

**СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ****С.И. Смиян, Б.О. Кошак**ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет
имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилоартрит, факторы риска, сердечно-сосудистая патология, дисфункция эндотелия.**Key words:** ankylosing spondylarthritis, risk factors, cardiovascular pathology, the dysfunction of endothelium.

Известно, что смертность среди пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (АС) в 1,85 раза выше популяционного уровня и обусловлена сердечно-сосудистой патологией (СС).

Сегодня не оставляет сомнения роль персистирующего воспалительного процесса в возникновении СС заболеваний вследствие развития дисфункции эндотелия (ДЭ). Учитывая это, повышенный уровень С-реактивного протеина, рассматривается в качестве независимого предиктора развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Именно поэтому, особую значимость в развитии ДЭ и СС патологии воспаления приобретает у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, постоянным атрибутом которых является собственно воспалительный процесс.

Несмотря на современный подход к лечению АС со стороны использования иммунобиологических препаратов, практически отсутствуют сведения о развитии ДЭ, влияния воспаления на состояние эндотелия и развитие сердечно-сосудистой патологии у пациентов с АС.

**STRATIFICATION OF RISK FACTORS OF DYSFUNCTION OF ENDOTHELIUM
PATIENTS HAVE ANKILOSING SPONDYLOARTHRITIS****S.I. Smiyan, B.O. Koshak**

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

It is known that mortality among patients with the ankylosing spondylarthritis (AS) is 1,85 times higher than population level and is caused by cardiovascular pathology (CC).

Today the role of persistent inflammatory process in developing of the CC diseases owing to development of the dysfunction of endothelium (DE) does not leave doubt. Considering it, the increased level of the S-jet protein, is considered as an independent predictor of development of cardiovascular diseases and their complications. For this reason, gains the special importance in development of DE and the CC pathology of an inflammation at patients with autoimmune diseases which constant attribute is actually inflammatory process.

Despite modern approach to treatment the ankylosing spondylarthritis from use of immunobiological preparations, practically there are no data on development of DE, influence of an inflammation on a state an endothelium and development of cardiovascular pathology in patients with the ankylosing spondylarthritis.

Вступление. Анкилозирующий спондилоартрит (АС) - хроническое системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением осевого скелета (крестцово-подвздошных, межпозвонковых, реберно-позвоночных сочленений), которое относится к группе серонегативных спондилоартритов (СНА) [2, 3, 12].

Известно, что смертность среди пациентов с АС в 1,85 раза выше популяционного уровня [8, 12] и обусловлена сердечно-сосудистой (СС) патологией [9; 10]. На современном этапе не оставляет сомнения роль персистирующего воспалительного процесса в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6; 13] вследствие развития дисфункции эндотелия (ДЭ). Учитывая это, повышенный уровень С - реактивного протеина (СРП), рассматривается в качестве независимого предиктора развития СС заболеваний и их осложнений [8, 16], по сколько длительное воспаление приводит к активации и повреждения эндотелия и признанно причиной атерогенеза [13;15;16]. Именно поэтому, воспаление приобретает особую значимость в развитии ДЭ и СС патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, постоянным атрибутом которых является собственно воспалительный процесс [11].

Несмотря на современный подход к лечению АС использованием иммунобиологических препаратов, практически отсутствуют сведения о развитии ДЭ, влияния воспаления на состояние эндотелия и возникновение сердечно-сосудистой патологии у пациентов с АС.

Цель исследования: Определить факторы риска развития ДЭ у пациентов с АС.

Материалы и методы исследования: В исследовании приняли участие 110 пациентов. Критериями включения в исследование были: достоверный, согласно модифицированных Нью-Йоркских критериев, диагноз АС и аксиального и периферического спондилоартрита [11, 14]; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения были: возраст 60 лет, наличие сопутствующей патологии: ишемической болезни сердца, периферического атеросклероза, клинически значимых пороков сердца (врожденных или приобретенных), недостаточности кровообращения любого генеза, сахарного диабета, поражения печени или почек, псориаза, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, других хронических заболеваний в фазе обострения.

Всем пациентам, которые согласились принять участие в исследовании, проводили клиническое стандартное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенография и МРТ крестцово-подвздошных сочленений), биохимический анализ крови с липидограммой и определением острофазовых показателей, выявления HLA B-27.

