

С.В. Шевчук
Ю.С. Сегеда
І.П. Кувікова

Науково-дослідний інститут
 реабілітації інвалідів
 Вінницького національного
 медичного університету
 ім. М.І. Пирогова

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ

Ключові слова: дисліпідемія,
 антифосфоліпідний синдром,
 перебіг захворювання.

Мета дослідження — вивчення особливостей ліпідного спектра у пацієнтів із антифосфоліпідним синдромом (АФС) та його зв'язок із перебігом захворювання. Дослідження включало 138 хворих, серед яких 34 (24,6%) пацієнти із первинним АФС (ПАФС), 43 (31,2%) — із вторинним АФС (ВАФС) та 61 (44,2%) — із системним червоним вовчаком без АФС, зіставних за віком і тривалістю захворювання. Дисліпідемію виявлено у 65,4% хворих із ВАФС та 38,2% — із ПАФС. Найбільш частими порушеннями обміну ліпідів серед хворих із ВАФС є гіпертригліцеридемія (51,1%) та підвищення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (41,9%), у хворих із ПАФС — гіпоальфахолестеринемія (35,3%). Порушення ліпідного обміну в осіб із ВАФС тісно корелює з індексом активності SLEDAI та фактором некрозу пухлини- α та слабо залежить від статі пацієнтів, віку і тривалості захворювання. Особливістю формування дисліпідемії у пацієнтів із ПАФС є тісний зв'язок із їх віком і тривалістю захворювання, слабкий — з активністю запального процесу і відсутність такого — зі статтю хворих.

ВСТУП

Загальновідомо, що ревматичні захворювання мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (Bruce I.N., 2005). Не є винятком і антифосфоліпідний синдром (АФС), виділення якого у самостійну нозологічну одиницю в 1986 р. знаменувало початок нового етапу у вивченні ролі аутоімунітету в прискореному розвитку атеросклерозу (Kobayashi K. et al., 2001; Lopez L.R. et al., 2006). Безумовно, для АФС, як і інших ревматичних захворювань, притаманні дисліпідемія, гіпергомоцистеїнемія, метаболічний синдром, гіперпродукція антитіл зі значним їх поліморфізмом тощо (de Carvalho J. et al., 2004; Ribeiro A.R., Carvalho J.F., 2010; Shevchuk S.V. et al., 2011). Однак залишається не вивченим, чи розвиваються ці метаболічні порушення у хворих із АФС незалежно і за власними механізмами, чи вони є невід'ємною ланкою загального патогенезу захворювання. Цілком очевидно, що встановлення зв'язку між тяжкістю перебігу захворювання та вираженістю і характером порушень обміну ліпідів могло б свідчити на користь останнього.

За винятком поодиноких повідомлень про частоту дисліпідемії у хворих із первинним АФС (ПАФС) нами не знайдено даних літератури про особливості порушень ліпідного обміну у осіб зі вторинним АФС (ВАФС) (Ames P.R.J. et al., 2005; Annamaria Margarita et al., 2007).

Мета дослідження — вивчення поширеності дисліпідемії та характеру порушень обміну ліпідів у пацієнтів із різними варіантами АФС та їх зв'язку з перебігом захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим спостереженням перебували 138 хворих, серед яких 34 (24,6%) пацієнти із ПАФС,

43 (31,2%) — із ВАФС та 61 (44,2%) — із системним червоним вовчаком (СЧВ) без АФС. Контрольна група включала 37 здорових осіб. Групи були зіставні за віком і тривалістю захворювання.

Діагноз АФС встановлювали на основі міжнародних класифікаційних критеріїв 2006 р. (Miyakis S. et al., 2006). СЧВ верифікували на основі критеріїв ACR (Hochberg M.C. et al., 1997) і формулювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України 2002 р. Обстеження включало визначення інтегрального індексу активності СЧВ — SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), індексу ушкодження (IU), тривалості захворювання (Bombardier C. et al., 1992; Stoll T. et al., 1997).

Лабораторна оцінка антитіл до фосфоліпідів (аФЛ) включала визначення антитіл до кардіоліпіну (аКЛ) ізо типу IgG та сумарних антитіл до β_2 -глікопротеїну 1 ($\alpha\beta_2$ -ГП). Вміст аКЛ ізо типу IgG визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Trinity Biotech Captia», США — Ірландія. Вміст ($\alpha\beta_2$ -ГП) класів IgG, IgA, IgM визначали імуноферментним методом із 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 стандартною прийнятою методикою. Значення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald:

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

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм

«Microsoft Exel» для Windows 2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей за критерієм Ст'юдента, проводили парний кореляційний аналіз. Результати представлені як $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановлено відмінності між групами хворих щодо частоти порушень ліпідного обміну (рисунк). Так, найвища частота дисліпідемії була в групі пацієнтів із ВАФС (67,4%). У групах із ПАФС та пацієнтів із СЧВ без АФС було менше осіб із дисліпідемією, ніж серед осіб із ВАФС (на 26,2 та 15% відповідно), однак їх було у 2,0–2,5 раза більше, ніж серед осіб контрольної групи.

