

А.П. РЕБРОВ, И.З. ГАЙДУКОВА

616.72-002

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Областная клиническая больница, г. Саратов

Антитромбогенная активность и повреждение эндотелия у больных псориатическим артритом: взаимосвязь с активностью воспаления и факторами сердечно-сосудистого риска

Ребров Андрей Петрович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел. (8452) 51-49-60, e-mail: andreyrebrov@yandex.ru

На основании обследования 85 больных псориатическим артритом и 40 здоровых лиц показано наличие у них повреждения эндотелия с нарушением его антитромбогенной и вазорегулирующей функций. Повреждение и дисфункция эндотелия в сочетании с выявленным повышением уровня фибриногена и снижением антитромбогенной и фибринолитической активности плазмы крови способствуют увеличению риска атеротромбоза у больных псориатическим артритом. Успешная противовоспалительная терапия ПсА замедляет прогрессирование эндотелиальной дисфункции, но не приводит к нормализации функции эндотелия.

Ключевые слова: Псориатический артрит, дисфункция эндотелия, повреждение эндотелия.

A.P. REBROV, I.Z. GAIDUKOVA

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky
Regional Clinical Hospital, Saratov

Antithrombogenic activity and endothelial damage patients with psoriatic arthritis: relationship with the activity of inflammation and factors of cardiovascular risk

Based on the survey 85 patients with psoriatic arthritis (PsA) and 40 healthy subjects demonstrated endothelial damage with disturbance his antithrombogenic and vasoregulating functions. Injury and endothelial dysfunction in conjunction with the detection of increased fibrinogen levels and decreased antithrombogenic and fibrinolytic activity of plasma contribute to an increased risk of atherothrombotic events in patients with psoriatic arthritis. Successful antiinflammatory therapy of PsA slows the progression endothelial dysfunction, but does not lead to normalization of endothelial function.

Keywords: psoriatic arthritis, endothelial dysfunction, endothelial damage.

Введение

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое прогрессирующее системное заболевание, ассоциированное с псориазом, при котором патологический процесс преимущественно локализуется в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит

к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита [1]. Смертность больных ПсА превышает популяционную на 65% у мужчин и 59% у женщин. Летальность больных ПсА обусловлена в первую очередь поражением сердечно-сосудистой системы [2]. По-



вышение риска коронарного тромбоза в условиях системного воспаления является одной из причин неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных воспалительными заболеваниями суставов [3, 4]. Известно, что тромбоз развивается не только в местах выраженного стеноза, но и при небольшом и умеренном сужении артерий в случае нестабильности атеросклеротической бляшки [5]. Механизмы, приводящие к повышенному риску атеротромбоза у больных воспалительными заболеваниями суставов достаточно сложны. В качестве факторов, способствующих образованию тромба, рассматриваются повреждение эндотелия, преобладание вазоконстрикции над вазодилатацией и нарушение равновесия между системой гемостаза и ингибиторами свертывания крови [5-7]. Эндотелий сосудов является системой, активно участвующей в процессах регуляции сосудистого тонуса и поддержании равновесия между системой свертывания крови и антитромбогенными факторами. В условиях системного воспаления изменение функции эндотелиальных клеток может способствовать атеротромбозу и, как следствие, повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [7-11]. В ревматологии дисфункция эндотелия наиболее хорошо изучена у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [11-12]. Работ, посвященных эндотелиальной дисфункции, ее взаимосвязи с активностью воспаления и системой свертывания крови при ПсА немного [14-16]. Изучение изменения функций эндотелия, их взаимосвязей с различными звеньями гемостаза, фибринолиза и активностью воспаления у больных ПсА является важным для разработки эффективных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории пациентов.

