

*На правах рукописи*

**Хондкарян Эрсила Валодиевна**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК  
КАК ФАКТОРА РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ  
У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ  
НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.04 Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Саратов-2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Ребров Андрей Петрович,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Бабаева Аида Руфатовна,** доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедра факультетской терапии; заведующий кафедрой;

**Тарловская Екатерина Иосифовна,** доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, кафедра внутренних болезней; заведующий кафедрой

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «    » 2018 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.208.094.05 ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к. 5 и на сайте (<http://www.sgmu.ru/sci/dissov>) ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России.

Автореферат разослан «    » 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
доцент

**Т.Е. Липатова**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Сердечно-сосудистая патология в XXI столетии по-прежнему является основной причиной смерти в популяции [Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В., 2014; Авдеев С. Н. и соавт., 2012], а при ревматических заболеваниях сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность выше общепопуляционного уровня [Насонов Е. Л., Гордеев А. В., Галушко Е. А., 2015; Терегулов Ю. Э. и соавт., 2015; Герасимова Е.В. и др., 2014]. Повышенная сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность при ревматических заболеваниях, в частности при спондилоартритах, связана не только с традиционными факторами риска, но и с длительным персистирующим системным воспалением [Маслянский А. Л. и соавт., 2015], влиянием лекарственных препаратов [Каратеев А. Е., 2014; Мазуров В. И. и соавт., 2013], длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Часть пациентов со спондилоартритами (СпА) в связи с высокой активностью получают комбинированную терапию, включающую глюкокортикоиды (ГК), влияние которых на состояние сердечно-сосудистой системы при одновременном приеме с НПВП изучено недостаточно.

Оценка состояния почек как фактора сердечно-сосудистого риска представляется актуальной для пациентов с СпА, у которых повышен риск поражения почек. В российских и европейских рекомендациях по оценке сердечно-сосудистого риска хроническая болезнь почек (ХБП) рассматривается как независимый предиктор фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [Holm J., Ravn J., 2006]. Однако остается неясным соотношение суммарного влияния на почки положительного эффекта от снижения активности воспаления на фоне длительного противовоспалительного лечения и непосредственного повреждающего воздействия лекарственных препаратов. При этом основное внимание уделяется исследованию роли и значению приема НПВП, рекомендованных для лечения СпА в качестве препаратов первой линии. Вместе с тем у трети пациентов с СпА применяется комбинированная терапия, включающая глюкокортикоиды в разных дозах и режимах. Особенности изменения состояния почек (как клубочков, так и интерстиция) на фоне различных режимов длительной противовоспалительной терапии не изучались, что делает актуальным данное исследование.

### **Степень разработанности темы**

До настоящего времени причины повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при СпА не совсем понятны и продолжают изучаться. Определенное значение отводится суммарному влиянию традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, системного воспаления и лекарственных препаратов. Но значение каждого из этих компонентов и их патогенетическая взаимосвязь при СпА до конца не выяснены, особенно с учетом особенностей различной проводимой терапии. В связи с этим оценка маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов

с СпА при различных режимах противовоспалительной терапии является актуальной задачей.

Независимым фактором, влияющим на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и определяющим прогноз для пациентов с СпА, является нарушение функции почек. Пациенты с СпА подвержены более высокому риску развития ХБП как в результате персистирующего воспаления, так и на фоне различной длительной противовоспалительной терапии. Представляется актуальным определение не только оценки состояния почек, но и выявление ранних маркеров почечного повреждения, взаимосвязей поражения почек и особенностей течения СпА, факторов сердечно-сосудистого риска на фоне различной противовоспалительной терапии.

### **Цель исследования**

Оценить клинико-диагностическое значение дисфункции почек как фактора риска кардиоваскулярной патологии у пациентов со спондилоартритами на фоне длительной противовоспалительной терапии.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить частоту и особенности факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами, получающих длительную противовоспалительную терапию.
2. Определить частоту встречаемости дисфункции почек у пациентов со спондилоартритами и выявить взаимосвязи между дисфункцией почек и поражением сердечно-сосудистой системы.
3. Оценить характер и выраженность поражения почек у пациентов со спондилоартритами на фоне различной длительной противовоспалительной терапии.
4. В ходе динамического наблюдения оценить изменения состояния почек у пациентов со спондилоартритами на фоне различной длительной противовоспалительной терапии.

### **Научная новизна**

В исследовании определено клинико-диагностическое значение дисфункции почек как фактора риска кардиоваскулярной патологии у пациентов с СпА на фоне длительной противовоспалительной терапии.

У пациентов с СпА выполнена комплексная оценка традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, параметров жесткости сосудистой стенки, толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий, выраженности системного воспаления. Проведена оценка клубочкового и тубуло-интерстициального аппарата почек.

Для большинства пациентов с СпА по шкалам Systemic Risk Evaluation (SCORE), Systemic Risk Evaluation в модификации European League Against Rheumatism (SCORE / EULAR), Рейнольдс, QRISK3 риск ранних сердечно-сосудистых осложнений низкий, но при этом у больных, получающих длительную противовоспалительную терапию, часто встречаются традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: семейный анамнез артериальной гипертензии (72,5%), ишемической болезни сердца (51%), курение (51,5%).

У пациентов с СПА, несмотря на низкий расчетный сердечно-сосудистый риск, установлено повышение жесткости сосудистой стенки, взаимосвязанное не только с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, но и с длительностью и активностью заболевания, нарушением подвижности осевого скелета (функциональные нарушения). Повышение жесткости сосудистой стенки выявлено у пациентов с СПА уже в возрасте моложе 40 лет, при этом повышение жесткости сосудистой стенки наиболее выражено при длительности заболевания более 10 лет, высокой активности заболевания.

У пациентов с СПА без сердечно-сосудистых заболеваний вне зависимости от возраста и проводимой терапии отмечено увеличение толщины «интима – медиа» (ТИМ), обнаружены атеросклеротические бляшки в сонных артериях. Увеличение ТИМ выявлено у пациентов с СПА как старше, так и моложе 40 лет. Толщина «интима – медиа» у пациентов с СПА не зависит от проводимой терапии, увеличивается с возрастом, при наличии артериальной гипертензии. Толщина «интима – медиа» у пациентов с СПА взаимосвязана с активностью заболевания: наиболее выраженное увеличение отмечено у пациентов с высокой и очень высокой активностью заболевания.

У больных с СПА повышение риска сердечно-сосудистых осложнений по SCORE, QRISK3 ассоциировано со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ); выявлены взаимосвязи между СКФ и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, жесткостью сосудистой стенки.

У пациентов с СПА снижение СКФ  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлено с сопоставимой частотой на фоне различной терапии. При этом у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП, в возрасте старше 40 лет и при наличии артериальной гипертензии СКФ выше, чем у пациентов, принимающих только НПВП. У пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП, СКФ с возрастом не снижается в отличие от пациентов, принимающих только НПВП.

У пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую программную интенсивную пульс-терапию ГК, СКФ была выше, чем у пациентов, принимающих только НПВП. Через 12 месяцев наблюдения у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП, СКФ стала выше, чем у пациентов, принимающих только НПВП. Снижение СКФ через 12 месяцев чаще наблюдалось у пациентов, принимающих только НПВП, чем у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП.

У 86,9% пациентов с СПА, принимающих НПВП, выявлены канальцевая дисфункция и повышение экскреции альбумина с мочой, а у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП, канальцевая дисфункция выявлена только у 36,2%. При этом у больных, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП, как при наличии артериальной гипертензии (АГ), так и при ее отсутствии значение соотношения  $\alpha 1$ -микроглобулин / креатинин мочи ( $\alpha 1$ -Мг/Кр) было существенно меньше, чем у пациентов, принимающих НПВП.

У пациентов со СпА, принимающих ГК перорально и получающих программную пульс-терапию ГК, значение  $\alpha 1$ -Мг/Кр мочи меньше, чем у пациентов с СпА, принимающих только НПВП. При индексе приема НПВП менее 50% значения соотношения альбумин / креатинин мочи (Ал/Кр) и  $\alpha 1$ -Мг/Кр мочи у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП, были также меньше, чем у пациентов, принимающих только НПВП.

Выявлены взаимосвязи между значением Ал/Кр мочи и значениями параметров жесткости сосудистой стенки (индексом жесткости SI, индексом аугментации в плечевой артерии AixB и индексом аугментации в аорте AixA); между выраженностью канальцевой дисфункции почек и активностью заболевания (уровень С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), значение Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)).

Повышение значений соотношения  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза / креатинин мочи (ГГТП/Кр) и  $\alpha 1$ -Мг/Кр мочи у пациентов с СпА отмечается уже в первые годы от начала заболевания, поэтому, возможно, они являются самыми ранними маркерами канальцевой дисфункции у пациентов с СпА.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

У пациентов с СпА без клинически значимой сердечно-сосудистой патологии, получающих длительную противовоспалительную терапию, выявлена высокая частота встречаемости традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, высокая частота встречаемости и клубочковой, и канальцевой дисфункции почек. При этом частота встречаемости канальцевой дисфункции у пациентов с СпА, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП, меньше, чем у пациентов, принимающих только НПВП. Все это обуславливает необходимость и целесообразность определения ранних маркеров почечного повреждения у пациентов с СпА для мониторинга состояния почек и выявления изменений канальцевого и клубочкового аппарата у этих больных на ранних этапах заболевания.

Материалы диссертационного исследования используются при проведении практических занятий, чтении лекций у студентов 5-го и 6-го курсов на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского» Минздрава России. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную и диагностическую работу ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов).

#### **Методология и методы исследования**

Планирование научной работы проводилось на основании общих гносеологических принципов, которые включают два ключевых этапа исследования – теоретический и эмпирический. Теоретический этап исследования состоял в поиске и анализе данных литературы, подтверждающих гипотезу о возможности рассматривать показатели канальцевой и клубочковой дисфункции в качестве фактора кардиоваскулярного риска. Целью эмпирического этапа исследования являлось подтверждение обозначенной гипотезы. В соответствии с целями и задачами в исследование были включены 200 пациентов с СпА с различными режимами

противовоспалительной терапии, из них 130 пациентов с СпА получали комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП, и 70 пациентов с СпА, принимали только НПВП; 20 пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника, принимавших НПВП (группа сравнения) и 50 практически здоровых лиц (группа контроля). В исследование были включены пациенты в возрасте 18–65 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании; с аксиальным спондилоартритом (акс-СпА), соответствующим критериям Assessment Spondyloarthritis International Society (ASAS) для акс-СпА (2009), и с периферическим спондилоартритом (пер-СпА), соответствующим критериям ASAS для пер-СпА (2011); с постоянной дозой в течение 4 недель до включения в исследование НПВП, с постоянной дозой в течение 2 месяцев до включения в исследование болезнь-модифицирующих препаратов; с высокой активностью акс-СпА (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (индекс BASDAI)  $\geq 4$  и / или Disease Activity Score (индекс DAS4)  $\geq 3,1$ ), на фоне непереносимости / неэффективности / противопоказаний к двум и более НПВП; с высокой активностью пер-СпА, на фоне непереносимости / неэффективности приема как минимум двух НПВП и / или одного болезнь-модифицирующего препарата в полной дозе.

Критериями исключения из исследования являлись: заболевания, способные вызвать развитие вторичной нефропатии (системная склеродермия, подагра, амилоидоз, множественная миелома и др.); заболевания сердечно-сосудистой системы (за исключением артериальной гипертензии I–II стадий и малых пороков развития в рамках синдрома дисплазии соединительной ткани); урологические заболевания (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, аденома предстательной железы, поликистоз почек, аномалии развития и расположения почек, рефлюкс-нефропатии); тяжелая артериальная гипертензия (артериальная гипертензия III стадии); вирус иммунодефицита человека, гепатит В, С, сепсис, инфекционный эндокардит, туберкулез; иные хронические заболевания в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит и т.п.); наличие сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе; состояния, являющиеся противопоказанием к приему глюкокортикоидов (эрозивные и / или язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, неконтролируемая артериальная гипертензия и др.); прием наркотических и ненаркотических анальгетиков.

Всем пациентам с СпА выполняли общеклиническое исследование, включающее осмотр больных с расчетом индекса массы тела, измерение артериального давления, подсчет частоты сердечных сокращений, подсчет числа болезненных и припухших суставов, энтезитов и дактилитов; общий анализ крови с определением (СОЭ), общий анализ мочи, определение суточной протеинурии. Проводилось биохимическое исследование крови с определением уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, индекса атерогенности, исследование уровня общего белка, альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы,

$\gamma$ -глутамилтранспептидазы, мочевой кислоты, (СРБ), определение ревматоидного фактора; выполнялась электрокардиография.

Для оценки функции почек определялась СКФ расчетным методом с помощью формулы Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) [Levey A. S., 2009]. Больным с СпА при необходимости выполняли ультразвуковое исследование почек и дуплексное исследование почечных артерий. С целью анализа канальцевой функции почек исследовалась экскреция альбумина и  $\alpha$ 1-микроглобулина с мочой иммунотурбодиметрическим методом с использованием реактивов фирмы APTEC Diagnostics (Бельгия) на автоматическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария). Рассчитывали соотношение Ал/Кр,  $\alpha$ 1-Мг/Кр в утренней порции мочи с расчетом на 1 г креатинина мочи. Уровень креатинина мочи определяли кинетическим методом Яффе с использованием реагентов фирмы «Диакон-ДС» (Россия) на автоматическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer.

