	9 (64,3 %)*	11 (64,7 %)*
КІМ ЗСА, мм	0,82 ± 0,06	0,97 ± 0,03*	0,97 ± 0,03*
Хворі з КІМ ЗСА > 0,9 мм, абс. од. (%)	4 (33,3 %)	9 (64,3 %)*	10 (58,8 %)
Хворі з АБ, абс. од. (%)	4 (33,3 %)	8 (57,1 %)	7 (41,2 %)
Площа АБ, мм ²	8,71 ± 1,32	8,49 ± 1,65	8,94 ± 1,32
Ступінь АУ ЗСА за шкалою Wendelhag, бал	0,50 ± 0,23	0,93 ± 0,27	0,87 ± 0,27

* Достовірна різниця з оптимальним рівнем ЗХС.

Не виявлено достовірної різниці як за абсолютними значеннями (ЕЗВД ПА, КІМ ЗСА, площею та вираженістю атеросклеротичного ураження ЗСА), так і за розподілом хворих з аномальним значенням цих показників в I групі, у яких був різний вихідний рівень ХС ЛПНЩ.

Таблиця 3. Структурно-функціональний стан судин хворих з антифосфоліпідним синдромом залежно від рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності

Показник	Рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л		
	оптимальний (< 3,6)	граничний високий (3,6–4,1)	високий (> 4,1)
<i>I група</i>			
	<i>n = 14</i>	<i>n = 9</i>	<i>n = 9</i>
ЕЗВД ПА, %	8,92 ± 0,72	8,04 ± 0,88	7,55 ± 0,54
Хворі з ЕЗВД ПА ≤ 8 %, абс. од. (%)	5 (35,7 %)	3 (33,3 %)	4 (44,4 %)
КІМ ЗСА, мм	0,79 ± 0,04	0,78 ± 0,06	0,74 ± 0,04
Хворі з КІМ ЗСА > 0,9 мм, абс. од. (%)	3 (21,4 %)	2 (22,2 %)	4 (44,4 %)
Хворі з АБ, абс. од. (%),	2 (14,3 %)	1 (11,1 %)	4 (44,4 %)
Площа АБ, мм ²	6,0 ± 0,2	7,05 ± 2,25	5,59 ± 1,07
Ступінь АУ ЗСА за шкалою Wendelhag, бал	0,14 ± 0,10	0,29 ± 0,29	0,29 ± 0,09

Закінчення табл. 3

Показник	Рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л		
	оптимальний (< 3,6)	граничний високий (3,6–4,1)	високий (> 4,1)
	<i>II група</i>		
	<i>n = 13</i>	<i>n = 10</i>	<i>n = 20</i>
ЕЗВД ПА, %	7,52 ± 0,85	5,42 ± 0,94	5,37 ± 0,66*
Хворі з ЕЗВД ПА ≤ 8 %, абс. од. (%)	4 (30,7 %)	7 (70 %)*	12 (60 %)*
КІМ ЗСА, мм	0,83 ± 0,06	0,93 ± 0,03	0,99 ± 0,03*
Хворі з КІМ ЗСА > 0,9 мм, абс. од. (%)	5 (38,5 %)	6 (60 %)	12 (60 %)
Хворі з АБ, абс. од. (%)	5 (38,5 %)	2 (20 %)	12 (60 %)
Площа АБ, мм ²	7,62 ± 1,50	11,8 ± 0,6*	8,64 ± 1,12
Ступінь АУ ЗСА за шкалою Wendelhag, бал	0,54 ± 0,22	0,40 ± 0,27	1,06 ± 0,25

* Достовірна різниця з оптимальним рівнем ХС ЛПНЩ.

За результатами проведених досліджень (табл. 4), структурно-функціональні зміни судин у хворих II групи виникали на фоні суттєво зниженого рівня ХС ЛПВЩ. У хворих з низьким вмістом ХС ЛПВЩ достовірно нижчим був рівень ЕЗВД ПА, вищою товщиною КІМ ЗСА, а також збільшувалась кількість хворих із зниженням рівня ЕЗВД ПА та потовщенням КІМ ЗСА (на 28,6 та 36,1 % відповідно) порівняно з хворими з нормальним вмістом ХС ЛПВЩ.

Слід зазначити, що серед осіб I групи нами не виявлено достовірної різниці між хворими, у яких був низький рівень ХС ЛПВЩ, та хворими з оптимальним рівнем ХС ЛПВЩ ні за середніми величинами ЕЗВД ПА та КІМ ЗСА, ні при розподілі хворих за субнормальними їх значеннями.