Целью настоящего исследования являлось выявление повреждения эндотелия с изучением его антитромбогенной и вазорегулирующей функции, оценка взаимосвязей с активностью воспаления и факторами сердечно-сосудистого риска у больных ПсА.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ревматологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница». В исследование включены 85 пациентов с установленным диагнозом ПсА (возраст $43,64 \pm 12,1$ года, мужчины составили 48,2% обследованных) и 40 практически здоровых добровольцев (возраст $46,7 \pm 12,45$ лет, мужчины составили 50%). Диагноз ПсА выставлялся на основании наличия диагностических критериев CASPAR (2006) [17]. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 60 лет, подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения являлись наличие артериальной гипертензии 3 стадии, сопутствующих заболеваний в стадии обострения, хронической почечной недостаточности 2-3-й степени, печеночной недостаточности, сахарного диабета, инфаркта миокарда, инфаркта мозга в анамнезе, беременности и онкопролиферативных заболеваний. Из исследования исключались больные с наличием атеросклеротических бляшек по данным дуплексного исследования сонных артерий. У всех обследованных определяли индекс курения (число сигарет, выкуриваемых в сутки $\times 12$) и стаж курения (число сигарет, выкуриваемых в сутки $\times$ стаж курения/20), учитывали традиционными факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Больные ПсА и лица сравнения были сопоставимы по возрасту, полу, факторам сердечно-сосудистого риска. Для определения активности ПсА использовали индекс DAS4, оценивали число болезненных суставов (ЧБС) из 76 (индекс Ричи), число припухших суставов (ЧПС) из 74 (индекс Ричи),

активность заболевания оценивалась пациентом и врачом по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [17]. Определяли клинико-анатомический вариант артрита (моно/олигоартритический, дистальный, полиартритический, остеолитический и спондилоартритический), наличие системных проявлений ПсА [1]. Исследовали уровень С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным фотометрическим турбидиметрическим методом с использованием наборов жидких реагентов фирмы DiaSys на автоматическом анализаторе фирмы Hitachi, общий анализ крови (ОАК), концентрацию фибриногена определяли по методу Рутберг Р.А. (1961).

В качестве маркеров повреждения эндотелия изучали количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) методом Hladovets [18] и определяли фактор Виллебранда с использованием реактивов «Ренам». Нормальным считали число ЦЭК не более 5×10^4 / л, активность фактора Виллебранда — 80-120 %.

Вазорегулирующую функцию эндотелия изучали путем определения индекса окклюзии (аппарат АнгиоСкан, Россия) [19]. Метод основан на изучении динамики изменений амплитуды пульсовой волны до, во время и после окклюзии плечевой артерии. Для окклюзии плечевой артерии в манжете стандартного тонометра в области плеча создавали давление, превышающее систолическое на 50 мм рт. ст. Продолжительность окклюзии составляла 5 минут. В основе теста оценки вазорегулирующей функции эндотелия находится феномен локального снижения тонуса артерий при развитии реактивной гиперемии. После снятия окклюзии в артериях резко увеличивается скорость кровотока. Увеличенный кровоток инициирует в эндотелиальных клетках синтез оксида азота, который воздействует на гладкие мышцы артериальной стенки, что приводит к снижению тонуса артерий. Снижение тонуса сосудов сопровождается увеличением амплитуды пульсовой волны. Таким образом, оценка состояния эндотелия определялась по приросту величины амплитуды пульсовой волны до и после окклюзии. В ситуации, когда эндотелиальные клетки в состоянии продуцировать оксид азота, наблюдается выраженный прирост амплитуды сигнала (полутора — двухкратное увеличение). При нарушении функции эндотелия амплитуда сигнала остается без изменений [20-22].

Антитромбогенные свойства сосудистой стенки (антикоагулянтный и фибринолитический компоненты) оценивали при проведении модифицированной манжеточной пробы, оригинальная методика которой предложена В.П. Балудой с соавт. (1987) [23]. Выполнялось определение исходной активности антитромбина III плазмы (составляет около 80% антикоагулянтной активности) и исходной фибринолитической активности плазмы. Затем на противоположное плечо пациента накладывалась пневматическая манжета, в которой на 5 минут создавалось давление на 30 мм рт.ст. выше систолического артериального давления, что обеспечивало окклюзию сосудов плеча и создание ишемии в дистальном участке конечности. Непосредственно после прекращения окклюзии осуществлялся повторный забор венозной крови из кубитальной вены конечности, подвергшейся ишемии, с последующим определением активности антитромбина III и фибринолитической активности плазмы. Кратковременная окклюзия сосуда в норме приводит к выбросу эндотелиальными клетками в кровоток антитромбина III, активатора плазминогена тканевого типа, простациклина, что приводит к увеличению антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы, подавлению агрегации тромбоцитов. Активность антитромбина III в плазме крови определялась коагулометрическим методом по U. Abildgaard [24] с использованием набора реагентов НПО «Ренам». Рассчитывался антикоагулянтный индекс (АКИ) по формуле