Для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СпА выполнен анализ традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Проведен подсчет 10-летнего фатального коронарного риска по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и шкале SCORE в модификации EULAR 2013 г. (Systematic Coronary Risk Evaluation в модификации European League Against Rheumatism), риск по шкале Рейнольдса (Reynolds Risk Score), риск по шкале QRISK3. Определение жесткости сосудистой стенки проводили методом осциллографии (артериограф TensioClinic ТензиоМедТЛ, Венгрия) и фотоплетизмографии («АнгиоСкан», Россия). Эндотелийзависимую вазодилатацию оценивали при помощи пробы с реактивной гиперемией с определением индекса окклюзии. Для определения ТИМ сонных артерий выполняли ультразвуковое исследование сонных артерий на комплексе Acuson 128 XP/10. Проводили измерение ТИМ правой и левой сонных артерий в трех точках – в области бифуркации общей сонной артерии, в общей и внутренней сонных артериях на 10 мм проксимальнее и 10 мм дистальнее бифуркации.

Исследование состояло из следующих этапов: на первом этапе (скрининга) были определены критерии включения и исключения из исследования. При наличии критериев включения и при отсутствии критериев исключения был выполнен исходный визит, во время которого было изучено состояние клубочкового и канальцевого аппаратов почки, определены активность и особенности течения СпА, оценены факторы сердечно-сосудистого риска. После исходного визита в зависимости от режима противовоспалительной терапии были выделены подгруппы клинического наблюдения пациентов: одну подгруппу составили пациенты с высокой активностью СпА (индекс BASDAI  $\geq$  4 или индекс DAS4  $\geq$  3,1), принимавшие ГК совместно с НПВП в различных режимах; другую подгруппу составили пациенты с низкой активностью заболевания (ASDAS < 1,3), принимавшие только НПВП. В свою очередь, пациенты, принимающие ГК, были разделены на три группы в зависимости от режима приема глюкокортикоидов: пероральный прием 5–20 мг в сутки в преднизолоновом эквиваленте; смешанная терапия – прием внутрь 5–20 мг



в сутки в преднизолоновом эквиваленте в сочетании с пульс-терапией; применение ГК только в виде пульс-терапии (введение 5–15 мг/кг глюкокортикоида в преднизолоновом эквиваленте 1 раз в 2 месяца, не менее 3 введений в течение года). Через 12 месяцев (завершающий визит) были определены особенности состояния почек, активности / течения спондилоартрита. При необходимости продолжения лечения ГК более 12 месяцев был выполнен еще один визит пациента.

Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов с применением методов описательной статистики, параметрических и непараметрических методов одномерной статистики, корреляционного анализа, множественного регрессионного анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Большинство пациентов с СпА по шкалам SCORE, SCORE / EULAR, Рейнольдс, QRISK3 имеют низкий риск ранних сердечно-сосудистых осложнений, но при этом у пациентов, получающих длительную противовоспалительную терапию, часто встречаются традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: семейный анамнез артериальной гипертензии (72,5%), семейный анамнез ишемической болезни сердца (51%), курение (51,5%).

2. У пациентов с СпА, получающих длительную противовоспалительную терапию, установлено повышение жесткости сосудистой стенки, которое взаимосвязано как с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, так и с длительностью и активностью заболевания, подвижностью осевого скелета. Повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов с СпА выявлено уже в возрасте моложе 40 лет, наиболее выражено при длительности заболевания более 10 лет, при высокой активности заболевания.

3. У пациентов с СпА без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний, но получающих длительную противовоспалительную терапию, выявлено повышение ТИМ и наличие атеросклеротических бляшек. Повышение ТИМ взаимосвязано как с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, так и с активностью заболевания. Наиболее выраженное повышение ТИМ отмечено у пациентов с высокой и очень высокой активностью заболевания.

4. У пациентов с СпА без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний, но получающих длительную противовоспалительную терапию, установлено снижение СКФ: у 52,8% больных, принимающих только НПВП, и у 49,2% пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП. У пациентов в возрасте старше 40 лет и при наличии АГ, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП, СКФ выше, чем у пациентов, принимающих только НПВП. Через 12 месяцев наблюдения СКФ стала больше у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП, чем у больных, получающих только НПВП.

5. Канальцевая дисфункция и повышенная экскреция альбумина с мочой выявлены у 86,9% пациентов, принимающих НПВП, и у 36,2% пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП. При этом

у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП, значения  $\alpha 1$ -Мг/Кр мочи меньше, чем у пациентов, принимающих только НПВП.

### **Степень достоверности работы**

Достоверность полученных результатов в настоящей работе обусловлена однородностью выборки участников исследования, применением достаточного объема лабораторных и инструментальных методов исследования с использованием критериев доказательной медицины. В процессе исследования применялись параметрические и непараметрические методы медико-биологической статистики. Полученные данные согласуются с результатами опубликованных ранее исследований. Комиссия по проверке первичной документации пришла к заключению, что все материалы диссертационного исследования получены лично автором и являются достоверными. Автор непосредственно участвовал на всех этапах в проведенном исследовании, включая написание текста настоящей диссертации.

### **Апробация результатов исследования**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 34 работы и приравненных к ним научных трудов, в том числе 13 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

Материалы диссертационного исследования представлены на следующих научно-практических мероприятиях: IV Международном форуме кардиологов и терапевтов (г. Москва, 2015), V Всероссийской неделе науки с международным участием (г. Саратов, 2016), Всероссийской конференции, посвященной 75-летию со дня рождения И.Г.Салихова «Спондилоартриты в XXI веке» (г. Казань, 2016), конгрессе Европейской антиревматической лиги EULAR-2016 (г. Лондон, Великобритания, 2016), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Екатеринбург, 2016), XI Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2016), VI Международном форуме кардиологов и терапевтов (г. Москва, 2017), VI Всероссийской неделе науки с международным участием, приуроченной к 160-летию со дня рождения В.И. Разумовского (г. Саратов, 2017), XIV Научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (г. Москва, 2017), VII Съезде ревматологов России с международным участием (г. Москва, 2017), I Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» и I Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Москва, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов «Профессиональное образование, наука и инновации» (г. Санкт-Петербург, 2017), XII Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2017).

### **Связь темы диссертации с планом**

#### **основных научно-исследовательских работ университета**

Диссертационная работа соответствует инициативному плану ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, комплексной теме кафедры госпитальной терапии лечебного факультета «Фундаментальные

и клинические аспекты этиопатогенеза, профилактика, создание новых технологий диагностики, лечения и организации специализированной помощи больным терапевтического профиля» (регистрационный номер 115021010145).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 203 страницах машинописного текста. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 278 источников, из них 66 отечественных, 212 зарубежных авторов. Текст диссертации иллюстрирован 66 таблицами, 1 рисунком.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

