

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ: РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Д.А. Поддубный, А.П. Ребров*

Кафедра госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета, 410012 Саратов, Большая Казачья ул., д. 112

Кардиоваскулярный риск у больных анкилозирующим спондилитом: роль системного воспаления и дисфункции эндотелия

Д.А. Поддубный, А.П. Ребров*

Кафедра госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета, 410012 Саратов, Большая Казачья ул., д. 112

Цель. Исследовать роль системного воспаления и дисфункции эндотелия как факторов кардиоваскулярного риска у больных анкилозирующим спондилитом.

Материалы и методы. Обследовали 100 больных анкилозирующим спондилитом. У всех пациентов осуществляли скрининг артериальной гипертензии и классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (курения, гипер- и дислипидемии, избыточной массы тела, наследственности, сахарного диабета). Оценивали 10-летний коронарный риск по Фремингемской шкале и 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE. В качестве дополнительных факторов риска исследовали уровни С-реактивного белка, фибриногена, тромбоцитов в периферической крови, активность антитромбина III, суммарную фибринолитическую активность плазмы крови, активность фактора Виллебранда, уровень циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), функциональное состояние эндотелия (при доплерографическом исследовании плечевой артерии в пробах с реактивной гиперемией и нитроглицерином). В группу контроля включили 30 практически здоровых человек, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой.

Результаты. Десятилетний коронарный риск, рассчитанный с учетом только классических факторов риска, у пациентов с анкилозирующим спондилитом составил 4,0% (3,0; 7,5), что существенно ниже соответствующего риска, рассчитанного для сопоставимой популяции без анкилозирующего спондилита – 5,0% (3,0; 11,0), $p < 0,05$. Десятилетний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE у обследованных пациентов составил 1,0% (1,0; 2,0), что может считаться низким уровнем. Однако при анализе дополнительных факторов риска у пациентов с анкилозирующим спондилитом выявлены изменения, указывающие на повышенный протромбогенный потенциал и связанные с активностью системного воспаления: высокие уровни тромбоцитов и фибриногена, повышенная активность фактора Виллебранда и сниженная фибринолитическая активность плазмы. Кроме того, при анкилозирующем спондилите обнаружены признаки повреждения (повышенные уровни ЦЭК и фактора Виллебранда) и дисфункции эндотелия.

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

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, кардиоваскулярный риск, системное воспаление, дисфункция эндотелия.

РФК 2008;5:71–76

Cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis: the role of systemic inflammation and endothelial dysfunction

D.A. Poddubnyy, A.P. Rebrov*

Chair of Hospital Therapy, Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachya ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To investigate the role of systemic inflammation and endothelial dysfunction as factors of cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis.

Material and Methods. 100 patients with ankylosing spondylitis were included into the study. Screening for arterial hypertension (HT) and conventional cardiovascular risk factors (smoking, hyper- and dislipoproteinemia, body overweight, heredity and diabetes mellitus) was performed in all patients. 10-year coronary disease risk (Framingham scale) and 10-year risk of fatal cardiovascular event (SCORE scale) was calculated. Additionally the follows cardiovascular risk factors were assessed: C-reactive protein level (CRP), fibrinogen level, platelet count, antithrombin III activity, plasma fibrinolytic activity, von Willebrand factor (vWF) activity, circulating endothelial cells (CEC) count. Besides, endothelial function was evaluated by Doppler-ultrasonography of brachial artery in tests with reactive (endothelium-dependent or flow-mediated dilation) and nitroglycerine (endothelium-independent dilation) hyperemia. 30 healthy patients were included into control group and were comparable with patients of studied group on sex and age.

Results. 10-year coronary disease risk in patients with ankylosing spondylitis was significantly lower than this in patients of control group 4.0% (3,0; 7,5) vs 5.0% (3,0; 11,0), respectively ($p < 0,05$). 10-year risk of fatal cardiovascular event in studied group was relatively low 1.0% (1.0; 2.0). However, analysis of the additional risk factors shown increased thrombogenic potential of blood, which was related to systemic inflammation activity: high platelets count, high fibrinogen activity, increased vWF activity, and decreased fibrinolytic activity. Moreover, signs of endothelial injury (increased level of CEC and vWF activity) and endothelial dysfunction were found in patients with ankylosing spondylitis.

Conclusion. Cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis estimated on the basis of conventional risk factors is not higher than this in general population. At the same time, these patients have signs of endothelial injury, dysfunction, and increased thrombogenic potential directly related to the systemic inflammation activity. We suppose these factors are responsible for the increased cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis and, therefore, should be taken into account upon cardiovascular risk assessment.