Таблиця 4. Структурно-функціональний стан судин хворих з антифосфоліпідним синдромом залежно від рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності

Показник	Рівень ХС ЛПВЩ, ммоль/л		
	оптимальний (< 1,2)	граничний низький (1,2–0,9)	низький (< 0,9)
	<i>I група</i>		
	<i>n = 12</i>	<i>n = 8</i>	<i>n = 12</i>
ЕЗВД ПА, %	8,43 ± 0,50	9,24 ± 1,17	7,14 ± 0,66
Хворі з ЕЗВД ПА ≤ 8 %, абс. од. (%)	3 (25 %)	3 (37,5 %)	6 (50 %)
КІМ ЗСА, мм	0,81 ± 0,05	0,71 ± 0,04	0,86 ± 0,03
Хворі з КІМ ЗСА > 0,9 мм, абс. од. (%)	3 (25 %)	2 (25 %)	4 (33,3 %)
Хворі з АБ, абс. од. (%)	2 (16,6 %)	1 (12,5 %)	4 (33,3 %)
Площа АБ, мм ²	8,75 ± 2,55	–	6,99 ± 1,86
Ступінь АУ ЗСА за шкалою Wendelhag, бал	0,30 ± 0,21	–	0,42 ± 0,19
	<i>II група</i>		
	<i>n = 14</i>	<i>n = 15</i>	<i>n = 14</i>
ЕЗВД ПА, %	7,10 ± 0,74	6,44 ± 0,79	4,48 ± 0,81*
Хворі з ЕЗВД ПА ≤ 8 %, абс. од. (%)	6 (42,8 %)	7 (46,7 %)	10 (71,4 %)
КІМ ЗСА, мм	0,87 ± 0,05	0,92 ± 0,04	1,00 ± 0,03*
Хворі з КІМ ЗСА > 0,9 мм, абс. од. (%)	6 (42,8 %)	6 (40,0 %)	11 (78,6 %)*
Хворі з АБ, абс. од. (%)	6 (42,8 %)	5 (33,3 %)	7 (50 %)
Площа АБ, мм ²	8,23 ± 1,30	10,0 ± 2,21	8,46 ± 1,53
Ступінь АУ ЗСА за шкалою Wendelhag, бал	0,77 ± 0,26	0,53 ± 0,26	0,85 ± 0,27

* Достовірна різниця з оптимальним рівнем ХС ЛПВЩ.

Проведені дослідження (табл. 5) показали, що в II групі хворих із супутньою гіпертригліцеридемією реєструвалось більше хворих з потовщенням КІМ ЗСА та погіршенням ендотеліальної функції (на 29,7 та 37,5 % відповідно) порівняно з хворими з нормотригліцеридемією. Збільшення вмісту ТГ лише до гранично нормального рівня також суттєво підвищувало частку хворих з дисфункцією ендотелію. Так, у хворих з високим нормальним рівнем ТГ показник ЕЗВД ПА зменшувався на 69 %, а показник КІМ ЗСА підвищувався на 12 %.

Таблиця 5. Структурно-функціональний стан судин хворих з антифосфоліпідним синдромом залежно від рівня тригліцеридів

Показник	Рівень ТГ, ммоль/л		
	оптимальний (< 1,7)	гранично високий (1,7–2,3)	високий (> 2,3)
<i>I група</i>			
	<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 4	<i>n</i> = 9
ЕЗВД ПА, %	9,37 ± 0,50	5,62 ± 0,96*	6,79 ± 0,62*
Хворі з ЕЗВД ПА ≤ 8 %, абс. од. (%)	3 (15,8 %)	4 (100 %)*	5 (55,6 %)*
КІМ ЗСА, мм	0,76 ± 0,03	0,83 ± 0,09	0,88 ± 0,04*
Хворі з КІМ ЗСА > 0,9 мм, абс. од. (%)	2 (10,5 %)	2 (50 %)*	5 (55,6 %)*
Особі з АБ	2 (10,5 %)	1 (25 %)	4 (44,4 %)*
<i>II група</i>			
	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 7	<i>n</i> = 24
ЕЗВД ПА, %	8,52 ± 0,53	5,05 ± 1,26*	5,07 ± 0,59*
Хворі з ЕЗВД ПА ≤ 8 %, абс. од. (%)	3 (25 %)	5 (71,4 %)*	15 (62,5 %)*
КІМ ЗСА, мм	0,83 ± 0,05	0,93 ± 0,08	0,98 ± 0,03*
Хворі з КІМ ЗСА > 0,9 мм, абс. од. (%)	4 (33,3 %)	4 (57,1 %)	15 (62,5 %)*
Особі з АБ	5 (41,7 %)	3 (42,8 %)	10 (41,6 %)

* Достовірна різниця з оптимальним рівнем ТГ.

