

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Дорогойкина Ксения Дмитриевна

**Факторы сердечно-сосудистого риска и поражение органов-мишеней у
пациентов со спондилоартритами**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, профессор
Ребров Андрей Петрович

Саратов - 2022

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Сердечно-сосудистые заболевания и патология почек у пациентов со спондилоартритами. Факторы риска сердечно-сосудистых событий у пациентов со спондилоартритами. Влияние терапии на сердечно-сосудистый риск (обзор литературы)	12
1.1. Определение и ключевые звенья патогенеза спондилоартритов.	12
1.2. Поражение сердечно-сосудистой системы при спондилоартритах.....	15
1.3. Кардиоренальный континуум у пациентов со спондилоартритами.....	18
1.4. Базисная терапия спондилоартритов и сердечно-сосудистый риск.....	22
1.5. Заключение.....	26
Глава 2. Материалы и методы исследования	27
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	27
2.2. Методы обследования.....	35
2.2.1. Общеклиническое обследование пациентов.....	35
2.2.2. Методы определения активности и функционального статуса пациентов со спондилоартритами.....	35
2.2.3. Методы оценки факторов сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами.....	38
2.2.4. Методы статистической обработки материала.....	43
Глава 3. Традиционные факторы риска и поражение органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами	45
3.1. Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами...45	45
3.2. Жесткость сосудистой стенки у пациентов со спондилоартритами.....	53
3.3. Оценка комплекса интима-медиа у пациентов со спондилоартритами.....	57
3.4. Оценка результатов трансторакальной эхокардиографии у пациентов со спондилоартритами.....	59
3.5. Скорость клубочковой фильтрации, показатели тубулярной дисфункции и альбуминурия у пациентов со спондилоартритами.....	68
3.6. Заключение.....	71

Глава 4. Факторы сердечно-сосудистого риска и поражение органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами, получающих различную терапию.....	76
4.1. Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами, получающих различную базисную терапию.....	76
4.2. Показатели центральной гемодинамики, жесткости сосудистой стенки и толщины комплекса интима-медиа у пациентов со спондилоартритами, получающих различную терапию.....	84
4.3. Показатели трансторакальной эхокардиографии у пациентов со спондилоартритами, получающих различную терапию.....	88
4.4. Скорость клубочковой фильтрации и тубулярная дисфункция у пациентов со спондилоартритами, получающих различную терапию.....	92
4.5. Факторы сердечно-сосудистого риска и поражение органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами, получающих терапию глюкокортикоидами...	94
4.6. Заключение.....	95
Глава 5. Изменение факторов сердечно-сосудистого риска и поражение органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами через 12 месяцев.....	98
5.1. Характеристика пациентов со спондилоартритами через 12 месяцев.....	98
5.2. Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами через 12 месяцев.....	99
5.3. Поражение органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами через 12 месяцев.....	102
5.4. Динамика терапии пациентов со спондилоартритами.....	111
5.5. Заключение.....	112
Заключение по диссертационному исследованию.....	115
Выводы.....	125
Практические предложения и рекомендации.....	126
Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования.....	127
Список используемых сокращений.....	128
Список литературы.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Медико-социальное значение спондилоартритов (СпА) определяется не только снижением качества жизни, но и уменьшением ее продолжительности [51, 55, 37] в основном за счет поражения сердечно-сосудистой системы. Сложные взаимосвязи между системным поражением опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системой определяют как кардио-артикулярный континуум. Тяжелое течение артрита ассоциируется с тяжелым поражением сердца и сосудов, и наоборот [20]. В патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы в рамках СпА играют роль облитерирующий эндартериит мелких артерий, кровоснабжающих атриовентрикулярный узел и корень аорты, и фиброз в исходе воспаления [53]. Персистирующее системное воспаление при СпА повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистых событий (ССС) [25, 40, 50, 72, 61, 64, 71, 94, 110, 116, 119, 123, 124]. Однако в настоящее время отсутствует оптимальная шкала для определения сердечно-сосудистого риска у пациентов со СпА, продолжает изучаться роль маркеров миокардиального стресса в диагностике патологии сердечно-сосудистой системы при СпА. Необходимо выявление и учет различных факторов сердечно-сосудистого риска для наиболее адекватной оценки прогноза для пациентов со СпА.

При СпА нередко развивается поражение почек. В частности, у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) частота поражения почек может достигать 10-35% [48]. Причинами развития почечной дисфункции могут быть длительное системное воспаление различной выраженности, нефротоксичные препараты, IgA-нефропатия [4]. В тоже время известно, что альбуминурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) являются независимыми факторами риска ССС, а нарушение функции почек даже на ранних, доклинических, стадиях ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска [14].

Сердечно-сосудистая система и почки подвержены воздействию одних и тех же факторов риска (возраст, мужской пол, дислипидемия, атеросклероз, гипертония, курение, сахарный диабет, семейный анамнез), но в разные сроки

[120, 125]. Системное воспаление может запускать кардиоренальный континуум с вовлечением сердечно-сосудистой системы и почек разной степени выраженности в молодом возрасте пациентов со СпА.

Внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в терапию пациентов со СпА позволяет достичь клинко-лабораторной ремиссии или низкой активности заболевания у определенной части больных. В условиях достижения клинко-лабораторной ремиссии ожидаемым является улучшение функции эндотелия, обусловленное уменьшением негативного воздействия системного воспаления, уменьшением лекарственной нагрузки (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК)). А применение ГИБП, в частности иФНО α , по некоторым данным, может замедлять атерогенез, улучшать липидный профиль, уменьшать толщину интима-медиа (ТИМ) и артериальную ригидность [71, 75, 87, 116]. В то же время имеются единичные данные о развитии поражения почек, ассоциированного с ГИБП.

Таким образом, представляет несомненный интерес изучение причин повышения сердечно-сосудистого риска у пациентов со СпА, возможность влияния проводимой базисной терапии на факторы риска и поражение органов-мишеней у пациентов с хроническим системным воспалением, что делает актуальным данное исследование.

Цель и задачи исследования

Цель исследования

Определение факторов сердечно-сосудистого риска и особенностей поражения органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами на фоне различной терапии.

Задачи исследования

1. Изучить встречаемость и выраженность факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами.
2. Оценить частоту развития и особенности поражения органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами.

3. Изучить взаимосвязи между факторами сердечно-сосудистого риска, поражением органов-мишеней и показателями активности спондилоартрита.

4. Оценить взаимосвязи между факторами сердечно-сосудистого риска, поражением органов-мишеней и проводимой терапией у пациентов со спондилоартритами.

Научная новизна

Для оценки частоты встречаемости основных факторов сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами в исследование включены пациенты, получающие генно-инженерную биологическую терапию.

У 56,6% пациентов со СПА выявлены избыточная масса тела или ожирение, у 42,2% – артериальная гипертензия (АГ), у 41,1% – гиперхолестеринемия, у 28,9% – курение, у 23,3% – отягощенная наследственность по раннему развитию ишемической болезни сердца (ИБС). Большинство пациентов имеют несколько факторов сердечно-сосудистого риска, у 34,4% пациентов выявлено сочетание 4-6 факторов. У пациентов со СПА при сочетании более четырех факторов риска выше систолическое и диастолическое артериальное давление (АД), среднее АД, пульсовое АД, центральное давление в аорте, скорость пульсовой волны в аорте (СПВА).

Пациенты со СПА имеют высокий сердечно-сосудистый риск, рассчитанный по QRISK3 (шкала оценки 10-летнего риска инфаркта миокарда и инсульта, 3-й пересмотр). Высокий риск характерен для мужчин с АС, среднего возраста, курящих, получающих терапию глюкокортикоидами (ГК). Впервые установлена взаимосвязь между величиной сердечно-сосудистого риска по QRISK3 и уровнем анти-CD74.

У 43,3% пациентов со СПА выявлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, ассоциированное с активностью заболевания. У пациентов со СПА установлено повышение ТИМ, взаимосвязанное с возрастом, величиной индекса массы тела (ИМТ), уровнем общего холестерина и непосредственно с риском

ССС. У 28,2% пациентов выявлено повышение уровня растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2) и установлено повышение уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), связанное с активностью заболевания. Повышение уровня sST2 ассоциируется с увеличением СПВА и повышением уровня NT-proBNP.

Выраженность эндотелиальной дисфункции и жесткости сосудистой стенки у пациентов со СПА отличаются на фоне различной терапии: при терапии НПВП выявлено более высокое центральное артериальное давление в аорте, а на фоне комбинированной терапии ГИБП и НПВП отмечены сопоставимые с лицами группы контроля показатели центральной гемодинамики, жесткости сосудистой стенки, ТИМ, что может свидетельствовать о защитных сердечно-сосудистых эффектах терапии ГИБП.

У 26,7% пациентов со СПА выявлена гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), при этом только у 31,6% из них диагностирована АГ. Пациенты с ГЛЖ старше, имеют более высокую активность заболевания и более выраженные функциональные ограничения. У 38,3% пациентов нарушена диастолическая функция по релаксационному типу при сохраненной фракции выброса. Пациенты с диастолической дисфункцией старше, дольше болеют СПА, имеют более выраженные ограничения подвижности и более высокий уровень анти-CD74. У пациентов с нарушением диастолической функции выше СПВА, систолическое, диастолическое, среднее АД, центральное давление в аорте, толщина комплекса интима-медиа и величина риска по QRISK3.

У пациентов со СПА выявлено поражение почек: канальцевая дисфункция – у всех (100%) пациентов, высокая альбуминурия – у 72,2%; снижение СКФ < 90 мл/мин/1,73м² – у 56,7% пациентов. Снижение СКФ ассоциировано с активностью заболевания, более высоким уровнем фактора некроза опухоли- α (ФНО α) и проводимой терапией – СКФ меньше у пациентов, не получавших ГИБП.

При повторном обследовании через 12 месяцев у пациентов со СПА на фоне комбинированной терапии отмечено снижение уровня альбуминурии и

микроглобулинурии. На фоне проводимой комбинированной терапии, включающей ГИБП, не выявлено негативного влияния заболевания на СКФ, канальцевую дисфункцию, что свидетельствует о защитных эффектах ГИБП на состояние почек.

Теоретическая и практическая значимость

У пациентов со СПА определена встречаемость таких традиционных факторов риска ССС как курение, высокий ИМТ, гиперхолестеринемия и наличие АГ. Впервые исследованы взаимосвязи между уровнем анти-CD74, факторами сердечно-сосудистого риска и маркерами миокардиального стресса. У пациентов с высоким уровнем анти-CD74 при повторном обследовании через год выше активность системного воспаления.

У пациентов со СПА установлено наличие эндотелиальной дисфункции, ассоциированное с активностью заболевания. Выявлены взаимосвязи между параметрами гемодинамики, жесткости сосудистой стенки и традиционными факторами риска ССС: возрастом и ИМТ. Определены взаимосвязи между активностью СПА по ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и сердечно-сосудистым ремоделированием.

Для пациентов со СПА характерно наличие канальцевой дисфункции, выраженность которой зависит от активности заболевания, проводимой терапии. На фоне терапии, включающей ГИБП, не выявлено негативного влияния заболевания на СКФ, канальцевую функцию. При обследовании через 12 месяцев у пациентов со СПА на фоне комбинированной терапии отмечено снижение уровня альбуминурии и микроглобулинурии. У части пациентов со СПА возможно снижение СКФ, при этом наименьшая СКФ отмечена у пациентов, не получающих ГИБП.

Методология и методы диссертационного исследования

Процесс написания работы включал в себя теоретический и эмпирический этапы. На теоретическом этапе проходил поиск и анализ данных литературы,

содержащих информацию о факторах сердечно-сосудистого риска, поражении органов-мишеней и кардиоренальном континууме у пациентов со СПА, получающих различную терапию. Целью эмпирического этапа было подтверждение гипотезы о взаимосвязи между имеющимся у пациентов системным воспалением и сердечно-сосудистым риском у пациентов со СПА. В соответствии с целью и задачами в исследование было включено 90 пациентов со СПА: 60 больных с АС, соответствующим международным Нью-Йоркским критериям 1984 года, 30 пациентов – с аксиальной формой псориатического артрита (аксПсА), соответствующего критериям CASPAR 2006 года. Возраст пациентов от 18 до 64 лет. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты, имеющие манифестные заболевания сердечно-сосудистой системы (кроме контролируемой артериальной гипертензии 1-2 ст. и легких форм дисплазии соединительной ткани (например, пролапсы клапанов 1-2 ст., ложные хорды в полости левого желудочка)), тяжелую артериальную гипертензию (III ст.), заболевания, способные вызвать развитие вторичной нефропатии (системная склеродермия, сахарный диабет, подагра, амилоидоз, множественная миелома и др.), урологические заболевания (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, аденома предстательной железы, поликистоз почек, аномалии развития и расположения почек, рефлюкс-нефропатии), при наличии ВИЧ, гепатитов В, С, сепсиса, инфекционного эндокардита, туберкулеза, иных хронических заболеваний в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит и т.п.), лимфопролиферативных заболеваний, беременности и при снижении СКФ менее 30 мл/мин/1,73м².

Для решения поставленных задач проведены скрининг, одномоментное обследование пациентов при исходном визите и повторное обследование через 12 месяцев. Для достижения цели исследования были сформированы группы пациентов в зависимости от проводимой терапии. Подробная характеристика пациентов, а также материалов и методов проведенного исследования представлены во 2 главе настоящей работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Большинство пациентов со СПА имеют несколько факторов сердечно-сосудистого риска, у 34,4% пациентов имеется сочетание 4-6 факторов. У пациентов при сочетании более четырех факторов риска выше значения показателей центральной гемодинамики.

2. У пациентов со СПА установлено поражение органов-мишеней: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, наличие атеросклеротических бляшек, увеличение ТИМ, гипертрофия левого желудочка, поражение почек.

3. Активность заболевания ассоциирована с нарушением вазодилатирующей функции эндотелия, повышением уровней sST2 и NT-proBNP, ремоделированием левого желудочка и поражением почек.

4. На фоне проводимой комбинированной терапии, включающей ГИБП, не выявлено негативного влияния заболевания на показатели центральной гемодинамики, жесткость сосудистой стенки, толщину комплекса интима-медиа и состояние почек.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью выборки пациентов, количеством выполненных исследований и использованием оптимальных методов статистического анализа при обработке полученных данных. Полученные результаты согласуются с данными ранее опубликованных исследований.