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

Rational Pharmacother. Card. 2008;5:71–76

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) – хроническое системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением осевого скелета (крестцово-подвздошных, межпозвоноковых, реберно-позвоночных сочленений). Системные воспалительные заболевания характеризуются высокой частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (фатального и нефатального инфаркта миокарда, инсуль-

та, нестабильной стенокардии, внезапной коронарной смерти и т.д.). Это, как правило, не может быть объяснено с позиций классических факторов риска: гиперхолестеринемии, курения, артериальной гипертензии, отягощенной наследственности и др. Так, при ревматоидном артрите частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в 3,96 раз выше, чем в общей популяции. Поправка на классические факторы рис-

ка лишь незначительно меняет этот риск (показатель), который остается равным 3,17 [1]. Сходная картина наблюдается и при системной красной волчанке. Риск ишемической болезни сердца (ИБС), вычисленный с учетом традиционных кардиоваскулярных факторов риска, в этих случаях в 8-10 раз выше среднепопуляционного [2], а риск инфаркта миокарда у пациенток с данным заболеванием в возрасте от 35 до 44 лет в 50 раз выше ожидаемого [3].

Для анкилозирующего спондилита данные о распространенности кардиоваскулярной патологии весьма ограничены, однако результаты имеющихся проведенных исследований подтверждают вышеописанную тенденцию. Крупнейшая на сегодняшний день работа, касающаяся причин смерти больных анкилозирующим спондилитом, включала 836 пациентов. Показано, что риск фатальных цереброваскулярных событий при данном заболевании в 2 раза превышает аналогичный популяционный показатель, а для других кардиоваскулярных событий риск выше в 1,4 раза [4]. В более позднем исследовании показано, что смертность среди пациентов с анкилозирующим спондилитом выше популяционного уровня в 1,5 раза, а основными причинами смерти являются вторичный амилоидоз и кардиоваскулярная патология [5].

Приведенные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, анкилозирующим спондилитом факторов, которые приводят к развитию и прогрессированию кардиоваскулярной патологии независимо от классических факторов риска. Основным кандидатом на эту роль является системное воспаление [6]. Медиаторы воспаления (С-реактивный белок, ФНО- α , интерлейкины-1, -6, и -18) способны активировать эндотелиальные клетки. В результате увеличивается продукция молекул адгезии, селектинов, тканевого фактора, моноцитарного колониестимулирующего фактора с одновременным снижением продукции оксида азота (NO) [7, 8]. Это состояние, характеризующееся как дисфункция эндотелия, является начальным этапом атеросклеротического процесса [9]. На более поздних стадиях те же механизмы принимают участие в дестабилизации атеросклеротической бляшки с развитием острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, транзиторной ишемической атаки и инсульта [10-12].

Дисфункция эндотелия рассматривается как основной, хотя и не единственный, механизм, опосредующий влияние системного воспаления на развитие сердечно-сосудистой патологии. Медиаторы воспаления способны подавлять опосредованную инсулином утилизацию глюкозы скелетной мускулатурой [13], стимулировать липолиз в периферических тканях, а также синтез жирных кислот и триглицеридов в печени. Помимо этого, они подавляют активность эндотелиальной

липопротеинлипазы, ответственной за катаболизм богатых триглицеридами липопротеинов. Это приводит к формированию проатерогенного липидного профиля, что отмечено исследователями при как ревматоидном артрите, так и анкилозирующем спондилите (спондилоартрите – АК) [14-16]. Еще одним фактором, способным увеличивать кардиоваскулярный риск при системных заболеваниях, является повышенный протромбогенный потенциал. Для ревматоидного артрита характерны тромбоцитоз [17], повышенный уровень фибриногена (острофазового показателя, образование которого в печени стимулируется интерлейкином-6), фактора Виллебранда (прокоагулянтного фактора и маркера повреждения эндотелия), D-димера, ингибитора активатора плазминогена [18], что коррелирует с активностью системного воспаления. При анкилозирующем спондилите также выявляются повышенные уровни фибриногена, D-димера и фактора Виллебранда [14].

Таким образом, оценка только классических факторов риска, по-видимому, недостаточна для определения кардиоваскулярного риска у пациентов с системными заболеваниями в целом и анкилозирующим спондилитом (спондилоартритом – АК) в частности. Однако до настоящего времени практически отсутствуют работы, посвященные комплексной оценке классических и новых кардиоваскулярных факторов риска при анкилозирующем спондилите. Это делает неопределенной трактовку результатов стратификации сердечно-сосудистого риска с использованием общепринятых методик у данной категории пациентов.

