

Д.А. Поддубный
А.П. Ребров

ГОУ ВПО «Саратовский
ГМУ Росздрава», кафедра
госпитальной терапии
лечебного факультета

Ключевые слова:

анкилозирующий спондилит,
кардиоваскулярный риск.

ПРОБЛЕМА АДЕКВАТНОЙ ОЦЕНКИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ (БОЛЕЗНЬЮ БЕХТЕРЕВА)

Резюме. Системные воспалительные заболевания (анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка) характеризуются высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что не может быть объяснено с классическими факторами риска.

Обследованы 100 пациентов с достоверным диагнозом «анкилозирующий спондилит». Оценивали 10-летний коронарный риск по Фрамингемской шкале и 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE. Из дополнительных факторов риска исследовали уровень СРБ, фибриногена, тромбоцитов в периферической крови, активность фактора Виллебранда, активность антитромбина III, суммарную фибринолитическую активность плазмы крови, уровень циркулирующих эндотелиальных клеток и функциональное состояние эндотелия (при доплерографическом исследовании плечевой артерии в пробах с реактивной гиперемией и нитроглицерином). Группу контроля составили 30 практически здоровых человек, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой.

Кардиоваскулярный риск у пациентов с анкилозирующим спондилитом, оцениваемый по классическим факторам риска, не превышает среднепопуляционный уровень. В то же время у этих пациентов выявлено наличие признаков повреждения, дисфункции эндотелия и повышения протромбогенного потенциала, непосредственно связанных с активностью системного воспаления. Считаем, что именно эти факторы ответственны за высокий риск развития сердечно-сосудистых событий при анкилозирующем спондилите и, следовательно, их необходимо учитывать при его оценке.

ВВЕДЕНИЕ

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) — хроническое системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением осевого скелета (крестцово-подвздошных, межпозвоночных, реберно-позвоночных сочленений). Системные воспалительные заболевания характеризуются высокой частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (фатального и нефатального инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, внезапной коронарной смерти и др.), что, как правило, не может быть объяснено классическими факторами риска (гиперхолестеринемия, курение, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность и др.). Так, при ревматоидном артрите частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 3,96 раза выше по сравнению с общей популяцией. Поправка на классические факторы риска лишь не-

значительно меняет этот риск — 3,17 (del Rincon I.D. et al., 2001). Сходная картина наблюдается и при другом системном заболевании — системной красной волчанке. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) при системной красной волчанке, вычисленный с поправкой на традиционные кардиоваскулярные факторы риска, в 8–10 раз выше среднепопуляционного (Esdaile J.M. et al., 2001), а риск инфаркта миокарда у пациенток с этим заболеванием в возрасте от 35 до 44 лет в 50 раз выше ожидаемого (Manzi S. et al., 1997). Для анкилозирующего спондилита данные о распространенности кардиоваскулярной патологии весьма ограничены, однако имеющиеся результаты исследований подтверждают вышеописанную тенденцию. В крупнейшей на сегодняшний день работе, касающейся причин смерти больных анкилозирующим спондилитом и включавшей 836 пациентов, показано, что риск фатальных цереброваскулярных событий

при этом заболевании в 2 раза превышает аналогичный популяционный показатель, а для других сердечно-сосудистых событий риск выше в 1,4 раза (Radford E.P. et al., 1977). В более позднем исследовании, посвященном этой же проблеме, установлено, что смертность среди пациентов с анкилозирующим спондилитом выше популяционного уровня в 1,5 раза, а основными причинами смерти являются вторичный амилоидоз и сердечно-сосудистая патология (Lehtinen K., 1993).

Приведенные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, анкилозирующим спондилитом факторов, которые приводят к развитию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии независимо от классических факторов риска. Основным кандидатом на эту роль является системное воспаление (Sattar N. et al., 2003). Медиаторы воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-18, ИЛ-6) обладают способностью активировать эндотелиальные клетки, стимулируя продукцию молекул адгезии, селектинов, тканевого фактора, моноцитарного колониестимулирующего фактора с одновременным снижением продукции монооксида азота (NO) (Verma et al., 2002; Sattar N., 2004). Данное состояние, характеризуемое как дисфункция эндотелия, является начальным этапом атеросклеротического процесса (Fan J., 2003). На более поздних стадиях те же механизмы принимают участие в дестабилизации атеросклеротической бляшки с развитием острых сердечно-сосудистых состояний: острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки и инсульта (Kinlay S. et al., 1998; Corti R. et al., 2004; Boyle J.J., 2005).

