

УДК 616-056.7/2.612.015.36

Բորբոքային պրոցեսի ազդեցությունը էնդոթելի ֆունկցիայի և հեմոստազի համակարգի որոշ ցուցանիշների վրա պարբերական հիվանդության ժամանակ

Ա.Հ. Պետրոսյան, Ֆ.Ս. Նիկողոսյան

*Երևանի Միխիթար Հերացու անվ. պետական բժշկական համալսարան,
Դիագնոստիկա Բ/Մ
0025, Երևան, Կորյունի փ., 2*

Բանալի բառեր. պարբերական հիվանդություն, բորբոքում, էնդոթելային դիսֆունկցիա, թրոմբոցիտների ագրեգացիա, դեզագրեգացիա, ֆիբրինոգեն

Սրտի իշեմիկ հիվանդությունը (ՄԻՀ) հանդիսանում է մահացության թիվ մեկ պատճառը ողջ աշխարհում [3,28]: ՄԻՀ կանխորոշումը և ելքը մեծապես կախված են հիվանդության կանխարգելումից և ժամանակին ախտորոշումից: Այս առումով կարևորվում է ՄԻՀ ռիսկի գործոնների դեմ ուղղված պայքարը և էնդոթելային դիսֆունկցիայի (ԷԴ) վաղ հայտնաբերումը, քանզի աթերոսկլերոզի, ՄԻՀ և աթերոթրոմբոզի ախտաձագման հիմքում ընկած է էնդոթելի ֆունկցիայի (ԷՖ) խանգարումը [7, 10, 14, 19, 30, 40]:

Էնդոթելը պարակրին, էնդոկրին և աուտոկրին ֆունկցիաներով օժտված կարևոր օրգան է, որի կողմից արտադրվում են կենսաբանական ակտիվ երկու խումբ նյութեր, որոնք ապահովում են երկու հակադիր գործընթացների միջև հավասարակշռություն՝ անոթալայնացում և անոթասեղմում; թրոմբոցիտների դեզագրեգացիա և ագրեգացիա; ֆիբրինոլիզ և կոագուլյացիա; բորբոքային պրոցեսի հրահրում և ընկճում [32]:

ԷԴ հասկացողության հիմքում ընկած է էնդոթելը պաշտպանող և էնդոթելը վնասող միջնորդանյութերի միջև հավասարակշռության խանգարումը ի օգուտ երկրորդ խումբ նյութերի [23]: Արդյունքում նվազում է էնդոթելկախյալ անոթալայնացումը, բարձրանում է անոթի պատի թափանցելիությունը, ակտիվանում են նախաբորբոքային պրոցեսները, անոթի պատում ակտիվանում են աճը և պրոլիֆերացիան, խանգարվում է հեմոստազի համակարգի կարգավորումը, ակտիվա-

նում են պրոկոագուլյացիոն պրոցեսները, թրոմբոցիտների ադիեզիան և ագրեգացիան, թրոմբագոյացումը: Տեղի է ունենում անոթի պատի ռեմոդելավորում՝ անոթի պատը վնասվում է, հաստանում, ինտիմալում կուտակվում են լիպիդներ, առաջանում է աթերոսկլերոտիկ վահանիկ, որը ի վերջո ապակայունանում է, պատռվում, զարգանում է աթերոթրոմբոզ [22, 24, 25, 34]: Էնդոթելը մեկ օրգան է և եթե ԷԴ է հայտնաբերվում, օրինակ՝ բազկային զարկերակում (ԲԶ), ապա այն առկա է նաև քնային, պսակային և բոլոր մյուս անոթներում՝ անկախ տրամաչափից: Այսինքն ԷԴ-ն համակարգային բնույթ ունի [17, 26]:

Ինչ վերաբերում է ԷԴ-ի, աթերոսկլերոզի և ՄԱՀՀ-ի առաջացմանը նպաստող ռիսկի գործոններին, ապա հայտնի ֆրամինգեմյան ռիսկի գործոնների կողքին [11, 33] վերջին տարիներին մեծ ուշադրություն է հատկացվում նաև բորբոքային պրոցեսի ուսումնասիրմանը: Այսօր արդեն աթերոսկլերոտիկ վահանիկի ապակայունացման գործընթացում բորբոքային պրոցեսի դերը կասկած չի հարուցում և աթերոսկլերոզը բնութագրվում է որպես զարկերակային համակարգի սուբէնդոթելային տարածությունում կուտակված լիպիդների հանդեպ զարգացող խրոնիկական բորբոքային պրոցեսի հետևանք [6, 18, 36, 38, 39]:

