

мл, причем при минимальной активности практически не отличалась от здоровых и значимо увеличивалась по мере возрастания активности патологического процесса (табл.1). Антитела к ГДА обнаружены у 12 больных ССД (34,3%).

Таблица 1. Показатели активности АДА, ГДА и содержание антител к ферментам в сыворотке крови здоровых лиц и больных ССД в зависимости от активности процесса.

Контингент	N	Статист. показатели	Активность АДА	Антитела к АДА	Активность ГДА	Антитела к ГДА
Здоровые	30	M σ m	8,5 1,1 0,2	0,05 0,022 0,004	1,16 1,1 0,2	0,04 0,011 0,002
Больные ССД, I степень активности	13	M σ m	10,9 1,9 0,54	0,08 0,032 0,009	1,2 0,58 0,16	0,06 0,018 0,005
Больные ССД, II-III степень активности	22	M σ m	5,64 1,08 0,23	0,174 0,056 0,012	1,8 0,38 0,08	0,19 0,094 0,02

При анализе группы больных ССД, в крови которых обнаружены высокие уровни антител к АДА (13 человек-37,14%), получено значимое снижение активности ферментов ($p<0,005$), в то время как в крови больных с низким содержанием антител – значимого снижения активности энзимов не было.

В группе больных ССД с высоким уровнем антител к ГДА (12 чел. – 34,3%), получено значимо более высокие значения активности фермента ($p<0,004$).

В группе больных ССД с разным характером течения болезни нами выявлены значимо более высокие уровни антител к ферментам по сравнению со здоровыми ($p<0,05$), при подостром и остром течении процесса ($p<0,005$), по сравнению с хроническим. Активность АДА значимо снижалась, а ГДА повышалась при подостром течении процесса ($p<0,002$). Высокие уровни антител к АДА обнаружены у 3 (21,4%), к ГДА у 2 (14,3%) больных с хроническим течением и у 10 (47,6%) – с подострым.

Итак, можно предположить, что антитела к АДА вызывают, вероятно, угнетение фермента, может быть за счет блокирования активного центра, а антитела к ГДА, наоборот, увеличение активности энзима. Усиление активности может быть обусловлено конформационными изменениями структуры энзима, затрагивающими его активный центр, а также наличием ферментативной активности у вновь появившихся циркулирующих иммунных комплексов (АГ+АТ), о чем свидетельствуют и данные литературы (1). Первоначальное усиление активности АДА при I ст. активности может быть связано, также с активизацией метаболических процессов в начале болезни и менее выраженными иммунными сдвигами при минимальной активности процесса.

Таким образом, в крови больных с системной склеродермией выявляются антитела к АДА, ГДА, продукция которых увеличивается с возрастанием активности процесса, наличием более тяжелых форм течения заболевания и сопровождается со снижением активности АДА и увеличением ГДА. Следовательно, одной из причин изменения функционирования пуринового обмена, вероятно, могут явиться аутоантитела к энзимам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азаренок К.С., Генералов И.И. // Тер. архив. – 1990. – № 5. – с. 149 – 153.
2. Гусева Н.Г. // Системная склеродермия и склеродермическая группа болезней. // РМЖ. – 2000. – Том 8. – №9.
3. Малахов А.Б., Давтян В.Г., Гепле Н.А., Осминина М.К. // Системная склеродермия: современные аспекты проблемы // Consilium medicum. – 2006. – Том 8. – №2. – С.
4. Рябов Г.А., Ладьгин С.С., Азизов Ю.М., Пасечник И.Н. // Оценка гипоксии по метаболизму пуриновых соединений. Вестник Академии мед. Наук СССР – №7. – С. 3-7
5. Matsunaga, H.; Honda, H.; Kubo, K., et al. // Clinical value of the determination of serum guanine activity in patients with chronic hepatitis type C // J-Med-Invest. – 2003. – Vol. 50(1-2). – P. 64-71.

ANTIBODIES TO ENZYMES OF THE PURIN METABOLISM IN SYSTEMIC SCLEROSIS

L.N. Shilova, I.A. Zborovskaya, I.P. Gontar
(Volograd State Medical University, Russia)

In the work executed on 35 patients with systemic sclerosis (SS) it is established, that at SS antibodies to adenosine deaminase (ADA), guanine deaminase (GDA) are revealed. Production of antibodies increases with increase of activity of process, presence of severe forms of course of disease, is accompanied by decrease in activity of the ADA and increase in activity of GDA.