Клиническую активность болезни определяли с помощью индексов активности заболевания BASDAI и ASDAS, функционального индекса BASFI. [14]. Оценку эффективности терапии проводили, используя критерии полной и частичной ремиссии, предложенные группой ASWG и дополнены ASAS в 2015 году [1].

Всем пациентам проводили оценку эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на реактивную гиперемия по методу, который впервые описал D. Celermajer [4] с использованием ультразвукового комплекса. Выполнялись пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимый стимул) и нитроглицерином (эндотелийнезависимый стимул) [7; 15].

Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) рассчитывалась по формуле $ЭЗВД = (D_{60} - d_0) \times 100\% / d_0$, где d_{60} - диаметр плечевой артерии через 60 секунд после восстановления кровообращения, d_0 - выходной диаметр плечевой артерии.

Эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНВД) на фоне приема нитроглицерина рассчитывалась по формуле: $ЭНВД = (D_5 - D_0) \times 100\% / d_0$, где d_5 - диаметр плечевой артерии через 5 минут после приема нитроглицерина, d_0 - выходной диаметр плечевой артерии.

Индекс реактивности (ИР) плечевой артерии рассчитывался для оценки соотношения между ЭНВД и ЭЗВД по формуле: $ИР = ЭНВД / ЭЗВД$.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики в пакете прикладных программ SPSS (© SPSS Inc.) и Statistica (© Statsoft).

Результаты и обсуждение. Среди пациентов, принявших участие в исследовании, было 93 (84,5%) мужчин (средний возраст $34,5 \pm 3,4$) и 17 (15,5%) женщин (средний возраст $38,2 \pm 4,1$), продолжительностью болезни в среднем $12,2 \pm 3,7$ лет (рис.1), причем I степень активности была констатирована у 24 больных (21,8%), II - у 47 (42,7%), III - 39 (35,5%) соответственно.

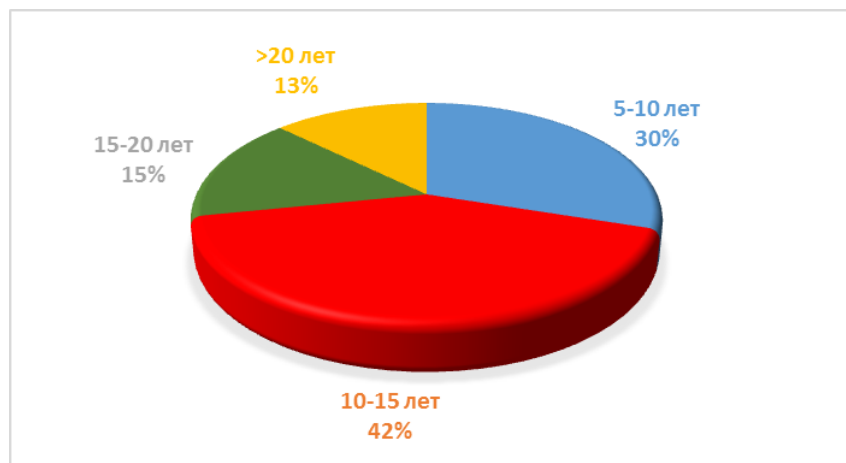


Рисунок 1. Распределение пациентов по продолжительности заболевания

Результаты исследования функции эндотелия у пациентов с АС показали, что эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию хотя и отличалась количественными значениями показателя в группе контроля, однако не существенно. Наряду с тем, сниженная ЭЗВД (менее 10%), которая является признаком дисфункции эндотелия, значительно чаще встречалась среди больных АС по сравнению с группой контроля (63,7% против 13,3% соответственно) (таблица 1).

Таблица 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ.

Показатель	АС (n=110)	Контроль (n = 30)	p
ЭЗВД, %	8,8±1,4	12,2±0,9	p=0,0012
ЭНВД, %	25,8±1,14	20,7±3,2	p=0,0018
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	4,32±0,29	3,78±0,18	p=0,032
Толщина стенки плечевой артерии, мм	0,58±0,06	0,41±0,03	p=0,024
ИР плечевой артерии	2,93±0,12	1,69±0,14	p=0,011

Примечание: p - показатель достоверности по сравнению с группой контроля.