*Клиническая характеристика обследованных больных, лиц групп сравнения и контроля.* В соответствии с целью и задачами диссертационного исследования обследовано 200 пациентов с СпА, получающих длительную противовоспалительную терапию, которые находились на лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов). Длительная противовоспалительная терапия представляла собой постоянный прием противовоспалительных препаратов на протяжении не менее 12 месяцев до включения в исследование. Пациенты получали комбинированную терапию, включающую: метотрексат (13,5%), сульфасалазин (27%), сочетание метотрексата с сульфасалазином (3%), лефлуномид (3%), циклоспорин А (2%), генно-инженерные биологические препараты (11%). Пациенты в зависимости от характера проводимой противовоспалительной терапии были разделены на подгруппы: 130 пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП; 70 пациентов, принимающих только НПВП. Критериями включения в исследование являлись возраст от 18 до 65 лет; информированное согласие больного на участие в исследовании; акс-СпА, соответствующий критериям ASAS, 2009; пер-СпА, соответствующий критериям ASAS, 2011; постоянная доза в течение 4 недель до включения в исследование НПВП; постоянная доза в течение 2 месяцев до включения в исследование болезнь-модифицирующих препаратов; для пациентов с аксиальным СпА – высокая активность заболевания (индекс BASDAI  $\geq 4$  и / или индекс DAS4  $\geq 3,1$ ) на фоне непереносимости / неэффективности / противопоказаний к двум и более НПВП; для пациентов с периферическим СпА – высокая активность СпА, на фоне непереносимости/неэффективности приема как минимум двух НПВП и/или одного болезнь-модифицирующего препарата в полной дозе. Критериями исключения являлись заболевания, способные вызвать развитие вторичной нефропатии; заболевания сердечно-сосудистой системы (за исключением артериальной гипертензии I–II стадий и малых пороков развития в рамках синдрома дисплазии соединительной ткани); урологические заболевания; тяжелая артериальная гипертензия; наличие вируса иммунодефицита человека, гепатита В, С, сепсиса, инфекционного эндокардита, туберкулеза; иные хронические заболевания в фазе

обострения; сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе; состояния, являющиеся противопоказанием к приему глюкокортикоидов (эрозивные и / или язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, неконтролируемая артериальная гипертензия и др.); лимфопролиферативные и онкологические заболевания; прием наркотических и ненаркотических анальгетиков.

В ходе проведения исследования были составлены одна группа контроля и одна группа сравнения. В группу контроля включены 50 практически здоровых лиц, в группу сравнения – 20 пациентов с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника (коды МКБ-10 M54.1-M54.6), принимающих НПВП по поводу болей в спине. В группы контроля и сравнения вошли лица, которые не имели хронических заболеваний почек, хронических воспалительных заболеваний, онкологических заболеваний и инфекций, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы, за исключением контролируемой артериальной гипертензии I–II стадий.

### Результаты исследования

*Встречаемость факторов кардиоваскулярного риска у больных со спондилоартритами.* Большинство пациентов с СпА при использовании шкал SCORE, SCORE / EULAR, Рейнольдс, QRISK3 имели низкий риск ранних сердечно-сосудистых осложнений. При этом у пациентов, получающих длительную противовоспалительную терапию, установлена высокая частота встречаемости некоторых традиционных факторов сердечно-сосудистого риска: семейный анамнез артериальной гипертензии (72,5 %) и ишемической болезни сердца (51 %), курение (51,5 %).

Частота превышения скорости пульсовой волны в аорте (PWV<sub>ao</sub>) более 10 м/с и A<sub>ix</sub>B более -10% у пациентов с СпА, получающих комбинированную терапию, сопоставима с частотой повышения этих параметров у пациентов, принимающих только НПВП, и у лиц группы контроля ( $\chi^2$ , точный критерий Фишера  $p > 0,05$  для всех). Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

#### Частота повышения жесткости сосудистой стенки у пациентов с СпА

Параметр	СпА (прием ГК + НПВП), n = 113	СпА (прием НПВП), n = 62	Группа контроля, n = 37
PWV <sub>ao</sub> > 10 m/s	19 (16,8%)	11 (17,7%)	2 (6,6%)
A <sub>ix</sub> B > -10 %	24 (21,2%)	13 (21%)	5 (16,6%)

В возрасте моложе 40 лет SI у пациентов с СпА, получающих комбинированную терапию (8,1 [6,8; 9,4] м/с) и принимающих только НПВП (7,7 [6,7; 8,8] м/с), больше, чем у лиц группы контроля (6,3 [6,0; 6,9]) ( $p=0,002$  и  $p=0,02$  соответственно).

При длительности заболевания более 10 лет у пациентов, получающих комбинированную терапию, и у пациентов, принимающих только НПВП, установлено большее значение индекса отражения (RI) ( $p = 0,028$  и  $p = 0,03$  соответственно) и SI ( $p = 0,0004$  и  $p = 0,0002$  соответственно), чем у лиц группы контроля. Повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов с СпА наиболее выражено при высокой активности заболевания (табл. 2).

Установлены взаимосвязи между традиционными факторами сердечно-сосудистого риска и жесткостью сосудистой стенки: между значением риска по шкале SCORE и AixB ( $r = 0,451$ ,  $p = 0,0000$ ), AixA ( $r = 0,449$ ,  $p = 0,0000$ ), PWVao ( $r = 0,474$ ,  $p = 0,0000$ ); между значением риска по шкале SCORE / EULAR и AixB ( $r = 0,409$ ,  $p = 0,005$ ), AixA ( $r = 0,409$ ,  $p = 0,005$ ), PWVao ( $r = 0,531$ ,  $p = 0,0001$ ); между значением риска по шкале QRISK3 и AixB ( $r = 0,438$ ,  $p = 0,0000$ ), AixA ( $r = 0,437$ ,  $p = 0,0000$ ), PWVao ( $r = 0,423$ ,  $p = 0,0000$ ); между длительностью курения и AixB ( $r = 0,444$ ,  $p = 0,0007$ ), AixA ( $r = 0,445$ ,  $p = 0,0007$ ), PWVao ( $r = 0,271$ ,  $p = 0,04$ ).

Таблица 2

**Параметры жесткости сосудистой стенки у пациентов с различной активностью акс-СпА по ASDAS**

Параметр	акс-СпА (ГК + НПВП)				акс-СпА (НПВП) n = 39	Группа контроля n = 37
	I степень, n = 4	II степень, n = 7	III степень, n = 24	IV степень, n = 40		
AixB, %	-65,5 [-71,6; -55,0]*	-50,6 [-56,5; -44,5]	-49,3 [-70,9; -22,7]	-42,4 [-59,9; -4,0]	-41,2 [-53,6; -12,4]	-30,0 [-49,6; -10,3]
AixA, %	4,7 [2,1; 9,2]*	11,7 [8,6; 13,6]	11,8 [2,4; 22,9]	14,2 [7,1; 30,8]	15,0 [9,8; 27,3]	19,8 [11,5; 28,2]
PWVao, m/s	6,2 [5,8; 7,2]	6,6 [5,9; 6,7]	7,5 [6,2; 8,9]	7,7 [6,3; 8,9]	6,8 [6,0; 8,9]	8,0 [6,0; 9,6]
SI, m/c	6,5 [6,3; 7,9]	9,3 [8,1; 9,6]	8,3 [7,8; 9,4]#	8,8 [7,1; 10,2]##	9,8 [8,0; 10,7] ^	6,9 [6,1; 8,3]

Примечание: достоверность различий показателей у пациентов с акс-СпА с I степенью активности, принимающих ГК и НПВП, и у лиц группы контроля \* –  $p < 0,05$ ; достоверность различий показателей пациентов с акс-СпА с III степенью активности, принимающих ГК и НПВП, и у лиц группы контроля # –  $p < 0,05$ ; достоверность различий показателей у пациентов с акс-СпА с IV степенью активности, принимающих ГК и НПВП, и у лиц группы контроля ## –  $p < 0,05$ ; достоверность различий показателей у пациентов с акс-СпА, принимающих НПВП, и у лиц группы контроля ^ –  $p < 0,05$ .