© ПОДДУБНЫЙ Д.А., РЕБРОВ А.П. - 2007

ГИПЕРТРОФИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ: РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Д.А. Поддубный, А.П. Ребров

(Саратовский государственный медицинский университет, ректор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. П.В. Глыбочко, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, зав. – д.м.н., проф. А.П. Ребров)

Резюме. С целью оценить роль дисфункции эндотелия как негемодинамического фактора развития ремоделирования и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у больных анкилозирующим спондилитом (АС) в исследование были включены 102 пациента с достоверным диагнозом АС. У всех пациентов осуществлялось выявление артериальной гипертензии (АГ), скрининг основных классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. С целью выявления признаков гипертрофии и ремоделирования ЛЖ всем пациентам выполнялась стандартная трансторакальная эхокардиография. Функциональное состояние эндотелия оценивалось при проведении доплерографии плечевой артерии в пробах с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация – ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация – ЭНВД). В качестве маркера повреждения эндотелия исследовался уровень циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). АГ выявлена у 30 пациентов (29,4%). Дисфункция эндотелия является одним из основных негемодинамических факторов развития гипертрофии/ремоделирования левого желудочка у больных АС. Наиболее ярко эта роль проявляется у пациентов без АГ и приводит преимущественно к развитию эксцентрического типа гипертрофии ЛЖ, тогда как у пациентов с АГ вследствие влияния гемодинамических развиваются преимущественно концентрические изменения геометрии ЛЖ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, дисфункция эндотелия, гипертрофия левого желудочка, ремоделирование

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) – это системное воспалительное заболевание, характеризующееся поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений) и, в ряде случаев, развитием периферического артрита. Распространенность анкилозирующего спондилита (АС) в общей популяции достаточно высока и оценивается как 0,1-1,4% [1].

Персистирующее системное воспаление является одним из основных факторов, ответственных за развитие дисфункции эндотелия у больных с системными воспалительными заболеваниями. В настоящее время известно о существовании дисфункции эндотелия у пациентов с ревматоидным артритом [2], системной красной волчанкой [3] и рядом других системных заболеваний. Показано наличие признаков дисфункции эндотелия и у больных АС [4]. Есть все основания полагать, что именно наличие дисфункции эндотелия вследствие влияния персистирующего системного воспаления ответственно за существенное повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с этими заболеваниями. Однако механизмы, связывающие дисфункцию эндотелия и последующие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, расшифрованы не полностью. Доказано участие дисфункции эндотелия как в процессе формирования атеросклеротической бляшки, так и ее дестабилизации. Последнее приводит к разрыву бляшки, обнажению коллагена, активации свертывающей системы и тромбообразованию [5]. Клинически это может проявляться развитием нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, инсульта, периферического тромбоза. Как правило, при обсуждении взаимосвязи дисфункции эндотелия и кардиоваскулярной патологии, потенцированию атеросклероза отдается ведущая роль. Однако, учитывая многообразие функций эндотелия и высвобождаемых им субстанций, закономерно предполагать наличие и иных патофизиологических механизмов повышения сердечно-сосудистого риска, связанных с дисфункцией эндотелия. Одним таких возможных механизмов является участие эндотелия в процессе сердечно-сосудистого ремоделирования.

Под сердечно-сосудистым ремоделированием подразумевается адаптивная перестройка стенок сердца и сосудов в связи с повышенной гемодинамической нагрузкой, в основе которого лежит гипертрофия миоцитов и увеличение объема внеклеточного матрикса [6]. Изначально имея адаптивное значение, ремоделирование миокарда в дальнейшем приводит к его гипертрофии и развитию сердечной недостаточности, а ремоделирование сосудистой стенки приводит к уменьшению просвета артерий с нарушением кровоснабжения соответствующих органов.

Участие эндотелия в этом процессе определяется его способностью продуцировать как про- (ростовые факторы, эндотелин-1) так и антипролиферативные (оксид азота – NO, простациклин, брадикинин) субстанции. Ряд авторов отдают ведущую роль в патогенезе сердечно-сосудистого ремоделирования дисбалансу между продукцией NO и ангиотензина II [6, 7]. Ангиотензин II обладает как непосредственным пролиферативным действием на миоциты, так и способностью стимулировать образование факторов роста (тромбоцитарного фактора роста и трансформирующего фактора роста β) и высвобождение эндотелина-1 [6, 8]. NO, напротив, подавляет продукцию TGF- β , синтез ангиотензинпревращающего фермента, эндотелина-1, рецепторов к ангиотензину I типа, что тормозит пролиферацию и рост миоцитов, образование внеклеточного матрикса [9-11].