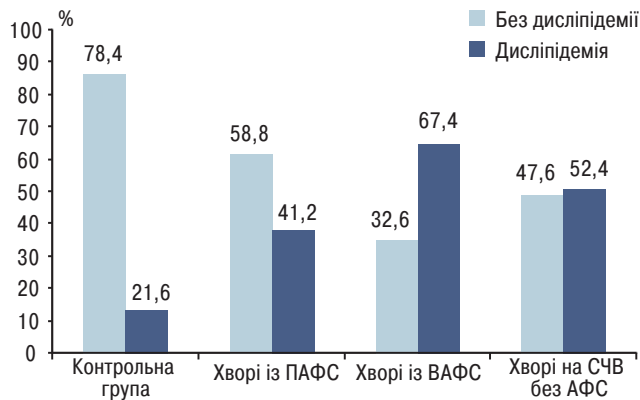


Рисунок. Частота дисліпідемії в обстежених хворих

Дані щодо високої частоти дисліпідемії підтверджуються і аналізом середніх величин (табл. 1). Так, найнижчі середні значення ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ та найвищий показник ХС ЛПВЩ виявлено в осіб із ВАФС, проміжні — у осіб зі СЧВ без АФС і найнижчий — у осіб із ПАФС. Зокрема, середній рівень ЗХС у групі пацієнтів із ВАФС становив $6,19 \pm 0,16$ ммоль/л, у групі з СЧВ без АФС — $5,91 \pm 0,14$ ммоль/л, із ПАФС — $5,66 \pm 0,16$ ммоль/л, а в осіб контрольної групи — $5,01 \pm 0,13$ ммоль/л. Така відмінність пояснюється превалюванням серед пацієнтів із АФС осіб із субнормальним та ви-

соким рівнем ліпідів, відповідно у 2,5 та 4,9 раза більше, ніж у контролі. Подібні відмінності виявлено і за іншими показниками ліпідного обміну (рівень ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ).

Аналіз ліпідного обміну залежно від типу АФС показав, що у хворих із ПАФС частіше реєструється гіпоальфаліпопротеїнемія (35,3%), а у хворих із ВАФС — гіпертригліцеридемія (55,8%) та збільшення рівня ХС ЛПНЩ (41,9%).

Нами проведено порівняльний аналіз показників ліпідного обміну у практично здорових осіб та пацієнтів із АФС залежно від віку (табл. 2) У здорових осіб з віком відбувалося достовірне зростання вмісту в сироватці крові ЗХС, ХС ЛПНЩ, концентрації ТГ та зниження ХС ЛПВЩ. Наявність зв'язку віку зі змінами в обміні ліпідів у практично здорових осіб підтверджувалась і кореляційним аналізом ($r=0,43-0,51$).

У осіб із АФС та хворих на СЧВ без АФС порівняно з групою контролю вікові відмінності щодо показників ліпідного обміну були менш істотними. Залежність вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ і ТГ від віку більш чітко простежувалась у пацієнтів із ПАФС. Зокрема, у пацієнтів віком старше 45 років рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ були достовірно вищими на 21; 29,4 та 80,7% порівняно з хворими віком до 30 років. Рівень ХС ЛПВЩ у осіб із ПАФС також корелював з віком: у осіб старше 45 років був достовірно нижчим на 68%, ніж у хворих віком до 30 років. У групах пацієнтів із ВАФС та СЧВ без АФС також спостерігалася тенденція до посилення розвитку порушень у ліпідному спектрі крові з віком, однак різниця у показниках та кореляційний аналіз не мали достовірності.