По теме диссертации опубликовано 23 работы, из них 7 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, 3 оригинальные статьи опубликованы в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus.

Материалы исследования представлены на VII Всероссийской неделе науки с международным участием «Week of Russian science – 2018» (WeRuS-2018), посвященной «Всемирному дню здоровья» (Саратов, 2018), IV международном

медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь», посвященном 90-летию Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького (Донецк, 2020), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2021» (Санкт-Петербург, 2021), XVI Национальном конгрессе терапевтов с международным участием, посвященном 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева (Москва, 2021).

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований с заключением после каждой главы, заключения, списка сокращений и списка литературы, включающего 127 источников. Текст иллюстрирован 38 таблицами и 16 рисунками.

Глава 1. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ. ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Определение и ключевые звенья патогенеза спондилоартритов

Спондилоартриты – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и/или магнитно-резонансно-томографическими и генетическими особенностями [23]. В зависимости от географического региона распространенность СпА варьирует от 0,1% до 1,4% от общей численности населения [94]. К группе СпА относятся анкилозирующий спондилит, псориазический артрит (ПсА), реактивный артрит, артрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника и недифференцированный артрит [105]. Согласно новой классификации, выделяют аксиальный и периферический СпА [105].

Этиология и патогенез СпА до конца не изучены. Согласно современным представлениям, взаимодействие генетических факторов (Human Leukocyte Antigen-B27 (HLA-B27)) и факторов окружающей среды (инфекции, механические травмы, изменение кишечной микробиоты и др.) вызывает дисрегуляцию иммунного ответа и аутовоспаление [86, 105, 126], которые приводят к развитию клинических симптомов СпА.

Существует несколько гипотез развития СпА: гипотезы артритогенного пептида, неправильно сложенного HLA-B27, образования гомодимера на клеточной поверхности, полиморфизма аминопептидазы эндоплазматического ретикулума, а также гипотеза, основанная на взаимосвязи СпА с изменениями микробиоты кишечника.

Гипотеза артритогенных пептидов основана на молекулярной мимикрии между патогенными агентами и пептидами хрящевой и костной ткани, которые

активируют цитотоксические Т-лимфоциты после презентации HLA-B27 [86, 96, 105]. Еще одна гипотеза предполагает самостоятельную роль HLA-B27 в развитии воспаления: неправильно сложенные тяжелые цепи HLA-B27 накапливаются в эндоплазматическом ретикулуме и через каскад реакций вызывают активацию провоспалительных цитокинов моноцитами и/или макрофагами [86, 93, 103, 105, 126]. Таким образом, обе гипотезы демонстрируют центральную роль HLA-B27 в патогенезе СпА. Это подтверждается и данными клинической практики: HLA-B27 выявляется у 80-90% пациентов с АС и у 50-75% больных другими СпА, в то время, как частота его выявления среди населения в целом составляет менее 10% [86, 105]. При сочетании признаков аксиального и периферического СпА HLA-B27 определяется в 43% случаев, а при изолированном аксиальном СпА – в 83% случаев [94].

Согласно гипотезе образования гомодимеров, неправильно свернутые в эндоплазматическом ретикулуме тяжелые цепи HLA-B27 образуют гомодимеры на поверхности различных клеток, вызывая провоспалительный стрессовый ответ [82, 105].

Ассоциированные с заболеванием аллели аминокептидазы 1 эндоплазматического ретикулума представляют собой варианты с потерей ее функции, что проявляется изменением нормальной экспрессии и увеличением внутриклеточных форм свободных тяжелых цепей HLA-B27 в антигенпрезентирующих клетках [105].

Нарушение регуляции плотных контактов между эпителиоцитами кишечника приводит к повышенной проницаемости, нарушению регуляции нормальной микробиоты и секреции провоспалительных цитокинов [105]. HLA-B27 может способствовать дисбиозу кишечника, активируя врожденный и приобретенный иммунный ответ и изменение функции эпителиального барьера. По данным некоторых исследований, имеются отличия микробиоты пациентов со СпА и здоровых лиц [105].

В патогенезе СпА принимают участие нарушение пути интерлейкин-23/интерлейкин-17 (ИЛ23/ИЛ17), гены, модулирующие активацию и

дифференциацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, аномальная секреция врожденных цитокинов и другие антигены HLA [126]. У пациентов с АС продемонстрирована сверхактивация иммунного пути 17-го типа с увеличением количества циркулирующих Th 17 CD4⁺ -клеток в периферической крови. Вероятно патогенетическая роль ИЛ17А заключается в его влиянии на рекрутинг нейтрофилов, макрофагов и эпителиальных клеток и последующем высвобождении ИЛ1 β , ИЛ6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), являющегося одним из основных провоспалительных цитокинов при СпА [108].

Согласно современным представлениям, центральной в изучении патогенеза СпА остается теория аутоиммунной природы заболевания, однако все еще не обнаружены аутоантитела, которые могли бы использоваться для диагностики данного заболевания, оценки активности СпА и в перспективе – эффективности проводимой терапии [1].

Известно несколько видов аутоантител, роль которых при СпА окончательно не установлена: аутоантитела к бета-2-микроглобулину, модифицированному цитруллинированному виментину, склеростину, CD74 и др. [76]. В последние годы внимание исследователей сосредоточено на изучении роли аутоантител к CD74 у пациентов со СпА.

Белок инвариантной цепи, CD74, был идентифицирован в 70-х годах XX века. CD74 участвует в презентации антигена посредством сборки и субклеточного транспорта комплекса МНСII, регулирует эндосомный транспорт, миграцию клеток и клеточную передачу сигналов как поверхностный рецептор провоспалительного цитокинового фактора ингибирования миграции макрофагов [12, 102]. Также известно о роли CD74 в дифференцировке В-лимфоцитов [1, 29, 31], Th1 и Th17 [109]. Показано увеличение продукции ФНО α , интерферона-гамма и ИЛ-17А у пациентов со СпА в сравнении со здоровыми пациентами в ответ на рекомбинантный CD74 [109]. Связывание CD74 с антителами может приводить к клеточной активации и продукции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α , в связи с чем можно предположить, что анти-CD74 вовлечены в патогенез СпА [1, 12, 43, 76].

Среди Европейской популяции отмечена более высокая диагностическая значимость сочетания HLA-B27 и CD74 для диагностики раннего аксиального СпА по сравнению с определением только HLA-B27 [127], однако в доступной литературе нет однозначных данных о роли анти-CD74 у пациентов со СпА.

1.2. Поражение сердечно-сосудистой системы при спондилоартритах

СпА являются системными заболеваниями, при которых возможно поражение не только опорно-двигательного аппарата, но и сердечно-сосудистой системы и почек. Кроме того, персистирующее системное воспаление при СпА, как и при других ревматических заболеваниях, повышает риск ССЗ и ССС [25, 40, 50, 72, 61, 64, 71, 94, 110, 116, 119, 123, 124].

Для всех СпА характерно разнообразное поражение сердца и сосудов: аортит, аортальная или митральная регургитация, фиброз миокарда, ишемическая болезнь сердца (ИБС), аортальный «бугорок» (локальное утолщение в виде гребня в области соединения основания передней створки митрального клапана и задней стенки основания аорты), нарушение функции левого желудочка и развитие левожелудочковой сердечной недостаточности (СН), нарушение проводимости (с развитием атриовентрикулярной блокады 2-3 степени), желудочковая экстрасистолия [28, 35]. Чаще в патогенезе этих изменений играют роль облитерирующий эндартериит мелких артерий, кровоснабжающих атриовентрикулярный узел и корень аорты, и развитие фиброза в исходе воспалительного процесса [53].

К традиционным факторам сердечно-сосудистого риска относятся сахарный диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение, метаболический синдром [75]. Данные о частоте их развития у пациентов со СпА неоднозначны. Так, распространенность АГ при АС варьирует от 11 до 43,6%, при ПсА – от 19,9% до 45,3% [75]. Имеются исследования, демонстрирующие более высокую распространенность АГ и курения среди пациентов с высокой активностью АС [61]. Высокая частота курения среди пациентов может быть связана с хроническим стрессом вследствие постоянного болевого синдрома,

вынужденного ограничения социальной активности, мужским полом большинства пациентов с АС. Развитие АГ может быть связано с хронической болью, вынужденной гиподинамией или постоянным приемом НПВП [61].

Хроническое системное воспаление способствует гиперкоагуляции, участвующей в патогенезе некоторых ССЗ [119]. Некоторые провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ1, ИЛ6) увеличивают жесткость сосудистой стенки и непосредственно принимают участие в процессе атерогенеза [61, 87, 91, 116]. Результаты исследования субклинического атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с АС неоднозначны. Sarp Ü et al. в своем исследовании продемонстрировали связь показателей жесткости сосудистой стенки с длительностью заболевания, при этом скорость пульсовой волны в аорте (СПВА) дополнительно коррелировала с возрастом пациентов, а толщина комплекса интима-медиа – с индексом активности BASDAI, а оба исследованных показателя были выше, чем у лиц группы контроля [101]. В работе Hatipsoylu E et al., напротив, не выявлено значимых отличий СПВА и ТИМ у пациентов с АС по сравнению с лицами группы контроля, но сохраняется связь с возрастом, длительностью заболевания и – слабая – с индексом активности ASDAS-СРБ [60].

К лабораторным маркерам «гемодинамического» миокардиального стресса относится хорошо изученный N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [9]. NT-proBNP – биологически неактивный нейрогормон, продуцируемый миокардом в ответ на растяжение и избыточное давление на сердечную стенку [88]. В отличие от мозгового натрийуретического пептида (BNP), NT-proBNP имеет больший период полураспада, что делает его более надежным в диагностике и определении прогноза для пациентов с левожелудочковой СН [27]. Однако уровень NT-proBNP может быть повышен и при другой патологии сердца: правожелудочковой сердечной недостаточности, клапанной дисфункции, легочной гипертензии и предсердных аритмиях [81, 88].

Маркером «механического» миокардиального стресса может считаться стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (ST2) [9]. Белок ST2

принадлежит к семейству ИЛ1 и имеет 4 изоформы, из которых особый интерес представляет растворимый ST2 (sST2) [47]. Он конкурентно связывается с ИЛ-33, высвобождающимся из поврежденных или некротизированных клеток, и препятствует реализации кардиопротективного эффекта [47]. Выявлено, что основным источником sST2 являются клетки эндотелия сосудов [32, 47]. Также имеются исследования, подтверждающие участие sST2 в патогенезе многих воспалительных заболеваний. Так, у пациентов с АС отмечаются более высокие значения sST2, чем у лиц в группе контроля, и выявлена ассоциация с показателями активности заболевания [92, 74]. При ПсА у пациентов с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях отмечен более высокий уровень sST2 [106]. Растворимый sST2 – биомаркер, объединяющий воспаление, фиброз и сердечный стресс для наиболее точного прогнозирования и стратификации риска для пациентов с сердечной недостаточностью и может рассматриваться как один из “мостиков” между воспалением и фиброзом при АС [7, 27, 92].

У пациентов со Спа риск сердечно-сосудистых заболеваний и событий выше, чем в общей популяции [25, 40, 50, 72, 61, 64, 71, 94, 110, 116, 119, 123, 124], в частности риск острого коронарного синдрома выше на 36-76%, венозной тромбэмболии – на 50% [33]. Риск ИБС при АС возрастает на 41% [119]. В исследовании Bakland G. et al., опубликованном в 2011 году, смертность от ССЗ среди пациентов с АС составила 40% [30]. Это связано с более высоким распространением стандартных факторов риска ССЗ, их взаимосвязью с активным системным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [115, 116, 119]. Смертность от ССЗ у пациентов с ПсА достигает 36% в структуре смертности пациентов с ПсА от всех причин [94]. При ПсА тяжесть заболевания и возраст его дебюта могут независимо повышать риск ССЗ [50]. У пациентов с ПсА часто встречаются метаболический синдром, гипертония, гиперлипидемия, сахарный диабет 2 типа [94]. Описано понятие «псориатического марша»: хроническое системное воспаление вызывает резистентность к инсулину, что приводит к дисфункции эндотелия и атеросклерозу [34, 94].

В представленном в 2020 году обзоре Colaco et al., посвященном поиску оптимального алгоритма оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ревматическими заболеваниями, отмечено отсутствие оптимальной модели определения риска для пациентов с псориазом и АС [39]. Авторы подчеркивают, что при других ревматических заболеваниях имеющиеся шкалы либо занижают, либо завышают имеющийся сердечно-сосудистый риск [39]. В частности, Фрамингемская шкала не может быть использована, т. к. не учитывает действие хронического системного воспаления на сосудистую стенку [50]. Navarini с соавт. проведен сравнительный анализ семи основных шкал риска ССС, в результате которого достаточную эффективность показали шкалы Рейнолдс и SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [90]. Однако преимущественно молодой возраст пациентов со СпА затрудняет применение данных шкал, в связи с чем для пациентов моложе 40 лет некоторыми исследователями предложено рассчитывать относительный риск ССС [65, 99]. Имеются исследования, подтверждающие сопоставимый риск ССЗ у пациентов с аксиальным спондилоартритом, ПсА и РА [123]. Для наиболее объективной оценки риска сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с РА European League Against Rheumatism (EULAR) предложено умножать полученную при стандартном расчете оценку на 1,5 или прибавлять 15 лет к фактическому возрасту пациента [25]. Однако для оценки риска ССС при СпА подобные алгоритмы еще разрабатываются [50, 72, 61, 116].

1.3. Кардиоренальный континуум у пациентов со спондилоартритами

Патология почек может независимо увеличивать риск ССС в общей популяции. В то же время системное воспаление при СпА может индуцировать и поражение почек, и поражение сердца, запуская кардиоренальный континуум.