Экспериментальные работы показали, что хроническое подавление синтеза NO (путем блокады фермента эндотелиальной NO-синтазы – eNOS) приводит к развитию гипертрофии миокарда (ЛЖ) [12]. И наоборот, сохраняя функцию eNOS препятствует постинфарктному ремоделированию ЛЖ [13]. Эти данные позволяют рассматривать дисфункцию эндотелия в целом (и дефицит NO в частнос-

ти) в качестве одного из важнейших негемодинамических факторов развития ремоделирования миокарда.

Цель работы: оценить роль дисфункции эндотелия как негемодинамического фактора, способствующего развитию ремоделирования и гипертрофии левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом.

Материалы и методы

Обследованы 130 пациентов с АС, последовательно поступавших в ревматологическое отделение Областной клинической больницы г. Саратова в период с 2005 по 2007 год. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ Росздрава». Критерии включения в исследование: достоверный согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям диагноз АС; информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст более 60 лет, наличие ишемической болезни сердца, манифестного периферического атеросклероза, клинически значимых пороков сердца (врожденных или приобретенных), недостаточности кровообращения любого генеза, сахарного диабета, тяжелого поражения печени (активного гепатита, цирроза), почек (амилоидоза или иной патологии с развитием хронической почечной недостаточности), иных хронических заболеваний в фазе обострения. В соответствии с вышеуказанными критериями из исследования были исключены 28 человек. Таким образом, окончательно в исследование включены 102 пациента с АС (98 мужчин и 4 женщины). Возраст обследованных пациентов составил $38,1 \pm 8,9$ лет, длительность АС – $12,9 \pm 8,1$ лет.

У всех пациентов осуществлялось выявление артериальной гипертензии (АГ): диагноз АГ устанавливался при трехкратном выявлении повышения артериального давления (АД) выше 140 и 90 мм рт. ст. (в ходе госпитализации или по данным медицинской документации). Осуществлялся скрининг основных классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: оценивался статус курения с расчетом так называемого показателя анамнеза курения (произведение количество выкуриваемых в день пачек сигарет на продолжительность курения в годах), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), определялся уровень общего холестерина. Активность АС оценивалась на основании русскоязычной версии индекса BASDAI и уровня острофазовых показателей (скорости оседания эритроцитов – СОЭ и С-реактивного белка – С-РБ). Выраженность функциональных нарушений, связанных с АС, оценивалась с использованием русскоязычной версии индекса BASFI.

С целью выявления признаков гипертрофии и ремоделирования ЛЖ всем пациентам выполнялась стандартная трансторакальная эхокардиография на комплексе Acuson 128 XP/10. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по скорректированной формуле R.V. Devereux с соавт. (1986):

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times ((\text{КДРЛЖ} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП})^3 - \text{КДРЛЖ}^3)) + 0,6$$

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определялся как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, рассчитанной по формуле D. Du Bois.

В соответствии с объединенными рекомендациями Американского Общества Эхокардиографии и Европейской Ассоциации Эхокардиографии критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ более 115 г/м² у мужчин и 95 г/м² у женщин [14].

Для оценки геометрии ЛЖ рассчитывалась относительная толщина его стенки (ОТС) по формуле:

$$\text{ОТС} = 2 \times \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДРЛЖ},$$

где ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, КДРЛЖ – конечный диастолический размер полости ЛЖ.

В соответствии со значениями ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие паттерны гипертрофии и геометрического ремоделирования ЛЖ [14]: 1) нормальная геометрия (ИММЛЖ $\leq 115/95$ г/м², ОТС $\leq 0,42$); 2) концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ $\leq 115/95$ г/м², ОТС $> 0,42$); 3)

концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ > 115/95 г/м², ОТС > 0,42); 4) эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ > 115/95 г/м², ОТС ≤ 0,42).