Дисфункция эндотелия рассматривается как основной, хотя и не единственный механизм, опосредующий влияние системного воспаления на развитие сердечно-сосудистой патологии. Медиаторы воспаления способны подавлять инсулино-опосредованную утилизацию глюкозы скелетными мышцами (Hotamisligil G.S. et al., 1996), стимулировать липолиз в периферических тканях, стимулировать синтез жирных кислот и триглицеридов в печени, подавлять активность эндотелиальной липопротеидлипазы, ответственной за катаболизм богатых триглицеридами липопротеидов. Это приводит к формированию проатерогенного липидного профиля, что отмечено исследователями как при ревматоидном артрите, так и анкилозирующем спондилите (Boers M., et al., 2003; Divecha H., et al., 2005; van Halm V.P., et al., 2006). Еще одним фактором, способным повышать сердечно-сосудистый риск при системных заболеваниях, является повышенный протромботический потенциал. При ревматоидном артрите характерно наличие тромбоцитоза (Lehtinen K., 1993), повышенного уровня фибриногена (острофазового показателя, образование которого в печени стимулируется провоспалительным ИЛ-6), фактора Виллебранда (прокоагулянтного фактора и маркера повреждения эндотелия),

D-димера, ингибитора активатора плазминогена (McEntegart A. et al., 2001), коррелирующих с активностью системного воспаления. При анкилозирующем спондилите также выявляют повышенные уровни фибриногена, D-димера и фактора Виллебранда (Boers M., et al., 2003).

Таким образом, есть основания считать, что оценка только классических факторов риска недостаточна для определения сердечно-сосудистого риска у пациентов с системными заболеваниями в целом и анкилозирующим спондилитом в частности. Однако до настоящего времени практически отсутствуют работы, посвященные комплексной оценке классических и новых сердечно-сосудистых факторов риска при анкилозирующем спондилите, что делает неопределенной трактовку результатов стратификации сердечно-сосудистого риска с использованием общепринятых методик у этих пациентов.

Цель работы — оценка риска развития ИБС и фатальных сердечно-сосудистых событий с учетом классических сердечно-сосудистых факторов риска, а также анализ дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 100 пациентов с достоверным, согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям, диагнозом анкилозирующего спондилита. Критериями исключения были наличие ИБС, манифестного периферического атеросклероза, активного гепатита, цирроза печени, поражения почек с развитием хронической почечной недостаточности. Общая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациентов с анкилозирующим спондилитом

Пол	
- мужской	96 (96%)
- женский	4 (4%)
Возраст, лет	39,1 \pm 9,5 (18–63)
Продолжительность заболевания, лет	13,3 \pm 8,0 (1–35)
Возраст начала заболевания, лет	25,7 \pm 9,0 (6–59)
Базисные противовоспалительные препараты	
- сульфасалазин	36 (36%)
- метотрексат	23 (23%)
- комбинация сульфасалазин + метотрексат	1 (1%)
- циклофосфамид	1 (1%)
- проспидин	1 (1%)
Глюкокортикоиды	18 (18%)
Нестероидные противовоспалительные препараты	91 (91%)

У всех пациентов осуществляли скрининг артериальной гипертензии и классических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: курения, гипер- и дислипидемии (исследовали уровни общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов с расчетом уровня липопротеидов низкой плотности по формуле W.T. Friedewald и соавторов (1972) и индекса атерогенности), избыточной массы тела (определяемой при значении индекса массы тела ≥ 25 кг/м²), наследственности, сахарного диабета. Диагноз «ар-

териальная гипертензия» устанавливали при трехкратном выявлении повышения артериального давления >140 и 90 мм рт. ст. (в ходе госпитализации или по данным медицинской документации).

Для всех пациентов рассчитывали 10-летний коронарный риск (риск развития ИБС) по Фраммингемской шкале, созданной на основе данных популяционного исследования The Framingham Heart Study (Wilson P.W. et al., 1998). Эта шкала учитывает пол, возраст, уровень общего холестерина и липопротеидов высокой плотности, уровень артериального давления, наличие диабета и статус курения.