Подібний несприятливий вплив високого рівня ТГ на структурно-функціональний стан судин виявлено і в I групі хворих. Так, навіть у хворих з гранично високим рівнем ТГ (1,7–2,3 ммоль/л) величина КІМ ЗСА була достовірно вищою (на 13,7 %), а показник ЕЗВД ПА – достовірно меншим (на 38 %) порівняно з хворими з оптимальним рівнем ТГ (< 1,7 ммоль/л). АБ у хворих з гранично високим рівнем ТГ також виявляли значно частіше. Найбільш виражені зміни показників структурно-функціонального стану судин в I групі реєстрували у хворих з гіпертригліцеридемією. Так, у хворих з високим рівнем ТГ у сироватці крові КІМ ЗСА була на 15,8 % вищою в осіб з оптимальним рівнем, показник ЕЗВД ПА – на 38 % меншим. Частка осіб з АБ серед хворих з гіпертригліцеридемією була достовірно в 5 разів вищою, ніж серед хворих з оптимальним рівнем ТГ.

Таким чином, аналіз ліпідного спектра сироватки крові хворих з АФС показав, що дисліпідемію реєстрували у 41,2 % хворих I групи та у 67,4 % II групи, що в основному збігається з даними літератури [4, 12].

Нами встановлено відмінності в особливостях порушень ліпідного обміну залежно від типу АФС. У хворих II групи найчастіше виявляли гіпертригліцеридемію та збільшення рівня ХС ЛПНЩ – відповідно у 55,8 та 41,9 %, рідше у хворих виявляли гіперхолестеринемію (39,5 %) та зниження вмісту ХС ЛПВЩ (32,6 %). Особливістю порушень обміну ліпідів у I групі є більша частка хворих з гіпоальфахолестеринемією (35,3 %) і найменша – з гіперхолестеринемією (20,6 %).

Причинами підвищеної схильності до розвитку у хворих з АФС дисліпідемії вважають ряд чинників, в першу чергу кардинальну особливість патогенезу даного захворювання, яка полягає в продукуванні великої кількості аутоантитіл із

значним ступенем їх поліморфізму. В результаті цього у того самого хворого можуть одночасно бути антитіла до багатьох антигенів, що зумовлює значні варіації клінічної картини захворювання, різноманітність органних уражень та метаболічних порушень. Останніми роками отримано нові дані про наявність у хворих на СЧВ та АФС антитіл проти ферментів обміну ліпідів або ліпідтранспортуючих білків. Зокрема, наукові дослідження останніх років свідчать про гіперпродукування антитіл до ХС ЛПВЩ і ApoA1 у хворих з АФС, а також до ліпопротеїніпази – основних ферментів, що беруть безпосередню участь в ліполізі [9, 19]. Тому вважаємо, що саме поліморфізм антитіл у хворих з АФС і пояснює різноманітність типів дисліпідемії.

У подальшому ми вирішували питання, в якій мірі порушення обміну ліпідів, що досить часто зустрічається у хворих з різними варіантами АФС, впливає на структурно-функціональний стан судин. Отримані нами дані однозначно показали тісний зв'язок між порушенням функції ендотелію, вираженістю атеросклеротичного ураження, з одного боку, та дисліпідемією у хворих II групи, з другого. Так, навіть у хворих з гранично високим рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ТГ у сироватці крові реєстрували достовірно більшу товщину КІМ ЗСА та меншу величину ЕЗВД ПА. Це можна пояснити тим, що ендотелій та судинна стінка одночасно виступають не тільки як «мішені», а й як головний медіатор атерогенезу. Подальше збільшення рівня атерогенних ліпідів, як і зниження антиатерогенних, асоціювалось з поглибленням ознак васкулопатії.

У хворих I групи співвідношення порушень ліпідного обміну із структурно-функціональним станом судин було дещо іншим. Лише рівень ТГ виявився несприятливим метаболічним чинником впливу на стан судин цих хворих. Нами встановлено, що навіть в осіб з гранично високим рівнем ТГ товщина КІМ каротидної артерії була достовірно більшою, а величина ендотелійзалежної вазодилатації судин – достовірно меншою порівняно з хворими з оптимальним рівнем ТГ. Найбільш виражені ознаки дисфункції ендотелію виявлено у хворих з гіпертригліцеридемією.