Выявлены взаимосвязи между особенностями заболевания и жесткостью сосудистой стенки: между длительностью заболевания и PWV<sub>ao</sub> ( $r = 0,338$ ,  $p = 0,0005$ ); между значением индекса BASDAI и AixB ( $r = 0,332$ ,  $p = 0,004$ ), AixA ( $r = 0,326$ ,  $p = 0,005$ ), PWV<sub>ao</sub> ( $r = 0,251$ ,  $p = 0,03$ ). Установлены взаимосвязи между подвижностью осевого скелета и параметрами жесткости сосудистой стенки: между экскурсией грудной клетки и AixB ( $r = -0,307$ ,  $p = 0,002$ ), AixA ( $r = -0,308$ ,  $p = 0,002$ ), PWV<sub>ao</sub> ( $r = -0,363$ ,  $p = 0,0003$ ); расстоянием «козелок – стена» и AixB ( $r = 0,379$ ,  $p = 0,0001$ ), AixA ( $r = 0,381$ ,  $p = 0,0001$ ); расстоянием между лодыжками и AixB ( $r = -0,345$ ,  $p = 0,0007$ ), AixA ( $r = -0,349$ ,  $p = 0,0008$ ), PWV<sub>ao</sub> ( $r = -0,323$ ,  $p = 0,001$ ), SI ( $r = 0,366$ ,  $p = 0,002$ ); между значением теста Шобера и SI ( $r = -0,307$ ,  $p = 0,009$ ); значением индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Methrology Index) и AixB ( $r = 0,371$ ,  $p = 0,002$ ), AixA ( $r = 0,373$ ,  $p = 0,0002$ ); SI ( $r = 0,308$ ,  $p = 0,01$ ).

У пациентов с СПА на фоне программной пульс-терапии глюкокортикоидами установлены меньшие значения индексов аугментации AixB и AixA (58,3 [-71,9; -47,8] и 7,8 [2,0; 13,4] %), чем у пациентов, принимающих только НПВП (-41,2 [-57; -11,6] и 15,0 [8,2; 27,6] %) ( $p = 0,009$  и  $p = 0,011$  соответственно).

Толщина «интима – медиа» сонных артерий более 0,9 мм и атеросклеротические бляшки обнаружены у 13 (18,5%) пациентов с СПА, получающих комбинированную терапию, у 5 (14,3%) пациентов, принимающих НПВП. У лиц группы контроля утолщение комплекса «интима – медиа» и атеросклеротические бляшки не выявлены.

Установлены взаимосвязи между ТИМ и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска: между индексом массы тела и ТИМ сонных артерий ( $r = 0,428$ ,  $p = 0,005$ ), между значением риска по шкале SCORE и ТИМ сонных артерий ( $r = 0,733$ ,  $p = 0,000001$ ); между значением риска по шкале SCORE / EULAR и ТИМ сонных артерий ( $r = 0,712$ ,  $p = 0,000001$ ); между значением риска по шкале Рейнольдс и ТИМ сонных артерий ( $r = 0,591$ ,  $p = 0,01$ ); между значением риска по шкале QRISK3 и ТИМ сонных артерий ( $r = 0,653$ ,  $p = 0,000009$ ). Наиболее выраженное повышение ТИМ отмечено у пациентов с высокой и очень высокой активностью заболевания. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с акс-СПА с различной активностью заболевания по ASDAS и у лиц группы контроля**

ТИМ	акс-СПА (ГК + НПВП)				акс-СПА (НПВП) n = 19	Группа контроля n = 30
	I степень, n = 2	II степень, n = 3	III степень, n = 14	IV степень, n = 19		
правой сонной артерии, ср., мм	0,53 [0,53;0,53]*	0,61 [0,56;0,66]*	0,63 [0,61;0,68]#	0,70 [0,46;0,80]#	0,63 [0,53; 0,73]*	0,51 [0,47; 0,53]

Окончание табл. 3

левой сонной артерии, ср., мм	0,43 [0,43;0,43]*	0,70 [0,63;0,83]*	0,56 [0,53;0,63]#	0,70 [0,60;0,83]#	0,66 [0,60;0,73]*	0,51 [0,48;0,54]
обеих сонных артерий, ср., мм	0,48 [0,48;0,48]*	0,64 [0,60;0,68]*	0,60 [0,55;0,63]#	0,70 [0,53;0,81]#	0,63 [0,58;0,73]*	0,51 [0,44;0,53]

Примечание: достоверность различий показателей у пациентов с акс-СПА и у лиц группы контроля \* –  $p < 0,05$ ; достоверность различий показателей пациентов с акс-СПА и лиц группы контроля # –  $p < 0,01$ .

*Скорость клубочковой фильтрации у больных со спондилоартритами.*

Снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявлено у 49,2% пациентов, получающих комбинированную терапию, у 52,8% пациентов, принимающих только НПВП ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 0,01,  $p = 0,44$ ), у 15 (75%) лиц группы сравнения и у 37 (74%) лиц группы контроля.

У пациентов, получающих комбинированную терапию, СКФ больше ( $p < 0,05$ ), чем у лиц группы сравнения и контроля (88,0 [80,0; 104,0], 76,5 [68,0; 90,0] и 77,6 [66,4; 90,6] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). У пациентов с АГ, получающих комбинированную терапию, СКФ больше, чем у пациентов с АГ, принимающих только НПВП (85,0 [77,0; 97] и 77,0 [67,0; 91] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно,  $p = 0,02$ ). У пациентов с СПА и с АГ, получающих комбинированную терапию, и у лиц группы сравнения с АГ СКФ сопоставима ( $p > 0,05$ ). Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с СПА без АГ, получающих комбинированную терапию, значительно больше, чем у лиц группы сравнения без АГ (96,0 [81,0; 107] и 78,0 [68,0; 91] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно,  $p = 0,005$ ).

Скорость клубочковой фильтрации у пациентов, получающих комбинированную терапию, и у пациентов, принимающих только НПВП, в возрасте моложе 40 лет существенно не отличается, а у пациентов старше 40 лет, получающих комбинированную терапию, СКФ больше, чем у пациентов, принимающих только НПВП (88 [71,0; 91,0] и 78 [70,0; 90,0] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно,  $p = 0,03$ ).

У пациентов с СПА выявлены взаимосвязи между СКФ и А<sub>1хВ</sub> ( $r = -0,392$ ,  $p = 0,0001$ ), А<sub>1хА</sub> ( $r = -0,386$ ,  $p = 0,0001$ ), RI ( $r = -0,305$ ,  $p = 0,007$ ).