Для оценки функционального состояния эндотелия использовались пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином в ходе доплерографии плечевой артерии на комплексе Acuson 128 XP/10 по стандартным методикам [15]. Для создания реактивной гиперемии использовалась кратковременная (5 минут) окклюзия плечевой артерии манжетой сфигмоманометра. Постокклюзионная реактивная гиперемия является эндотелийзависимым стимулом, который приводит к высвобождению эндотелиальными клетками ряда вазодилатирующих субстанций (в первую очередь, NO). Таким образом, выраженность эндотелийзависимой дилатации артерии характеризует функциональное состояние эндотелия, позволяя оценивать его способность к адекватной продукции NO. Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) рассчитывалась по формуле:

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

где d_{60} – диаметр плечевой артерии спустя 60 секунд после возобновления кровотока, d_0 – исходный диаметр плечевой артерии.

Эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭЗВД) оценивалась в пробе с нитроглицерином: спустя 10-15 минут 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. ЭНВД рассчитывалась по формуле:

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

где d_5 – диаметр плечевой артерии спустя 5 минут после приема нитроглицерина, d_0 – исходный диаметр плечевой артерии.

Для оценки соотношения между ЭНВД и ЭЗВД рассчитывался индекс реактивности (ИР) плечевой артерии по формуле:

$$\text{ИР} = \text{ЭНВД} / \text{ЭЗВД}$$

В качестве маркера повреждения эндотелия использовался уровень циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). Определение уровня ЦЭК в периферической крови осуществлялось по методике J. Hladovec (1978) [16].

При статистической обработке материала использовались методы описательной статистики, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), корреляционный анализ, многофакторный линейный регрессионный анализ. Критерием статистической значимости считали величину $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное отклонение.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

АГ выявлена у 30 (29,4%) обследованных пациентов, во всех случаях степень повышения АД не превышала II степень. Адекватную антигипертензивную терапию получали 12 (40%) пациентов.

Признаки ремоделирования/гипертрофии миокарда ЛЖ отмечаются в целом у 53 (52%) обследованных пациентов, а собственно гипертрофии – у 41 (40,2%) (табл. 1). Среди пациентов с АС, страдающих АГ, изменения геометрии ЛЖ встречались с закономерно высокой частотой: 76,7% больных имели концентрическое ремоделирование или гипертрофию ЛЖ, а только гипертрофия отмечена у 60% обследованных, причем преобладал концентрический тип гипертрофии. Но неожиданно высокой оказалась частота обнаружения измененной геометрии ЛЖ у пациентов с АС без АГ: 41,7% больных имели концентрическое ремоделирование или гипертрофию, только гипертрофия отмечена у 31,9% пациентов, причем преобладал ее эксцентрический тип.

Таблица 1. Типы геометрии левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом

Тип геометрии ЛЖ	Все пациенты (n = 102)		АГ (+) (n = 30)		АГ (–) (n = 72)	
	n	%	n	%	n	%
Нормальная геометрия	49	48,0	7	23,3	42	58,3
Концентрическое ремоделирование	12	11,8	5	16,7	7	9,7
Концентрическая гипертрофия	20	19,6	13	43,3	7	9,7
Эксцентрическая гипертрофия	21	20,6	5	16,7	16	22,2

С целью поиска параметров, ассоциирующихся с развитием ремоделирования и гипертрофии ЛЖ у больных АС, нами был проведен однофакторный дисперсионный анализ, в который были включены классические кардиоваскулярные факторы риска, длительность течения АС и параметры, отражающие его активность, показатели функционального состояния эндотелия и маркеры его повреждения. Для проверки гипотезы о равенстве дисперсий исследуемого признака в выделенных группах исполь-

Таблица 2. Классические кардиоваскулярные факторы риска, маркеры активности анкилозирующего спондилита, маркеры дисфункции и повреждения эндотелия у пациентов с различными типами геометрии левого желудочка