$$\text{АКИ} = (\text{АТ III}_1 - \text{АТ III}) \times 100\% / \text{АТ III},$$

где АТ III_1 — активность антитромбина III после окклюзии, АТ III — исходная активность антитромбина III. Положительные значения АКИ свидетельствуют об усилении антикоагулянтной активности плазмы крови в результате проведения манжеточной пробы, нулевое значение — об отсутствии данной реакции, отрицательные — о снижении антикоагулянтной активности.

Фибринолитическая активность плазмы крови определялась с использованием набора реагентов НПО «Ренам». Нами рассчитывался фибринолитический индекс (ФЛИ) по формуле $\text{ФЛИ} = (t_0 - t_1) \times 100\% / t_0$, где t_0 — исходное время лизиса эуглобулинового сгустка, t_1 — время лизиса эуглобулинового сгустка после окклюзии. Положительные значения ФЛИ свидетельствуют об увеличении фибринолитической активности плазмы при проведении манжеточной пробы, нулевое значение — об отсутствии данной реакции, отрицательные — о снижении фибринолитической активности.

Все исследования проводились в утренние часы, в состоянии покоя при температуре окружающей среды $+20-25^\circ\text{C}$, не менее чем через 2 часа после приема пищи. В день исследования больным рекомендовался отказ от курения и приема кофеинсодержащих напитков.

В динамике обследованы 52 пациента (при включении в исследование и через 12 месяцев после первого обследования). Из них 9 пациентов не получали базисной терапии, 26 больных принимали метотрексат (7,5 — 25 мг в неделю), 7 пациентов — сульфасалазин (2-3 г/сут.), 4 больных — метотрексат и сульфасалазин, 5 пациентов — циклоспорин А (200-300 мг/сут.), один пациент принимал лефлюномид (20 мг/сут.); 37 больных принимали нестероидные противовоспалительные средства и 26 — глюкокортикостероиды.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ «Microsoft Excel», «Statistica 6.0». Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению использовались методы Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовалось среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывались медиана, верхний и нижний квартили ($Me[Q_{25}; Q_{75}]$). Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определялся t-критерий Стьюдента для независимых групп, при сравнении независимых групп с распределением признаков, отличным от нормального использовали метод Манна — Уитни, при сравнении зависимых групп — критерий Вилкоксона. Корреляция двух нормально распределенных количественных признаков изучалась с помощью метода Пирсона, при отклонении распределения от нормального, а также при анализе ассоциации качественных признаков использовался метод Спирмена и критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

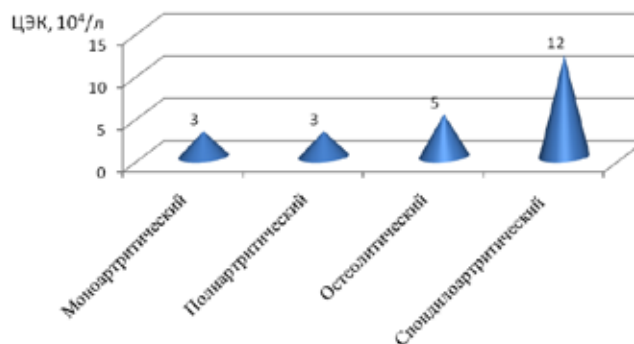
В ходе исследования выявлено наличие повреждения эндотелия у 37,7% больных ПсА и у 5,8% лиц без артрита ($p=0,02$). Количество ЦЭК у больных ПсА составило 6,0 [3,0; 11,0] $\times 10^4/\text{л}$, у лиц сравнения — 4,0 [3,0; 7,0] $\times 10^4/\text{л}$, $p=0,02$. Комплексы ЦЭК выявлены у 24 (33,3%) больных ПсА и у 3 (13,04%) лиц без артрита и псориаза ($\chi^2=3,93$, $p=0,047$). О наличии повреждения эндотелия также свидетельствовало повышение активности фактора Виллебранда у больных ПсА по сравнению с показателями здоровых лиц: 124 [124; 228]% и 80 [73; 112]