Скорость клубочковой фильтрации у пациентов, принимающих НПВП с индексом приема менее 50%, больше, чем у пациентов с индексом приема НПВП более 50% ( $p = 0,001$ ). При индексе приема НПВП более 50% у пациентов, получающих комбинированную терапию, СКФ больше, чем у пациентов, принимающих только НПВП ( $p = 0,0007$ ). Данные представлены в табл. 4.

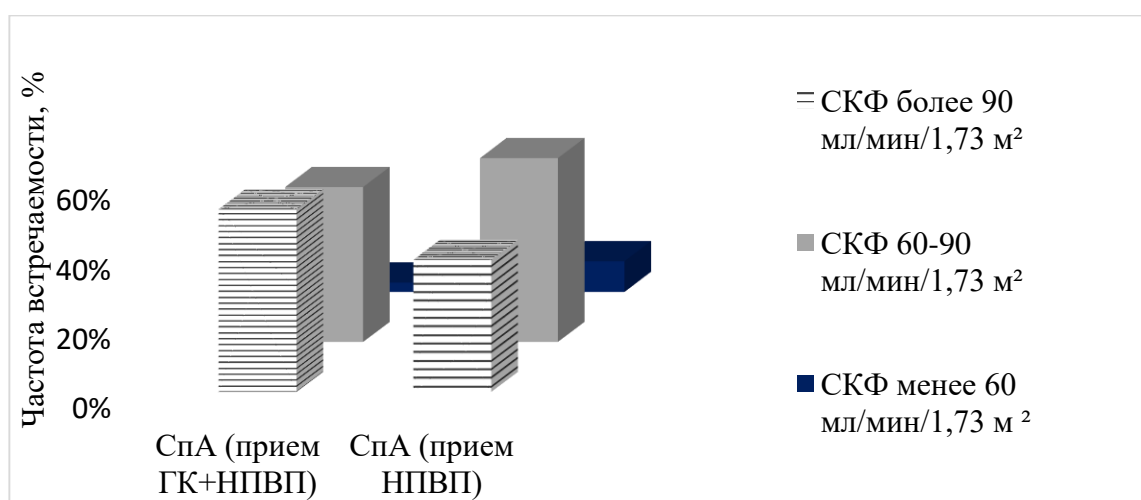
**Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с СпА с различным индексом приема НПВП ASAS**

Признак	СпА (прием ГК + НПВП)		СпА (прием НПВП)	
	индекс приема НПВП < 50%, n = 67, Me [Q25; Q75]	индекс приема НПВП > 50%, n = 43, Me [Q25; Q75]	индекс приема НПВП < 50%, n = 39, Me [Q25; Q75]	индекс приема НПВП > 50%, n = 31, Me [Q25; Q75]
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	86,5 [77,5; 90]	90 [82; 112]**	95 [82; 107]*	80 [67; 91]

Примечание: достоверность различий показателей у пациентов с СпА, принимающих только НПВП, с различным индексом приема НПВП\* –  $p < 0,01$ ; достоверность различий СКФ у пациентов с СпА с приемом ГК и НПВП и у пациентов с СпА с приемом НПВП (при индексе приема НПВП более 50%) \*\* –  $p < 0,01$ .

У пациентов с СпА, находящихся на программной пульс-терапии ГК, СКФ больше, чем у пациентов, получающих ГК перорально совместно с пульс-терапией (96 [85; 113] и 85 [79,5; 98,5] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответственно,  $p = 0,03$ ), и больше, чем у пациентов, принимающих только НПВП (87,5 [75,5; 98] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) ( $p = 0,02$ ).

Через 12 месяцев наблюдения у пациентов, получающих комбинированную терапию, СКФ стала больше (96 [89; 109] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и 88 [80; 104] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> исходно,  $p = 0,04$ ). У пациентов, принимающих НПВП, СКФ через 12 месяцев наблюдения составила 85,5 [77; 104] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, исходно 87,5 [75,5; 98] мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ . Данные о частоте встречаемости различной СКФ у пациентов через 12 месяцев наблюдения представлены на рис. 1.



**Рис. 1. Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с СпА через 12 месяцев наблюдения. Различия СКФ у пациентов, принимающих комбинированную терапию, включающую ГК и НПВП, и у пациентов, принимающих только НПВП, достоверны,  $p < 0,05$**



### *Особенности канальцевой дисфункции почек у больных со спондилоартритами.*

Канальцевая дисфункция и повышенная экскреция альбумина с мочой выявлены у 86,9% пациентов, принимающих только НПВП, и у 36,2% пациентов, получающих комбинированную терапию ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 4,93,  $p = 0,01$ ). У пациентов, получающих комбинированную терапию, значение  $\alpha 1$ -Мг/Кр мочи меньше, чем у пациентов, принимающих только НПВП (17,0 [11,1; 32,4] и 20,0 [14,9; 48,8] мг/г соответственно,  $p = 0,02$ ).

У пациентов с СПА независимо от проводимой терапии значение  $\alpha 1$ -Мг/Кр мочи больше, чем у лиц группы контроля (17,0 [11,1; 32,4], 20,0 [14,9; 48,8] и 12,8 [10,1; 17,9] мг/г соответственно,  $p = 0,02$  и  $p = 0,0000$ ). Канальцевая дисфункция более выражена у лиц группы сравнения, чем у пациентов с СПА ( $p < 0,0001$ ).

У пациентов на фоне терапии НПВП с индексом приема  $< 50\%$  значение Ал/Кр мочи больше, чем у пациентов с индексом приема НПВП  $> 50\%$  (35,7 [22,1; 62,3] и 22,0 [13,2; 35,8] мг/г соответственно,  $p = 0,03$ ). У пациентов, получавших комбинированную терапию, и с индексом приема НПВП  $< 50\%$  значения Ал/Кр (29,2 [14,7; 43,2] мг/г) и  $\alpha 1$ -Мг/Кр (19,7 [11,3; 28,3] мг/г) меньше, чем у пациентов, принимавших только НПВП с индексом приема НПВП  $< 50\%$  (значение Ал/Кр 35,7 [22,1; 62,3] мг/г и значение  $\alpha 1$ -Мг/Кр 20,6 [15,2; 55,7] мг/г) ( $p = 0,02$  и  $p = 0,01$  соответственно).

У пациентов, получавших комбинированную терапию, включавшую ГК перорально совместно с программной пульс-терапией ГК, значение  $\alpha 1$ -Мг/Кр мочи меньше, чем у пациентов, принимавших только НПВП (14,4 [10,9; 21,2] и 20,0 [14,9; 48,8] мг/г соответственно,  $p = 0,01$ ).

### **ВЫВОДЫ**

1. Большинство пациентов со спондилоартритами по шкалам Systemic Risk Evaluation, Systemic Risk Evaluation в модификации European League Against Rheumatism, Рейнольдс, шкале оценки 10-летнего риска инфаркта миокарда и инсульта – QRISK3 имеют низкий риск ранних сердечно-сосудистых осложнений, но при этом у пациентов, получающих длительную противовоспалительную терапию, часто встречаются традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: семейный анамнез артериальной гипертензии (72,5%), ишемической болезни сердца (51%), курение (51,5%).