Кроме того, рассчитывали 10-летний фатальный риск (риск смерти от ИБС, атеросклероза мозговых и периферических артерий) по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) (Conroy R.M. et al., 2003). Данная шкала учитывает пол, возраст, уровень общего холестерина, систолическое артериальное давление и статус курения. Риск фатальных осложнений по шкале SCORE считается низким, если он <5%, высоким при значении в диапазоне от 5 до 10%, и очень высоким, если он превышает 10%.

К «новым» или дополнительным кардиоваскулярным факторам риска в настоящее время относят маркеры системного воспаления, показатели системы гемостаза, маркеры повреждения и дисфункции эндотелия и ряд других (Vasan R.S., 2006). Нами исследованы уровни СРБ, фибриногена, тромбоцитов в периферической крови, активность фактора Виллебранда, активность анти-тромбина III, суммарная фибринолитическая активность плазмы крови, уровень циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и функциональное состояние эндотелия.

Определение уровня ЦЭК в периферической крови, являющихся маркером повреждения эндотелия, осуществляли по методике J. Hladovc (1978).

Функциональное состояние эндотелия оценивали в ходе доплерографического исследования плечевой артерии на комплексе «Acuson 128 XR/10», оснащенного линейным датчиком 7 МГц, в пробах с реактивной гиперемией (эндотелийзависимый стимул) и нитроглицерином (эндотелийнезависимый стимул). До проведения функциональных проб определяли исходный диаметр плечевой артерии и исходную скорость кровотока. Для выполнения пробы с реактивной гиперемией осуществляли окклюзию артерии с помощью пневматической манжеты, накладывавшейся на плечо проксимально по отношению к лоцируемому участку. В манжете создавалось давление, на 30 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление. Отсутствие кровотока контролировалось доплерографически, продолжительность окклюзии составляла 5 мин. После прекращения окклюзии в лоцируемом участке плечевой артерии отмечают явление реактивной гиперемии, что приводит к повышению напряжения сдвига на эндотелий, деформации эндотелиоцитов, активации NO-синтазы, стимулирован-

ному синтезу NO и, как результат, к вазодилатации (Joannides R. et al., 1995; Miura H., et al., 2001; Мелькумянц А.М. и соавт., 2004). Определение диаметра плечевой артерии и скорости кровотока производили каждые 15 с в течение 1-й минуты после прекращения окклюзии. Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭЗВД} = (d_{60} - d_0) \times 100\% / d_0, \quad (1)$$

где d_{60} — диаметр плечевой артерии спустя 60 с после возобновления кровотока, d_0 — исходный диаметр плечевой артерии. Нормальной реакцией плечевой артерии на реактивную гиперемию условно считается увеличение ее диаметра на 10% исходного (Затейщиков Д.А., 2000).

Спустя 10–15 мин после исследования с реактивной гиперемией, после восстановления диаметра плечевой артерии и доплерографических показателей кровотока до исходных значений, пациент принимал сублингвально нитроглицерин в дозе 500 мкг. В течение последующих 5 мин каждую минуту производили определение диаметра плечевой артерии. Эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) на фоне приема нитроглицерина рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭНВД} = (d_5 - d_0) \times 100\% / d_0, \quad (2)$$

где d_5 — диаметр плечевой артерии спустя 5 мин после приема нитроглицерина, d_0 — исходный диаметр плечевой артерии.

В группу контроля включены 30 практически здоровых человек (28 мужчин и 2 женщины) в возрасте $36,2 \pm 10,3$ года (что сопоставимо со средним возрастом основной группы), не имеющих артериальной гипертензии, сахарного диабета, ИБС и ее эквивалентов. Среди лиц группы контроля 19 (63,3%) являлись курильщиками, что также сопоставимо с аналогичным показателем в группе пациентов с анкилозирующим спондилитом.

При статистической обработке определяли характер распределения данных с использованием графического метода и критерия Колмогорова-Смирнова. Характер распределения считали нормальным при значении $p > 0,05$. Использовались методы описательной статистики при сравнении двух групп с нормальным характером распределения данных использовали t-тест для независимых группировок, а при характере распределения, отличном от нормального, применяли непараметрические статистические методы: критерий Манна — Уитни и критерий Вальда — Вольфовица. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ (с расчетом как параметрического — r Пирсона, так и непараметрического — ρ Спирмена — коэффициентов корреляции). Коэффициент корреляции считали значимым при $p < 0,05$. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — соответственно

первый и третий квартили. Статистическую обработку осуществляли с использованием программ Microsoft Office Excel 2003 («Microsoft Corp.», США) и Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Артериальная гипертензия выявлена у 31 (31%) пациента, во всех случаях повышение артериального давления не превышало II степени. Адекватную антигипертензивную терапию получали 15 (48,3%) пациентов. Выявленная частота артериальной гипертензии у пациентов с анкилозирующим спондилитом близка к распространенности артериальной гипертензии в общей популяции (26,4%) (Kearney P.M. et al., 2005).