Показатель	Тип геометрии ЛЖ				Уровень значимости межгрупповых различий
	Нормальная геометрия (n = 49)	Концентрическое ремоделирование (n = 12)	Концентрическая гипертрофия (n = 20)	Эксцентрическая гипертрофия (n = 21)	
Возраст, лет	35,3 ± 8,7	37,3 ± 6,4	46,5 ± 7,3	37,0 ± 7,5	$p < 0,001$
Индекс массы тела, кг/м ²	22,3 ± 3,6	22,9 ± 3,4	27,9 ± 5,2	21,8 ± 3,1	$p < 0,001$
Анамнез курения, пачки-лет	12,3 ± 9,4	15,4 ± 11,8	23,1 ± 7,2	14,5 ± 8,2	$p = 0,008$
Систолическое АД, мм рт. ст.	122,0 ± 11,9	131,7 ± 21,2	137,5 ± 15,2	124,3 ± 10,3	$p = 0,001$
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,4 ± 6,6	86,7 ± 13,0	88,0 ± 9,5	81,2 ± 7,7	$p = 0,002$
Среднее АД, мм рт. ст.	93,6 ± 8,0	101,7 ± 15,5	104,5 ± 11,2	95,6 ± 8,3	$p = 0,003$
Общий холестерин, ммоль/л	4,03 ± 0,96	3,88 ± 0,43	5,03 ± 1,40	3,94 ± 0,77	$p = 0,010$
Длительность АС, лет	11,6 ± 7,1	10,7 ± 7,1	18,1 ± 12,4	12,4 ± 7,3	$p = 0,010$
BASDAI, см	5,32 ± 2,02	4,75 ± 2,58	5,50 ± 1,64	5,53 ± 1,52	$p = 0,694$
BASFI, см	5,13 ± 2,30	5,76 ± 2,08	6,52 ± 1,81	6,03 ± 1,81	$p = 0,095$
С-реактивный белок, мг/л	22,3 ± 33,1	60,1 ± 41,7	34,8 ± 34,1	32,6 ± 34,1	$p = 0,024$
СОЭ, мм/ч.	23,2 ± 13,4	20,7 ± 13,2	24,9 ± 13,9	24,2 ± 12,7	$p = 0,842$
ЭЗВД, %	12,6 ± 7,2	19,7 ± 9,0	10,0 ± 7,8	10,0 ± 9,6	$p = 0,003$
ЭНВД, %	25,2 ± 10,8	30,2 ± 10,6	21,6 ± 7,9	25,0 ± 11,2	$p = 0,266$
ИР плечевой артерии, усл. ед.	2,19 ± 0,99	1,95 ± 1,33	2,24 ± 1,04	3,33 ± 2,66	$p = 0,034$
Уровень ЦЭК, ·10 ⁴ /л	4,3 ± 4,5	3,8 ± 2,9	6,0 ± 5,6	6,4 ± 3,8	$p = 0,073$

зовался тест Левена. Отсутствие различия дисперсий, а, следовательно, применимость параметрического дисперсионного анализа констатировалось при $p > 0,05$. В противном случае использовался непараметрический метод дисперсионного анализа – ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису. При обнаружении значимых межгрупповых различий ($p < 0,05$) проводился апостериорный (post-hoc) анализ, заключающийся в попарном сравнении групп с использованием критерия наименьшей значимой разности, критериев Дункана и Тьюки.

Как видно из представленных результатов значимые межгрупповые различия выявлены по классическим кардиоваскулярным факторам риска, длительности АС, уровню С-реактивного белка, уровню ЭЗВД и индексу реактивности плечевой артерии (табл. 2).

Апостериорный анализ данных позволил выявить, что большинство межгрупповых различий связано с пациентами, у которых выявлен концентрический тип гипертрофии ЛЖ. Пациенты данной группы имели значимо больший возраст, большую продолжительность АС, большие значения ИМТ, показателя «анамнез курения» (учитывающего как длительность курения, так и количество выкуриваемых сигарет) и более высокий уровень общего холестерина по сравнению с пациентами остальных подгрупп, которые по этим показателям не различались. Вполне закономерно также и то, что пациенты с концентрической гипертрофией ЛЖ и концентрическим ремоделированием имели большие уровни систолического, диастолического и среднего АД по сравнению с пациентами с нормальной геометрией. У пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ уровень АД был сопоставим с тем же показателем у пациентов без гипертрофии/ремоделирования и, в то же время, был достоверно ниже, чем у пациентов с концентрическими изменениями геометрии. Таким образом, концентрическое ремоделирование и гипертрофия ЛЖ развиваются преимущественно у пациентов с АГ, тогда как эксцентрический тип гипертрофии ЛЖ у больных АС не ассоциируется с повышенным уровнем АД. Эти данные указывают на существенную роль негемодинамических факторов развития гипертрофии ЛЖ у больных АС.

Уровни ЭЗВД у пациентов с концентрическим и эксцентрическим типами гипертрофии ЛЖ были достоверно ниже соответствующего показателя у пациентов с концентрическим типом ремоделирования ЛЖ. При этом уровень ЭЗВД у пациентов с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ значимо не различался. Сходные изменения обнаружены и для ИР плечевой артерии, отражающей соотношение между ЭЗВД и ЭНВД. Наибольшее значение ИР выявлено в группе пациентов с эксцентрическим типом гипертрофии, которое было значимо выше соответствующих показателей у пациентов с нормальным ИММЛЖ (с нормальной геометрией или концентрическим ремоделированием). При этом значимых межгрупповых различий в уровне ЭНВД выявлено не было.