соответственно ($p=0,04$). При проведении корреляционного анализа нами выявлены взаимосвязи между количеством ЦЭК и показателями активности артрита: ЧПС (r Спирмена=0,43), ЧБС ($r=0,38$), ВАШ ($r=0,44$), DAS4 ($r=0,41$), $p<0,05$ для всех.

У больных с I-II степенью активности ПсА количество ЦЭК не превышало нормальных показателей (4,0 [2,0; 8,0] $\times 10^4/\text{л}$) и было меньше, чем у больных с III степенью активности артрита (8,0 [3,0; 12,0] $\times 10^4/\text{л}$, $p=0,43$). У больных с системными проявлениями артрита количество ЦЭК составило 9,0 [5,5; 12,5] $\times 10^4/\text{л}$, у больных без системных проявлений 4,0 [2,0; 8,0] $\times 10^4/\text{л}$ ($p=0,041$). Дисперсионный анализ по Краскелу—Уоллису показал наличие межгрупповых различий количества ЦЭК при различных клинико-анатомических вариантах болезни ($p<0,05$). Наибольшее количество ЦЭК было выявлено у больных с наиболее тяжелыми — остеолитической и спондилоартритической — формами артрита (рис. 1).

Рисунок 1.

Количество ЦЭК у больных с различными клинико-анатомическими вариантами ПсА



Из традиционных факторов сердечно-сосудистого риска на повреждение эндотелия оказывало влияние наличие курения и артериальной гипертензии (АГ). У некурящих больных ПсА количество ЦЭК составило 5,0 [3,0; 8,0] $\times 10^4/\text{л}$ ($n=31$), у курящих — 8,0 [4,0; 12,0] $\times 10^4/\text{л}$ ($n=38$, $p=0,02$). При этом взаимосвязи с длительностью курения и числом выкуриваемых сигарет не выявлено. У больных с АГ количество ЦЭК составило 6,0 [4,0; 7,0] $\times 10^4/\text{л}$ ($n=29$), без АГ — 4,0 [3,0; 5,0] $\times 10^4/\text{л}$ ($n=17$, $p=0,006$). Выявлены взаимосвязи между количеством ЦЭК и уровнем фибриногена (r Спирмена=0,26, $p=0,03$), ЦЭК и АТ III ($r=-0,28$, $p=0,02$), ЦЭК и АКИ ($r=-0,26$, $p=0,01$). Выявленные взаимосвязи повреждения эндотелия с повышением тромбогенной и уменьшением антитромбогенной активности плазмы крови вполне закономерны, т.к. повреждение эндотелия является основным фактором, запускающим процесс свертывания крови [5; 7-10; 25]. У здоровых людей при отсутствии нарушения целостности сосудистого русла не происходит образования тромбов благодаря наличию равновесия между белками коагуляционного каскада и ингибиторами свертывания крови. Данное равновесие может нарушаться в условиях ишемии [10, 26], но в норме при гипоксии и/или в ответ на изменение скорости кровотока эндотелиальные клетки выделяют в кровь факторы, обеспечивающие непродолжительную гипокоагуляцию (плазминоген тканевого типа, АТ III и простагландин), а также оксид азота, обеспечивающий вазодилатацию [22, 23, 25]. В нашем исследовании у части больных ПсА мы выявили отсутствие нормальной реакции эндотелия на кратковременную ишемию, а у части больных нами наблюдалась парадоксальная реакция в виде уменьшения антикоагулянтной и фибринолитической



способности сыворотки крови после выполнения манжеточной пробы. Отрицательные значения АКИ и ФЛИ у больных ПсА выявлялись существенно чаще, чем у лиц группы сравнения: у 28 больных ПсА и 1 здорового отмечался отрицательный АКИ 0 ($\chi^2=5,67$, $p<0,03$), у 31 больного ПсА и у 1 здорового — отрицательный ФЛИ ($\chi^2=3,83$, $p<0,03$). Это свидетельствует о снижении антитромбогенной активности эндотелия в условиях хронического воспаления.