Кардиоренальный синдром может быть рассмотрен как сердечно-сосудистая и почечная дисфункция, возникающая в результате системных заболеваний и связанных с ними нейрогуморальных, воспалительных, иммунологических воздействий и фиброзирования [125]. Продолжается изучение патофизиологических основ этого синдрома и оптимальных подходов к его

лечению. Сердечно-сосудистая система и почки подвержены воздействию одних и тех же факторов риска (возраст, мужской пол, дислипидемия, атеросклероз, гипертония, курение, сахарный диабет, семейный анамнез), но в разные сроки [120, 125]. Преобладающий патологический механизм может быть определен с помощью специфических биомаркеров, поиск которых продолжается. Фиброз является общим следствием эндотелиальной дисфункции, связанной с воспалением и оксидативным стрессом, при старении, гипертензии, сахарном диабете и ожирении, что приводит к ССЗ и хронической болезни почек (ХБП). Ремоделирование миокарда после повреждения сердца включает секрецию белков внеклеточного матрикса миофибробластами, что приводит к дилатации камер, гипертрофии кардиомиоцитов, апоптозу и сердечной недостаточности [117, 125]. Тубулоинтерстициальный фиброз и дисфункция почек могут быть вызваны дифференцировкой эпителиальных клеток в миофибробласты с приобретением фибробластического фенотипа с усиленным синтезом внеклеточного матрикса (коллагена 1,3, фибронектина). Альдостерон может вносить вклад в кардиоренальный синдром, вызывая каскад механизмов, приводящих к фиброзу в сердце, сосудах и почках [125].

Риск ССЗ, независимо от традиционных факторов, удваивается при увеличении соотношения альбумин/креатинин в моче с 5 мг/г до 100 мг/г [95]. При СКФ 30-45 мл/мин/1,73м² риск фатальных ССС выше в 2 раза. В исследовании Minutolo et al. 2018 г. изучалась смертность, ССС риск и риск прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом и без диабета. По результатам исследования умеренная протеинурия и сахарный диабет ассоциированы с более высоким риском смерти и ССС в отличие от изолированного сахарного диабета, а фатальные и нефатальные ССС составили 4,86 на 100 пациенто-лет [83, 95].

В исследовании Gori M. et al. у пациентов с СН с сохранной фракцией выброса снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² или альбуминурия наблюдались у 62% пациентов, из них у 26% пациентов была выявлена альбуминурия при сохранной СКФ [58]. Нарушение почечной функции связано с повышенным

риском смерти, в том числе от ССС, и большей частотой госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов со сниженной и с сохранной фракцией выброса [41, 115].

Уже на начальных стадиях ХБП или при изолированной микроальбуминурии с нормальной СКФ установлено повышение уровня фактора роста фибробластов 23, вызывающее эндотелиальную дисфункцию за счет увеличения супероксида азота и уменьшения биодоступности оксида азота [115, 69, 107]. Протеинурия является признаком дисфункции эндотелия, связана с повышенным уровнем маркеров воспаления (таких как С-реактивный белок (СРБ)) и является фактором риска сердечной недостаточности [115]. ИЛ10 и ФНО α также могут играть роль в развитии ССЗ при ХБП [120].

Кроме того, при ХБП происходит активация симпатической нервной системы, что может непосредственно способствовать развитию сердечной недостаточности и косвенно способствовать эндотелиальной дисфункции [42, 62, 115]. На более продвинутых стадиях ХБП уремические токсины, задержка натрия в моче, нарушение фосфорно-кальциевого обмена могут вызывать микрососудистую дисфункцию, гипертрофию левого желудочка [45, 111, 115, 120].

Кардиоренальный континуум может запускаться и с повреждения почек, в связи с чем представляют интерес этиопатогенетические аспекты почечной дисфункции при СпА.

В 2018 году опубликованы результаты международного исследования ASAS-COMOSPA, целью которого было изучение распространенности и влияния различных факторов на развитие почечной дисфункции у пациентов со СпА: снижение СКФ по формуле Modification of Dief in Renal Disease (MDRD) менее 60 мл/мин/1,73 м² отмечено у 5,2% пациентов и связано с возрастом, носительством HLA-B27 и уровнем СРБ. Связи с классическими факторами риска ССЗ, тяжестью СпА и приемом НПВП не выявлено, однако риск развития почечной недостаточности был выше, чем в популяции того же возраста [40].

Описано несколько вариантов поражения почек при СпА: АА-амилоидоз, НПВП-нефропатия, гломерулонефрит и нефролитиаз [40]. При АС частота поражения почек достигает 10-35% [48]. Наиболее распространенными вариантами почечного поражения являются вторичный амилоидоз почек (62%), IgA-нефропатия (29%), мезангиопролиферативный гломерулонефрит (5%), фокальный сегментный гломерулосклероз (1%), фокальный пролиферативный гломерулонефрит (1%), НПВП-нефропатия (2%) [16].

АА-амилоидоз может развиваться у любого пациента с длительно текущим и плохо контролируемым системным воспалительным заболеванием, в т. ч. и при СпА. При АС это чаще пациенты, у которых заболевание развилось в раннем возрасте (до 19 лет), со стойким периферическим артритом, высокими значениями скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и СРБ в течение многих месяцев или лет, торпидностью к терапии НПВП [4, 56]. При ПсА амилоидоз чаще развивается у больных, имеющих пустулезный псориаз, универсальную эритродермию, а также остеолитический ПсА и псориатический спондилоартрит [4].

IgA-нефропатия в 80% случаев развивается при АС. Реже встречается при сочетании АС и воспалительных заболеваний кишечника (7%), реактивном артрите (5%), недифференцированном СпА (4%) [4, 54, 85]. Большинство пациентов с СпА и IgA-нефропатией (82%) HLA-B-27-позитивны [4].

Иммунопатогенетические механизмы развития IgA-нефропатии при СпА остаются во многом неясными. По мнению Monteiro, основными звеньями в патогенезе IgA-нефропатии являются продукция аномальных IgA, формирующих иммунные комплексы, взаимодействие IgA-иммунных комплексов с IgA-рецепторами на мезангии и прогрессирующее повреждение мезангия, приводящее к нарушению почечной функции [4, 84]. ФНО α играет определяющую роль в развитии и прогрессировании IgA-нефропатии, что подтверждается экспрессией его рецепторов в клубочках почек при IgA-нефропатии [5].

Поскольку большинство случаев IgA-нефропатии ограничивается микрогематурией и умеренной протеинурией и редко осложняется почечной недостаточностью, биопсия почки производится не во всех случаях, что может

быть причиной относительно небольшого числа сообщений об IgA-нефропатии при SpA.

Прием НПВП может вызывать НПВП-нефропатию, механизм которой до конца не ясен. По-видимому, имеет значение лекарственная гиперчувствительность, это подтверждается обнаружением в интерстиции депозитов IgE и иммунных комплексов [4, 97].

НПВП-нефропатия в большинстве случаев протекает доброкачественно, тяжелая хроническая почечная недостаточность отмечается редко. Возможно, супрессия НПВП разнообразных медиаторов воспаления, многие из которых принимают участие в анафилактических и клеточно-опосредованных реакциях гиперчувствительности, способствует некоторому сдерживанию патологических эффектов, инициируемых этими же препаратами [4].

1.4. Базисная терапия спондилоартритов и сердечно-сосудистый риск

На сердечно-сосудистый риск может оказывать влияние и базисная терапия SpA. Данные о кардиопротективном эффекте различных групп препаратов неоднозначны. Длительный прием НПВП у пациентов с AC может способствовать снижению риска ССЗ за счет уменьшения активности системного воспаления [118]. В то же время в ряде исследований продемонстрировано отрицательное влияние на сердечно-сосудистый риск некоторых НПВП за счет вазоконстрикции и активации тромбоцитов вследствие селективного ингибирования циклооксигеназы-2 [75].

Данные о влиянии глюкокортикоидов на риск ССС у пациентов со SpA скудны, однако показано увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА, получающих глюкокортикоиды [75].

В исследовании Sparks et al., целью которого было изучение риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в зависимости от базисной терапии РА, ПсА и псориаза, показано отсутствие связи между вариантом базисной терапии и дальнейшими ССС [110].

С 2000 г. для лечения СпА стали использовать ингибиторы ФНО α (иФНО α) [36, 49]. В настоящее время они считаются единственной эффективной терапией СпА у пациентов, рефрактерных к терапии НПВП, так как традиционные БПВП не эффективны при поражении осевого скелета [36]. Однако от 20 до 40% пациентов могут не отвечать на терапию иФНО α [86]. В этом случае возможна замена препарата как на другой иФНО α , так и на ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-17А и рецепторов ИЛ-12/23 или ингибиторы янус-киназы, разрешенные для применения при СпА [36, 86, 104, 126]. Применение иФНО α снижает риск ССЗ за счет своей противовоспалительной активности [36, 71, 75, 79, 91, 94, 118] и, по некоторым данным, может замедлять атерогенез, улучшать липидный профиль, уменьшать толщину интима-медиа и артериальную ригидность [71, 75, 87, 116].

ГИБП помогают достичь контроля активности заболевания [80], что снижает риск повреждения почек, однако имеются сообщения и об их нефротоксичности. Описаны единичные случаи повреждения почек иФНО α . Механизмы развития побочных реакций до конца не изучены. Имеются предположения о способности лекарственных препаратов образовывать иммунные комплексы, активировать систему комплемента и усиливать выработку антител [70, 122].

Инфликсимаб является первым иФНО α , примененным при АС, и имеет наибольшую доказательную базу эффективности и безопасности [49]. Имеются указания о развитии инфекции мочевыводящих путей при его применении [49] и единичные сведения о нефротоксичности. Описано развитие нефротического синдрома, обусловленного болезнью минимальных изменений или мембранозной нефропатией при РА, псориазе [38, 44].

Адалимумаб показал свою эффективность и безопасность в лечении многих заболеваний, в том числе СпА [36]. При применении адалимумаба имеются данные о развитии интерстициального гранулематозного нефрита в рамках саркоидоподобной реакции при терапии АС (купирован после отмены препарата, дальнейшая замена на инфликсимаб без осложнений) [68], IgA-нефропатии при терапии псориаза [122]. Описано развитие индуцированной этанерцептом болезни

минимальных изменений с нефротическим синдромом у двух пациентов с РА и псориазом и язвенным колитом. Нефротический синдром практически полностью разрешался после отмены препарата и дополнительного назначения глюкокортикоидов в одном случае [70, 114].

Таким образом, описанные в литературе случаи ГИБП-ассоциированного поражения почек носили доброкачественный характер, функция почек восстанавливалась самостоятельно после отмены препарата или при дополнительном назначении глюкокортикоидов.

В литературе встречаются данные о положительном влиянии ГИБП на почечную функцию. Так как ФНО α индуцирует синтез SAA в гепатоцитах в процессе острофазового ответа, способствует отложению амилоидных фибрилл, то ингибиторы ФНО α с успехом применяются для лечения вторичного амилоидоза [18, 21, 59, 100, 121]. Эффективность этой терапии связана с подавлением выраженного системного воспаления, имеющегося у пациентов с такими заболеваниями, как СПА, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника. У пациентов с АС и амилоидозом на фоне приема инфликсимаба отмечается быстрое и стойкое снижение протеинурии, увеличение клубочковой фильтрации, а также прекращение формирования амилоидных депозитов по данным сцинтиграфии с меченым I-123 SAP [4, 121]. Имеются данные об уменьшении частоты встречаемости вторичного амилоидоза у пациентов с РА после введения в терапию генно-инженерных препаратов [17].

ФНО α стимулирует воспаление в почечной паренхиме и повышает гломерулярную проницаемость для альбумина, в связи с этим терапия нефритов при СПА ингибиторами ФНО α может быть успешной [121]. Назначение инфликсимаба дает быстрый результат за счет подавления локальных эффектов ФНО α в почках, чем объясняется снижение протеинурии и гематурии.

В ходе исследования Lee S.H. et al. из 681 пациента с АС у 8% выявлены изменения в общем анализе мочи (протеинурия и/или гематурия); 6 больным, суточная потеря белка у которых составила более 1 г, выполнена биопсия почки. У 2 пациентов диагностирована IgA-нефропатия, у 1 – амилоидоз, у 2 –

недифференцированный нефрит. В статье отмечено, что назначение ингибиторов ФНО α разрешило протеинурию главным образом у пациентов без почечной недостаточности [72].

В наблюдении Kobak S. et al. терапия этанерцептом 3-х пациентов с АС и вторичным амилоидозом в течение года позволила достичь уменьшения активности основного заболевания и улучшения почечной функции [67].

В исследовании Dönmez S. et al. из 730 пациентов с АС у 8 выявлен амилоидоз почек, из них 4 уже имели терминальную почечную недостаточность и находились на заместительной почечной терапии методом гемодиализа [46]. Пациенты с амилоидозом были старше, имели большую длительность заболевания, более высокие значения BASDAI и СОЭ, а также большую частоту периферических артритов; 6 больным из 8 была назначена терапия ингибиторами ФНО α . У 2 пациентов на этом фоне отмечалось клиническое улучшение, снижение протеинурии, сохранение или улучшение почечной функции.

Исследование Kim H.W. et al. на малой выборке показало сохранение или улучшение почечной функции у пациентов с ревматоидным артритом и хронической болезнью почек, получающих ингибиторы ФНО α [66]. Xin Feng et al. продемонстрировали случай успешного лечения пациента с АС в сочетании с нефротическим синдромом. У пациента 21 года со стажем заболевания АС 2 года развился нефротический синдром. При нефробиопсии выявлена болезнь минимальных изменений. Нефротический синдром быстро разрешился после назначения пациенту инфликсимаба [52].

Подобная картина описана Akdoğan et al.: у пациентки 30 лет с верифицированным язвенным колитом и ассоциированным АС развился нефротический синдром, причиной которого являлся вторичный амилоидоз (по результатам нефробиопсии). Нефротический синдром полностью купирован на фоне терапии инфликсимабом [26]. Несмотря на более частое назначение ГИБП пациентам со СПА, отсутствуют точные рекомендации по мониторингу функции почек у таких больных [17].

1.5. Заключение

Спондилоартриты – группа воспалительных заболеваний, при которых наряду с поражением опорно-двигательного аппарата могут вовлекаться в процесс почки, сердечно-сосудистая система, а хроническое воспаление увеличивает сердечно-сосудистый риск. Сердечно-сосудистая смертность по-прежнему занимает лидирующую позицию в структуре причин смерти пациентов со СпА.

Поражение сердечно-сосудистой системы при СпА может быть связано с персистирующим системным воспалением, приводящим к эндотелиальной дисфункции, повышению сосудистой жесткости и фиброзу в сердечной мышце. Нарушение функции почек также усугубляет риск ССС. Системное воспаление может запускать кардиоренальный континуум с вовлечением сердечно-сосудистой системы и почек разной степени выраженности и в разные промежутки времени.