Дані літератури також свідчать про безпосередній негативний вплив ліпідів на ендотеліальну функцію. Показано, що експериментальна гіперхолестеринемія супроводжується значним пригніченням залежної від оксиду азоту вазодилатації, а включення окислених ліпопротеїнів низької щільності до середовища пригнічує індуковану ацетилхоліном дилатацію судин через гальмування синтезу оксиду азоту [6, 14, 20]. Ще одним важливим патогенетичним чинником васкулопатії є ініціювання атерогенними ліпопротеїнами запального процесу в ендотелії судин, який проявляється у посиленні адгезії моноцитів до ендотеліальних клітин і стимулюванні експресії прозапальних цитокінів, ендотеліну, факторів росту тощо [13, 16, 22]. Важливим аспектом впливу атерогенних ліпопротеїнів є їх тромбогенна дія, зокрема здатність стимулювати агрегацію тромбоцитів та експресію інгібітора активатора плазміногену [1].

Таким чином, результати проведеного нами дослідження, як і дані літератури, переконливо свідчать про те, що порушення обміну ліпідів мають вплив на розвиток ураження судин при ВАФС. На це вказують більш значні зміни функції ендотелію та вираженість атеросклеротичного ураження судин у хворих з дисліпідемією порівняно з хворими без неї. Разом з тим у хворих з ПАФС порушення ліпідного обміну в меншій мірі впливають на прогресування структурно-функціональних змін в судинах. Лише рівень ТГ є обтяжувальним метаболічним чинником, який достовірно негативно діє на формування дисфункції ендотелію та власне розвиток серцево-судинних ускладнень.

Висновки. 1. Дисліпідемія виявлена у 67,4 % хворих з ВАФС та у 41,2 % хворих з ПАФС. Найчастішим порушенням обміну ліпідів у хворих з ВАФС є гіпертригліцеридемія (55,8 %) та збільшення рівня ХС ЛПНЩ (41,9 %), у хворих з ПАФС – гіпоальфахолестеринемія (35,3 %). 2. Підвищення вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та зниження ХС ЛПВЩ у сироватці крові у хворих з ВАФС

досить тісно асоціюється з формуванням таких несприятливих структурно-функціональних змін в судинах, як потовщення КІМ ЗСА та порушення ендотеліальної функції. Кількість осіб із зниженням ЕЗВД ПА та потовщенням КІМ ЗСА серед хворих з високим рівнем ліпідів була у 1,8–2,6 раза вищою, ніж серед обстежених з оптимальним рівнем ліпідів. З. У хворих з ПАФС лише гіпертригліцеридемія мала тісний зв'язок із зниженням ЕЗВД ПА та потовщенням КІМ ЗСА.

Список літератури

1. Adams M. R., Kinlay S., Blake G. J. et al. Atherogenic lipids and endothelial dysfunction: mechanisms in the genesis of ischemic syndromes // *Annu Rev. Med.* – 2000. – Vol. 51. – P. 149–167.
2. Ames P. R. J., Margarita A., Sokoll K. B. et al. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 315–317.
3. Annamaria Margarita, Joana Batuca, Giovanna Scenna et al. Subclinical atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1108. – P. 475–480.
4. Ben Romdhane N., Kriaa A., Ammar S. et al. Antiphospholipid Syndrome and Risk of Myocardial Infarction in Young: A Preliminary Study // *J. of Thrombosis and Haemostasis.* – 2005. – Vol. 3 (Suppl. 1). – abstract number P1097.
5. Bombardier C., Gladman D. D., Urowitz M. B. et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE // *Arthritis Rheum.* – 1992. – Vol. 35, N 6. – P. 630–640.
6. Capettini L. S., Cortes S. F., Gomes M. A. et al. Neuronal nitric oxide synthase-derived hydrogen peroxide is a major endothelium-dependent relaxing factor // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295, N 6. – P. 2503–2511.
7. Celermajer D., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
8. Cervera R., Khamashta M. A., Shoenfeld Y. et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68, N 9. – P. 1428–1432.
9. De Carvalho J. F., Borba E. F., Viana V. S. et al. Anti-lipoprotein lipase antibodies: A new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, N 11. – P. 3610–3615.
10. Espinosa G., Cervera R. Antiphospholipid syndrome: frequency, main causes and risk factors of mortality // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 13 [Epub ahead of print].
11. Girón-González José A., Del Río Enrique García, Rodríguez Carmen et al. Antiphospholipid Syndrome and Asymptomatic Carriers of Antiphospholipid Antibody: Prospective Analysis of 404 Individuals // *The J. of Rheumatology.* – 2004. – Vol. 31. – P. 8.
12. Hochberg M. C. Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus // *Arthr. Rheum.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1725.
13. Kawakami A., Yoshida M. Remnant lipoproteins and atherogenesis // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2005. – Vol. 12, N 2. – P. 73–76.
14. Kraml P., Syrovatka P., Stipek S. et al. Hyperlipoproteinemia impairs endothelium-dependent vasodilation // *Physiol. Res.* – 2004. – Vol. 53, N 5. – P. 471–480.
15. Mackworth-Young C. G. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms // *Clin. Exp. Immunol.* – 2004. – Vol. 136, N 3. – P. 393–401.
16. Makedos A., Goulis D. G., Papanikolaou A. et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine changes during hormonal therapy in women with polycystic ovary syndrome: a prospective, matched study // *Angiology.* – 2010. – Vol. 61, N 6. – P. 595–601.
17. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4. – P. 295–306.
18. Rajagopalan S., Somers E. C., Brook R. D. et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity // *Blood.* – 2004. – Vol. 5;103, N10. – P. 3677–3783.
19. Reichlin Morris, Fesmire James, Ana I. et al. Autoantibodies to Lipoprotein Lipase and Dyslipidemia in Systemic Lupus Erythematosus // *ARTHRITIS & RHEUMATISM.* – 2002. – Vol. 46, N 11. – P. 2957–2963.