При скрининге классических кардиоваскулярных факторов риска получены результаты, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Частота выявляемости классических кардиоваскулярных факторов риска у обследованных пациентов

Фактор риска	Частота выявляемости, %
Курение	70
Гиперхолестеринемия (общий холестерин $\geq 5,0$ ммоль/л)	13
Низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (< 1 ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин)	61
Высокий уровень липопротеидов низкой плотности ($\geq 3,0$ ммоль/л)	22
Гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л)	13
Избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 кг/м ²)	29
Семейный анамнез раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний	24
Сахарный диабет	0

ИМТ – индекс массы тела.

Высокая частота выявляемости курения среди пациентов с анкилозирующим спондилитом может быть объяснена преобладанием лиц мужского пола, при этом индекс курения составил 240 [120; 240], а анамнез курения, выраженный в единицах «пачки-лет», составил 14 [8; 20].

При анализе нарушений липидного обмена отмечена высокая частота выявляемости сниженного уровня липопротеидов высокой плотности (61%), при относительно низкой (13%) частоте выявления гиперхолестеринемии. Показатели липидного профиля обследованных пациентов и группы контроля представлены в табл. 3.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом уровень общего холестерина значимо ниже аналогичного показателя лиц группы контроля, а уровни липопротеидов низкой плотности и триглицеридов сопоставимы с соответствующими показателями здоровых лиц. В то же время у больных анкилозирующим спондилитом отмечено значительное снижение уровня антиатерогенных липопротеидов высокой плотности, что, по всей видимости, и является причиной достоверно большего значения индекса атерогенности по сравнению с тем же показателем в контрольной группе. Таким образом, липидный профиль у пациентов с анкилозирующим спондилитом можно охарактеризовать как проатерогенный, что связано не с ги-

перлипидемией, а с низким уровнем липопротеидов высокой плотности.

Таблица 3

Липидный профиль у пациентов с анкилозирующим спондилитом и у лиц группы контроля

Показатель	Анкилозирующий спондилит	Контроль
Общий холестерин, ммоль/л	4,08 \pm 0,88*	4,48 \pm 0,92
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,99 \pm 0,29**	1,22 \pm 0,36
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,47 \pm 0,83	2,71 \pm 0,89
Триглицериды, ммоль/л	1,19 \pm 0,40	1,18 \pm 0,84
Индекс атерогенности	3,27 \pm 1,21*	2,77 \pm 0,98

*Различия достоверны с уровнем значимости $p < 0,05$; **различия достоверны с уровнем значимости $p < 0,001$.

Среднее значение ИМТ составило 23,4 \pm 4,6 кг/м², у большинства (64%) пациентов выявлена нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²), у 7% больных — дефицит массы тела (ИМТ $< 18,5$ кг/м²), у 29% больных — избыток массы тела (ИМТ > 25 кг/м²), в том числе 11% — ожирение (ИМТ > 30 кг/м²).

10-летний коронарный риск по Фрамингемской шкале у пациентов с анкилозирующим спондилитом составил 4,0 [3,0; 7,5]%, что достоверно ниже соответствующего риска для популяции сопоставимого пола и возраста без анкилозирующего спондилита, вычисленного с учетом данных The Framingham Heart Study — 5,0 [3,0; 11,0]%, $p < 0,05$.

10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых по шкале SCORE у обследованных пациентов составил 1,0 [1,0; 2,0]%, что может считаться низким уровнем риска. При этом лишь у 5 пациентов отмечен 10-летний фатальный риск $\geq 5\%$ (от 5 до 7%).

Таким образом, использование только классических факторов риска позволяет сделать вывод, что у пациентов с анкилозирующим спондилитом риск развития ИБС, равно как и риск фатальных сердечно-сосудистых событий, является низким, и, как минимум, сопоставимым с популяционными показателями. Это, безусловно, противоречит приведенным данным о повышенной частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группах пациентов с системными заболеваниями.