Проводимая терапия может влиять на эндотелиальную дисфункцию, уровень липидемии, однако имеющиеся в литературе данные не однозначны. Прием НПВП может индуцировать артериальную гипертензию, однако за счет уменьшения активности системного воспаления возможно снижение сердечно-сосудистого риска. Убедительных данных о влиянии синтетических БПВП на риск ССС нет.

Основными лекарственными средствами, позволяющими снизить активность СпА, в настоящее время являются ГИБП. Наряду со снижением риска ССС показаны положительные результаты при назначении ГИБП пациентам со СпА и поражением почек, например, при амилоидозе. Однако имеются единичные данные о развитии поражения почек, ассоциированного с ГИБП. Влияние ГИБП на кардиоренальный континуум у пациентов со СпА не изучено. Рекомендации по контролю почечной функции у пациентов со СпА, получающих терапию ГИБП также в настоящее время не разработаны. Необходимо выявление и учет нетрадиционных факторов сердечно-сосудистого риска для наиболее адекватной оценки прогноза для пациентов со СпА.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Пациенты обследованы на базе ревматологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова. В течение 2017-2020 гг. в исследование включено 90 пациентов со СПА: 58 (64,4%) мужчин и 32 (35,6%) женщины. Средний возраст пациентов составил $39,8 \pm 9,4$ лет. Средний возраст мужчин – $38,7 \pm 9,0$ лет, женщин – $41,9 \pm 9,8$ лет. В исследование включено 60 (67%) больных с АС, соответствующим международным Нью-Йоркским критериям 1984 года, 30 (33%) пациентов – с аксиальной формой ПсА, соответствующего критериям CASPAR 2006 года. Средний возраст пациентов с АС – $40,0 \pm 9,5$ лет (мужчин – $38,7 \pm 9,0$ лет, женщин – $43,1 \pm 10,2$ года), с аксПсА – $39,5 \pm 9,2$ лет (мужчин – $38,6 \pm 9,2$ года, женщин – $40,5 \pm 9,5$ лет). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты, имеющие манифестные заболевания сердечно-сосудистой системы (кроме контролируемой артериальной гипертензии 1-2 ст. и легких форм дисплазии соединительной ткани (например, пролапсы клапанов 1-2 ст., ложные хорды в полости левого желудочка)), тяжелую артериальную гипертензию (III ст.), заболевания, способные вызвать развитие вторичной нефропатии (системная склеродермия, сахарный диабет, подагра, амилоидоз, множественная миелома и др.), урологические заболевания (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, аденома предстательной железы, поликистоз почек, аномалии развития и расположения почек, рефлюкс-нефропатии), при наличии ВИЧ, гепатитов В, С, сепсиса, инфекционного эндокардита, туберкулеза, иных хронических заболеваний в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит и т.п.), лимфопролиферативных заболеваний, беременности и при снижении СКФ менее $30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Обследование проводилось во время первого визита на момент включения в исследование и во время второго визита через 12 месяцев.

Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в Таблицах 1-3.

Таблица 1 – Пол и возраст пациентов со СПА

Возраст, лет	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
До 20	1 (1,7)	1 (3,1)	2 (2,2)
21-30	8 (13,9)	3 (9,4)	11 (12,3)
31-40	28 (48,3)	12 (37,5)	40 (44,4)
41-50	14 (24,1)	11 (34,4)	25 (27,8)
51-60	6 (10,3)	3 (9,4)	9 (10,0)
61-70	1 (1,7)	2 (6,2)	3 (3,3)
Итого	58 (100,0)	32 (100,0)	90 (100,0)

Таблица 2 – Пол и возраст пациентов с АС

Возраст, лет	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
До 20	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (1,7)
21-30	7 (16,7)	1 (5,6)	8 (13,3)
31-40	22 (52,4)	6 (33,2)	28 (46,7)
41-50	8 (19,0)	7 (38,9)	15 (25,0)
51-60	4 (9,5)	2 (11,1)	6 (10,0)
61-70	1 (2,4)	1 (5,6)	2 (3,3)
Итого	42 (100,0)	18 (100,0)	60 (100,0)

Таблица 3 – Пол и возраст пациентов с акПСА

Возраст, лет	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
До 20	1 (6,25)	0 (0,0)	1 (3,3)
21-30	1 (6,25)	2 (14,3)	3 (10,0)
31-40	6 (37,5)	6 (42,9)	12 (40,0)
41-50	6 (37,5)	4 (28,6)	10 (33,4)
51-60	2 (12,5)	1 (7,1)	3 (10)
61-70	0 (0,0)	1 (7,1)	1 (3,3)
Итого	16 (100,0)	14 (100,0)	30 (100,0)

Клиническая характеристика пациентов со СПА представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика пациентов со СПА

Характеристика	Пациенты со СПА, n=90
Возраст дебюта заболевания, лет	22,5 [17;30]
Длительность заболевания, лет	14,5 [8,0;21,3]
BASFI	5,6 [3,3;7,2]
BASMI	3,0 [1,0;6,0]
BASDAI	5,4±2,3
ASDAS	3,4±1
СОЭ, мм/ч	12 [8;20]
ВЧ-СРБ, мг/л	9,6 [3,9;23]
ФНОα, пг/мл	3,6 [3,2;5,3]
Анти-CD74, Ед/мл	7,8 [3,5;17,5]

Как видно из Таблицы 4, средние значения индексов BASDAI и ASDAS соответствуют высокой степени активности заболевания. Медианы СОЭ и ВЧ-СРБ также выше нормальных значений. Особенностью данной выборки является высокая активность СПА, требующая наблюдения и лечения пациентов в условиях стационара. Распределение пациентов в зависимости от возраста дебюта СПА представлено в Таблице 5 и на Рисунке 1.

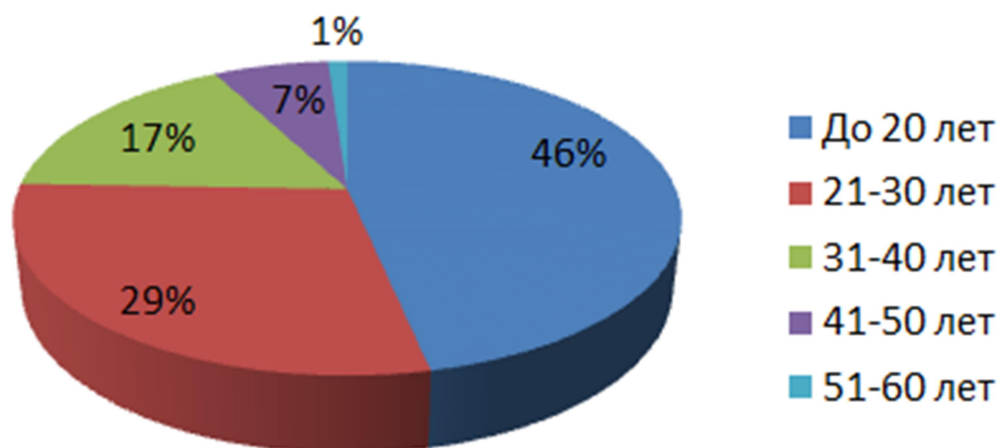


Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрасту в дебюте СПА.

Таблица 5 – Возраст пациентов при дебюте АС и аксПсА

Возраст, лет	Пациенты с АС			Пациенты с аксПсА		
	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
До 20	25 (59,5)	6 (40,0)	31 (51,7)	7 (43,8)	4 (28,6)	11 (36,7)
21-30	13 (31,0)	6 (33,3)	19 (31,7)	3 (18,7)	4 (28,6)	7 (23,3)
31-40	3 (7,1)	4 (20,0)	7(11,6)	4 (25,0)	4 (28,6)	8 (26,7)
41-50	0 (0,0)	2 (6,7)	2 (3,3)	2 (12,5)	2 (14,2)	4 (13,3)
51-60	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Итого	42 (100,0)	18 (100,0)	60 (100,0)	16 (100,0)	14 (100,0)	30 (100,0)

Как видно из Таблицы 5, первые симптомы заболевания появлялись главным образом в возрасте до 30 лет, у мужчин дебют заболевания чаще происходил до 20 лет.

Большинство пациентов страдают СПА более 10 лет (Таблица 6). Выявлена закономерная взаимосвязь длительности заболевания с возрастом ($R=0,364$, $p<0,001$), пациенты, страдающие СПА более 15 лет, были значительно старше ($p=0,001$).

Таблица 6 – Длительность СПА

	Пациенты со СПА, n (%)
Менее 5 лет	14 (15,6%)
5-10 лет	12 (13,3%)
10-15 лет	19 (21,1%)
15-20 лет	14 (15,6%)
Более 20 лет	31 (34,4%)

Распределение активности заболевания по основным индексам представлено в Таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Активность заболевания по ASDAS

Степень активности	Пациенты с АС, n (%)	Пациенты с аксПсА, n (%)	Всего, n (%)
Низкая активность <1,3	1 (1,7)	1 (3,3)	2 (2,2)
Умеренная активность $\geq 1,3$ -<2,1	8 (13,3)	4 (13,3)	12 (13,3)
Высокая активность $\geq 2,1$ -<3,5	21 (35,0)	14 (46,7)	35 (38,9)
Очень высокая активность $\geq 3,5$	30 (50,0)	11 (36,7)	41 (45,6)
Итого	60 (100,0)	30 (100,0)	90 (100,0)

Таблица 8 – Активность заболевания по BASDAI

Степень активности	Пациенты с АС, n (%)	Пациенты с аксПсА, n (%)	Всего, n (%)
Низкая активность <2,0	5 (8,4)	2 (6,7)	7 (7,8)
Умеренная активность $\geq 2,0$ -<4,0	10 (16,6)	9 (30,0)	19 (21,1)
Высокая активность $\geq 4,0$ -<7,0	34 (56,7)	8 (26,7)	42 (46,7)
Очень высокая активность $\geq 7,0$	11 (18,3)	11 (36,6)	22 (24,4)
Итого	60 (100,0)	30 (100,0)	90 (100,0)

Пациенты с высокой и очень высокой активностью по ASDAS были старше ($p=0,024$). У пациентов с высокой и очень высокой активностью СПА по индексам ASDAS и BASDAI имелись большие функциональные ограничения согласно индексу BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) ($p=0,003$ и $p<0,0001$ соответственно).

Носительство HLA-B27 выявлено у 39 (43,3%) пациентов (32 пациента с АС, 7 – с ПсА), у 17 (18,9%) пациентов HLA-B27 не выявлен (7 пациентов с АС, 10 – с ПсА). У 34 (37,8%) пациентов HLA-B27 не исследовался. У носителей HLA-B27 уровень ВЧ-СРБ был выше ($p=0,014$).

У включенных в исследование пациентов имелись разные стадии поражения крестцово-подвздошных суставов (Таблица 9).

Таблица 9 – Структура тяжести поражения крестцово-подвздошных сочленений у пациентов со СпА

Рентгенологическая стадия сакроилиита	Справа, n (%)	Слева, n (%)
Нет признаков сакроилиита	4 (4,4)	7 (7,8)
1 стадия	9 (10,0)	10 (11,1)
2 стадия	23 (25,6)	17 (18,9)
3 стадия	27 (30,0)	29 (32,2)
4 стадия	27 (30,0)	27 (30,0)

Сочетание аксиальных и периферических симптомов отмечено у 62 (68,9%) пациентов, преимущественно аксиальные симптомы – у 16 (17,8%), преимущественно периферические – у 12 (13,3%) пациентов. У большинства пациентов имелись внеаксиальные проявления СпА (Таблица 10, Рисунок 2).

Таблица 10 – Внеаксиальные проявления у пациентов с АС и ПсА в настоящее время или в анамнезе

	АС, n (%)	аксПсА, n (%)	Всего, n (%)
Артрит	54 (90,0)	26 (86,7)	80 (88,9)
Дактилит	16 (26,7)	16 (53,3)	32 (35,6)
Энтезит	27 (45,0)	13 (43,3)	40 (44,4)

Как видно из Таблицы 10, у 88,9% пациентов имелся периферический артрит. Энтезиты чаще возникали у пациентов с АС. Увеит в настоящее время или в анамнезе наблюдался у 22 (24,4%) пациентов: у 17 (28,3%) больных с АС и у 5 (16,7%) – с аксПсА.

На момент исследования 83 (92,2%) пациента принимали НПВП, 54 (60,0%) получали лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

Комбинации получаемых пациентами лекарственных средств представлены в Таблице 11.

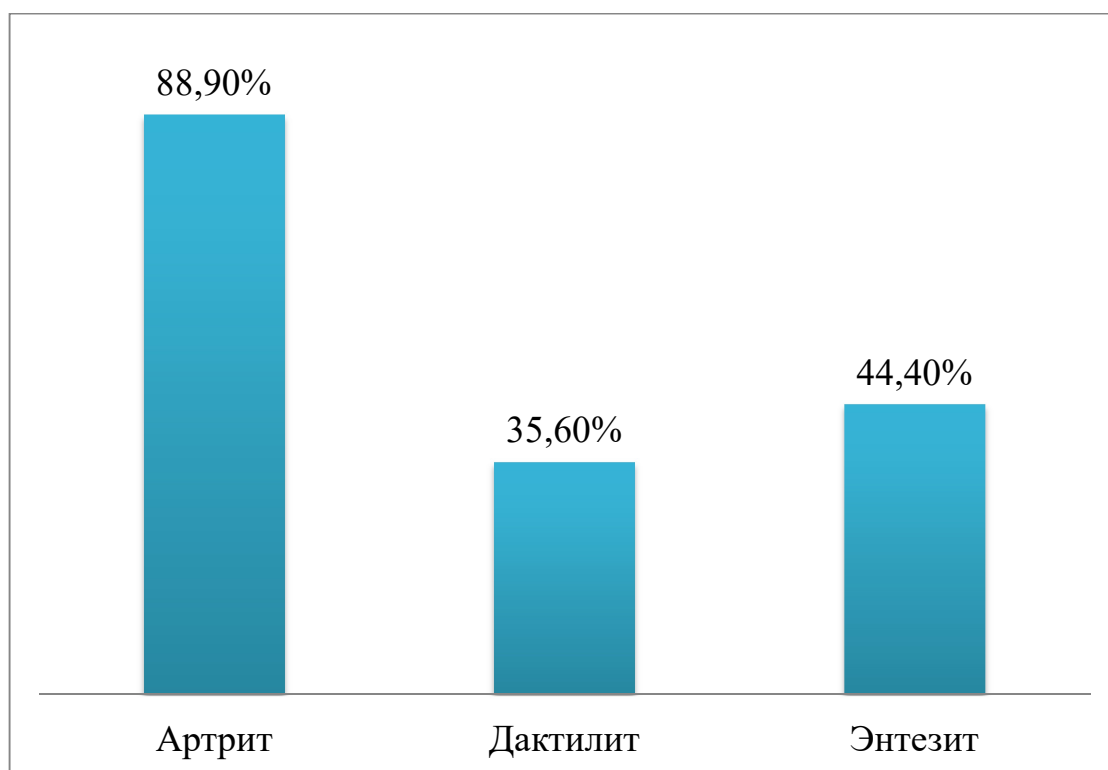


Рисунок 2 – Внеаксиальные проявления у пациентов со СПА в настоящее время или в анамнезе.