У ході дослідження також проаналізовано вплив статевого фактора на розвиток дисліпідемії у пацієнтів із АФС (табл. 3). У здорових осіб достовірні статеві відмінності виявляли щодо рівня ЗХС (у жінок на 16,1% менше, ніж у чоловіків) і ТГ (у жінок на 70,2% менше, ніж у чоловіків). Загалом результати дослідження свідчать, що ні у пацієнтів із ВАФС,

Таблиця 1

Ранжирування рівнів ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ і ТГ у практично здорових осіб та у пацієнтів із АФС ($M \pm m$), n (%)

Показник	Рівень	Контрольна група (n=37)	Хворі з ПАФС (n=34)	Хворі з ВАФС (n=43)	Хворі на СЧВ без АФС (n=61)
ЗХС	ммоль/л	$5,01 \pm 0,13$	$5,66 \pm 0,16^*$	$6,19 \pm 0,16^{**}$	$5,91 \pm 0,14^*$
	нормальний	29 (78,4)	14 (41,2)	12 (27,9)	16 (26,2)
	субнормальний	5 (13,5)	13 (38,2)	14 (32,6)	24 (39,3)
	високий	3 (8,1)	7 (20,6)	17 (39,5)*	21 (34,5)
ХС ЛПВЩ	ммоль/л	$1,58 \pm 0,09$	$1,04 \pm 0,05^*$	$1,06 \pm 0,05^*$	$1,05 \pm 0,04^*$
	нормальний	28 (75,7)	14 (41,2)	14 (32,6)	21 (34,5)
	субнормальний	7 (18,9)	8 (23,5)	15 (34,8)	24 (39,3)
	низький	2 (5,4)	12 (35,3)	14 (32,6)	16 (26,2)
ХС ЛПНЩ	ммоль/л	$2,87 \pm 0,13$	$3,80 \pm 0,14^*$	$4,06 \pm 0,14^*$	$3,88 \pm 0,12^*$
	нормальний	29 (78,4)	14 (41,2)	14 (32,6)	25 (41,0)
	субнормальний	6 (16,2)	11 (32,4)	11 (25,6)	15 (24,6)
	високий	2 (5,4)	9 (26,5)	18 (41,9)	21 (34,4)
ТГ	ммоль/л	$1,31 \pm 0,11$	$1,84 \pm 0,17^*$	$2,39 \pm 0,11^{**}$	$2,23 \pm 0,10^{**}$
	нормальний	27 (73,0)	19 (55,9)	12 (27,9)*	16 (26,2)
	субнормальний	6 (16,2)	6 (17,6)	7 (16,3)	21 (34,4)
	гіпертригліцеридемія	4 (10,8)	9 (26,5)	24 (55,8)*	24 (39,4)*

*Вірогідні відмінності щодо здорових дорослих осіб контрольної групи за середніми значеннями показника; **вірогідні відмінності щодо пацієнтів із ПАФС.

Показники ліпідного обміну у практично здорових осіб та пацієнтів із АФС різного віку

Показник	Вікові групи, років			Кореляція за віком
	<30	30–45	>45	
Контрольна група (n=37)				
Число спостережень, n	12	11	14	
ЗХС, ммоль/л	4,71±0,19	4,85±0,19	5,37±0,36*	0,43 [†]
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,99±0,14	1,42±0,13	1,39±0,17*	-0,48 [†]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,44±0,19	2,80±0,23	3,30±0,23*	0,50 [†]
ТГ, ммоль/л	0,91±0,14	1,28±0,18	1,65±0,21*	0,51 [†]
Хворі на СЧВ без АФС (n=61)				
Число спостережень, n	11	26	24	
ЗХС, ммоль/л	5,68±0,30	5,76±0,26	6,18±0,17	0,20
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,13±0,05	0,99±0,25*	1,07±0,07	-0,18
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,72±0,21	3,81±0,23	4,02±0,16	0,15
ТГ, ммоль/л	2,09±0,20	2,19±0,17	2,33±0,17	0,25 [†]
Хворі з ВАФС (n=43)				
Число спостережень, n	5	20	18	
ЗХС, ммоль/л	6,0±0,46	6,33±0,28	6,09±0,18	0,15
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,19±0,19	1,05±0,07	1,04±0,07	-0,18
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,80±0,37	4,20±0,25	3,98±0,16	0,15
ТГ, ммоль/л	2,21±0,30	2,42±0,19	2,41±0,17	0,14
Хворі з ПАФС (n=34)				
Число спостережень, n	3	27	4	
ЗХС, ммоль/л	5,23±0,35	5,61±0,19	6,33±0,33*	0,35 [†]
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,18±0,10	1,08±0,06	0,70±0,02*	-0,46 [†]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,40±0,26	3,76±0,17	4,40±0,37*	0,25
ТГ, ммоль/л	1,50±0,10	1,75±0,20	2,71±0,13*	0,32 [†]

*Вірогідні відмінності між відповідними віковими групами здорових осіб та хворих із АФС; [†]вірогідні коефіцієнти кореляції.