О значимо изменённой реакции плечевой артерии на экзогенный нитрат при АС свидетельствует сравнительно большее значение индекса реактивности плечевой артерии, отражающее соотношение между ЭНВД и ЭЗВД.

Полученные данные показывают, что у пациентов с АС, выходной диаметр плечевой артерии и толщина стенки плечевой артерии достоверно выше аналогичных показателей в группе контроля, а скорость кровообращения по артерии практически не отличается. Это может свидетельствовать о наличии у пациентов признаков ремоделирования плечевой артерии, активное участие в котором принимает эндотелий [7; 15; 17].

В дальнейшем провели оценку клинико-лабораторных характеристик АС у пациентов с пониженной ЭЗВД (таблица 2). Полученные данные показали, что у пациентов с нарушенной вазорегулирующей функцией эндотелия наблюдалась существенно большая продолжительность заболевания и начало болезни констатировано в более молодом возрасте. Наряду с тем, следует отметить, что в когорте пациентов с нарушенной ЭЗВД констатированы зна-

Таблица 2.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АС.

Показатель	ЭЗВД>10% (n = 40)	ЭЗВД< 10% (n = 70)	p
BASDAI, см	4,64±0,42	6,80±0,27	p=0,022
ASDAS	2,0±0,25	3,38±0,14	p=0,018
BASFI, см	4,34±0,28	5,74±0,18	p=0,018
ВАШ, мм	61,9±14,5	80,3±12,4	p=0,035
СРП, мг/л	8,3±1,4	15,2±2,7	p=0,019
СОЭ, мм/час	18,3±3,2	28,5±4,1	p=0,024
ОХ, ммоль/л	4,22 ±0,14	4,88 ±0,11	p=0,032
ЛПВП, ммоль/л	1,16 ±0,31	0,71 ±0,21	p=0,027
ЛПНП, ммоль/л	2,61 ±0,18	3,22 ±0,29	p=0,023
ТГ, ммоль/л	1,15 ±0,44	1,32 ±0,58	p>0,05
ИА	3,1 ±0,21	4,1 ±0,26	p=0,042
ТИМ каротидных артерий, мм	0,89 ± 0,12	1,32 ± 0,18	p=0,011

Примечание: p достоверность между пациентами с ЭД <10% и > 10%.

чимо выше индексы ВАШ, активности (BASDAI) достоверно больше количественными показателями уровня СРП, СОЭ, дислипидемии и индексом функциональных расстройств BASFI.

Анализ терапии свидетельствовал, что у большинства пациентов с ЭД констатированы отклонения от традиционной терапии, они не постоянно использовали НПВП и не в полных суточных дозах (табл. 3).

Таблица 3.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛУЧАЕМОЙ ТЕРАПИИ

Количество обследованных n = 110 (100%)	Больные n, (%)	
	ЭЗВД>10% (n = 40)	ЭЗВД< 10% (n = 70)
Иммунобиологическая БМТ n= 8 (7,3 %)	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)
Традиционная БМТ n= 24 (21,8 %)	20 (83,3 %)	4 (16,7%)
НПВП (постоянно) n= 41 (37,3 %)	36 (87,8 %)	5 (12,2 %)
НПВП (с перерывами) n= 37 (32,7 %)	8 (21,6 %)	29 (78,4 %)

Тщательный анализ зависимостей ДЭ от активности АС и известных факторов риска СС заболеваний показал существенные взаимно отягчающие параллели между уровнями СРП ($r = 0,67$), холестерина ($r = 0,52$) и ЛПНП ($r = 0,71$). Следует отметить, что анализ взаимосвязей между развитием ДЭ (ретроспективно) и методами лечения установлена связь между фактом непостоянного приема НПВП ($r = 0,58$).

Установлено, что среди пациентов, достигших ремиссии, были больные на биологической БМТ и большинство тех, кто получал традиционную БМТ в случае периферической формы в условиях постоянного использования НПВП, а также обследуемые с нормальной ДЭ. Следует отметить, что все пациенты недостигшие ремиссии имели ДЭ<10% (табл. 4).