Большинство пациентов получали комбинацию НПВП и БПВП. Пероральный прием ГК был у 44 (48,9%) пациентов (наиболее часто назначаемая доза – 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон). Пульс-терапию ГК минимум дважды в течение года до начала наблюдения получили 25 (28,7%) пациентов (наиболее часто 510 мг/сутки №1-3), из них 15 пациентов дополнительно принимали ГК перорально. Метотрексат получали 26 (28,9%) пациентов, сульфасалазин – 21 (23,3%) пациент, 3 (3,3%) пациента – комбинацию метотрексата с сульфасалазином, 3 (3,3%) пациента – циклоспорин, лефлюнамид – 1 (1,1%) пациент.

Терапию ГИБП в течение года до начала исследования получали 27 (30%) пациентов. В большинстве случаев назначался инфликсимаб (13 пациентов – 48,2%). Реже пациенты получали голимумаб (6 пациентов – 22,2%), этанерцепт (4

пациента – 14,8%), адалимумаб (2 пациента – 7,4%), секукинумаб (1 пациент – 3,7%), устекинумаб (1 пациент – 3,7%).

Таблица 11 – Группы лекарственных средств, получаемые пациентами к моменту исследования

Группы лекарственных средств	Количество пациентов, n (%)
НПВП	16 (17,8)
НПВП+ГК	4 (4,4)
НПВП+БПВП	17 (18,9)
НПВП+БПВП+ГК	21 (23,4)
НПВП+БПВП+ГИБП	4 (4,4)
НПВП+БПВП+ГИБП+ГК	9 (10,0)
НПВП+ГИБП+ГК	6 (6,7)
НПВП+ГИБП	6 (6,7)
БПВП+ГК	3 (3,3)
БПВП	1 (1,1)
ГИБП	2 (2,2)
ГК	1 (1,1)

Таким образом, среди обследованных пациентов преобладают мужчины среднего возраста. Мужчин с АС больше женщин в 2,3 раза. У большинства пациентов заболевание дебютировало в возрасте до 30 лет. Почти у половины пациентов выявлено носительство HLA-B27. У большинства пациентов установлена высокая активность заболевания, 3-я и 4-я рентгенологические стадии сакроилиита и внеаксиальные проявления СпА. Большинство пациентов (92,2%) принимают НПВП и получают постоянную терапию синтетическими или биологическими противовоспалительными препаратами (76,7%).

Группа контроля состоит из 30 практически здоровых человек (19 (63,3%) женщин, 11 (36,7%) мужчин, средний возраст $40,3 \pm 7,8$ лет), не имеющих сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек, без

артериальной гипертензии. Группа обследованных пациентов и группа контроля сопоставимы по полу и возрасту.

2.2. Методы обследования

2.2.1. Общеклиническое обследование пациентов

В ходе обследования пациентов проводился объективный осмотр с измерением роста, массы тела, расчетом ИМТ, определением артритов, энтезитов, дактилитов. Осуществлялся подсчет ЧСС и пульса, измерение артериального давления. Пациентам выполнялся общий анализ крови с определением СОЭ, биохимическое исследование сыворотки крови (общий холестерин, креатинин), исследование общего анализа мочи (ОАМ).

2.2.2. Методы определения активности и функционального статуса пациентов со спондилоартритами

Для определения активности заболевания применялись индексы ASDAS и BASDAI [8]. Предпочтительно применялась формула с использованием СРБ, определенного высокочувствительным методом (ВЧ-СРБ). Интенсивность боли в спине, боли/припухлости периферических суставов, общая оценка активности заболевания, продолжительность утренней скованности определялись пациентами по шкале от 0 до 10, где 0 – отсутствие исследуемого параметра, 10 – максимальное его проявление. Значение индекса ASDAS $<1,3$ трактовалось как низкая активность заболевания, $\geq 1,3$ - $<2,1$ – умеренная активность, $\geq 2,1$ - $<3,5$ – высокая активность, $\geq 3,5$ – очень высокая активность.

Для определения индекса BASDAI согласно клиническим рекомендациям пациентам задавалось 6 вопросов: 1. Как бы Вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю?

2. Как бы Вы расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю?

3. Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю?

4. Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них (за последнюю неделю)?

5. Как бы Вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после просыпания (за последнюю неделю)?

6. Как долго длится утренняя скованность, возникающая после просыпания (за последнюю неделю)?

В качестве ответа пациентам предлагалось выбрать число от 0 до 10, отражающее выраженность у него каждого исследуемого параметра, если 0 – это его отсутствие, 10 – наивысшее его проявление.

Индекс BASDAI рассчитывался по формуле: $(v1.+v.2+v.3+v.4+(v.5+v.6))/2)/5$. Значение индекса $<2,0$ трактовалось как низкая активность заболевания, $\geq 2,0 - <4,0$ – умеренная активность, $\geq 4,0 - <7,0$ – высокая активность, $\geq 7,0$ – очень высокая активность.

Для оценки выраженности системного воспаления исследовались скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч), С-реактивный белок (мг/л), определенный высокочувствительным методом и уровень ФНО α в сыворотке крови (пг/мл).

Для объективной оценки функциональных нарушений использовались индексы BASFI и BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [8].

Индекс BASFI, как и BASDAI, является полностью субъективным показателем. Для его определения пациентам было задано 10 вопросов с просьбой выразить ответ числом от 0 до 10, где 0 – выполнение соответствующего действия без труда, посторонней помощи и использования вспомогательных средств за последнюю неделю до проведения исследования, 10 – невозможность выполнения действия. Оценивалась способность надевать носки/колготки, нагибаться вперед, чтобы поднять ручку с пола, дотягиваться рукой до высоко расположенной полки, вставать со стула без помощи рук, вставать с пола из положения лежа, стоять 10 минут без дополнительной опоры, подниматься вверх на 12-15 ступенек, опираясь

одной ногой на каждую ступеньку, поворачивать голову и смотреть за спину, не поворачивая туловище, заниматься физически активными видами деятельности, поддерживать активность в течение всего дня. Выраженными считались функциональные нарушения при значении BASFI более 4,0.

Для расчета индекса BASMI проводилось измерение расстояния от козелка до стены, расстояния между лодыжками, бокового сгибания в поясничном отделе позвоночника, ротации в шейном отделе позвоночника, модифицированный тест Шобера. Измерения производились 2 раза, записывался лучший результат, вычислялось среднее арифметическое в случае измерения справа и слева. Полученные результаты интерпретировались с помощью таблицы, согласно которой каждому значению соответствовало определенное количество баллов [8]. Значение индекса представляло собой сумму полученных баллов.

У пациентов, длительно страдающих СпА, более выражены ограничения подвижности: выявлены взаимосвязи между длительностью заболевания и индексами BASMI ($R=0,455$, $p<0,0001$), BASFI ($R=0,286$, $p=0,007$), – что закономерно для неуклонно прогрессирующего течения СпА, приводящего к инвалидизации пациентов. Также выявлены взаимосвязи между длительностью заболевания и активностью СпА по ASDAS ($R=0,209$, $p=0,048$).

Взаимосвязи между параметрами активности заболевания и функциональными нарушениями при СпА представлены в Таблице 12.

С целью изучения роли анти-CD74 в патогенезе СпА количественным иммуноферментным методом с применением реагентов AESKULISA® SpAdetect («AESKU», Германия) у 75 пациентов со СпА определялся уровень аутоантител (IgA) к антигену CD74. Согласно прилагаемой к набору инструкции, пороговым принят уровень IgA к CD74 12 Ед/мл.

Уровень анти-CD74 выше порогового выявлен у 25 (33,3%) пациентов, преимущественно у мужчин ($n=21$, $\chi^2=5,769$, $df=1$, $p=0,016$). Слабая взаимосвязь выявлена между уровнем анти-CD74 и длительностью заболевания ($R=0,263$, $p=0,023$), а также индексом BASMI ($R=0,240$, $p=0,039$).

Таблица 12 – Взаимосвязи различных параметров активности заболевания и функциональных нарушений при СпА

Параметры	BASFI	BASMI	BASDAI	ASDAS	СОЭ	ВЧ-СРБ	ФНО α
BASFI		0,481*	0,555*	0,452*	-0,118	0,041	0,011
BASMI	0,481*		0,086	0,128	-0,094	0,171	0,246
BASDAI	0,555*	0,086		0,75*	-0,070	-0,107	0,162
ASDAS	0,452*	0,128	0,75*		0,302*	0,370*	0,145
СОЭ	-0,118	-0,094	-0,070	0,302*		0,464*	0,215
ВЧ-СРБ	0,041	0,171	-0,107	0,370*	0,464*		-0,063
ФНО α	0,011	0,246	0,162	0,145	0,215	-0,063	

Примечание: приведен коэффициент корреляции. Достоверность корреляции: * - $p < 0,05$.

Стадия сакроилиита (СИ) оценивалась по Kellgren, 1966 г.: 0 стадия – рентгенологическая норма (нормальная равномерная ширина суставных щелей), 1 стадия – подозрительные изменения (слабовыраженный остеосклероз), 2 стадия – минимальные изменения (субхондральный остеосклероз, небольшие локальные области эрозий, нормальная ширина суставной щели), 3 стадия – безусловные изменения (умеренный или значительный сакроилиит с эрозиями, склерозом, расширением, сужением или частичным анкилозом), 4 стадия – далеко зашедшие изменения (полный анкилоз).

2.2.3. Методы оценки факторов сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами

Для оценки сердечно-сосудистого риска учитывали следующие факторы: мужской пол, возраст старше 55 лет для мужчин, 65 лет для женщин, отягощенную наследственность (раннее начало ИБС и АГ у родственников 1 линии родства: мужчин младше 55 лет, женщин младше 65 лет), избыточную

массу тела или ожирение, курение, артериальную гипертензию, уровень общего холестерина более 4,9 ммоль/л.

Для выявления избыточной массы тела и ожирения пациентам рассчитывали ИМТ с помощью деления массы тела в килограммах на квадрат роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). При значении ИМТ от 18,5 до 24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ масса тела считалась нормальной, при ИМТ от 25 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – избыточная масса тела. Ожирение I степени диагностировали при значении ИМТ от 30 до 34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, II степени – от 35 до 39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, свыше 40 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожирение III степени.

В числе факторов риска ССС учитывался факт курения в настоящее время или в анамнезе, интенсивность, длительность и индекс курения. Легкая интенсивность отмечалась при выкуривании менее 10 сигарет в сутки, умеренная – при выкуривании от 10 до 19 сигарет в сутки, интенсивная – при выкуривании 20 сигарет и более за один день. Длительность курения рассчитывалась по формуле: число выкуриваемых в день сигарет*стаж курения/20. Индекс курения определялся с помощью умножения количества выкуриваемых в сутки сигарет на 12.

Определение уровня NT-proBNP (n=72) и уровня sST2 (n=39) у пациентов проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов. Для определения NT-proBNP использовался набор реагентов «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия), sST2 – Presage® ST2 Assay (ЗАО «БиоХимМак», Москва, Россия). Нормальным считался уровень NT-proBNP ≤ 125 пг/мл, пороговое значение sST2 35 нг/мл.

Жесткость сосудистой стенки артерий измерялась осциллографическим методом неинвазивной артериографии с использованием артериографа TensioClinic (Tensiomed, Венгрия) и фотоплетизмографическим методом регистрации пульсовой волны с использованием аппарата "Ангиоскан" (Россия).

Для анализа пульсовой волны, полученной осциллографическим методом неинвазивной артериографии, применялась оригинальная компьютерная программа Tensiomed. Результат анализа предоставлялся в виде сфигмограммы.

Проводилась оценка СПВА каротидно-фemorальным методом. СПВА определялась измерением времени прохождения отраженной пульсовой волны и расстоянием от дуги до бифуркации аорты и рассчитывалась по формуле: $СПВА (м/с) = S/T$, где СПВА – скорость пульсовой волны в аорте, S – расстояние от дуги аорты до ее бифуркации, T – время прохождения отраженной пульсовой волны по аорте. Расстояние от дуги аорты до ее бифуркации принято соответствующим расстоянию от яремной вырезки грудины до лобкового симфиза. При увеличении ригидности сосудистой стенки СПВА возрастает. Увеличивается амплитуда волны в систолу и уменьшается в диастолу и, соответственно, повышается пульсовое давление [3, 77].

Рассчитывались аортальный ($A_{i\alpha o}$) и брахиальный ($A_{i\alpha b}$) индексы аугментации, отражающие сопротивление артериол потоку крови. Индекс аугментации, выраженный в процентах, равен соотношению разницы давлений между поздним (P2) пиком – отраженной пульсовой волны и первым (P1) пиком, вызванным сердечной систолой, и пульсовым давлением по формуле: $((P2 - P1) / \text{пульсовое артериальное давление}) * 100$, где P1 – ранний пик, P2 – поздний пик. Значение индекса аугментации повышается по мере роста сопротивления артериол.

С помощью программы «Tensiomed» также определялись систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, пульсовое, среднее и центральное давление в аорте (SBP_{ao}).