В связи с этим особое значение приобретает анализ дополнительных (или «новых») кардиоваскулярных факторов риска (табл. 4).

Таблица 4

Дополнительные кардиоваскулярные факторы риска в группе больных анкилозирующим спондилитом

Показатель	Значение
СРБ, мг/л	12 [0; 48]
Фибриноген, г/л	7,2 \pm 2,4
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л	351,2 \pm 126,4
Активность фактора Виллебранда, %	224 [112; 224]
Активность антитромбина III, %	90,6 \pm 13,3
Фибринолитическая активность, мин	11,5 [8,0; 19,0]

Уровень СРБ > 10 мг/л, рассматривающийся в последние годы в качестве одного из основных кардиоваскулярных факторов риска, отмечен у 54% пациентов, что вполне закономерно с учетом воспалительной природы анкилозирующего спондилита. Уровень фибриногена у пациентов с анкилозирующим спондилитом также вполне ожидаемо превышает показатель лиц группы контроля (7,2 \pm 2,4 и 3,5 \pm 0,8 г/л соответственно, $p < 0,001$). Высоким является и средний

уровень тромбоцитов, при этом тромбоцитоз (уровень тромбоцитов более $320 \cdot 10^9/\text{л}$) отмечен у 54% пациентов. Активность фактора Виллебранда, являющегося не только прокоагулянтным фактором, но и маркером повреждения эндотелия, у пациентов с анкилозирующим спондилитом достоверно превышает показатели здоровых лиц ($224 [112; 224]\%$ и $112 [84; 224]\%$ соответственно, $p < 0,05$), при этом активность фактора Виллебранда, превышающая верхнюю границу нормы (150%), отмечена у 54% пациентов. Активность антитромбина III при анкилозирующем спондилите была сопоставима с активностью этого фактора у лиц контрольной группы ($90,6 \pm 13,3$ и $87,8 \pm 8,4\%$ соответственно, $p > 0,05$). Фибринолитическая активность плазмы крови, напротив, при анкилозирующем спондилите оказалась достоверно ниже: время лизиса эуглобулинового сгустка при анкилозирующем спондилите — $11,5 [8,0; 19,0]$ мин, у здоровых лиц — $7,0 [5,5; 7,5]$, $p < 0,001$. О наличии взаимосвязи между активностью системного воспаления и изменениями в системе гемостаза свидетельствует значимая корреляционная связь уровня СРБ с уровнем фибриногена (r Спирмена = $0,492$, $p < 0,001$), количеством тромбоцитов (r Спирмена = $0,265$, $p < 0,05$), фибринолитической активностью (r Спирмена = $0,353$, $p < 0,01$), а также СОЭ с уровнем фибриногена ($r = 0,594$, $p < 0,001$) и фибринолитической активностью (r Спирмена = $0,457$, $p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов с анкилозирующим спондилитом наряду с повышением уровня острофазовых показателей, отражающих активность системного воспаления, отмечается повышение протромбогенного потенциала, проявляющееся высокими уровнями фибриногена, тромбоцитов, фактора Виллебранда, при одновременном снижении фибринолитической активности крови. Данные изменения могут способствовать повышению риска тромбозов и связанных с ними неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

При исследовании функционального состояния эндотелия получены результаты, представленные в табл. 5.

Таблица 5

Параметры функционального состояния эндотелия и уровень ЦЭК у больных анкилозирующим спондилитом и у лиц группы контроля

Показатель	Анкилозирующий спондилит	Контроль
Эндотелийзависимая дилатация, %	$12,9 \pm 9,0$	$14,4 \pm 7,1$
Эндотелийнезависимая дилатация, %	$25,9 \pm 11,0$	$20,5 \pm 6,8^{**}$
ЦЭК, $\cdot 10^4/\text{л}$	$5,0 [3,0; 8,0]$	$4,0 [3,5; 7,5]^*$

*Различия достоверны с уровнем значимости $p < 0,05$; **различия достоверны с уровнем значимости $p < 0,01$.