Как уже указывалось выше, персистирующее системное воспаление, неизменно присутствующее при АС, является одним из основных факторов, приводящих к формированию дисфункции эндотелия у пациентов с системными воспалительными заболеваниями. Таким образом, системное воспаление принимает опосредованное участие в процессе сердечно-сосудистого ремоделирования и также может рассматриваться в качестве одного из негемодинамических факторов его развития. Среди обследованных нами пациентов уровень С-РБ – чувствительного маркера системного воспаления – был наибольшим у пациентов, имеющих концентрическое ремоделирование и концентрическую гипертрофию ЛЖ, однако статистически значимого уровня различия данного параметра достигли только между группами «концентрическое ремоделирование – нормальная геометрия» и «концентрическое ремоделирование – эксцентрическая гипертрофия». Необходимо отметить, что АС характеризуется значительными колебаниями активности воспаления, как вследствие особенностей течения заболевания, так и вследствие терапии.

Как мы полагаем, для развития дисфункции эндотелия, а следовательно и процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы, большее значение имеет не столько текущая активность воспаления, сколько его «экспозиция», зависящая как от активности так и от длительности его существования. Косвенно это подтверждается тем, что длительность АС была наибольшей у пациентов с концентрическим и эксцентрическим типами гипертрофии ЛЖ (и, соответственно, с наиболее низкими значениями ЭЗВД).

С целью поиска наиболее значимых факторов развития гипертрофии ЛЖ и построения модели, описывающей влияние этих факторов на ИММЛЖ, нами был выполнен многофакторный линейный регрессионный анализ данных с использованием ИММЛЖ в качестве зависимой переменной. Для отбора включаемых в регрессионную модель независимых признаков произведен корреляционный анализ, позволивший выявить наличие взаимосвязи ИММЛЖ с отдельными клиническими и лабораторными параметрами. В модель включались показатели, имеющие абсолютное значение коэффициента корреляции $> 0,3$ при уровне значимости $p < 0,05$. Из трех показателей, характеризующих АД в дальнейший анализ было включено среднее АД, как имеющее наибольший коэффициент корреляции с ИММЛЖ. Окончательно были включены 8 показателей: возраст (коэффициент корреляции с ИММЛЖ $r = 0,486$), ИМТ ($r = 0,343$), длительность курения ($r = 0,371$), среднее АД ($r = 0,373$), длительность АС ($r = 0,303$), индекс BASFI ($r = 0,397$), ЭЗВД ($r = -0,341$) и уровень ЦЭК ($r = 0,328$).

Кроме того, при проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь ИММЛЖ с диаметром плечевой артерии ($r = 0,462$, $p < 0,001$), что по нашему мнению отражает универсальный характер процесса ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Именно по этой причине данный параметр не был включен нами в регрессионный анализ в качестве независимой переменной. По этой же причине не был включен в анализ ряд эхокардиографических показателей, продемонстрировавших наличие взаимосвязей (как правило, очевидных и закономерных) с ИММЛЖ.

Проведенный регрессионный анализ с принудительным включением все отобранных переменных выявил, что лишь три параметра оказывают значимое влияние на ИММЛЖ: индекс массы тела, BASFI и ЭЗВД.

Полученная модель адекватно описывает зависимость ИММЛЖ от включенных в анализ факторов (коэффициент множественной детерминации $R^2 = 0,432$, F критерий Фишера значим с уровнем $p < 0,001$). Учитывая то, что не все включенные в модель признаки являются полностью независимыми, мы провели регрессионный анализ, используя процедуру прямого пошагового включения переменных. В результате в модель были включены 6 признаков (первые 3 из которых были наиболее значимы): BASFI, ЭЗВД, ИМТ, длительность курения, ЦЭК и среднее АД. Однако это не изменило существенно характеристики модели: коэффициент множественной детерминации $R^2 = 0,431$, скорректированный $R^2 = 0,386$, стандартная ошибка оценки модели: 15,520; $F = 9,58$, $p < 0,0001$ (табл. 3).