Հայաստանի Հանրապետության, միջերկրածովյան տարածաշրջանի, ինչպես նաև այն երկրների համար, որտեղ մեծ թվով հայեր և հրեաներ են բնակվում, բորբոքային պրոցեսի, ԷԴ-ի, աթերոսկլերոզի և ներանոթային հեմոստազի խանգարումների, աթերոթրոմբոզի միջև հնարավոր ախտածագումնային կապն ուսումնասիրելու և այս ուղղությամբ համապատասխան կանխարգելիչ միջոցներ մշակելու տեսակետից խրոնիկական բորբոքային հիվանդություններից հետաքրքրության է արժանի այս տարածաշրջանին բնորոշ պարբերական հիվանդությունը (ՊՀ), որը առավելապես աուտոսոմ-ռեցիսիվ ճանապարհով փոխանցվող խրոնիկական աուտոբորբոքային ժառանգական հիվանդություն է. հիմնական բարդությունը ամիլոիդոզն է [1,4,8]:

ՊՀ ժամանակ համակարգային բորբոքային պրոցեսի արդյունքում շատ այլ օրգան համակարգերից բացի ախտաբանական գործընթացի մեջ է ընդգրկվում նաև սիրտանոթային համակարգը (ՄԱՀ) [15, 29, 35], որի հիմքում ընկած է ԷԴ-ի զարգացումը, ինչը նպաստում է սրտի պսակային անոթների, ԶԶ-ի և ծայրամասային անոթների աթերոսկլերոտիկ ախտահարմանը, աթերոսկլերոտիկ վահանիկի ապակայունացմանը, աթերոթրոմբոզի ռիսկի բարձրացմանը, ՄԻՀ հարաճին [5, 38]: ՊՀ բուժումը և բարդությունների կանխարգելումը մեր երկրի առողջապահական համակարգի համար համարվում է արդի, առաջնահերթ բժշկա-սոցիալական խնդիր [2, 6, 31, 37]:

Հաշվի առնելով վերոնշյալ փաստերը և այն, որ մինչ օրս ՊՀ հիվանդների շրջանում չէր կատարվել որևէ համակարգված աշխատանք, որով ուսումնասիրվել բորբոքային պրոցեսի դերը ԷԴ-ի, աթերոսկլերոզի, թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի խանգարումների զարգացման հարցում, ինչպես նաև չէր ուսումնասիրվել կոլիսիցինի ազդեցությունը ԷՖ-ի վրա՝ մեր առջև նպատակ դրեցինք հետազոտել ԷՖ-ն ՊՀ հիվանդների շրջանում, ցույց տալ բորբոքային պրոցեսի ախտածագումնային դերը ԷԴ-ի, հեմոստազի համակարգում շեղումների, աթերոսկլերոզի և աթերոթրոմբոզի զարգացման հարցում, համեմատականներ անցկացնել ԷԴ-ի, արյան լիպիդային պրոֆիլի, բորբոքային պրոցեսի մասին վկայող որոշ ցուցանիշների միջև, ինչպես նաև պարզել՝ արդյոք հնարավոր է կոլիսիցինով հակաբորբոքային բուժամբ կանխել ԷԴ-ի և աթերոսկլերոզի հարաճը և հնարավոր բարդությունների՝ հատկապես թրոմբագոյացման զարգացումը:

Ելնելով դրված նպատակից առաջադրվեցին հետևյալ խնդիրները՝

1. ՊՀ զարգացման տարբեր շրջաններում կանոնավոր և անկանոն կոլիսիցինաթերապիա ստացող ՊՀ հիվանդների մոտ որոշել ԷՖ-ն՝ գնահատելով ԲԶ-ում էնդոթելիալ վազոդիլատացիայի (ԲԶ-ի ԷԿՎԴ) աստիճանը:

2. Նույն հիվանդների մոտ ուսումնասիրել արյան լիպիդային պրոֆիլի, թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի և բորբոքման որոշ ցուցանիշների լաբորատոր հետազոտության տվյալները:

3. Ուսումնասիրել ԷԴ-ի, բորբոքային պրոցեսի, լիպիդային պրոֆիլի և թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի միջև փոխկապակցվածությունը՝ գնահատելով համապատասխան ցուցանիշների արդյունքների միջև համահարաբերակցությունը:

4. Ուսումնասիրել կոլիսիցինի դերը ԷԴ-ի և աթերոթրոմբոզի զարգացման կանխարգելման հարցում՝ հիմք ընդունելով անկանոն կոլիսիցինաթերապիա ստացող ՊՀ հիվանդների մոտ մեկ տարվա ընթացքում կանոնավոր կոլիսիցինաթերապիա ստանալու ֆոնի վրա ստացված դինամիկ հետազոտության արդյունքները:

Նյութը և մեթոդները

Հետազոտությունները իրականացրել ենք 74 ՊՀ հիվանդների շրջանում, որոց բաժանել ենք 3 խմբերի՝ 30 անկանոն, 22 կանոնավոր կոլիսիցինաթերապիա ստացողներ և 22 ամիլոիդոզով ՊՀ հիվանդներ: Բոլոր 3 խմբերում հետազոտությունները կատարել ենք 2 անգամ՝ մեկ տարի առաջ և մեր հսկողության ներքո կանոնավոր կոլիսիցինաթե-

րապիա ստանալուց մեկ տարի անց: Թե հետազոտվող խմբերում և թե ստուգիչ խմբում ընդգրկված անձիք երիտասարդ տարիքի էին, արական սեռի [53], առանց ՍԱՀ-ի կողմից ակնհայտ կլինիկական դրսևորումների և առանց այլ օրգան համակարգերի ուղեկցող ծանր ախտաբանության: Կոլիսիցինի ազդեցությունը գնահատելու նպատակով բացառել ենք ԷՖ-ի և մակարդելիության վրա ազդող որևէ այլ դեղորայքի ընդունում: Լաբորատոր և գործիքային հետազոտության բոլոր տվյալները համեմատել ենք ստուգիչ խմբից ստացված տվյալների հետ, կատարել ենք ներխմային և միջխմային համեմատություններ, ինչպես նաև, տվյալ խմբի ներսում տարբեր ցուցանիշների միջև կոռելյացիոն կապի վերլուծություն:

ԷՖ-ն գնահատվել է Celemajer-Sorensen-ի մեթոդով՝ ռեակտիվ հիպերեմիայի փորձի միջոցով, դուպլեքս հետազոտությամբ, ԲՁ-ի ԷԿՎԴ-ի աստիճանը որոշելով: ԲՁ-ի ԷԿՎԴ-ն համարվել է նորմալ, եթե ռեակտիվ հիպերեմիայի փորձի արդյունքում ԲՁ-ի տրամաչափը ելքային տրամաչափի համեմատ լայնացել է 10% և ավելի չափով ($\Delta, \% > 10\%$): 10%-ից պակաս վազոդիլատացիան ($\Delta, \% < 10\%$) համարվել է ախտաբանական, և դիտարկվել է որպես վազոկոնստրիկցիա [20, 21, 41]:

Լաբորատոր հետազոտություններից որոշվել է ՅՌՄ-ի մակարդակը իմունատորբոդիմետրիկ կամ լատեքս մեթոդով: Նորման ընդունվել է՝ մինչև 5 մգ/լ-ը: Հաշվի է առնվել, որ ՊՀ դեպքում ՅՌՄ-ի բարձրացումը նորմայի համեմատ 2-5 մգ/լ-ով համարվում է զգայուն և սպեցիֆիկ [6, 27]:

Ֆիբրինոգեն A-ն որոշվել է արյան պլազմայում Ռուդերերգի մեթոդով [10, 20]: Նորմա է ընդունվել 200-400 մգ/100մլ-ը:

Թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակը գնահատել ենք որոշելով թրոմբոցիտների ագրեգացիան և թրոմբոցիտների դեզագրեգացիան [9, 12, 13]:

Թրոմբոցիտների ագրեգացիան որոշվել է ֆոտոէլեկտրոկալորիմետրիկ մեթոդով՝ 200C ջերմաստիճանում, ագրեգանտ ավելացնելուց առաջ և հետո, թրոմբոցիտներով հագեցած արյան պլազմայի օպտիկական խտության փոփոխության հիման վրա: Պլազման անջատելու համար օգտագործվել է 3,8%-ոց նատրիումի ցիտրատ: Ագրեգացիան որոշելու համար որպես ագրեգանտ օգտագործվել է 0,1%-ոց ադրենալինի հիդրոքլորիդ կամ 0,2%-ոց նորադրենալինի հիդրոտարտրատ: Անհրաժեշտ սարքերն էին՝ բիոքիմիական FP անալիզատորը և էլեկտրամագնիսական խառնիչը:

Թրոմբոցիտների ագրեգացիայի ինդեքսը (ԹԱԻ), արտահայտված %-ով հաշվարկվել է հետևյալ բանաձևով՝ $\text{ԹԱԻ} = E_1 - E_2 / E_1 \times 100$, որտեղ

E₁-ը պլազմայի էքստրիկցիան է մինչև ագրեգանտ ավելացնելը; E₂-ը՝ պլազմայի էքստրիկցիան է օպտիկական խտության մաքսիմալ նվազման դեպքում: Որքան մեծ է թրոմբոցիտների ագրեգացիոն հատկությունը, այնքան բարձր է թրոմբոցիտների ագրեգացիայի ինդեքսը: Առողջների մոտ թրոմբոցիտների ագրեգացիայի ինդեքսը տատանվում է 21-32%-ի սահմաններում:

Թրոմբոցիտների մաքսիմալ ագրեգացիան սկսվելու պահից արյան պլազման շարունակել ենք խառնել ևս 30 րոպե, 200C ջերմաստիճանում, յուրաքանչյուր 5 րոպեն մեկ որոշվել է օպտիկական խտությունը: Ագրեգանտները քայքայվել են և դեզագրեգացիայի արդյունքում օպտիկական խտությունը ավելացել է: Դեզագրեգացիայի ինդեքսը (ԴԻ) հաշվարկվել է ըստ հետևյալ բանաձևի և արտահայտվել է %-ով. $ԴԻ = \frac{E_3 - E_2}{E_3} \times 100$, որտեղ E₂-ը՝ օպտիկական խտությունն է մաքսիմալ ագրեգացիայի դեպքում, E₃-ը՝ օպտիկական խտությունն է դեզագրեգացիայի 30-րդ րոպեին: Առողջների մոտ, ադրենալինը որպես ագրեգանտ ծառայելու պարագայում, այն տատանվում է 18-31%-ի սահմաններում: Թրոմբոցեն ռիսկայնություն ունեցող հիվանդների մոտ դեզագրեգացիայի ինդեքսը զգալիորեն նվազում է: Այսպես, օրինակ, ՄԻՀ-յան դեպքում այն կազմում է (4,8±1,3)%:

Արդյունքները և դրանց քննարկումը

ՊՀ տառապողների շրջանում բորբոքային պրոցեսի, ԷԴ-ի և սիրտանոթային համակարգի հիվանդությունների զարգացման միջև ախտաձագումնաբանական կապի ուսումնասիրմանն ուղղված հետազոտության ժամանակ մեր կողմից ուշադրության արժանացան բորբոքային պրոցեսի և ԷԴ-ի առկայության դեպքում հեմոստազի համակարգում հայտնաբերված որոշ փոփոխություններ, ինչպես նաև կոլխիցինով հակաբորբոքային թերապիայի դրական ազդեցությունը վերջիններիս վրա:

Ներկայացված տվյալներից երևում է, որ հետազոտվող բոլոր երեք խմբերում ներառված ՊՀ հիվանդների մոտ, անկախ կանոնավոր կոլխիցինաթերապիա ստանալու հանգամանքից, Ցելլեր-Մայեր Սոբենսենի մեթոդով, դուպլեքս հետազոտությամբ գնահատելով ԲԶ-ի ԷԿՎԴ-ի աստիճանը հայտնաբերվել է ԷԴ: Ընդ որում՝ անկանոն կոլխիցինաթերապիա ստացող ՊՀ հիվանդների մոտ ԷԴ-ն ավելի արտահայտված է, քան կանոնավոր կոլխիցինաթերապիա ստացողների մոտ:

Կանոնավոր ու անկանոն կոլիսիցին ստացող և ամիլոիդոզով ՊՀ հիվանդներից ստացված գործիքային և լաբորատոր հետազոտության տվյալները մինչև կանոնավոր կոլիսիցինաթերապիային անցնելը և կանոնավոր կոլիսիցին ստանալուց մեկ տարի անց