Цель работы – исследование роли системного воспаления и дисфункции эндотелия как факторов, способствующих повышению кардиоваскулярного риска у больных анкилозирующим спондилитом.

Материал и методы

В исследование включено 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.

У всех пациентов осуществлялся скрининг артериальной гипертензии (АГ) и классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: курения, гипер- и дислипидемии (исследовались уровни общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов с расчетом уровня липопротеинов низкой плотности по формуле W.T. Friedewald с соавт. [19] и индекса атерогенности), избыточной массы тела (при ин-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом

Параметр	n (%)
Пол: мужской / женский	96 (96%) / 4 (4%)
Возраст, лет	39,1±9,5 (от 18 до 63)
Продолжительность заболевания, лет	13,3±8,0 (от 1 до 35)
Возраст начала заболевания, лет	25,7±9,0 (от 6 до 59)
Терапия	
Базисные противовоспалительные препараты:	
- сульфасалазин	36 (36%)
- метотрексат	23 (23%)
- комбинация сульфасалазин + метотрексат	1 (1%)
- циклофосфамид	1 (1%)
- проспидин	1 (1%)
Глюкокортикоиды	18 (18%)
НПВП	91 (91%)

дексе массы тела [ИМТ] ≥ 25 кг/м²), наследственности, сахарного диабета. Диагноз АГ устанавливался при трехкратном выявлении артериального давления выше 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 Фремингемской шкале [20]. Эта шкала учитывает пол, возраст, уровни общего холестерина и липопротеинов высокой плотности, уровень артериального давления, наличие диабета и статус курения.

Кроме того, рассчитывался 10-летний фатальный риск (риск смерти от ИБС, атеросклероза мозговых и периферических артерий) по шкале SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) [21]. Данная шкала учитывает пол, возраст, уровень ОХ, 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 [22]. Нами исследовались уровни С-реактивного белка, фибриногена, тромбоцитов в периферической крови, активность фактора Виллебранда, активность антитромбина III, суммарная фибринолитическая активность плазмы, уровень циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) по методике J. Hladovec [23]. Для оценки функционального состояния эндотелия выполнялось доплерографическое исследование плечевой артерии на комплексе Acuson 128 XP/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. Окклюзия артерии осу-

ществлялась 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 – 5 мин. После прекращения окклюзии в лоцируемом участке плечевой артерии наблюдается реактивная гиперемия, что приводит к увеличению напряжения сдвига на эндотелии, деформации эндотелиоцитов, активации NO-синтазы, стимулированному синтезу NO и, как результат, к вазодилатации [24-26]. Определение диаметра плечевой артерии и скорости кровотока производилось каждые 15 секунд в течение первой минуты после прекращения окклюзии. 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. Нормальной реакцией плечевой артерии на реактивную гиперемия условно считается увеличение ее диаметра на 10% от исходного [27].

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. В течение последующих 5 минут каждую минуту производилось определение диаметра плечевой артерии. Эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНВД) на фоне приема нитроглицерина 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.

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

При статистической обработке результатов 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 использовался t-тест для независимых группировок, а при характере распределения, отличном от нормального, применялись 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 использовался 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. Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

У 31 (31%) пациента зарегистрирована АГ 1-й и 2-й степени. Адекватную гипотензивную терапию среди них получали 15 пациентов (48,3%). Выявленная частота встречаемости АГ у пациентов с анкилозирующим спондилитом близка к распространенности АГ в общей популяции (26,4%) [28].

При скрининге классических кардиоваскулярных факторов риска получены результаты, представленные в табл. 2. Высокая частота встречаемости 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 обращает на себя внимание высокая частота сниженного уровня липопротеинов высокой плотности (61%) при относительно низкой (13%) частоте вы-

Таблица 2. Частота встречаемости классических кардиоваскулярных факторов риска у обследованных пациентов

Фактор риска	Частота, %
Курение	70
Гиперхолестеринемия (общий холестерин $\geq 5,0$ ммоль/л)	13
Низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (< 1 ммоль/л для мужчин и $< 1,2$ ммоль/л для женщин)	61
Высокий уровень липопротеинов 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

явления гиперхолестеринемии. Показатели липидного профиля пациентов и лиц группы контроля представлены в табл. 3.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом уровень общего холестерина значимо ниже аналогичного показателя в группе контроля. Уровни липопротеинов низкой плотности и триглицеридов оказались сопоставимыми с соответствующими показателями здоровых лиц. Одновременно у больных анкилозирующим спондилитом отмечено значительное снижение уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Это, по всей видимости, и является причиной достоверно большего значения индекса атерогенности по сравнению с контрольной группой. Таким образом, липидный профиль у пациентов с анкилозирующим спондилитом (спондилоартритом - АК) можно охарактеризовать как проатерогенный, что связано не с гиперлипидемией, а с низким уровнем липопротеинов высокой плотности.