Таблиця 3
Статеві відмінності показників обміну ліпідів у практично здорових осіб та хворих із АФС

Показник	Чоловіки	Жінки
Контрольна група (n=37)		
Число спостережень, n	6	31
ЗХС, ммоль/л	5,63±0,37	4,85±0,13*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,48±0,31	1,63±0,10
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,36±0,41	2,74±0,13
ТГ, ммоль/л	1,94±0,33	1,14±0,10*
Хворі на СЧВ без АФС (n=61)		
Число спостережень, n	5	56
ЗХС, ммоль/л	6,14±0,52	5,89±0,15
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,14±0,07	1,04±0,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,06±0,39	3,86±0,13
ТГ, ммоль/л	2,21±0,41	2,23±0,10
Хворі з ВАФС (n=43)		
Число спостережень, n	6	37
ЗХС, ммоль/л	6,02±0,39	6,22±0,17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,92±0,11	1,08±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,0±0,36	4,07±0,15
ТГ, ммоль/л	2,43±0,33	2,38±0,12
Хворі з ПАФС (n=34)		
Число спостережень, n	11	23
ЗХС, ммоль/л	6,25±0,28	5,38±0,17*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,99±0,11	1,06±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,25±0,21	3,68±0,19*
ТГ, ммоль/л	2,32±0,43	1,61±0,12

*Вірогідні відмінності між чоловіками та жінками.

ні у осіб із СЧВ без АФС чи ПАФС вірогідних статевих відмінностей у рівнях ліпідів немає. Рівень ЗХС та ХС ЛПНЩ у жінок із ПАФС був на 16,0% нижчим, ніж у чоловіків.

Оцінено зв'язок порушень ліпідного обміну з тривалістю захворювання (табл. 4). Виявилось, що зі збільшенням часу від дебюту захворювання у групах пацієнтів із ВАФС та СЧВ без АФС відзначається лише тенденція до підвищення ЗХС,

ХС ЛПНЩ та ТГ і зниження вмісту ХС ЛПВЩ при збільшенні тривалості захворювання. Водночас у осіб із ПАФС із тривалістю захворювання >10 років порівняно з пацієнтами з тривалістю захворювання <5 років реєструються достовірно більш високі середні рівні ЗХС (на 21%), ХС ЛПНЩ (на 26%), ТГ (на 89%) та низькі ХС ЛПВЩ (на 58%). Очевидно, що серед осіб із ПАФС старшої вікової групи вірогідно частіше реєструють високий рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ і низький ХС ЛПВЩ. Додатковим підтвердженням такого зв'язку було встановлення тісних кореляційних залежностей між показниками ліпідного обміну, з одного боку, і тривалістю захворювання — з іншого.

Важливо було з'ясувати, чи мають досліджувані фактори ризику самостійне значення, чи вони є наслідком дії активності запального процесу, притаманного цьому захворюванню. Тому в подальшому нами оцінювався взаємозв'язок між ліпідним спектром крові у пацієнтів із АФС та показниками активності захворювання, а саме рівнями С-реактивного протеїну (СРП) та фактора некрозу пухлини (ФНП)-α.

Виявлено (табл. 5), що пацієнти з ВАФС із високим рівнем СРП мали достовірно вищі середні рівні ЗХС порівняно з групами з низьким та середнім рівнем СРП (на 15 та 10% відповідно), ХС ЛПНЩ (на 21 та 11% відповідно) та ТГ (на 28 та 26% відповідно). Вміст ХС ЛПВЩ знижувався з підвищенням рівня СРП, хоча відмінності між групами недостовірні. Крім того, порівняно зі хворими з мінімальним рівнем СРП серед осіб з високими їх значеннями спостерігалось збільшення частки осіб з дисліпідемією (виявлені зміни були вірогідними). У пацієнтів із ПАФС порівняно з ВАФС по-

Показники ліпідного спектра залежно від тривалості захворювання у пацієнтів із АФС

Показник	Тривалість захворювання, років			Кореляція
	<5	5–10	>10	
Хворі на СЧВ без АФС (n=61)				
Число спостережень, n	23	19	19	
ЗХС, ммоль/л	5,78±0,22	5,80±0,21	6,18±0,29	0,08
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05±0,06	1,12±0,07	0,97±0,07	-0,12
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,72±0,16	3,72±0,19	4,21±0,27	0,18
ТГ, ммоль/л	2,31±0,15	2,0±0,16	2,35±0,18	0,07
Хворі з ВАФС (n=43)				
Число спостережень, n	15	20	8	
ЗХС, ммоль/л	5,98±0,27	6,18±0,21	6,61±0,41	0,02
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,96±0,06	1,10±0,08	1,15±0,11	0,24
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,93±0,26	4,06±0,20	4,34±0,30	0,02
ТГ, ммоль/л	2,47±0,20	2,30±0,18	2,45±0,25	-0,13
Хворі з ПАФС (n=34)				
Число спостережень, n	16	11	7	
ЗХС, ммоль/л	5,29±0,12	5,73±0,25	6,40±0,55*	0,37*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,03	0,94±0,10*	0,78±0,07*	-0,64*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,48±0,10	3,90±0,27	4,40±0,44*	0,37*
ТГ, ммоль/л	1,42±0,12	1,92±0,25	2,69±0,56*	0,50*