Ցուցանիշ	Ստուգիչ խումբ (n=30)	Անկանոն կոլիսիցին ստացող ՊՀ հիվանդներ (n=30)		Կանոնավոր կոլիսիցին ստացող ՊՀ հիվանդներ (n=22)		Ամիլոիդոզով ՊՀ հիվանդներ (n=22)	
		մինչև կանոնավոր կոլիսինաթերապիային անցնելը	կանոնավոր կոլիսիցին ստանալուց մեկ տարի անց	առաջին հետազոտություն	կանոնավոր կոլիսինաթերապիային շարունակելուց մեկ տարի անց	առաջին հետազոտություն	կանոնավոր կոլիսինաթերապիային շարունակելուց մեկ տարի անց
ԲԶ-ի տրամաչափի ավելացումը հիպերեմիա առաջացնող փորձի արդյունքում՝ % -ով (ԷԿՎԴ՝ Δ%)	13,15±0,156 (Δ%>10%)	7,357±0,16* (Δ%<10%)	9,02±0,17*, † (Δ%<10%)	9,086±0,138*, † (Δ%<10%)	9,42±0,12* (Δ%<10%)	6,77±0,198* (Δ%<10%)	6,33±0,21* (Δ%<10%)
Խոլեստերին, մմոլ/լ	4,78±0,094	4,82±0,177	4,81±0,172	4,78±0,147	4,8±0,138	4,86±0,118	4,9±0,12
Տրիգլիցերիդներ, մմոլ/լ	1,68±0,045	1,68±0,12	1,66±0,124	1,72±0,14	1,75±0,13	1,77±0,15	1,8±0,14
ԲՆԼ, մմոլ/լ	1,46±0,083	1,44±0,12	1,45±0,116	1,42±0,11	1,41±0,1	1,38±0,075	1,34±0,07
ՑԼԼ, մմոլ/լ	3,36±0,091	3,56±0,14	3,54±0,136	3,46±0,146	3,5±0,137	3,6±0,14	3,65±0,14
ՑԼՄ, մգ/լ	3,4±0,11	8,66±0,18*	5,24±0,15*	5,59±0,13*, †	5,47±0,1259*	9,87±0,17*	9,98±0,17*
Ֆիբրինոգեն, մգ/լ	300,66±5,11	492,66±7,09*	388±6,47*	436,36±8,179*, †	432,27±8,03*	575±6,79*	580,9±6,57*
Ագրեգացիա, %	25,86±0,26	33,9±0,33*	29,96±0,27*	31,4±0,376*, †	31,04±0,35*	36,68±0,36*	37±0,32*
Դեզագրեգացիա, %	24,03±0,27	20,5±0,32*	23,03±0,2*	22,36±0,37*, †	22,59±0,36*	20,31±0,36*	19,95±0,31*

Ցուցանիշների միջև տարբերությունը հավաստի է համարվել $p<0,05$ դեպքում: Ստուգիչ խմբի համեմատ տարբերության հավաստիությունը նշված է *-ով: ԲԶ-ի ԷԿՎԴ-ին վերաբերող վանդակներում ԲԶ-ի ելքային տրամաչափի համեմատ տարբերության հավաստիությունը նշված է #-ով:

Աղյուսակում ներկայացված են նաև բազմակի համեմատություններ: Կիրառվել է Բոնֆերոնիի ուղղումը: Երեք խմբերի համեմատության դեպքում ցուցանիշների միջև տարբերությունը հավաստի է համարվել $p<0,017$ դեպքում: Անկանոն կոլիսիցինաթերապիա ստացող ՊՀ հիվանդների խմբի համեմատ կանոնավոր կոլիսիցինաթերապիա ստացող ՊՀ հիվանդների խմբից ստացված արդյունքի վիճակագրորեն հավաստի տարբերությունը նշված է †-ով: Կոլիսիցինաթերապիայից մեկ տարի անց և առաջին անգամ կատարված հետազոտության արդյունքի համեմատ տարբերության հավաստիությունը նույնպես նշված է †-ով:

Ամիլոիդոզով ՊՀ հիվանդների խմբի համեմատ կանոնավոր կոլխիցինաթերապիա ստացող ՊՀ հիվանդներից ստացված արդյունքների վիճակագրորեն հավաստի տարբերությունը նշված է †-ով:

Լաբորատոր հետազոտություններից ստացված տվյալները ցույց տվեցին, որ թե անկանոն, թե կանոնավոր կոլխիցինաթերապիա ստացող և թե ամիլոիդոզով ՊՀ հիվանդների մոտ լիպիդային պրոֆիլի ցուցանիշները նորմայի սահմաններում են և ստուգիչ խմբից էապես չեն տարբերվում՝ տարբերությունը վիճակագրորեն հավաստի չէ՝ $p > 0,05$: Մինչդեռ բորբոքային պրոցեսի մասին վկայող ՑՌՍ-ի և ֆիբրինոգենի մակարդակները նորմայից բավականին բարձր են և ստուգիչ խմբի համեմատ տարբերությունը հավաստի է՝ $p < 0,05$: Թրոմբոցիտների ագրեգացիան և դեզագրեգացիան նույնպես նորմայից շեղված են: Ագրեգացիան ստուգիչ խմբի համեմատ բարձր է, իսկ դեզագրեգացիան՝ ցածր:

ՊՀ հիվանդների մոտ լիպիդային պրոֆիլի ցուցանիշների և ՑՌՍ-ի, ֆիբրինոգենի, թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի, ԷԴ-ի միջև կոռելյացիոն կապի բացակայությունը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ ՊՀ ժամանակ աթերոսկլերոզի նախակլինիկական դրսևորումների առաջացման հարցում լիպիդային դիսբալանսը առաջատար նշանակություն չունի:

ԷԴ-ի, ՑՌՍ-ի, ֆիբրինոգենի և թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի մասին վկայող ցուցանիշների միջև կոռելյացիոն կապի առկայությունը թույլ է տալիս եզրակացնել, որ ՊՀ ժամանակ բորբոքային գործընթացի ակտիվությունը ունի էթիոպաթոգենետիկ նշանակություն ԷԴ-ի առաջացման, առանց կլինիկական դրսևորումների վաղ շրջանի աթերոսկլերոզի զարգացման և թրոմբոցիտների ագրեգացիոն հատկության բարձրացման հարցում:

Ամիլոիդոզով ՊՀ հիվանդների խմբում ԷԴ-ն, բորբոքային պրոցեսի և թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի մասին վկայող ցուցանիշների շեղումները ավելի արտահայտված են, քան առանց ամիլոիդոզի ՊՀ հիվանդների խմբում: Նրանց մոտ նշված բոլոր ցուցանիշները մեկ տարվա ընթացքում հավաստիորեն ավելանում են, ինչը վկայում է այն մասին, որ հիվանդության հարաճը և բարդացումը նեֆրոպաթիայով նպաստում են ԷԴ-ի խորացմանը:

Կանոնավոր և անկանոն կոլխիցինաթերապիա ստացող ՊՀ հիվանդների մոտ մեկ տարի կանոնավոր կոլխիցինաթերապիա ստանալու ֆոնի վրա, ԷԴ-ի, բորբոքային պրոցեսի ակտիվության, ֆիբրինոգենի և թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի մասին վկայող ցուցանիշների կողմից նկատվում է հավաստի դրական դինամիկա, ինչը

խոսում է այն մասին, որ կոլիսիցինը, իր հակաբորբոքային ազդեցության շնորհիվ, կանխարգելում է կլինիկորեն չդրսևորվող աթերոսկլերոզի հարաճուն ընթացքը և կարգավորում է ներանոթային հեմոստազի համակարգի շեղումները:

Այսպիսով, մեր կողմից կատարված լաբորատոր և գործիքային հետազոտության տվյալները վկայում են, որ անկանոն կոլիսիցինաթերապիա ստացող ՊՀ հիվանդների մոտ բորբոքային պրոցեսի առկայության դեպքում, լիպիդային պրոֆիլի ցուցանիշների կողմից ախտաբանական տեղաշարժերի բացակայության պարագայում թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի հավասարակշռությունը խախտված է, և որ կանոնավոր կոլիսիցինաթերապիան թողնում է իր դրական ազդեցությունը բորբոքային պրոցեսի, ԷԴ-ի, և հետևաբար նաև ֆիբրինոգենի մակարդակի և հեմոստազի համակարգի վրա՝ կարգավորելով թրոմբոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի մասին վկայող ցուցանիշները՝ թրոմբոցիտների ագրեգացիան և դեզագրեգացիան:

Поступила 26.02.13

Влияние воспалительного процесса на функцию эндотелия и некоторые показатели гемостаза крови у больных с периодической болезнью

А.Г. Петросян, Ф.С. Никогосян

Учитывая литературные данные последних лет, указывающие на патогенетическую связь между воспалительным процессом в организме, эндотелиальной дисфункцией (ЭД) и развитием атеросклероза и атеротромбоза, в работе поставлена цель выяснить значение воспаления в развитии ЭД, нарушении внутрисосудистого гемостаза и в развитии атеротромбоза при периодической болезни (ПБ), а также выяснить роль колхицина в их профилактике у больных, страдающих данной болезнью.