Среднее значение ИМТ составило $23,4 \pm 4,6$ кг/м², большинство пациентов (64%) имело нормальную массу тела (ИМТ = $18,5-24,9$ кг/м²), 7% больных имели дефицит массы тела (ИМТ $< 18,5$ кг/м²), 29% – избыток массы тела (ИМТ > 25 кг/м²), в том числе 11% – ожирение (ИМТ > 30 кг/м²).

Десятилетний коронарный риск по Фремингемской шкале у пациентов с анкилозирующим спондилитом (спондилоартритом - АК) составил 4,0 [3,0; 7,5]%. Это 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]% ($p < 0,05$).

Десятилетний риск фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE у обследованных пациентов составил 1,0 [1,0; 2,0]%, что может считаться низким уровнем. При этом лишь 5 пациентов имели 10-летний фатальный риск 5% и более (от 5 до 7%).

Таким образом, оценка только классических факторов риска позволяет прийти к заключению, что у пациентов с анкилозирующим спондилитом риск ИБС,

Таблица 3. Липидный профиль у пациентов с анкилозирующим спондилитом и у лиц контрольной группы

Показатель	Анкилозирующий спондилит	Контроль
Общий холестерин, ммоль/л	$4,08 \pm 0,88^*$	$4,48 \pm 0,92$
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	$0,99 \pm 0,29^{**}$	$1,22 \pm 0,36$
Липопротеины 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	$3,27 \pm 1,21^*$	$2,77 \pm 0,98$

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

равно как и риск фатальных сердечно-сосудистых событий, является низким и, как минимум, сопоставим с популяционным показателем. Это противоречит приведенным выше данным о повышенной частоте неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с системными заболеваниями. Следовательно, особое значение приобретает анализ дополнительных (или «новых») сердечно-сосудистых факторов риска.

Уровень С-реактивного белка, превышающий 10 мг/л, рассматривающийся в последние годы в качестве одного из основных сердечно-сосудистых факторов риска, отмечен у 54% пациентов. Это вполне закономерно, учитывая воспалительную природу анкилозирующего спондилита. Уровень фибриногена у пациентов с анкилозирующим спондилитом также вполне ожидаемо превышает показатель у лиц контрольной группы ($7,2 \pm 2,4$ и $3,5 \pm 0,8$ г/л, соответственно, $p < 0,001$). Повышен и средний уровень тромбоцитов, при этом тромбоцитоз (уровень тромбоцитов более $320 \cdot 10^9$ /л) зафиксирован у 54% пациентов. Активность фактора Виллебранда, являющегося не только прокоагулянтным фактором, но и маркером повреждения эндотелия, у пациентов с анкилозирующим спондилитом (спондилоартритом - АК) достоверно превышает показатель у 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 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, напротив, при анкилозирующем спондилите оказалась достоверно ниже: время лизиса эуглобулинового сгустка у больных составляло $11,5 [8,0; 19,0]$ минут, а у здоровых лиц – $7,0 [5,5; 7,5]$ ($p < 0,001$). О связи между активностью воспаления и изменениями в системе гемостаза свидетельствует значимая корреляция уровня С-реактивного белка 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 корреляция 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 отмечается повышение протромбогенного потенциала, четко связанное с активностью системного воспаления. Эти изменения способствуют повышению риска тромбозов и связанных с ними неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

При исследовании функционального состояния эндотелия получены результаты, представленные в табл. 4.

Таблица 4. 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, $\cdot 10^4$ /л	$5,0 [3,0; 8,0]$	$4,0 [3,5; 7,5]^*$
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.		