Таблица 4.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ПО СОСТОЯНИЮ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ

Количество обследованных n = 110 (100 %)	Достигли ремиссии n=23 (20,9 %)		Частичная ремиссия n= 52 (47,3 %)		Без ремиссии n= 35 (31,8 %)	
	ЭЗВД >10%	ЭЗВД <10%	ЭЗВД >10%	ЭЗВД <10%	ЭЗВД >10%	ЭЗВД <10%
Иммунобиологическая БМТ n=8 (7,3%)	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0 (-%)	0 (-%)	0 (-%)	0 (-%)
Традиционная БМТ n=24 (21,8%)	6 (25,0%)	0 (-%)	15 (62,5%)	0 (-%)	0 (-%)	3 (12,5%)
НПВП (постоянно) n=41 (37,3%)	9 (21,9%)	0 (-%)	27 (65,9%)	1 (2,4%)	0 (-%)	4 (9,8%)
НПВП (с перерывами) n=37 (32,7%)	0 (-%)	0 (-%)	0 (-%)	8 (21,6%)	0 (-%)	29 (78,3%)

Вывод: Установлено, что среди пациентов с эндотелиальной дисфункцией большинство демонстрировали высокую степень активности воспалительного процесса, в группе ассоциации которых получены достоверности с дислипидемиями и фактом не достижения ремиссии в процессе лечения. Таким образом, доказанные существенные взаимосвязи между степенью ДЭ и степени активности АС по показателями СРП ($r = 0,67$), уровнями холестерина ($r = 0,52$), ЛПНП ($r = 0,71$) и фактом непостоянного использования НПВП.

Использованная литература:

1. Anderson J, Baron G. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*. 2001; 44: 1876-1886
2. Braun J., Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369:1379–1390.
3. Brown M.A., Kenna T., Wordsworth B.P. Genetics of ankylosing spondylitis-insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:81–91.
4. Celermajer D.S, Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*.1992;340:1111–1115.
5. Deyab G, Hokstad I, Whist JE, Smastuen MC, Agewall S, Lyberg T, Ronda N, Mikkelsen K, Hjeltne G, Hollan I. Methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017; 17;19(1):232.
6. Kettunen T., Eklund C., Kähönen M., Jula A., Päivä H., Lyytikäinen L.P., Hurme M., Lehtimäki T. Polymorphism in the C- reactive protein (CRP) gene affects CRP levels in plasma and one early marker of atherosclerosis in men. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(5):353-61.
7. Kumar A., Falodia S.K., Shankar S., Grover R., Marwaha V., Aneja R., Srivastava K., Das N. Assessment of serum nitrite as biomarker of disease activity in ankylosing spondylitis. *Indian J Rheumatology*. 2009;4:47–50.
8. Parrinello C.M. Lutsey P.L., Ballantyne C.M., Folsom A.R., Pankow J.S., Selvin E. Six-year change in high-sensitivity C-reactive protein and risk of diabetes, cardiovascular disease, and mortality. *Am Heart J*. 2015;170 (2):380-9.
9. Sarojini A, SaiRaviShanker A, Anitha M. Inflammatory markers- serum level of c-reactive protein, tumor necrotic factor- α , and interleukin-6 as predictors of outcome for peripartum cardiomyopathy. *J Obstet Gynaecol India*. 2013;63(4):234-9.
10. Smith JA. Update on ankylosing spondylitis: current concepts in pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Jan;15(1):489.
11. Syngle A., Vohra K., Sharma A., Kaur L. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor- α blockade. *Clin Rheumatol*. 2010;29:763–770.
12. Taurog J.D., Chhabbra A., Colbert R.A. Axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *New Engl J Med*. 2016;26:2563–2574.
13. Teupser D., Weber O., Rao T.N., Sass K., Thiery J., Fehling H.J. No reduction of atherosclerosis in C-reactive protein (CRP) - deficient mice. *J Biol Chem*. 2011 Feb 25;286(8):6272-9.
14. VanderHeijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, VandenBosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-991.
15. Verma I, Syngle A, Krishan P, Garg N. Endothelial Progenitor Cells as a Marker of Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Ankylosing Spondylitis: A Cross-Sectional Study. *Int J Angiol*. 2017;26(1):36-42.
16. Whayne T.F. Non-traditional cardiovascular risk markers in the era of established major risk factors and multiple guidelines. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018; 1.
17. Zhao Y., Vanhoutte P.M., Leung S.W. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci*. 2015;129(2):83-94.