Для оценки артериальной жесткости использовался метод анализа формы периферической пульсовой волны, которая регистрировалась в ходе пальцевой фотоплетизмографии с помощью аппарата "Ангиоскан" (Россия). Тонус мелких артерий оценивался с помощью индекса отражения (RI), рассчитанного как процентное отношение высоты отраженной волны к высоте прямой волны. Скорость пульсовой волны крупных артерий оценивалась с помощью индекса ригидности (SI), рассчитанного как отношение роста пациента ко времени между систолическим и диастолическим компонентами волны. Нормальные показатели

SI определялись по таблице норм для соответствующего возраста и уровня АД [81].

С помощью аппарата "Ангиоскан" (Россия) проводилась окклюзионная проба с целью оценки эндотелийзависимой вазодилатации. Окклюзия плечевой артерии в манжете стандартного тонометра, наложенной на плечо, создавалась с помощью создания давления, превышающего систолическое на 50 мм рт. ст., в течение 5 минут. После снятия окклюзии в артериях происходит резкое увеличение скорости кровотока, что стимулирует синтез в эндотелиальных клетках оксида азота, который, воздействуя на гладкие мышцы артериальной стенки, приводит к снижению тонуса сосудов, сопровождающееся увеличением амплитуды пульсовой волны. Эндотелийзависимая вазодилатация оценивалась по приросту величины амплитуды пульсовой волны после окклюзии (нормальным считалось значение индекса окклюзии 1,5 и более) [81].

Увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) является одним из ранних признаков атеросклеротического повреждения сосудов [82]. Определение данного параметра проводилось с помощью ультразвукового дуплексного исследования сонных артерий с использованием ультразвукового комплекса Acuson 128 XP/100, оснащенного линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Исследование проводили в триплексном режиме (В-режим) с цветовым доплеровским картированием потока, спектральным анализом доплеровского сдвига частот. Измеряли ТИМ в сонных артериях в 3 точках: в области бифуркации общей сонной артерии, в общей сонной и внутренней сонной артериях (на 10 мм проксимальнее и дистальнее бифуркации). Также оценивали структуру стенки и диаметр просвета сосуда.

Увеличение ТИМ определялось при значениях более или равно 0,9 мм и менее 1,3 мм. Наличие атеросклеротической бляшки определялось при ТИМ более 1,3 мм или локальном утолщении на 0,5 мм или на 50% относительно соседних участков в области бифуркации или внутренней сонной артерии [2].

Рассчитывали среднюю ТИМ (сумма значений ТИМ в трех точках в обеих сонных артериях/6). Исследование выполнялось на базе отделения

функциональной диагностики Областной клинической больницы г. Саратова. Специалисту, проводившему исследование, сведения об обследуемом лице не предоставлялись.

Трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ) выполнена в стандартных эхокардиографических позициях на комплексе PHILIPS – CX 50 в М-модальном режиме, двухмерном (В) режиме, режимах импульсной и постоянно-волновой доплерографии.

Для оценки левого желудочка определяли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), конечный диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ), конечный систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ), конечный диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ), конечный систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (МЖП). Критерием ГЛЖ считали ИММЛЖ более 115 г/м^2 у мужчин и 95 г/м^2 у женщин [11]. Для оценки правого желудочка определяли толщину передней стенки (ПСПЖ) и конечный диастолический размер правого желудочка (ДРПЖ). Также оценивали размеры правого и левого предсердий (ПП и ЛП), состояние клапанного аппарата и перикарда, диаметр легочной артерии на уровне клапана, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), диаметр аорты на уровне клапана и восходящего отдела, диаметр нижней полой вены и процент ее спадания на вдохе.

С целью оценки функции почек всем пациентам определялся креатинин сыворотки крови по методу Яффе с использованием реагентов фирмы "Диакон-ДС" (Россия) на автоматическом биохимическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария) с дальнейшим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), мл/мин/1,73 м^2 [15, 73, 89, 113, 112]. Экскреция микроальбумина и альфа-1-микроглобулина ($\alpha 1$ -Мг) с мочой определялась количественным иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария) с

использованием реактивов фирмы "APTEC Diagnostics" (Бельгия). Рассчитывалось соотношение микроальбумин/креатинин (Ал/Кр) и α 1-Мг/креатинин (α 1-Мг/Кр) утренней порции мочи (мг/г креатинина). Соотношение Ал/Кр исследовалось с целью оценки функции проксимальных отделов нефрона [6]. Повышенным считалось значение соотношения Ал/Кр больше 250 мг/г для мужчин и 355 мг/г для женщин [22].

Наряду с α 1-Мг с целью оценки канальцевой дисфункции исследовалась ферментурия: определялись гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и щелочная фосфатаза (ЩФ) мочи с использованием реагентов фирмы «Диакон-ДС» (Россия) на биохимическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария). Показатели пересчитывались на 1 ммоль креатинина мочи (Ед/ммоль креатинина). Тубулярная дисфункция подтверждалась повышением α 1-Мг/Кр более 18 мг/г и/или ГГТП/Кр более 2,5 Ед/ммоль и/или ЛДГ/Кр более 3 Ед/ммоль. При этом уровень ГГТП отражал состояние щеточной каемки эпителия канальцев, ЛДГ – цитоплазматического эпителия канальцев, а повышение ЩФ – повреждение поверхностных структур цитоплазматических мембран [10].

В настоящее время не разработан наиболее объективный способ определения сердечно-сосудистого риска событий для пациентов со СпА. Для оценки 10-летнего риска инфаркта миокарда и инсульта применялась шкала QRISK3, поскольку при его расчете учитываются не только стандартные факторы риска, но и постоянная терапия ГК, что нередко встречается среди пациентов со СпА. Высоким считался сердечно-сосудистый риск 10% и более [63]. Также для оценки риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение ближайших 10 лет применялась шкала SCORE [11]. В связи с возрастным ограничением, для лиц моложе 40 лет определялся относительный сердечно-сосудистый риск.

2.2.4. Методы статистической обработки материала

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием ПО IBM SPSS Statistics 23. Характер распределения количественных признаков

оценивался с использованием критерия Шапиро-Уилка; нормальным распределением считали при $p > 0,05$. Количественные признаки с нормальным распределением описывали с указанием среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Количественные признаки с распределением, отличным от нормального, описывали с указанием медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей [$Q1;Q3$]. Взаимосвязи между двумя качественными показателями с нормальным распределением исследовали, рассчитывая коэффициент корреляции Пирсона. Взаимосвязи признаков с распределением, отличным от нормального, исследовали, рассчитывая непараметрический коэффициент Спирмена. Сравнение двух независимых групп количественных признаков с нормальным распределением осуществляли с использованием t -критерия Стьюдента. С целью сравнения двух независимых групп количественных показателей с ненормальным распределением использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки значимости различий средних нескольких групп показателей с нормальным распределением применялся дисперсионный анализ. Для оценки значимости различий медиан нескольких групп показателей с распределением, отличным от нормального, рассчитывался критерий Краскела-Уоллиса. Для оценки различий частоты встречаемости признака в двух независимых группах определяли критерий χ^2 Пирсона с указанием числа степеней свободы (df). Для оценки влияния нескольких параметров на одну количественную переменную проводился многофакторный анализ методом линейной регрессии. При $p < 0,05$ различия и взаимосвязи считались статистически значимыми. Значение $p < 0,1$ трактовалось как тенденция к различию или взаимосвязи.

Глава 3. ТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ

3.1. Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами

Высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов со СПА может быть связан с большей частотой встречаемости традиционных факторов риска. В исследование включено 58 (64,4%) мужчин, из них двое старше 55 лет. Женщин старше 65 лет среди обследованных не было. Выявлены взаимосвязи между возрастом пациентов и индексами активности ASDAS и BASDAI ($R=0,223$, $p=0,035$ и $R=0,346$, $p=0,001$ соответственно). Отмечено, что уровень анти-CD74 выше у мужчин ($p=0,045$).

Медиана ИМТ обследованных пациентов составила 25,8 [22,6;29,4] кг/м², среднее значение ИМТ лиц группы контроля – 23,8±3,0 кг/м² ($p=0,03$). Распределение пациентов и лиц группы контроля по ИМТ представлено в Таблицах 13 и 14. У 33,3% отмечена избыточная масса тела, у 23,3% пациентов диагностировано ожирение разной степени тяжести, у 6,7% пациентов – дефицит массы тела. Выявлена взаимосвязь между возрастом и ИМТ ($R=0,315$, $p=0,003$).

Таблица 13 – ИМТ у пациентов со СПА и лиц группы контроля

ИМТ, кг/м ²	Пациенты со СПА, n (%)	Группа контроля
Менее 18,5	6 (6,7)	1 (3,3)
18,5-24,9	33 (36,7)	16 (53,4)
25-29,9	30 (33,3)	12 (40,0)
30,0-34,9	15 (16,7)	1 (3,3)
35-39,9	4 (4,4)	0 (0,0)
> 40	2 (2,2)	0 (0,0)
Итого	90 (100,0)	30 (100,0)

Таблица 14 – ИМТ у пациентов со СпА

ИМТ, кг/м ²	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
Менее 18,5	5 (8,6)	1 (3,1)
18,5-24,9	21 (36,2)	12 (37,5)
25-29,9	20 (34,5)	10 (31,3)
30,0-34,9	9 (15,5)	6 (18,7)
35-39,9	2 (3,5)	2 (6,3)
> 40	1 (1,7)	1 (3,1)
Итого	58 (100,0)	32 (100,0)

Отягощенная наследственность по ранней ИБС выявлена у 21 (23,3%) пациента, отягощенный семейный анамнез отсутствует у 52 (57,8%) пациентов, затруднились ответить на вопрос 17 (18,9%) пациентов.

На момент исследования в числе факторов сердечно-сосудистого риска курение выявлено у 26 (28,9%) пациентов: 22 (84,6%) мужчин и 4 (15,4%) женщин. Данный фактор риска более характерен для мужчин. Легкая интенсивность курения отмечена у 9 (34,6%) пациентов, умеренная – у 7 (26,9%), интенсивная – у 10 (38,5%) пациентов. Все интенсивные курильщики – мужчины, три женщины в сутки выкуривают менее 10 сигарет, одна – от 10 до 19 сигарет в сутки. Длительность курения у мужчин составила 13,6 [7,5;25,0] лет, у женщин – 6,25 [2,6;8,0] лет. Индекс курения у мужчин составил 180 [120;240], у женщин – 66 [60;96]. У мужчин отмечена в два раза большая длительность курения и почти в 3 раза большее значение индекса курения. У курильщиков выше уровень анти-CD74 ($p=0,036$). К моменту исследования бросили курить 16 (17,8%) пациентов, из них две женщины. В группе контроля курение выявлено у 6 (20,0%) человек, все курящие – мужчины.

Медиана уровня общего холестерина составила 4,8 [4,2;5,6] ммоль/л, его повышение отмечено у 37 (41,1%) пациентов. Медиана общего холестерина в группе контроля – 4,5 [4,2;4,8] ммоль/л. Уровень общего холестерина у

обследованных пациентов со СПА выше, чем у лиц группы контроля ($p=0,047$). Выявлены взаимосвязи между уровнем холестерина и возрастом пациентов со СПА ($R=0,252$, $p=0,02$), ИМТ ($R=0,443$, $p=0,00002$). У женщин отмечен более высокий уровень холестерина, чем у мужчин ($p=0,02$). У пациентов с выявленным HLA-B27 ИМТ и уровень общего холестерина были ниже ($p=0,015$ и $p=0,011$ соответственно). В случае высокой активности заболевания по BASDAI отмечены тенденции к повышению уровня общего холестерина и ИМТ ($p=0,057$ и $p=0,073$ соответственно).

Артериальная гипертензия диагностирована у 38 (42,2%) пациентов (Рисунок 3): у 27 (71,1%) мужчин и у 11 (28,9%) женщин, у 27 (71,1%) пациентов с АС, у 11 (28,9%) – с аксПсА. Встречаемость АГ у мужчин составила 45,0%, у женщин – 36,7%. Артериальная гипертензия чаще встречалась у пациентов с длительностью заболевания больше 15 лет ($p=0,033$). Средний возраст пациентов со СПА и АГ составил $42,0 \pm 8,1$ года. У пациентов с АГ отмечен более высокий уровень общего холестерина, ИМТ ($p=0,009$ и $p<0,0001$ соответственно) и более высокий индекс BASFI ($p=0,016$). Постоянная антигипертензивная терапия проводилась 22 (57,9%) пациентам: 14 (63,6%) получали монотерапию (7 – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), 4 – бета-блокаторы, 2 – блокаторы рецепторов ангиотензина II, один – блокатор кальциевых каналов), 8 (36,4%) пациентов – комбинированную терапию (назначались иАПФ, бета-блокаторы и диуретики). Среди всех обследованных пациентов на момент осмотра повышенное АД диагностировано у 17 (18,9%) пациентов. У 8 пациентов со СПА и АГ, получающих антигипертензивную терапию, на момент исследования отмечалось повышение артериального давления (АД). В группе контроля АГ не выявлена.

Медиана САД составила 128 [121;138] мм рт. ст., ДАД – 73 [68;83] мм рт. ст. У лиц группы контроля медиана САД 120 [120;130] мм рт. ст., ДАД – 80 [70;80] мм рт. ст. ($p=0,005$ и $p=0,3$ соответственно). У пациентов со СПА отмечены более высокие значения САД ($p=0,04$) и выявлены взаимосвязи между возрастом и уровнем ДАД ($R=0,318$, $p=0,005$).