Проведено сравнительное исследование у 74 больных ПБ: принимающих регулярно колхицин (22), непринимających колхицин (30) и страдающих амилоидной нефропатией в протеинурической стадии (22), а также у 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по поло-возрастному составу и имевшимся у них фремингемским факторам риска. Используются методы дуплекс-ультразвукового исследования, позволяющие оценить ЭД по степени эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД ПА, метод Celermajer-Sorensen), а также необходимые инструментально-лабораторные методы, позволяющие определить активность воспалительного процесса при ПБ, липидный спектр и способность к агрегации и дезагрегации тромбоцитов крови, кроме того, исключить ишемическую болезнь сердца и иные сопутствующие заболевания.

Выявлены достоверная корреляционная связь между показателями ЭД, функциональным состоянием тромбоцитов и степенью активности воспалительного процесса при ПБ и отсутствие корреляционной связи между вышеуказанными показателями и липидным профилем крови, что указывает на ведущую роль воспаления, а не дислипидемии в возникновении ЭД, атеросклероза, нарушении гемостаза крови и атеротромбоза при ПБ.

Обнаружена достоверная разница по показателям ЭД и воспалительного процесса, фибриногена, агрегации и дезагрегации тромбоцитов крови, между группами больных, получавших колхицин регулярно и не регулярно, а также положительная динамика параметров как ЭД, агрегации и дезагрегации тромбоцитов крови, так и воспаления у больных, первоначально не получавших регулярно колхицин на фоне регулярной колхицинотерапии в течение одного года, что свидетельствует о положительном влиянии противовоспалительной терапии на ЭД и ее существенной роли в профилактике нарушения внутрисосудистого гемостаза, атеросклероза и у больных ПБ.

Effect of inflammation on endothelial function and few markers of hemostasis among patients with familial Medeterranian fever

A.H. Petrosyan, F.S. Nikoghosyan

Based on the recent years' literature data showing pathogenetical links between inflammation, endothelial dysfunction (ED), atherosclerosis and atherothrombosis, we performed our research having an aim to reveal the prevalent role of inflammation and dyslipidemia in development of ED and atherosclerosis, disbalance of hemostasis, atherothrombosis as well as to study the role of colchicine in their prophylaxis among patients with familial Mediterranean fever (FMF).

We performed comparative study among 74 FMF patients, distributed into the following groups: 22 patients receiving regular colchicine, 30 patients receiving irregular colchicine, and 22 patients with amyloid origin nephropathy. We compared their results with the control group of apparently healthy individuals without Framingham risk factors. We evaluated endothelial function by non-invasive ultrasound technique by assesement of endothelium dependant vasodilatation of brachial artery using Celemajer-Sorensen methodology as well as performed laboratory tests to receive information about lipid profile, inflammatory process activity, and thrombocytes aggregation and desaggregation. We didn't involve in our study patients with ischemic heart disease or any other pathology.

A strong correlation was revealed between ED, subclinical atherosclerosis, thrombocytes' functional condition and inflammatory process activity, when correlation between above mentioned parameters and lipid profile was

absent. This fact indicates the prevalent role of inflammation in development of ED, atherosclerosis and disbalance of hemostasis among FMF patients.

A significant difference has been found in results between colchicine receiving and non-receiving FMF patients groups. Positive dynamics of parameters of ED, thrombocytes aggregation and desaggregation and markers of inflammation has been found after one-year regular therapy by colchicine among initially not regularly colchicine receiving patients. This fact demonstrates effectiveness of colchicine therapy on ED and its role in prophylaxis of development of atherosclerosis, hemostasis disbalance and atherothrombosis among FMF patients.