20. *Simonsen U., Rodriguez-Rodriguez R., Dalsgaard T. et al.* Novel approaches to improving endothelium-dependent nitric oxide-mediated vasodilatation // *Pharmacol Rep.* – 2009. – Vol. 61, N 1. – P. 105–115.
21. *Stoll T., Stucki G., Malik J. et al.* Association of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index with measures of disease activity and health status in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24, N 2. – P. 309–313.
22. *Ueki K., Kondo T., Tseng Y. H. et al.* Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102, N 38. – P. 13710.
23. *Wendelhag I., Wiklund O., Wikstrand J.* Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence // *Arterioscler. Thromb.* – 1993. – Vol. 13. – P. 1404–1411.

ДИСЛИПИДЕМИЯ У БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ,
И ЕЁ СВЯЗЬ С ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ
ИЗМЕНЕНИЯМИ В КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЯХ

С. В. Шевчук, Ю. С. Сегеда, И. П. Кувикова (Винница)

В статье приведены данные о дислипидемии и её связи с дисфункцией эндотелия и субклиническими проявлениями атеросклеротического поражения сосудов у больных с антифосфоліпідним синдромом (АФС). Во время исследования были выявлены определённые особенности липидного профиля в зависимости от варианта АФС. Наиболее частыми нарушениями обмена липидов у больных с вторичным АФС (ВАФС) была гипертриглицеридемия (55,8 %) и увеличение (41,9 %) уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), у больных с первичным АФС (ПАФС) – снижение (35,3 %) уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Проведённый корреляционный анализ позволяет предположить, что предикторами раннего развития атеросклеротических осложнений у больных с ВАФС является повышение уровня общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов и снижение ХС ЛПВП, тогда как у больных с ПАФС прогностическое значение может иметь только гипертриглицеридемия.

Ключевые слова: антифосфоліпідний синдром, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, товщина комплексу інтима–медіа, атеросклеротическа бляшка.

DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME,
THE ASSOCIATION WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION
AND ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN THE CAROTID ARTERIES

S. V. Shevchuk, Yu. S. Segeda, I. H. Kuvikova (Vinnitsa)

Department of therapy and clinical rheumatology Scientific and Research Institute of Invalid Rehabilitation on base of Vinnitsa National Medical University named after M. I. Pirogova

This article presents data on dyslipidemia and its relationship with endothelial dysfunction and subclinical manifestations of atherosclerotic vascular lesions in patients with antiphospholipid syndrome (APS). The study revealed some features of lipid profile, depending on the variation of APS. The most common disorders of lipid profile among patients with secondary APS (SAPS) was hypertriglyceridemia (55.8 %) and an increase in LDL cholesterol level (41.9 %), in patients with primary APS (PAPS) – decrease of HDL cholesterol level (35.3 %). The correlation analysis suggested that high total cholesterol level, LDL cholesterol level, triglycerid level and low HDL cholesterol level were the predictors of early development of atherosclerotic complications in patients SAPS, while in patients with PAPS predictive value can only have hypertriglyceridemia.

Key words: antiphospholipid syndrome, dyslipidemia, endothelial dysfunction, thickness of intima–media and atherosclerotic plaque.