Помимо снижения антитромбогенной активности эндотелия у больных ПсА выявлено нарушение вазорегулирующей функции эндотелия: индекс окклюзии у больных ПсА составил 1,38 [1,16; 1,82], у здоровых — 1,7 [1,5; 1,97] ($p=0,009$). Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия определяет склонность сосудов к вазоконстрикции в условиях ишемии. По имеющимся литературным данным, вазоконстрикция является одним из звеньев образования тромба. Нарушение вазорегулирующей функции эндотелия может рассматриваться как фактор, способствующий атеротромбозу. Кроме того, отсутствие адекватной вазодилатации приводит к сохранению гипоксии и прогрессированию дисфункции эндотелия [10, 26]. Данные длительных наблюдений за пациентами с неизмененными коронарными артериями, но с наличием эндотелиальной дисфункции, свидетельствуют о том, что этот фактор оказывает самостоятельное влияние на прогноз сердечно-сосудистых катастроф [7-10]. Воспаление является одной из основных причин нарушения функции эндотелия у больных без кардиоваскулярной патологии [7, 11]. Наши данные подтверждают правомочность данного утверждения: у больных ПсА без факторов сердечно-сосудистого риска выявлены значимые взаимосвязи между показателями активности артрита и функцией эндотелия: АКИ и ЧПС (r Спирмена=0,4), АКИ и ЧПС ($r=0,34$), АКИ и DAS4 ($r=0,34$), индексом окклюзии и оценкой по ВАШ ($r=-0,34$), индексом окклюзии и фибриногеном ($r=-0,38$) ($p<0,05$ для всех).

Взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и фибриногеном заслуживает особого внимания [27]. Фибриноген играет важную роль как фактор сердечно-сосудистого риска при артритах, являясь не только одним из ключевых факторов системы свертывания крови, но и маркером активности воспаления. В ходе нашего исследования выявлено повышение уровня фибриногена у больных ПсА (4,1 [3,4; 4,95] г/л) по сравнению с лицами без артрита и псориаза (2,2 [1,7; 3,3] г/л, $p=0,0001$). Выявлена взаимосвязь уровня фибриногена с показателями активности артрита: ЧПС и ЧБС ($r=0,54$ и $0,6$, $p<0,001$), DAS4 ($r=0,55$, $p<0,01$), СРБ ($r=0,59$, $p<0,01$), СОЭ ($r=0,66$, $p<0,001$). Уровень фибриногена был повышен у больных с увеитом по сравнению с больными без увеита (4,5 [3,8; 6,05] г/л и 4,0 [3,4; 4,5], соответственно, $p=0,01$). У курящих больных фибриноген составил 4,4 [3,7; 5,8] г/л, у некурящих — 4,0 [3,3; 4,5], $p=0,04$. Связи с числом сигарет и анамнезом курения не выявлено. По данным ряда эпидемиологических исследований, повышение уровня фибриногена увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2-3 раза [3; 19; 27]. Таким образом, у больных с ПсА повышение фибриногена отражает не только степень активности артрита, но и риск неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода. Хотя вопрос — повышение уровня фибриногена является причиной или следствием сердечно-сосудистых заболеваний, остается нерешенным.

По нашим данным, воспалительный процесс при ПсА оказывает негативное влияние не только на эндотелий сосудов, но и на фибринолитическую активность плазмы крови. Время фибринолиза у больных ПсА превышало показатели у здоровых (8,0 [5,0; 13,0] мин. и 6,0 [5,0; 7,0] мин.), было связано с показателями активности воспаления: с ЧПС ($r=0,27$, $p<0,05$), DAS4 ($r=0,28$, $p<0,05$), СРБ ($r=0,35$, $p<0,001$), СОЭ ($r=0,35$, $p<0,01$) и фибриногеном ($r=0,5$, $p<0,001$).