Достоверных различий в уровне ЭЗВД между группами не отмечено, однако доля пациентов со сниженной ЭЗВД ($< 10\%$) оказалась значимо большей в группе больных анкилозирующим спондилитом (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. Мы полагаем, что повышенная реактивность сосудистой стенки в ответ на нитроглицерин у пациентов с анкилозирующим спондилитом косвенно свидетельствует о дефиците эндогенного оксида азота (NO). Значимых корреляционных связей уровней ЭЗВД и ЭНВД с острофазовыми показателями и отдельными сердечно-сосудистыми факторами риска нами не выявлено. Однако ЭЗВД находилась в обратной зависимости от длительности анкилозирующего спондилита ($r = -0,236$, $p < 0,05$). Отсутствие связи 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 его существования. Косвенным подтверждением этому является 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, а также волнообразно, когда периоды улучшения сменяются периодами обострения продолжительностью от нескольких недель до нескольких месяцев и лет.

У пациентов с анкилозирующим спондилитом выявлен значимо больший уровень ЦЭК, являющихся маркером повреждения эндотелия. Уровень циркулирующих эндотелиоцитов значимо коррелировал с СОЭ (r Спирмена = 0,222, $p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с анкилозирующим спондилитом имеют место признаки повреждения эндотелия (повышенные уровни фактора Виллебранда и

ЦЭК) и его дисфункции (сниженная ЭЗВД отмечается у 47% больных, а ЭНВД в ответ на прием нитроглицерина превышает не только ЭЗВД, но и показатели ЭНВД у здоровых лиц).

Дисфункция эндотелия в настоящее время рассматривается в качестве серьезного независимого предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В исследовании F. Perticone с соавт. [29] продемонстрирована четкая обратная связь между уровнем ЭЗВД плечевой артерии и частотой неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эти данные были получены в ходе наблюдения (в среднем 31,5 мес) за пациентами с АГ, не имевшими на момент включения в исследование клинических признаков коронарного или периферического атеросклероза. Аналогичные данные получены M.G. Modena с соавт. [30], в соответствии с которыми сниженная ЭЗВД оказалась предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 5-летнего периода наблюдения за пациентами с впервые выявленной АГ. Эти данные позволяют говорить о том, что дисфункция эндотелия является одним из факторов, ответственных за повыше-

ние кардиоваскулярного риска при анкилозирующем спондилите.

Заключение

Риск развития ИБС и фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с анкилозирующим спондилитом, рассчитанный с учетом только классических факторов риска, является близким к общепопуляционному. 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. Мы предполагаем, что именно данные факторы ответственны за высокий риск сердечно-сосудистых событий при анкилозирующем спондилите и, следовательно, должны учитываться при его оценке. Особое клиническое значение имеет исследование ЭЗВД, которое на раннем этапе позволяет выделить пациентов, имеющих высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Литература

1. del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2737–45.
2. Esdaile J.M., Abrahamowicz M., Grodzicky T. et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331–7.
3. Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 408–15.
4. Radford E.P., Doll R., Smith P.E. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X ray therapy. *N Engl J Med* 1977; 297: 572–6.
5. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 174–6.
6. Sattar N., McCarey D.W., Capell H., McInnes I.B. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957–63.
7. Sattar N. Inflammation and endothelial dysfunction: intimate companions in the pathogenesis of vascular disease? *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 443–5.
8. Verma S., Wang C.H., Li S.H. et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913–9.
9. Fan J., Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2003; 10: 63–71.
10. Boyle J.J. Macrophage activation in atherosclerosis: pathogenesis and pharmacology of plaque rupture. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3: 63–8.
11. Corti R., Hutter R., Badimon J.J., Fuster V. Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 35–44.
12. Kinlay S., Selwyn A.P., Libby P., Ganz P. Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (Suppl. 3): S62–S66.
13. Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A. et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665–8.
14. Boers M., Nurmohamed M.T., Doelman C.J.A. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 842–5.
15. Divecha H., Sattar N., Rumley A. et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison to non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109: 171–6.
16. van Halm V.P., van Denderen J.C., Peters M.J. et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1473–7.
17. van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862–73.
18. McEntegart A., Capell H.A., Creran D. et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 640–4.
19. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
20. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
21. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
22. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335–62.
23. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov* 1978; 27: 140–4.
24. Мелькумянц А.М., Балашов А.М., Картамышев С.П. Роль механочувствительности эндотелия в ослаблении констрикторных реакций сосудистого русла. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* 2004; (6): 693–704.
25. Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314–19.
26. Miura H., Wachtel R.E., Liu Y. et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels. *Circulation* 2001; 103: 1992–8.
27. Затеищikov Д.А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2000; (6): 14–7.
28. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
29. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191–6.
30. Modena M.G., Bonetti L., Coppi F. et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 505–10.