*Вірогідні відмінності між відповідними віковими групами здорових осіб та хворих з АФС; *вірогідні коефіцієнти кореляції.

рушення ліпідного обміну майже не залежали від концентрації СРП. Лише у групі хворих з високими значеннями СРП рівень ХС ЛПНЩ був на 23% вищим порівняно з групою з низьким його рівнем. Не встановлено також суттєвої різниці щодо частки осіб із дисліпідемією між пацієнтами з високим та низьким рівнем СРП.

Таблиця 5

Показники ліпідного обміну у хворих із АФС залежно від вмісту СРП (M±m)

Показник	СРП, мг/л		
	нормальний, <5,2 мг/л	помірно високий, 5,2–7,8 мг/л	високий, >7,8 мг/л
Хворі з ВАФС (n=43)			
Число спостережень, n	8	17	18
ЗХС, ммоль/л	5,71±0,35	5,99±0,24	6,59±0,23*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,03±0,08	1,13±0,07	1,01±0,08
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,71±0,34	3,78±0,20	4,49±0,20*
ТГ, ммоль/л	2,13±0,27	2,15±0,20	2,73±0,13*
Число осіб із порушенням ліпідного обміну, n (%)	4 (50,0)	11 (64,7)	16 (88,8)
Хворі з ПАФС (n=34)			
Число спостережень, n	13	15	6
ЗХС, ммоль/л	5,39±0,23	5,76±0,28	6,00±0,29
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,11±0,07	0,95±0,16	0,87±0,14
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,53±0,22	3,85±0,23	4,28±0,25*
ТГ, ммоль/л	1,64±0,14	1,93±0,33	2,04±0,39
Число осіб із порушенням ліпідного обміну, n (%)	7 (53,8)	9 (60,6)*	4 (66,6)

*Вірогідні відмінності стосовно хворих з нормальним значенням СРП.

За результатами аналізу частоти та спектра порушень ліпідного обміну залежно від вмісту в сироватці крові ФНП-α не виявлено вірогідних відмінностей між досліджуваними групами хворих як за середніми рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ і ТГ, так і за часткою осіб з порушеннями ліпідного обміну в осіб із ПАФС (табл. 6).

Водночас порушення ліпідного обміну у пацієнтів із ВАФС тісно асоціювалися зі вмістом ФНП-α. Так, якщо серед осіб із ВАФС з низькою активністю за ФНП-α у кожного четвертого обстеженого

виявляли дисліпідемію, то в групі пацієнтів із високим значенням ФНП-α вона була зареєстрована у >80%.

Таблиця 6

Показники ліпідного обміну у хворих із АФС залежно від вмісту ФНП-α (M±m)

Показник	ФНП-α, нг/л		
	нормальний, <86,2 нг/л	помірно високий, 86,2–188,3 нг/л	високий, >188,3 нг/л
Хворі із ВАФС (n=43)			
Число спостережень, n	10	17	16
Індекс ушкодження, балів	6,20±0,44	7,14±0,35	8,18±0,53*
Активність за SLEDAI, балів	15,6±1,36	21,1±1,69*	23,9±1,51*
ЗХС, ммоль/л	5,55±0,26	6,28±0,23*	6,49±0,28*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,19±0,05	1,07±0,10*	0,98±0,05*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,54±0,26	4,14±0,18	4,31±0,26
ТГ, ммоль/л	1,83±0,16	2,41±0,20*	2,72±0,15*
Число осіб із порушенням ліпідного обміну, n (%)	4 (40,0)	13 (76,5)*	14 (87,5)*
Хворі із ПАФС (n=34)			
Число спостережень, n	15	15	4
ЗХС, ммоль/л	5,67±0,29	5,57±0,22	5,98±0,30
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,08±0,06	1,02±0,07	0,97±0,26
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,73±0,23	3,82±0,22	4,03±0,36
ТГ, ммоль/л	1,72±0,32	1,81±0,20	2,43±0,33
Число осіб із порушенням ліпідного обміну, n (%)	7 (46,6)	10 (66,6)	3 (75,0)

*Вірогідні відмінності стосовно хворих з нормальним значенням ФНП-α.