2. У пациентов со спондилоартритами, получающих длительную противовоспалительную терапию, установлено повышение жесткости сосудистой стенки, взаимосвязанное с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, с длительностью и активностью заболевания, нарушением подвижности осевого скелета. Повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов со спондилоартритами выявлено уже в возрасте моложе 40 лет, наиболее выражено при длительности заболевания более 10 лет, при высокой активности заболевания.

3. У пациентов со спондилоартритами без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний, но получающих длительную противовоспалительную

терапию, выявлено увеличение толщины «интима – медиа» (12,8%) и наличие атеросклеротических бляшек (14,3%). Увеличение толщины «интима – медиа» у пациентов со спондилоартритами взаимосвязано с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, с активностью заболевания. Наиболее выраженное увеличение толщины «интима – медиа» отмечено у пациентов с высокой и очень высокой активностью заболевания.

4. У больных со спондилоартритами выявлены взаимосвязи между скоростью клубочковой фильтрации и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, возрастом пациента в дебюте заболевания и возрастом пациента на момент установления диагноза.

5. Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> установлено у 52,8% пациентов со спондилоартритами, принимающих только нестероидные противовоспалительные препараты, и у 49,2% пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты. При наличии артериальной гипертензии, возраста более 40 лет скорость клубочковой фильтрации у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты, выше, чем у пациентов, принимающих только нестероидные противовоспалительные препараты.

6. Через 12 месяцев наблюдения у пациентов со спондилоартритами, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, скорость клубочковой фильтрации не изменилась, а у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты, скорость клубочковой фильтрации стала больше. Через 12 месяцев наблюдения скорость клубочковой фильтрации более 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> чаще выявлялась у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты, чем у пациентов, принимающих только нестероидные противовоспалительные препараты; а снижение скорости клубочковой фильтрации через 12 месяцев наблюдения чаще наблюдалось у пациентов, принимающих только нестероидные противовоспалительные препараты.

7. Канальцевая дисфункция и повышенная экскреция альбумина с мочой выявлены у 86,9% пациентов со спондилоартритами, принимающих только нестероидные противовоспалительные препараты, и у 36,2% пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты. У пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты, значение соотношения  $\alpha$ 1-микроглобулин / креатинин мочи меньше, чем у пациентов на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

8. У пациентов со спондилоартритами, получающих комбинированную терапию, включающую глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты, при индексе приема нестероидных противовоспалительных препаратов

меньше 50% значения соотношений альбумин / креатинин и  $\alpha$ 1-микроглобулин / креатинин мочи были меньше, чем у пациентов, принимающих только нестероидные противовоспалительные препараты с аналогичной кратностью приема.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При анализе риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных со спондилоартритами, получающих длительную противовоспалительную терапию, независимо от особенностей проводимой терапии целесообразно не только оценивать традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, но и учитывать выраженность системного воспаления, длительность и активность заболевания, наличие канальцевой дисфункции.

2. Учитывая роль системного воспаления, продолжительность его воздействия на сосудистую стенку, возможность более раннего развития атеросклероза у пациентов со спондилоартритами, целесообразно диагностировать признаки субклинического атеросклероза по изменению жесткости сосудистой стенки и толщине комплекса «интима – медиа» сонных артерий.

3. При оценке состояния почек у пациентов со спондилоартритами, получающих длительную противовоспалительную терапию, целесообразно определять не только скорость клубочковой фильтрации, но и уровни маркеров канальцевой функции почек, таких как альбумин и  $\alpha$ 1-микроглобулин мочи, лактатдегидрогеназа и  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза мочи.

4. С целью ранней диагностики канальцевой дисфункции у пациентов со спондилоартритами, получающих длительную противовоспалительную терапию, целесообразно определять и оценивать динамику изменений значений таких маркеров, как альбумин и  $\alpha$ 1-микроглобулин мочи, лактатдегидрогеназа и  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза мочи.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Учитывая наличие у больных со спондилоартритами системного воспаления, длительной терапии различными препаратами, способными оказывать воздействие на почки и сосудистую стенку, целесообразно продолжить проспективное более длительное исследование особенностей состояния почек как независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СпА, получающих различную длительную противовоспалительную терапию.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Экскурсия грудной клетки как маркер добавочного сердечно-сосудистого риска при анкилозирующем спондилите / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, М.А. Мысин, А.В. Апаркина, Э.В. Хондкарян // *Дневник казанской медицинской школы*. – 2015. – № 4 (10). – С. 66–70.

2. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила (Найзилата) у больных анкилозирующим спондилитом: промежуточные результаты исследования КОРОНА / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина, Э.В. Хондкарян // *Эффективная фармакотерапия*. – 2015. – № 47. – С. 4–10.

3. Arterial stiffness interrelated with axial mobility but not with the current activity of the disease in patients with ankylosing spondylitis (Bechterew's disease)/ I. Gaydukova, A.P. Rebrov, A.V. Aparkina, A.I. Akulova, O.A. Lebedinskaya, **E.V. Khondkaryan** // Ann Rheum Dis 2015. – 74 (Suppl 2). – P. 749. – DOI: 10.1136/annrheumdis 2015 eular. 5019.
4. Экскурсия грудной клетки как показатель, одновременно ассоциирующийся с активностью болезни, подвижностью осевого скелета и состоянием сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина, **Э.В. Хондкарян** // Материалы конф. «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге». – СПб., 2015. – С. 35–37.
5. Жесткость сосудистой стенки взаимосвязана с нарушением подвижности позвоночника, но не с текущей активностью болезни у пациентов с анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева) / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина, О.А. Лебединская, **Э.В. Хондкарян** // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – № 14, спец. вып. – С. 48.
6. **Возможность применения нимесулида (Найза) у пациентов с анкилозирующим спондилитом после неэффективной терапии двумя другими противовоспалительными препаратами / Э.В. Хондкарян, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина, А.П. Ребров // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 32. – С. 6–11.**
7. Взаимосвязи между 10-летним риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий и подвижностью позвоночника у пациентов с анкилозирующим спондилитом, получающих глюкокортикоиды / **Э.В. Хондкарян**, А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – № 6 (6). – С. 1122–1123.
8. **Изменение функции печени у больных спондилоартритами, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты: результаты 10-летнего проспективного исследования ПРОГРЕСС / А.П. Ребров, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина, Э.В. Хондкарян, А.И. Акулова // Современная ревматология. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 21–27.**
9. **Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, Э.В. Хондкарян, А.В. Апаркина // Современная ревматология. – 2016. – № 10 (3). – С. 41–46.**
10. **Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметил гуацила в лечении больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева): окончательные результаты исследования КОРОНА / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, Э.В. Хондкарян, А.В. Апаркина // Фарматека. – 2016. – № 7 (320). – С. 53–58.**
11. Изменение скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии у пациентов со спондилоартритами, принимающими нестероидные противовоспалительные препараты совместно с глюкокортикоидами / **Э.В. Хондкарян**, А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (прил. 1). – С. 130–131.