Գրականություն

1. Նազարյան Է. Ե., Հակոբյան Գ. Ս. Պարբերական հիվանդություն: Եր., 1993:
2. Агаджанян В.В. Клиника и течение периодической болезни. Ленинск-Кузнецкий, 1998.
3. Адамян К.Г., Аствацатрян А.В., Чилингарян А.Л. Острый коронарный синдром, 2006.
4. Айвазян А.А. Периодическая болезнь. Ереван, 1982.
5. Айвазян Ал.А., Багдасарян Э.Г., Казарян Г.С. Частота инфаркта миокарда у больных периодической болезнью. В кн.: Ежегодник Академии хирургических наук, Ереван, т. 3, 1997, с.26.
6. Айвазян Ал.А., Севоян М.К., Егян А.Г. Случаи сохранения повышенных лабораторных показателей острой фазы воспаления, несмотря на длительное прекращение приступов периодической болезни. Научные труды и сообщения. НИЗ Армении, Ереван, 2000, с.41-42.
7. Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю. с соавт. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в раннем возрасте. Кардиология, 2001, 5, с.26-29.
8. Арутюнян В.М., Назаретян Э.Е., Еганян Г.А., Акопян Г.С. Периодическая болезнь и амилоидоз. В кн.:Актуальные вопросы клин. Медицины. Сборник научных трудов, посвященный 25-летию юбилею Республиканского медицинского центра “Армения”, Ереван, 1995, с.95-97.
9. Балуда В.П. и соавт. О качественных изменениях фибриногена и методах его изучения. Лабор. дело, 1964, 7, с.425-429.
10. Белевков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология. Национальное руководство. 2007.
11. Винник Т.А. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с другими факторами риска. Дис... канд. мед. наук. 14.00.06. Санкт-Петербургский гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова. СПб., 2001.
12. Захария Е.А., Децик Ю.И., Темник И.В., Яворский О.Г. Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца. Киев, 1989.
13. Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. Изд. второе, М., 1975.
14. Мазур Н.А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца. М., 1985.
15. Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю. Поражение сердца при периодической болезни. Мед. наука Армении НАН РА, 2000, т. XL, 1, с. 53-56.
16. Рудберг Р.А. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови, Лабор. дело, 1961, 5, с. 6-7.
17. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D. et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J.Am.Coll. Cardiol., 1995, Vol. 26, p.1235-1241.

18. Bacon P.A., Stevens R.J., Carruthers D.M., Young S.P., Kitas G.D. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2002, 1: 338-47.
19. Bugiardini R., Manfredini O., Pizzi C., Fontana F., Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*, 2004;109:2518-2523.
20. Celebmajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992;340:1111-1115.
21. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. International brachial artery reactivity task force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of brachial artery reactivity task force. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002;39:257-265
22. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2004;109:III27-III32.
23. Deanfield J.E. Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, 2007;115:1285-1295.
24. Falk E., Shah P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*, 1995; 92: 657-671.
25. Katz S.D., Hryniewicz K., Hriljac I. et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2005, Vol. 111, p. 4310-314.
26. Kaku B., Mizuno S., Ohsato K. et al. The correlation between coronary stenosis index and flowmediated dilation of the brachial artery. *Jpn. Circ. J.*, 1998, Vol. 62, 6, p.425-430.
27. Korkmaz C., Özdoğan H., Kasapçopur Ö. and Yazici H. Acute phase response in familial Mediterranean fever. *Ann.Rheum. Dis.*, 2002, Vol.61, p.79-81.
28. World health reports 2000, 2002, 2003, 2007, 2008. Geneva, World Health Organization.
29. Langevitz P., Livneh A., Neumann L., Buskila D., Shemer J., Amolsky D., Pras M. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2001, Vol. 3, p. 9-12.
30. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*, 2005;111:3.
31. Livneh A. The role of diagnostic criteria in familial Mediterranean fever. *Familial Mediterranean fever II. International conference*, 3-7 May, 2000, Antalya-Turkey, p.37-41.
32. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Card.*, 1997;10(suppl 11),II-3-II 10.
33. Luscher T., Noll G. Endothelium-dependent vasomotion in aging, hypertension, and heart failure. *Circulation*, 1993, Vol.87, Suppl 7, p.97-102.
34. McGorisk G.M., Treasure C.B. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Curr. Opin. Cardiol.*, 1996;11:341-350.
35. Nazaretyan E.Ye., Gasparyan A.Yu. Rheumatic diseases and atherosclerosis: emphasize on familial Mediterranean fever. FMF and Beyond. The fourth international congress on systemic autoinflammatory diseases, November 6-10, 2005, Bethesda, Maryland, abstract 154.
36. Pearson T., Mensah G., Alexander R. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. *Circulation*, 2003; 107: 499-511.
37. Pras M. What is familial Mediterranean fever? (lecture). *Familial Mediterranean fever II. International conference*, 3-7 May, 2000, Antalya-Turkey, 8-13.
38. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.*, 1997;336:973-9.
39. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340:115-126.
40. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ. J.*, 2009, Vol. 73 (4), p. 595-601.
41. Vanhoutte P. How to assess endothelial function in human blood vessels. *J. of Hypertension*, 1999, Vol. 17, p.1 047-1058.