Додатковим підтвердженням наявності зв'язку між показниками ліпідного обміну, з одного боку, та маркерами запального процесу, з іншого, є дані кореляційного аналізу (табл. 7). В осіб із ВАФС реєстрували вірогідні коефіцієнти кореляції між рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ і рівнями швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), СРП, ФНП-α, інтерлейкіном (ІЛ-1). Найбільш тісним він був із концентрацією ФНП-α та сумарним показником активності SLEDAI, децю нижчим, але також достовірним виявився між рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ з індексом

сом ушкодження, рівнем ШОЕ та СРП. При ПАФС вплив активності запального процесу на зрушення в ліпідному спектрі був менш вираженим. Лише рівні СРП та ШОЕ мали слабку асоціативну залежність із рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ.

Таблиця 7

Коефіцієнти парної кореляції між показниками ліпідного обміну та показниками активності запального процесу у хворих із АФС

Показник	ЗХС	ХЛ ЛПВЩ	ХЛ ЛПНЩ	ТГ
Хворі з ВАФС (n=43)				
Активність за SLEDAI	0,45*	-0,19	0,35*	0,48*
IУ	0,27*	-0,17	0,49*	0,50*
ШОЕ	0,12	-0,12	0,10	0,18
СРП	0,27*	-0,09	0,28*	0,13
ІЛ-1	0,24*	-0,06	0,16	0,25*
ФНП-α	0,55*	-0,17	0,49*	0,50*
Хворі з ПАФС (n=34)				
ШОЕ	0,39*	-0,21	0,50*	0,11
СРП	0,26	-0,45*	0,34*	0,24
ІЛ-1	0,10	-0,30	0,09	0,25
ФНП-α	0,14	-0,21	0,18	0,12

*Достовірні значення коефіцієнта кореляції: для хворих із ВАФС – $\geq 0,30$, для ПАФС – 0,34.

Таким чином, результати аналізу ліпідного спектра сироватки крові хворих із АФС свідчать, що дисліпідемія (високі рівні ліпідів) реєструвалась у 67,4% осіб із ВАФС та 41,2% — з ПАФС. Дані літератури також підтверджують високу частоту дисліпідемії у цих хворих, і за різними джерелами (José A. Girón-González et al., 2004; Ben Romdhane N. et al., 2005) вона виявляється у 22,8–76% пацієнтів. Існують дослідження, які свідчать, що частота дисліпідемії у контексті з іншими традиційними факторами ризику у хворих із АФС не відрізняється від загальної популяції (Ames P.R.J. et al., 2005; Annamaria Margarita et al., 2007).

Нами встановлені відмінності в особливостях порушень ліпідного обміну залежно від типу АФС. У пацієнтів із ВАФС найчастіше відзначається гіпертригліцеридемія та підвищення ХС ЛПНЩ, які реєструються відповідно у 55,8 та 41,9% пацієнтів, дещо рідше виявляється гіперхолестеринемія (39,5%) та зниження ХС ЛПВЩ (32,6%). Особливістю порушень обміну ліпідів у осіб із ПАФС є більша частка пацієнтів із гіпоальфахолестеринемією (35,3%) і найменша — з гіперхолестеринемією (20,6%).

Серед причин підвищеної схильності до розвитку у хворих на АФС дисліпідемії обговорюється ціла низка чинників і перш за все — кардинальна особливість патогенезу цього захворювання, яка полягає у продукції великої кількості аутоантитіл зі значним ступенем їх поліморфізму. Внаслідок цього у одного і того ж хворого можуть одночасно існувати антитіла до багатьох антигенів, що зумовлює значні варіації клінічної картини захворювання, різноманітність органних уражень та метаболічних порушень. В останні роки отримано нові дані щодо існування у хворих на СЧВ антитіл до ферментів обміну ліпідів чи ліпідотранспортуючих білків. Зокрема, останні наукові дослідження вказують на наявність у осіб із АФС гіперпродукції антитіл до ХС ЛПВЩ і Apo A1, а також до ліпо-

протеїнази — основних ферментів, які беруть безпосередню участь у ліполізі (Reichlin M. et al., 2002; de Carvalho J.F. et al., 2004). Тому вважаємо, що саме поліморфізм антитіл у хворих із АФС і пояснює існування у різних пацієнтів різних типів дисліпідемії.