Таким образом, помимо классического кардиоваскулярного фактора риска – ИМТ, ассоциирующегося со многими другими факторами риска, в том числе – и с артериальной гипертензией, нам удалось выявить два других параметра, которые продемонстрировали значимую взаимосвязь с ИММЛЖ: ЭЗВД и функциональный индекс BASFI.

Индекс BASFI отражает выраженность функциональных нарушений при АС, непосредственно связанных с тяжестью изменений позвоночника и суставов. Поскольку выраженность необратимых изменений (в первую очередь, формирование синдесмофитов и анкилозирование позвоночника) зависит от длительности заболевания и от индивидуальной скорости его прогрессирования, непосредственно связанной с активностью воспаления, то величину BASFI можно рассматривать как своеобразный показатель «экспозиции» системного воспаления. В свою

Таблица 3. Основные результаты регрессионного анализа: нестандартизованные (b) и стандартизованные (бета) коэффициенты регрессионного уравнения

Показатель	b	Стандартная ошибка b	бета	Стандартная ошибка бета	Уровень значимости p
Возраст	0,074	0,298	0,033	0,132	0,804
Индекс массы тела	1,081	0,485	0,235	0,105	0,029
Длительность курения	0,206	0,185	0,112	0,101	0,269
Среднее АД	0,181	0,213	0,093	0,109	0,398
Длительность АС	0,066	0,284	0,026	0,111	0,817
BASFI	0,335	0,096	0,343	0,098	0,001
ЭЗВД	-0,659	0,209	-0,287	0,091	0,002
ЦЭК	0,520	0,394	0,122	0,093	0,192

Константа $a = 47,05$; стандартная ошибка $a = 17,71$; $p = 0,01$
 $R = 0,657$, $R^2 = 0,432$, скорректированный $R^2 = 0,371$, стандартная ошибка оценки модели $= 15,708$; критерий $F = 7,038$, $p < 0,0001$.

очередь, влияние системного воспаления на процесс гипертрофии/ремоделирования миокарда реализуется через развитие дисфункции эндотелия. В этом свете можно считать закономерными выявленные взаимосвязи ИММЛЖ с величиной ЭЗВД и уровнем ЦЭК. Кроме того, на участие дисфункции эндотелия в процессе ремоделирования миокарда указывают и выявленные значимые корреляционные связи ЭЗВД с КДРЛЖ ($r = -0,272$, $p = 0,01$), конечным диастолическим объемом полости ЛЖ ($r = -0,277$, $p < 0,01$) и конечным систолическим объемом полости ЛЖ ($r = -0,261$, $p < 0,05$).

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, в которых продемонстрирована значимая отрицательная взаимосвязь уровня ЭНВД и ММЛЖ у больных с АГ [17, 18]. Однако в настоящей работе подобная взаимосвязь продемонстрирована не только у пациентов с АС и АГ, где роль дисфункции эндотелия представляется скорее вторичной вслед за гемодинамическими факторами, но и у пациентов без АГ, где дисфункция эндотелия, опосредуя влияние не только классических кардиоваскулярных факторов риска, но и персистирующего системного воспаления, играет, по всей видимости, ведущую роль в развитии гипертрофии и ремоделирования миокарда. Клиническое значение данной взаимосвязи определяется прогностической значимостью гипертрофии ЛЖ: многочисленными исследованиями показана роль гипертрофии ЛЖ (концентрической и эксцентрической) как независимого предиктора развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая смерть от сердечно-сосудистых причин [19, 20]. Это позволяет говорить об участии дисфункции эндотелия в сердечно-сосудистом ремоделировании как об одном из вероятных механизмов повышения сердечно-сосудистого риска у больных АС.

Мы не исключаем, что данный механизм является универсальным и, наряду с потенцированием атеросклероза, отвечает за высокую частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и при других системных воспалительных заболеваниях.