Достоверных различий в уровне ЭЗВД между группами не отмечено, однако доля пациентов со сниженной ЭЗВД ($< 10\%$) оказалась значимо большей в группе анкилозирующего спондилита, нежели в группе контроля (47 и 18% соответственно, $p < 0,01$). ЭНВД, отражающая реакцию сосудистой стенки в ответ на введение экзогенного нитрата, напротив, оказалась достоверно большей у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Полагаем, что повышенная реактивность сосудистой стенки в ответ на нитроглицерин у пациентов с анкилозирующим спондилитом может быть косвенным свидетельством дефицита продук-

ции эндогенного оксида азота. Значимых корреляционных связей уровней ЭЗВД и ЭНВД с острофазовыми показателями и отдельными кардиоваскулярными факторами риска нами не выявлено, но ЭЗВД имела обратную взаимосвязь с длительностью существования анкилозирующего спондилита ($r = -0,236$, $p < 0,05$). Отсутствие взаимосвязи между показателями функционального состояния эндотелия и маркерами активности системного воспаления является, на наш взгляд, свидетельством того, что в развитии дисфункции эндотелия основное значение имеет не столько текущая активность системного воспаления, сколько длительность существования активного воспаления. Косвенным подтверждением этому выступает выявленная обратная взаимосвязь между ЭЗВД и длительностью анкилозирующего спондилита. Низкое значение коэффициента корреляции объясняется тем, что длительность заболевания не является синонимом длительности существования активного воспаления: анкилозирующий спондилит может протекать с персистирующим малоактивным воспалением, персистирующим активным воспалением, а также может иметь волнообразное течение, при котором периоды улучшения сменяются периодами «обострения» продолжительностью от нескольких недель до нескольких месяцев и лет.

В группе пациентов с анкилозирующим спондилитом выявлен значимо больший уровень ЦЭК, являющихся маркером повреждения эндотелия. Уровень циркулирующих эндотелиоцитов у больных анкилозирующим спондилитом значимо коррелировал со скоростью оседания эритроцитов (r Спирмена = $0,222$, $p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с анкилозирующим спондилитом отмечают признаки повреждения эндотелия (повышенные уровни фактора Виллебранда и ЦЭК) и его дисфункции (сниженную ЭЗВД отмечают у 47% больных, а ЭНВД в ответ на прием нитроглицерина превышает не только ЭЗВД, но и соответствующие показатели ЭНВД у здоровых лиц). Дисфункция эндотелия в настоящее время рассматривается в качестве серьезного независимого предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В исследовании F. Perticone и соавторов (2001) продемонстрирована четкая обратная взаимосвязь между уровнем ЭЗВД плечевой артерии и частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ходе последующего наблюдения (в среднем в течение 31,5 мес) пациентов с артериальной гипертензией, не имевших на момент включения в исследование клинических признаков коронарного или периферического атеросклероза (Perticone F. et al., 2001). Аналогичные данные получены M.G. Modena и соавторами (2002), в соответствии с которыми сниженная ЭЗВД оказалась предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5-летнего периода наблюдения пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией. Эти данные позволяют говорить о том, что дисфункция эндотелия является одним из факторов, ответственных за повышение кардиоваскулярного риска при анкилозирующем спондилите.

ВИВОДИ

Риск розвитку ИБС и фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с анкилозирующим спондилитом, рассчитанный с учетом только классических факторов риска, является близким к общепопуляционному, что противоречит данным клинических исследований. Результаты анализа дополнительных факторов риска указывают на наличие у пациентов с анкилозирующим спондилитом признаков повреждения, дисфункции эндотелия и повышенного протромбогенного потенциала, непосредственно связанных с активностью системного воспаления. Предполагаем, что именно эти факторы ответственны за высокий риск развития сердечно-сосудистых событий при анкилозирующем спондилите и, следовательно, их необходимо учитывать при его оценке. Особое клиническое значение имеет исследование эндотелийзависимой вазодилатации, которое на раннем этапе позволяет выделить пациентов с высоким риском развития коронарного атеросклероза и последующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ЛИТЕРАТУРА