Нами не виявлено суттєвого впливу статі на розвиток порушень ліпідного обміну. Однак дисліпідемія у осіб із ПАФС тісно асоціювалася з віком і тривалістю захворювання. Зокрема, рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ у осіб віком до 30 років були достовірно нижчими (від 21 до 80%), ніж у осіб старше 45 років. Водночас у групі пацієнтів із ВАФС досліджувані показники ліпідного обміну слабо залежали від віку і тривалості захворювання.

У хворих із ВАФС досліджені порушення ліпідного обміну виявили певну залежність від активності запального процесу. Зокрема у осіб із високими рівнями СРП та ФНП-α рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ виявилися вищими, а ХС ЛПВЩ — нижчими, ніж у хворих із низькими рівнями цих маркерів запального процесу. Кореляційний аналіз дав додаткові докази залежності порушень обміну ліпідів у пацієнтів із ВАФС від інтенсивності запальної реакції, оскільки між показниками ліпідного обміну, з одного боку, і тяжкістю органних уражень і клінічними та лабораторними маркерами запалення, з іншого, встановлюються вірогідні кореляційні зв'язки. При цьому найбільше з дисліпопротеїнемією асоціюється саме рівень ФНП-α ($r=0,49-0,55$) та сумарний показник активності SLEDAI ($r=0,35-0,48$).

Порівняно з вищезазначеним, у пацієнтів із ПАФС взаємозв'язок порушень ліпідного обміну з дослідженими нами маркерами запального процесу виявився дещо іншим. Рівень ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ і ТГ виявився досить слабо пов'язаним з рівнем СРП та ФНП-α, що свідчить про їх відносну незалежність від активності запального процесу.

Наявність тісного зв'язку між дисліпідемією та маркерами запалення у пацієнтів із ВАФС можна пояснити притаманною захворюванню високою активністю з надмірною продукцією прозапальних цитокінів та інших прозапальних інтермедіатів. У літературі повідомляється, що надмірна продукція цих цитокінів здатна ініціювати розвиток гіперліпідемії (Frostegård J., 2002; Svenungsson E. et al., 2003; Ames P.R.G. et al., 2010). Таким чином, тяжкий перебіг основного захворювання та наявність у пацієнтів із АФС великої кількості аутоантитіл зі значним ступенем їх поліморфізму, можливо, є тими важливими патогенетичними чинниками, що ініціюють розлади обміну ліпідів у цих хворих, і є фактором активізації атеросклеротичного ураження судин.

ВИСНОВКИ

1. Дисліпідемія виявлена у 67,4% пацієнтів із ВАФС та 41,2% — з ПАФС. Найчастішими порушеннями обміну ліпідів серед осіб із ВАФС є гіпертригліцеридемія (55,8%) та підвищення ХС ЛПНЩ (41,9%), у пацієнтів із ПАФС — гіпоальфахолестеринемія (35,3%).