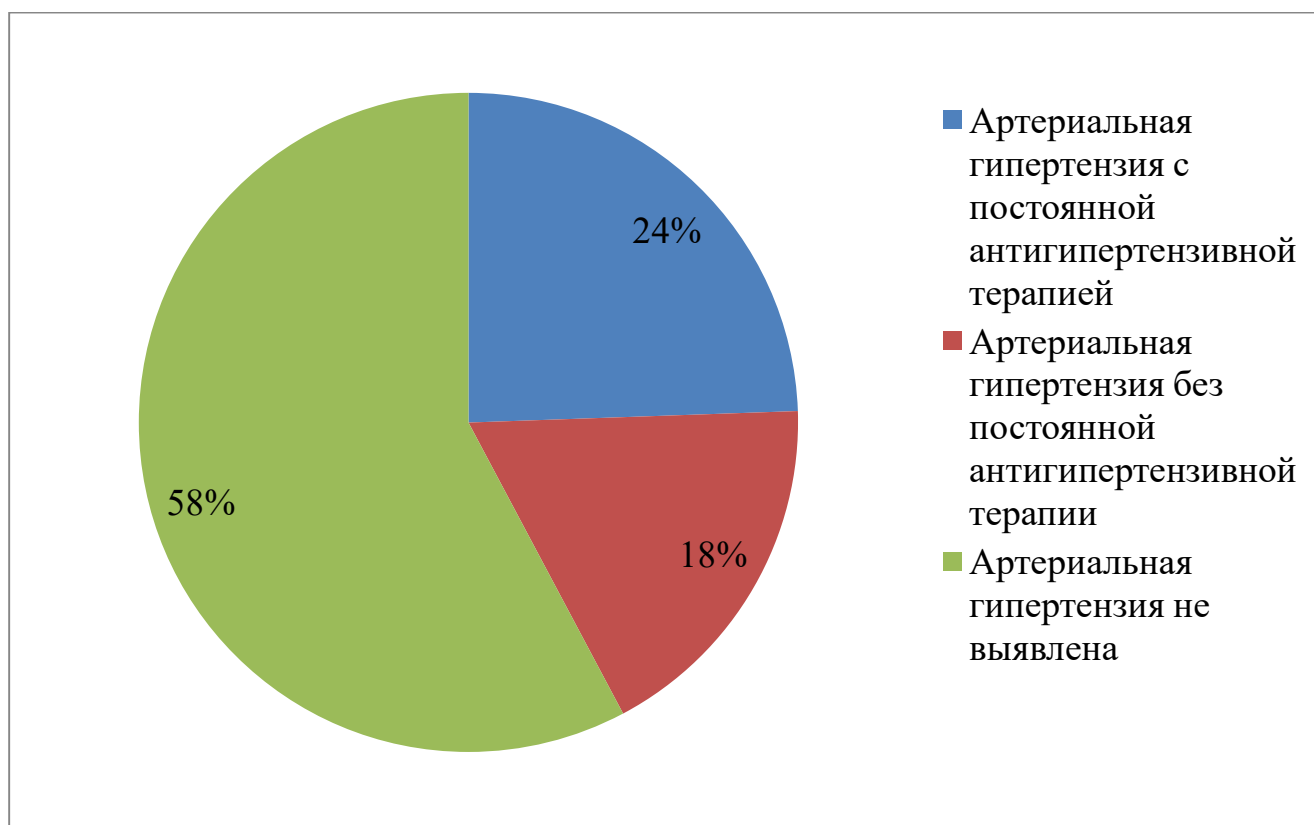


Рисунок 3 – Артериальная гипертензия у пациентов со СпА.

Хотя бы один традиционный фактор риска присутствует у 13 (14,4%) пациентов, два – у 20 (22,2%) пациентов, три – так же у 20 (22,2%) пациентов. Четыре фактора риска выявлены у 21 (23,3%) пациента, пять – у 8 (9,0%) пациентов, шесть – у 2 (2,2%) пациентов. У 6 (6,7%) пациентов на момент включения в исследование не выявлено традиционных факторов риска ССС. У пациентов с длительностью СпА более 15 лет чаще встречается сочетание нескольких факторов сердечно-сосудистого риска ($p=0,009$). Пациенты с сочетанием 4-6 факторов сердечно-сосудистого риска имели большую длительность СпА ($p=0,014$), тенденцию к более выраженным функциональным нарушениям ($p=0,065$).

Медиана уровня NT-proBNP составила 0,0 [0,0;22,4] пг/мл, при этом значения выше нормы определены у 5 (6,9%) обследованных пациентов. У пациентов с очень высокой активностью СпА по ASDAS уровень NT-proBNP был выше, чем у пациентов с меньшей активностью заболевания ($p=0,031$). У носителей HLA-B27 уровень NT-proBNP был ниже ($p=0,011$) (Рисунок 4). При

проведении регрессионного анализа с прямым пошаговым включением отобранных переменных (Таблица 15) установлено, что на величину NT-proBNP у пациентов со СПА оказывает значимое влияние уровень ФНО- α сыворотки крови при включении в модель диастолического АД и СКФ.

Таблица 15 – Нестандартизованные (b) и стандартизованные (β) коэффициенты регрессионного уравнения

Параметры	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	Значимость
	B	Стандартная ошибка	β	
ФНО- α , пг/мл	4,539	0,539	0,856	0,000
ДАД, мм рт. ст.	-1,653	1,127	-0,139	0,156
СКФ, мл/мин/1,73м ²	-0,802	0,710	-0,114	0,270

Примечание: Константа $a = 1,734$, $p=0,096$; $R= 0,894$, $R^2= 0,799$, ст. ошибка оценки= 59,8, критерий $F=30,549$, $p<0,001$.

Медиана уровня sST2 составила 27,7 [21,8;38,6] нг/мл, уровень sST2, превышающий пороговое значение, диагностирован у 11 (28,2%) пациентов. При этом более низкий уровень sST2 отмечен у пациентов с высокой и очень высокой активностью СПА по ASDAS ($p=0,024$).

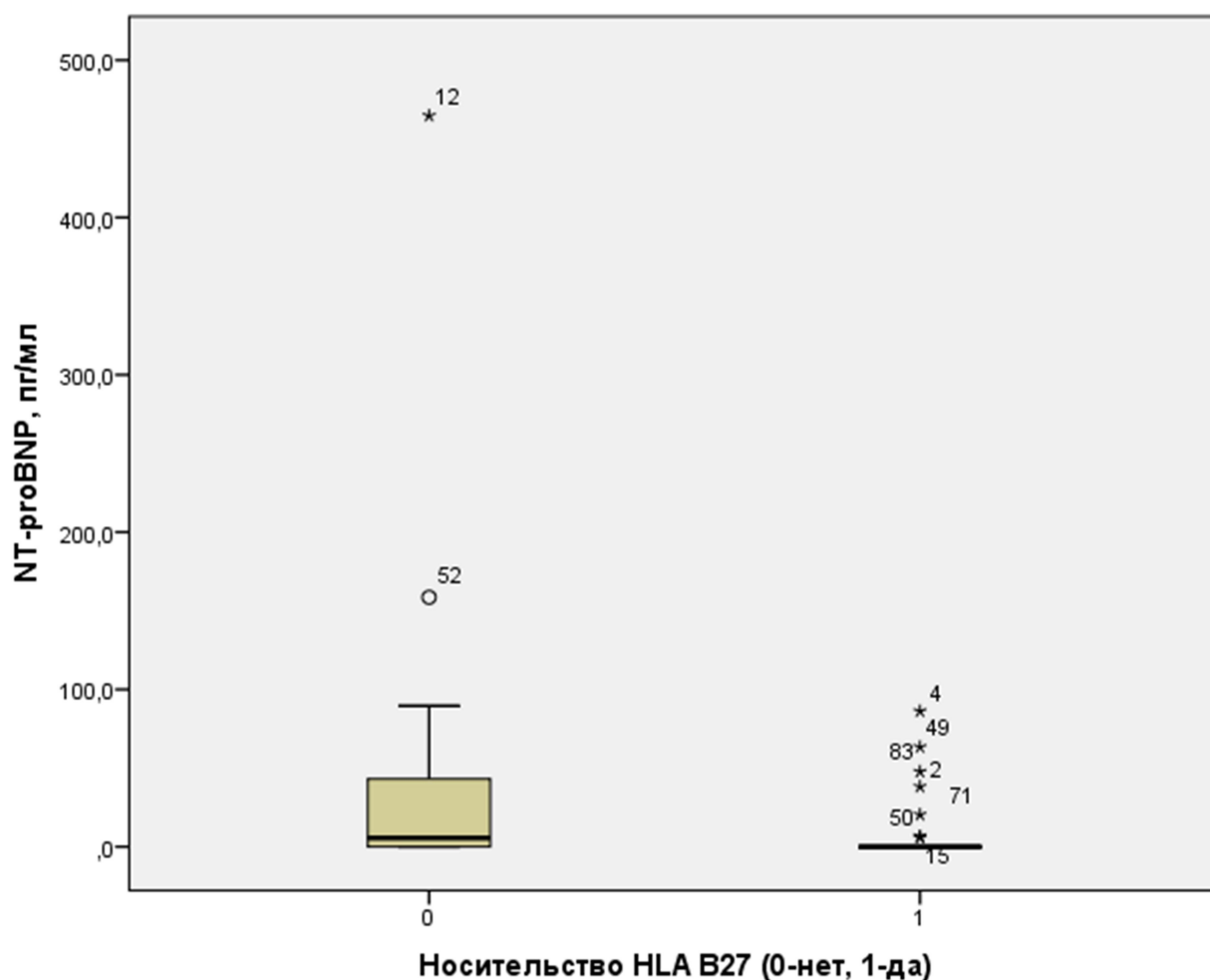


Рисунок 4 – Уровень NT-proBNP у пациентов с разным статусом носительства HLA-B27.

Величина сердечно-сосудистого риска у пациентов со СПА рассчитана по QRISK3. Медиана QRISK3 обследованных пациентов составила 2,9 [0,9;6,7], у лиц группы контроля – 1,0 [0,4;1,9] ($p=0,002$). У 10 (11,1%) пациентов сердечно-сосудистый риск оказался высоким. Это были мужчины преимущественно с АС, средних лет, большинство из которых курит. У пациентов с длительностью СПА 15 и более лет выше QRISK3 ($p=0,003$), что может быть связано с тем, что эти пациенты старше. В результате проведения регрессионного анализа с прямым пошаговым включением отобранных переменных (Таблица 16) установлено, что на величину QRISK3 у пациентов со СПА оказывают значимое влияние возраст пациентов, величина пульсового АД, курение и количество имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска при включении в модель уровня ВЧ-СРБ и СКФ.

Таблица 16 – Нестандартизованные (b) и стандартизованные (β) коэффициенты регрессионного уравнения

Параметры	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	Значимость
	B	Стандартная ошибка	β	
Возраст	0,336	0,036	0,730	0,000
Курение: 0-нет, 1-да	1,312	0,616	0,148	0,037
РР, мм рт.ст.	0,087	0,035	0,167	0,014
ВЧ-СРБ, мг/мл	-0,030	0,015	-0,125	0,054
рСКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	0,024	0,019	0,093	0,223
0-3ФР-1,4-6ФР-2	2,597	0,655	0,280	0,000

Примечание: Константа $a = -6,003$, $p=0,000$; $R= 0,855$, $R^2= 0,732$, ст. ошибка оценки= 2,4, критерий $F=30,473$, $p<0,001$.

Дополнительно рассчитан сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE. У большинства обследованных пациентов риск составил 1% ($n=28$, 66,7%) (Рисунок 5).

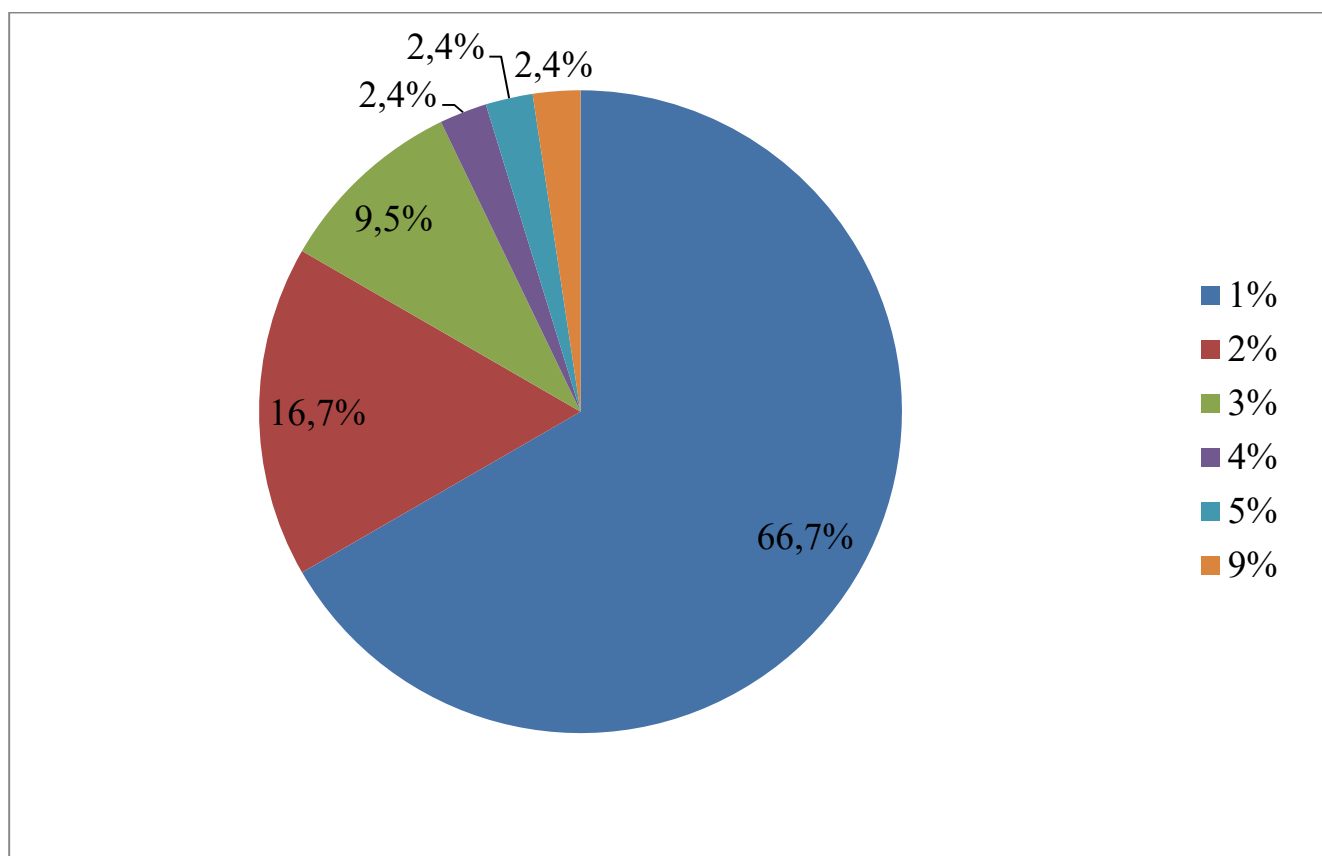


Рисунок 5 – Сердечно-сосудистый риск у пациентов со СпА старше 40 лет по шкале SCORE.