12. Первый опыт деэскалационного применения нестероидного противовоспалительного препарата (амтолметин гуацила) в лечении активного анкилозирующего спондилита – результаты исследования КОРОНА / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина, **Э.В. Хондкарян** // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (прил. 1). – С. 112.
13. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность больных спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, – результаты 10-летнего наблюдения / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина, **Э.В. Хондкарян**, А.И. Акулова // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (прил. 1). – С. 111–112.
14. Артериальная гипертензия у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и псориатическим артритом / И. З. Гайдукова, А. П. Ребров, Э. В. Хондкарян, А.В. Апаркина, О.А. Лебединская // Артериальная гипертензия. – 2016. –Т. 22, № 5. – С. 495–504.
15. Взаимосвязи жесткости артерий и маркеров почечного повреждения у больных с анкилозирующим спондилитом / **Э.В. Хондкарян**, А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов. – 2016. – С. 348.
16. Концентрация некоторых цитокинов и васкулоэндотелиального фактора роста в моче у пациентов с аксиальными спондилоартритами / **Э.В. Хондкарян**, О.А. Лебединская, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина, Н.Б. Захарова, А.П. Ребров // Сб. тез. конгресса с междунар. участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге». – СПб., 2016. – С. 236–237.
17. Cardiovascular morbidity and mortality of patients with spondyloarthritis, results of 10-year prospective controlled study / I. Gaydukova, A. Rebrov, A. Akulova, A. Aparkina, **E. Khondkaryan** / Ann Rheum Dis. – 2016. – Vol. 75 (Suppl 2). – P. 1139.
18. Факторы сердечно-сосудистого риска и маркеры почечного повреждения у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих глюкокортикоиды / **Э.В. Хондкарян**, А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // Сб. материалов XI нац. конгресса терапевтов. – М., 2016. – С. 188.
19. Сравнительная эффективность и безопасность трех режимов назначения нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения хронической боли в спине / И.З. Гайдукова, **Э.В. Хондкарян**, А.В. Апаркина, А.П. Ребров // Фарматека. – 2017. – № 7 (340). – С. 34–39.
20. Изменение концентрации молекул адгезии и фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови при применении амтолметина гуацила у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты 56-недельного проспективного открытого контролируемого наблюдения / И.З. Гайдукова, **Э.В. Хондкарян**, А.В. Апаркина, А.П. Ребров // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 5. – С. 38–45.
21. Концентрация интерлейкина-17а остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза

опухоли  $\alpha$  в течение года / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина, Э.В. Хондкарян // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 4. – С. 80–85.

22. Нарушение функции почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и аксиальными спондилоартритами, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / Д.М. Бичурина, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина, Э.В. Хондкарян, А.П. Ребров // Клиническая нефрология. – 2017. – № 4. – С. 29–32.

23. Параметры фосфорно-кальциевого обмена и маркеры почечного повреждения у пациентов со спондилоартритами / Э.В. Хондкарян, А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 661.

24. Жесткость артерий у пациентов с анкилозирующим спондилитом и риск развития сердечно-сосудистых событий / Э.В. Хондкарян, А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16. – Спец. вып.: Материалы VI Междунар. форума кардиологов и терапевтов. – С. 299–300.

25. Активность заболевания, подвижность позвоночника и риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне противовоспалительной терапии, включающей глюкокортикоиды / Э.В. Хондкарян, А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (2) (прил. 1). – С. 132.

26. Жесткость сосудистой стенки у пациентов со спондилоартритами на фоне различных режимов противовоспалительной терапии / Э.В. Хондкарян, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина, А.П. Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (2) (прил. 1). – С. 133.

27. Повреждение почек у больных со спондилоартритами, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты постоянно и курсами (сравнительный анализ) / А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова, Э.В. Хондкарян, А.П. Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (2) (прил. 1). – С. 12.

28. Уровень интерлейкина-17а у больных анкилозирующим спондилитом остается повышенным в течение года, несмотря на успешное лечение и-ФНО $\alpha$  / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина, Э.В. Хондкарян // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (2) (прил. 1). – С. 30.

29. Факторы сердечно-сосудистого риска и жесткость сосудистой стенки у пациентов со спондилоартритами на фоне различных режимов приема глюкокортикоидов / Э.В. Хондкарян, А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // Сб. материалов I терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной» и I Всерос. конф. молодых терапевтов. – М., 2017. – С. 75.

30. Нарушение функции почек у пациентов с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова, Э.В. Хондкарян, А.П. Ребров //

Сб. материалов I терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной» и I Всерос. конф. молодых терапевтов. – М., 2017. – С. 11.

31. Динамика параметров жесткости сосудистой стенки у пациентов со спондилоартритами на фоне различных режимов противовоспалительной терапии / **Э.В. Хондкарян**, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина, А.П. Ребров // Материалы Рос. нац. конгресса кардиологов. – СПб., 2017. – С. 471.

32. Особенности состояния почек у пациентов спондилоартритами на фоне различных режимов противовоспалительной терапии / **Э.В. Хондкарян**, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина, А.П. Ребров // Сб. тез. XII Нац. конгресса терапевтов. – М., 2017. – С. 176.

33. Биомаркеры ремоделирования кости у больных анкилозирующим спондилитом, применяющих нестероидные противовоспалительные препараты: результаты научной программы «Этика» / И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина, **Э.В. Хондкарян**, А.П. Ребров // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 12-2. – С. 185–189.

34. Эффективность теноксикама у больных с анкилозирующим спондилитом / И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина, **Э.В. Хондкарян**, А.П. Ребров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 2. – С. 35–39.

#### СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
Ал/Кр	соотношение альбумин / креатинин мочи
ГК	глюкокортикоиды
ГТПП/Кр	соотношение $\gamma$ -глутамилтранспептидаза / креатинин мочи
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
Акс-СПА	аксиальные спондилоартриты
Пер-СПА	периферические спондилоартриты
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СПА	спондилоартриты
ТИМ	толщина «интима – медиа»
ХБП	хроническая болезнь почек
$\alpha$ 1-Мг/Кр	соотношение $\alpha$ 1-микроглобулин / креатинин мочи
ASAS	Assessment Spondyloarthritis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AixA	индекс аугментации в аорте
AixB	ЧСС-корректированный индекс аугментации в плечевой артерии
DAS	Disease Activity Score
EULAR	European League Against Rheumatism
PWV <sub>ao</sub>	скорость пульсовой волны в аорте
RI	индекс отражения
SCORE / EULAR	Systemic Risk Evaluation в модификации EULAR
SI	индекс жесткости
QRISK3	шкала оценки 10-летнего риска инфаркта миокарда и инсульта, 3-й пересмотр

Подписано к печати 04.07.2018 г.  
Формат  $60 \times 84 \frac{1}{16}$ . Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Усл.-п. л. 1.  
Заказ №