2. Формування порушень ліпідного обміну у пацієнтів із АФС залежить від його типу. У осіб із ВАФС він спричинений тяжкістю перебігу захворювання, свідченням чому є виникнення кореляційних зв'язків ($r=0,34-0,55$) між рівнем ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ і показниками (клінічними і лабораторними) активності захворювання, причому найтісніші асоціації виникали стосовно сумарного індексу активності SLEDAI та ФНП- α . Порушення обміну ліпідів у пацієнтів із ВАФС слабко залежать від статі пацієнтів, віку і тривалості захворювання. Особливістю формування порушень ліпідного обміну в осіб із ПАФС є їх тісний зв'язок з віком і тривалістю захворювання, слабкий — з активністю запального процесу і відсутність такого — зі статтю хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Ames P.R.J., Margarita A., Sokoll K.B. et al.** (2005) Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 315–317.
- Ames P.R.J., Matsuura E., Batuca J.R. et al.** (2010) High-density lipoprotein inversely relates to its specific autoantibody favoring oxidation in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 19(6): 711–716.
- Annamaria Margarita, Joana Batuca, Giovanna Scenna et al.** (2007) Subclinical atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1108: 475–480.
- Ben Romdhane N., Kriaa A., Ammar S. et al.** (2005) Antiphospholipid syndrome and risk of myocardial infarction in young: a preliminary study. *J. Thromb. Haemost.*, 3(1): P1097.
- Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al.** (1992) Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.*, 35(6): 630–640.
- Bruce I.N.** (2005) «Not only...but also»: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 44(12): 1492–1502.
- de Carvalho J.F., Borba E.F., Viana V.S. et al.** (2004) Anti-lipoprotein lipase antibodies: A new player in the complex atherosclerotic process in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.*, 50(11): 3610–3615.
- Frostegård J.** (2002) Autoimmunity, oxidized LDL and cardiovascular disease. *Autoimmun. Rev.*, 1(4): 233–237.
- José A. Girón-González, Enrique García Del Río, Carmen Rodríguez et al.** (2004) Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J. Rheumatol.*, 31: 8.
- Hochberg M.C.** (1997) Updating the American College of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 40: 1725.
- Kobayashi K., Matsuura E., Liu Q. et al.** (2001) A specific ligand for beta(2)-glycoprotein I mediates autoantibody-dependent uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages. *J. Lipid Res.*, 42(5): 697–709.
- Lopez L.R., Salazar-Paramo M., Palafox-Sanchez C. et al.** (2006) Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: Implications in autoimmunemediated atherosclerosis. *Lupus*, 15(2): 80–86.
- Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al.** (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.*, 4: 295–306.
- Reichlin M., Fesmire J., Quintero-Del-Rio A.I. et al.** (2002) Autoantibodies to lipoprotein lipase and dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Reum.*, 46: 2957–2963.
- Ribeiro A.R., Carvalho J.F.** (2010) Factores de risco tradicionais para doença cardiovascular na síndrome antifosfolípide primária comparada à secundária: um estudo de 96 pacientes. *Acta Reumatol. Port.*, 35: 36–41.
- Shevchuk S., Segeda Iu.** (2011) Dyslipidaemia, hyperhomocysteinaemia and antiphospholipid antibodies as risk factors of thrombotic complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 50(Suppl. 3): iii106–iii110.
- Stoll T., Stucki G., Malik J. et al.** (1997) 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.*, 24(2): 309–313.
- Svenungsson E., Gunnarsson I., Fei G.Z. et al.** (2003) Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with upregulation of the tumour necrosis factor alpha/tumour necrosis factor receptor system in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 48: 2533–2540.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

С.В. Шевчук, Ю.С. Сегеда, И.П. Кувикова

Резюме. Цель исследования — изучение особенностей липидного спектра у пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) и его связь с течением заболевания. Исследование включало 138 больных, среди которых 34 (24,6%) пациента с первичным АФС (ПАФС), 43 (31,2%) — со вторичным АФС (ВАФС) и 61 (44,2%) — с СКВ без АФС, сопоставимых по возрасту и продолжительности заболевания. Дислипидемию выявлено у 65,4% больных со ВАФС и 38,2% — с ПАФС. Наиболее частыми нарушениями обмена липидов среди больных с ВАФС является гипертриглицеридемия (51,1%) и повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (41,9%), у больных с ПАФС — гипоальфахолестеринемия (35,3%). Нарушение липидного обмена у лиц с ВАФС тесно коррелирует с индексом активности SLEDAI и фактором некроза опухоли- α и слабо зависит от пола пациентов, возраста и длительности заболевания. Особенностью формирования дислипидемии у пациентов с ПАФС является тесная связь их с возрастом и длительностью заболевания, слабая — с активностью воспалительного процесса и отсутствием таковой — с полом больных.

Ключевые слова: дислипидемия, антифосфолипидный синдром, течение заболевания.

THE FEATURES OF LIPID SPECTRUM OF PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

S.V. Shevchuk, U.S. Segeda, I.P. Kuvikova

Summary. The aim of the study was to observe the features of lipid spectrum of patients with antiphospholipid syndrome and its association with the course of disease. The study included

138 patients, among whom 34 (24.6%) patients with primary APS, 43 (31.2%) – with secondary APS and 61 (44.2%) – with SLE without APS, comparable in age and duration of disease. Dyslipidemia was found in 65.4% of patients with secondary APS and 38.2% of primary APS. The most common disorders of lipid metabolism among patients with secondary APS was hypertriglyceridemia (51.1%) and an increase of LDL level (41.9%), in patients with primary APS – hypocholesterolemia (35.3%). Lipid metabolism in patients with SLE closely correlated with the activity index SLEDAI and TNF-alpha level and weakly depends on the sex of the patient, age and disease duration. It was

revealed close relationship of dyslipidemia with age and duration of disease, weak association with activity of the inflammatory process and the lack of relationship with the sex of patients.

Key words: dyslipidemia, antiphospholipid syndrome, course of the disease.

Адреса для листування:

Шевчук Сергій Вікторович
21029, Вінниця, Хмельницьке шосе, 104
Науково-дослідний інститут реабілітації
інвалідів ВНМУ ім. М.І. Пирогова,
відділ терапії та клінічної ревматології
E-mail: shev_sv@ukrpost.ua