- Затейщиков Д.А.** (2000) Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. Кардиология, 6: 14–17.
- Мелькумянц А.М., Балашов А.М., Картамышев С.П.** (2004) Роль механочувствительности эндотелия в ослаблении констрикторных реакций сосудистого русла. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова., Т. 90., (6): 693–704.
- Boers M., Nurmohamed M.T., Doelman C.J.A.** (2003) Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 62: 842–845.
- Boyle J.J.** (2005) Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. Curr. Vasc. Pharmacol., 3: 63–68.
- Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al.** (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur. Heart. J., 24: 987–1003.
- Corti R., Hutter R., Badimon J.J., Fuster V.** (2004) Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. J. Thromb. Thrombolysis., 17: 35–44.
- del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. et al.** (2001) High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum., 44: 2737–2745.
- Divecha H., Sattar N., Rumley A. et al.** (2005) Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison to non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. Clin. Sci. (Lond)., 109: 171–176.
- Esdaille J.M., Abrahamowicz M., Grodzicky T. et al.** (2001) Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 44: 2331–2337.
- Fan J.** (2003) Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. J. Atheroscler. Thromb., 10: 63–71.
- Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.** (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem., Vol. 18: 499–502.
- Hladovec J.** (1978) Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol. Bohemoslov., 27: 140–144.
- Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A. et al.** (1996) IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. Science., 271: 665–668.
- Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al.** (1995) Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation., 91: 1314–1319.

Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet., 365: 217–223.

Kinlay S., Selwyn A.P., Libby P., Ganz P. (1998) Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. J. Cardiovasc. Pharmacol., 32(3): S62–S66.

Lehtinen K. (1993) Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis., 52: 174–176.

Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al. (1997) Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. Am. J. Epidemiol., 145: 408–415.

McEntegart A., Capell H.A., Creran D. et al. (2001) Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. Rheumatology., 40: 640–644.

Miura H., Wachtel R.E., Liu Y. et al. (2001) Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels. Circulation., 103: 1992–1998.

Modena M.G., Bonetti L., Coppi F. et al. (2002) Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. J. Am. Coll. Cardiol., 40: 505–510.

Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. (2001) Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation., 104: 191–196.

Radford E.P., Doll R., Smith P.E. (1977) Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X ray therapy. N. Engl. J. Med., 297: 572–576.

Sattar N., McCarey D.W., Capell H., McInnes I.B. (2003) Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation., 108: 2957–2963.

Sattar N. (2004) Inflammation and endothelial dysfunction: intimate companions in the pathogenesis of vascular disease? Clin. Sci. (Lond)., 106: 443–445.

van Halm V.P., van Denderen J.C., Peters M.J. et al. (2006) Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis., 65: 1473–1477.

van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. (2002) Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum., 46: 862–873.

Vasan R.S. (2006) Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. Circulation., 113: 2335–2362.

Verma S., Wang C.H., Li S.H. et al. (2002) A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. Circulation., 106: 913–919.

Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation., 97: 1837–1847.

ПРОБЛЕМА АДЕКВАТНОЇ ОЦІНКИ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ З АНКІЛОЗИВНИМ СПОНДИЛИТОМ (ХВОРОБОЮ БЕХТЕРЕВА)

Д.А. Піддубний, А.П. Ребров

Резюме. Системні запальні захворювання (анкілозивний спондиліт, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак) характеризуються високою частотою несприятливих серцево-судинних подій, що не може бути пояснено класичними факторами ризику. Обстежено 100 пацієнтів із достовірним діагнозом «анкілозивного спондиліту». Оцінювали 10-річний коронарний ризик за Фрамінгемською шкалою та 10-річний ризик фатальних серцево-судинних подій за шкалою SCORE. Із додаткових факторів ризику досліджували рівень С-реактивного білка, фібриногену, тромбоцитів у периферичній крові, активність фактора Віллебранда, активність антитромбіну III,

сумарну фібринолітичну активність плазми крові, рівень циркулюючих ендотеліальних клітин і функціональний стан ендотелію (при доплерографічному дослідженні плечевої артерії в пробах з реактивною гіперемією та нітрогліцерином). Групу контролю становили 30 практично здорових осіб, порівнянних за віком і статтю з основною групою.

Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, який оцінювали за класичними факторами ризику, не перевищує середньопопуляційний рівень. Водночас у цих пацієнтів виявлено наявність ознак пошкодження, дисфункції ендотелію та підвищення протромбогенного потенціалу, які безпосередньо пов'язані з активністю системного запалення. Вважаємо, що саме ці фактори відповідальні за високий ризик розвитку серцево-судинних подій при анкілозивному спондиліті і, відповідно, їх необхідно враховувати при його оцінці.

Ключеві слова: анкілозивний спондиліт, кардіоваскулярний ризик, системне запалення.

THE PROBLEM OF ADEQUATE CARDIOVASCULAR RISK ASSESSEMENT IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

D.A. Poddubniy, A.P. Rebrov

Summary. Systemic inflammatory diseases (ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus) characterize with a high rate of adverse cardio-vascular events, which can't be explained from the position of the conventional risk factors.