Таким образом, у больных АС выявлена высокая частота развития гипертрофии/ремоделирования левого желудочка, как при наличии АГ, так и при ее отсутствии. Дисфункция эндотелия является одним из основных гемодинамических факторов развития гипертрофии/ремоделирования левого желудочка. Наиболее ярко эта роль проявляется у пациентов без АГ и приводит преимущественно к развитию эксцентрического типа гипертрофии левого желудочка, тогда как у пациентов с артериальной гипертензией вследствие влияния гемодинамических факторов развиваются преимущественно концентрические изменения геометрии левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. // Lancet. 2007. - Vol. 369. - P. 1379-1390.
2. Инамова О.В. Повреждение эндотелия и вазорегулирующая активность сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. // Научно-практич. ревматол. - 2003. - №4. - С. 17-19.
3. El-Magadmi M., Bodill H., Ahmad Y., et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. // Circulation. - 2004. - Vol. 110. - P. 399-404.
4. Sari I., Okan T., Akar S., et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. // Rheumatology (Oxford). - 2006. - Vol. 45. - P. 283-286.
5. Corti R., Hutter R., Badimon J.J., Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. // J. Thromb. Thrombolysis. - 2004. - Vol. 17. - P. 35-44.
6. Gibbons G.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling. // N. Engl. J. Med. - 1994. - Vol. 330. - P. 1431-1438.
7. Rudic R.D., Shesely E.G., Maeda N., et al. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. // J. Clin. Invest. - 1998. - Vol. 101. - P. 731-736.
8. Schiffrin E.L. State-of-the-Art lecture. Role of endothelin-1 in hypertension. // Hypertension. - 1999. - Vol. 34. - P. 876-881.
9. Raji L. Workshop: hypertension and cardiovascular risk factors: role of the angiotensin II-nitric oxide interaction. // Hypertension. - 2001. - Vol. 37. - P. 767-773.
10. Ichiki T., Usui M., Kato M., et al. Downregulation of angiotensin II type 1 receptor gene transcription by nitric oxide. // Hypertension. - 1998. - Vol. 31. - P. 342-348.
11. Takemoto M., Egashira K., Usui M., et al. Important role of tissue angiotensin-converting enzyme activity in the pathogenesis of coronary vascular and myocardial structural changes induced by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. // J. Clin. Invest. - 1997. - Vol. 99. - P. 278-287.
12. Devlin A.M., Brosnan M.J., Graham D., et al. Vascular smooth muscle cell polyploidy and cardiomyocyte hypertrophy due to chronic NOS inhibition in vivo. // Am. J. Physiol. - 1998. - Vol. 274. - P. H52-59.
13. Scherrer-Crosbie M., Ullrich R., Bloch K.D., et al. Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. // Circulation. - 2001. - Vol. 104. - P. 1286-1291.
14. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for chamber quantification. // Eur. J. Echocardiogr. - 2006. - Vol. 7. - P. 79-108.
15. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 39. - P. 257-265.
16. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. // Physiol. Bohemoslov. - 1978. - Vol. 27. - P. 140-144.
17. Motoyama T., Kawano H., Hirai N., et al. The relationship of left ventricular mass to endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in patients with hypertension. // Cardiology. - 2001. - Vol. 96. - P. 7-15.
18. Palmieri V., Storto G., Arezzi E., et al. Relations of left ventricular mass and systolic function to endothelial function and coronary flow reserve in healthy, new discovered hypertensive subjects. // J. Hum. Hypertens. - 2005. - Vol. 19. - P. 941-950.
19. Ghali J.K., Liao Y., Simmons B., et al. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. // Ann. Intern. Med. - 1992. - Vol. 117. - P. 831-836.
20. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N., et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. // Ann. Intern. Med. - 1991. - Vol. 114. - P. 345-352.

HYPERTROPHY AND REMODULATION OF LEFT VENTRICULI IN THE PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDILITIS: THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

D.A.Poddubny, A.P.Rebrov
 (Saratov State Medical University, Russia)

With the purpose to estimate a role of endothelial dysfunction as non-hemodynamic factor of development remodulation and hypertrophies of left ventriculi (LV) in patients with ankylosing spondylitis (AS) in research have been included 102 patients with the authentic diagnosis the AS. In all patients revealing an arterial hypertension (AH), screening of the basic classical risk factors of cardiovascular diseases was carried out. With the purpose of revealing attributes of a hypertrophy and remodulation of LV to all patients the echocardiography was carried out. The functional condition of endothelii was estimated in carrying out dopplerography a standard humeral artery in tests with jet hiperemia and nitroglycerine. As a marker of damage endothelain the level of circulating endothelial cells (ЦЭК) was investigated. AH is revealed in 30 patients (29,4). Dysfunction endothelium is one of the cores non-hemodynamic factors of development of a hypertrophy/remodulation LV in patients with the AS. Most brightly this role is shown in patients without AH and leads mainly to development of excentric type of hypertrophy LV whereas in patients with AH owing to influence hemodynamic mainly concentric changes of geometry LV develop.