Таким образом, у больных ПсА имеет место повреждение эндотелия с нарушением его антитромбогенной и вазорегулирующей функций эндотелия, что, безусловно, определяет высокий риск атеротромбоза у данных больных. Повреждение эндотелия в большей степени выражено у больных с высокой активностью заболевания, системными проявлениями болезни, увеитом, остеолитической и спондилоартритической формами заболевания. Повышение активности заболевания связано с нарушением функции эндотелия, с повышением уровня фибриногена и снижением фибринолитической активности плазмы крови, что в совокупности повышает риск сердечно-сосудистых катастроф. Выявленное нами негативное влияние курения и АГ на эндотелий сосудов совпадает с результатами многочисленных эпидемиологических исследований, посвященных влиянию классических факторов сердечно-сосудистого риска на систему микроциркуляции и гемостаза.

На фоне лечения у 71% больных удалось достигнуть улучшения по критериям PSARC [17]. На этом фоне отмечено уменьшение степени повреждения эндотелия в виде уменьшения количества ЦЭК и активности фактора Виллебранда. Количество ЦЭК снизилось с 7,0 [3,0; 11,0] * 10^4 /л до 5,0 [3,0; 6,0] * 10^4 /л ($p=0,007$), активность фактора Виллебранда с 124 [124; 228]% до 80 [70; 112]% ($p=0,03$), что отражает возможность уменьшения повреждения эндотелия при проведении адекватной терапии артрита. Кроме того, на фоне снижения воспаления снизилась протромбогенная и увеличилась антитромбогенная способность крови: снизился уровень фибриногена с 4,3 [3,8; 5,2] г/л до 4,0 [3,3; 4,6] г/л ($p=0,003$) и увеличилась активность АТ III с 91,66 $\pm$ 7,0 до 96,78 $\pm$ 6,09%, $p<0,001$). В то же время, несколько уменьшилась фибринолитическая способность плазмы крови: время фибринолиза увеличилось с 7,0 [5,0; 12,0] мин. до 9,0 [6,0; 12,0] мин.

Уменьшение активности артрита не привело к значимому улучшению функции эндотелия. Увеличение индекса окклюзии не достигло нормальных показателей (индекс окклюзии составил 1,48 [1,1; 1,8]). Отмечено снижение АКИ (с 3,96 $\pm$ 13,3% до 1,35 $\pm$ 4,07, $p<0,01$). Число больных с отрицательными значениями АКИ и ФЛИ осталось прежним. Причиной сохранения дисфункции эндотелия на фоне снижения активности артрита может быть наличие не полностью купированного воспаления и/или неблагоприятное воздействие лекарственных средств на эндотелий. Межгрупповых различий между антитромбогенной активностью эндотелия у лиц, получавших различные виды базисной и противовоспалительной терапии, нами не выявлено. Также не выявлено динамики со стороны АКИ и ФЛИ у больных с исходно невысокой (I и II) активностью артрита. В то же время, при исходно высокой активности ПсА динамика изменений антитромбогенной функции эндотелия зависела от успеха лечения. При сохранении III ст. активности артрита отмечалось значимое ухудшение функции эндотелия в виде снижения АКИ с 3,65 [1,4; 5,4] до 1,5 [-0,82; 4,2]% ($p=0,047$), причем активность АТ III не изменялась (92 [84; 97]% и 97,5 [89,0; 101,0]%, $p>0,05$). У больных с хорошим ответом на терапию (при снижении активности с III до I-II ст.) АКИ оставался прежним. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что наличие резистентной к лечению высокой активности системного воспаления способствует прогрессированию дисфункции эндотелия, увеличивая риск атеротромбоза. Снижение активности артрита не приводит сразу к улучшению функции эндотелия, но останавливает прогрессирование его дисфункции. Следовательно, больные с ПсА нуждаются в усилении терапии за счет назначения лекарственных средств, влияющих на уменьшение риска атеротромбоза (необходимо изучение возможных комбинаций противовоспалительной терапии со статинами, дезагрегантами и др. препаратами).