100 patients with significant diagnosis ankylosing spondylitis were obtained, 10-year coronary risk Framingham scale and 10-year fatal cardio-vascular events SCORE scale were evaluate. Additionally were analyzed: C-reactive protein level, fibrinogen, platelets of peripheral blood, Villebrand's factor activity, antithrombin III activity, total fibrinolytic plasma activity, circulatory endothelium cell's activity (CEC), functional endothelium condition (Doppler exploration of brachial artery in the tests with reactive hyperemia and nitroglycerine). 30 healthy individuals with the comparable age and gender were included in the control group.

Cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis, taking into account conventional risk factors, doesn't exceed mean population level. At the same time, this patient's category has got signs of endothelium injury and dysfunction and increase of protrombogenic potential, due to the systemic inflammation activity. We suggest that these factors are responsible for a high rate of cardio-vascular events in patients with ankylosing spondylitis, thus must be taken into account in its evaluation.

Key words: ankylosing spondylitis, cardiovascular risk, systemic inflammation.

Адрес для переписки:

Ребров Андрей Петрович
Российская Федерация, 410012, Саратов,
ул. Большая Казачья, 112, СГМУ,
кафедра госпитальной терапии
лечебного факультета

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Зниження аденокортикальної та аденомедулярної відповідей на стан гіпоклікемії у пацієнок із системною склеродермією у пременопаузний період

Imrich R., Lukac J., Rovensky J., Radikova Z., Penesova A., Kvetansky R., Huckova M., Vigas M., Macho L., Koska J. (2006)

Lower adrenocortical and adrenomedullary responses to hypoglycemia in premenopausal women with systemic sclerosis.

J. Rheumatol., 33: 2235–2241.

Мета дослідження — оцінка функції гіпоталамічно-адrenalної (ГАС), аденомедулярної гормональної системи (АМГС), симпатичної норадренергічної системи (СНС) у пацієнок із ССД у пременопаузний період із системною склеродермією (ССД).

Методи. Стан інсулініндукованої гіпоглікемії був викликаний у 17 жінок із ССД з низькою активності захворювання, які не застосовували глюкокортикоїди, та у 18 здорових жінок, які відповідали досліджуваній групі за віком та індексом маси тіла (ІМТ). Нами було проаналізовано такі показники плазми крові — рівень глюкози, концентрація аденокортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу, андростенедіону (АСД), дегідроепіандростерону (ДГЕА), дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕАС), 17 α -гідроксипрогестерону (17 α -ГПП), епінефрину (ЕПІ),

норепінефрину (НЕ), інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-6, та фактора некрозу пухлин (ФНП)- α .

Результати. Вихідні рівні кортизолу, АСД, 17 α -ГПП, ДГЕАС, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α були недостовірно різні в групі пацієнтів із ССД порівняно з контрольною групою. У пацієнтів був вищий вихідний рівень АКТГ (6,76 \pm 1,0 пмоль/л в групі ССД проти 4,14 \pm 0,45 пмоль/л в групі контролю; $p < 0,05$), низькі вихідні рівні ДГЕА (9,02 \pm 1,64 нмоль/л при ССД, проти 17,0 \pm 2,8 нмоль/л в групі контролю $p < 0,05$), та низькі вихідні рівні НЕ (1,61 \pm 0,26 нмоль/л у групі ССД проти 2,57 \pm 0,38 нмоль/л у групі контролю; $p < 0,05$). У пацієнтів були порівнянні відповіді рівня глюкози та АКТГ на гіпоглікемію. Загальна лінійна модель для повторюваних вимірів із коваріантами вік та ІМТ визначила, що відповіді 17 α -ГПП ($p < 0,05$), АСД ($p < 0,05$), ДГЕА ($p < 0,01$), ЕПІ ($p < 0,001$) та НЕ ($p < 0,001$) на гіпоглікемію були нижчими у групі пацієнтів із ССД порівняно з контролем. Відповідь на гіпоглікемію кортизолу мала тенденцію до зниження у пацієнтів із ССД порівняно з групою контролю.

Висновок. Отримані дані відображають зниження аденокортикальної та аденомедулярної функцій у пацієнок із ССД у пременопаузний період. Потребує подальших досліджень те, чи можуть отримані дані у нейроендокринній системі бути вторинними при хронічному перебігу захворювання.