Выводы

В настоящем исследовании показано наличие повреждения эндотелия с нарушением его антитромбогенной и вазорегулирующей функций у больных ПсА. Имеющиеся изменения связаны с активностью системного воспаления и классическими факторами сердечно-сосудистого риска (курением и артериальной гипертензией). Повреждение и дисфункция эндотелия в сочетании с выявленным повышением уровня фибриногена и снижением антитромбогенной и фибринолитической активности плазмы крови способствуют увеличению риска атеротромбоза у больных псориатическим артритом. Успешная противовоспалительная терапия ПсА замедляет прогрессирование эндотелиальной дисфункции, но не приводит к нормализации функции эндотелия, что делает необходимым решение вопроса о назначении лекарственных средств, уменьшающих риск атеротромбоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Псориатический артрит. В: Е.Л. Насонов (ред.) Клинические рекомендации. Ревматология. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. — С. 92-98.
2. Gladman D.D., Farewell V.T., Wong K. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. Prognostic indicators for death. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1103-1010.
3. McEntegart A., Capell H.A., Czeran D. et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 409 (6): 640-644.
4. Насонов Е.Л. Иммунологические вопросы атеросклероза. — Тер. архив, 2002, 5: 80-85.
5. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний // В кн. Болезни сердца. Рук. для врачей. Р.Г. Оганов, И.Г. Фомина (ред.). — Москва: Литера, 2006. — С. 35-53.
6. Балуда В.П. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов / В.П. Балуда, И.И. Деянов // Гематология и трансфузиология. — 1987. — № 9. — С. 103-105.
7. Cinez D.B., Pollak E.S., Buk C.A. et. al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527-3561.
8. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
9. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
10. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease. The role of oxidant stress. *Circ Res* 2002; 87: 840-844.
11. Stenvinkel P. Endothelial dysfunction and inflammation — is there a link? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1968-1971.
12. Antivalle M., Mutti A., Randisi G. et al. Prevalence of metabolic syndrome, risk factor clustering, inflammatory markers, and cardiovascular morbidity in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis* 2006; 65 (Suppl II): 160.
13. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии. Научно-практическая ревматология, 2004, 1:80-85.
14. Han C., Robinson D.W., Hackett M.V. et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 2167-2172.
15. Neiman A.L., Multi A. Randisi G. et al. Prevalence of metabolic syndrome, risk factor clustering, inflammatory markers, and cardiovascular morbidity in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (Suppl. II): 160.
16. Бадюкин В.В., Янышева А.В., Александрова Е.Н. и др. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориатическом артрите. — Тер. архив, 2009; 6: 41-47.
17. Коротаева Т.В. Методы оценки активности псориатического артрита (ПСА) и критерии оценки ответа на терапию. В кн. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. — М.: Ассоциации ревматологов России, 2007. — С. 51-54.
18. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // *Physiol. Bohemoslov.* — 1978. — Vol. 27. — P. 140-144.
19. Парфенов А.С. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. — Мир измерений 2006, 6: 74-82.
20. Lund L. Digital pulse plethysmography in studies of the haemodynamic response to nitrates: a survey of recording methods and principles of analysis. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1986; 59: 79-96.
21. Takazawa K., Tanaka N., Fujita M. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmograph waveform. *Hypertension.* 1998; 32: 365-370.
22. Kals J., Kampus P., Kals M. Arterial elasticity is associated with endothelial vasodilatory function and asymmetric dimethylarginine level in healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 536-544.
23. Манжеточная проба в диагностике функционального состояния сосудистого звена системы гемостаза / В.П. Балуда, Е.И. Соколов, М.В. Балуда и др. // Гематология и трансфузиология. — 1987. — № 9. — С. 51-53.
24. Abildgaard U. Assay of progressive antithrombin in plasma / U. Abildgaard, K. Gravem, H.C. Godal // *Thromb. Diath. Haemorrh.* — 1970. — Vol. 24. — P. 224-229.
25. Van der Bomy G., de Kniff P., Haverkate F. et al. Tissue plasminogen activation and risk of myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* — 1997. — V. 95. — P. 2623-2627.
26. Lum H. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction / H. Lum, K.A. Roebuck // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. 719-741.
27. Kannel W.B. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs* — 1997. — V. 54 (suppl). — P. 32-40.

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848