Среди пациентов младше 40 лет относительный сердечно-сосудистый риск равен 1 у 28 (59,6%) пациентов (Рисунок 6).

Таким образом, среди традиционных факторов сердечно-сосудистого риска у обследованных пациентов выявлено курение, высокий ИМТ, повышение уровня общего холестерина, наличие АГ. Встречаемость высокого ИМТ, курения, гиперхолестеринемии, АГ, как и непосредственно риск ССС, у обследованных пациентов выше, чем у лиц группы контроля. Большинство пациентов имеют сочетание нескольких факторов сердечно-сосудистого риска.

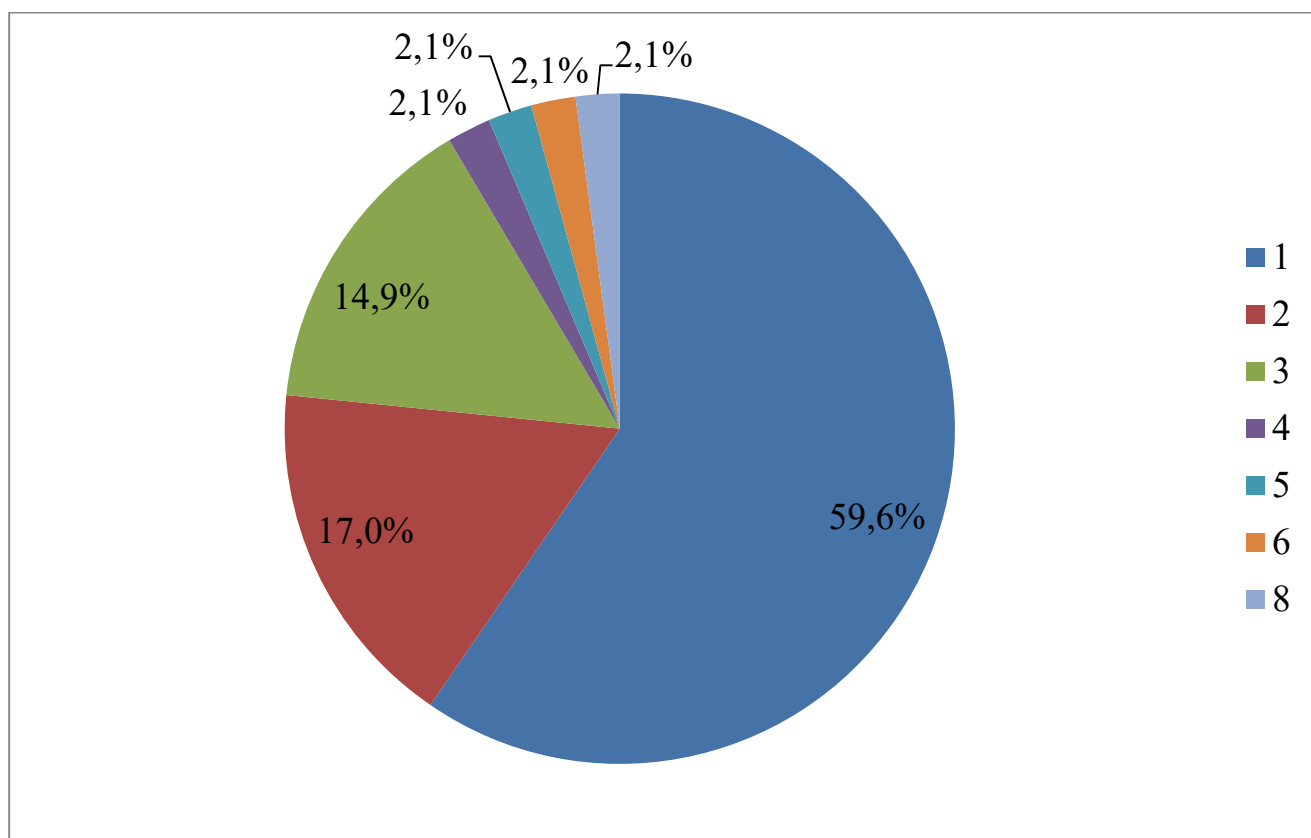


Рисунок 6 – Относительный сердечно-сосудистый риск у пациентов со СПА младше 40 лет.

3.2. Жесткость сосудистой стенки у пациентов со спондилоартритами

У пациентов со СПА отмечены более высокие значения САД ($p=0,04$), центрального давления в аорте ($p=0,02$) и более низкие ЧСС ($p=0,03$) и индекс окклюзии ($p=0,04$) по сравнению с лицами группы контроля (Таблица 17).

Повышение СПВА более 10 м/с отмечено у 7 (7,8%) пациентов, снижение индекса окклюзии – у 39 (43,3%) пациентов, что свидетельствует о наличии у пациентов эндотелиальной дисфункции. Различий параметров центральной гемодинамики в зависимости от показателей активности СПА и конкретной нозологии (АС или аксПсА) не выявлено.

Таблица 17 – Результаты артериографии и фотоплетизмографии у пациентов со СпА и у лиц группы контроля

Артериография	Пациенты со СпА, n=77	Лица группы контроля, n=27
САД, мм рт. ст.	128 [121;138]	126 [111;132]
ДАД, мм рт. ст.	73 [68;83]	71 [62;76]
ЧСС, уд/мин.	72,5±12,0	78,6±12,5
Среднее АД, мм рт. ст.	92 [86;101]	90 [76;92]
Пульсовое АД, мм рт. ст.	55,5±8,8	51,9±7,0
AixAo, %	16,4 [10,3;22,1]	9,7 [3,5;39,8]
AixB, %	-41,9 [-53,9;-30,6]	-55,1 [-67,7;4,3]
СПВА, м/с	7,5 [6,7;8,3]	7,2 [6,5;8,8]
SBPaо, мм рт.ст.	118 [110;131]	110 [104;116]
Фотоплетизмография	Пациенты со СпА, n=75	Лица группы контроля, n=25
RI, %	59,4±16,2	52,0±19,9
SI, м/с	8,7±1,9	8,5±1,9
Индекс окклюзии	1,5 [1,2;1,9]	1,8±0,7

Выявлены взаимосвязи между возрастом и уровнем ДАД ($R=0,318$, $p=0,005$), средним АД ($R=0,229$, $p=0,04$), индексами аугментации AixAo ($R=0,434$, $p=0,00008$) и AixB ($R=0,433$, $p=0,00008$), СПВА ($R=0,451$, $p=0,00004$), центральным давлением в аорте ($R=0,228$, $p=0,046$). Выявлена взаимосвязь между величиной индекса отражения RI и СОЭ ($R=-0,241$, $p=0,04$).

Установлены взаимосвязи между ИМТ и САД ($R=0,392$, $p=0,0004$), ДАД ($R=0,361$, $p=0,001$), средним АД ($R=0,438$, $p=0,00007$), СПВА ($R=0,416$, $p=0,0002$), центральным давлением в аорте ($R=0,449$, $p=0,00004$).

При сочетании 4-6 факторов риска больше величина риска по QRISK3 ($p=0,0001$), выше СПВА ($p<0,0001$) и показатели центральной гемодинамики:

систолическое АД ($p < 0,0001$), диастолическое АД ($p < 0,0001$), среднее АД ($p < 0,0001$), пульсовое АД ($p = 0,034$) и центральное давление в аорте ($p < 0,0001$).

У пациентов с разной длительностью заболевания СПВА значимо отличалась ($p = 0,044$) (Рисунок 7). У пациентов с длительностью СПА более 15 лет СПВА была выше ($p = 0,037$). Выявлены взаимосвязи между СПВА и возрастом пациента при дебюте заболевания ($R = 0,278$, $p = 0,01$), индексами активности ASDAS ($R = 0,278$, $p = 0,01$), BASDAI ($R = 0,234$, $p = 0,04$), СОЭ ($R = 0,230$, $p = 0,04$), уровнем общего холестерина ($R = 0,273$, $p = 0,02$). У пациентов с высокой и очень высокой активностью СПА по ASDAS и BASDAI выявлена тенденция к более высокой СПВА ($p = 0,067$ и $p = 0,061$ соответственно). Также у пациентов с высокой и очень высокой активностью заболевания по индексу ASDAS отмечен меньший индекс отражения ($p = 0,059$). Чем позже у пациентов дебютировало заболевание, тем ниже индекс окклюзии ($R = -0,234$, $p = 0,04$). Индекс ригидности выше у пациентов со СПА с длительностью заболевания больше 10 лет ($p = 0,031$) (Рисунок 8).

У пациентов с АГ отмечены более высокие показатели систолического, диастолического АД, центрального АД в аорте и СПВА ($p < 0,001$ для всех вышеперечисленных показателей), пульсового давления ($p = 0,013$).

Присутствуют взаимосвязи между значением риска по QRISK3 и СПВА ($R = 0,539$, $p = 0,0000$), центральным давлением в аорте ($R = 0,375$, $p < 0,001$) и индексом окклюзии ($R = -0,270$, $p = 0,02$). Значение QRISK3 отличается в зависимости от длительности заболевания ($p = 0,014$) (Рисунок 9).

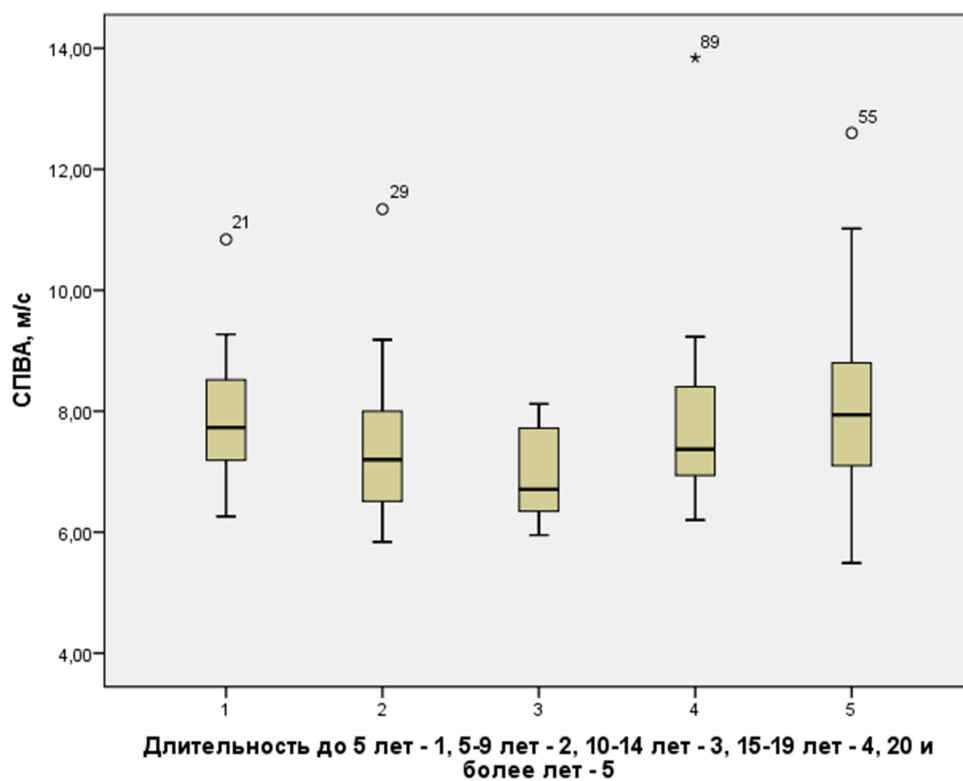


Рисунок 7 – Скорость распространения пульсовой волны у пациентов с разной длительностью заболевания.

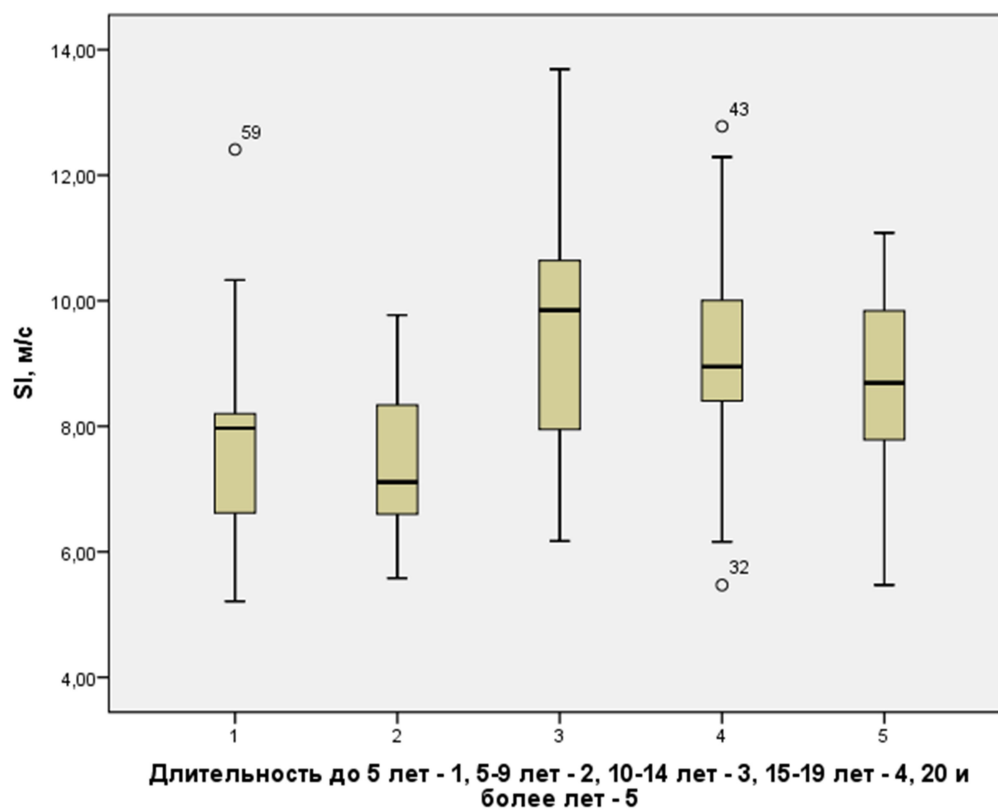


Рисунок 8 – Индекс ригидности у пациентов с разной длительностью заболевания.

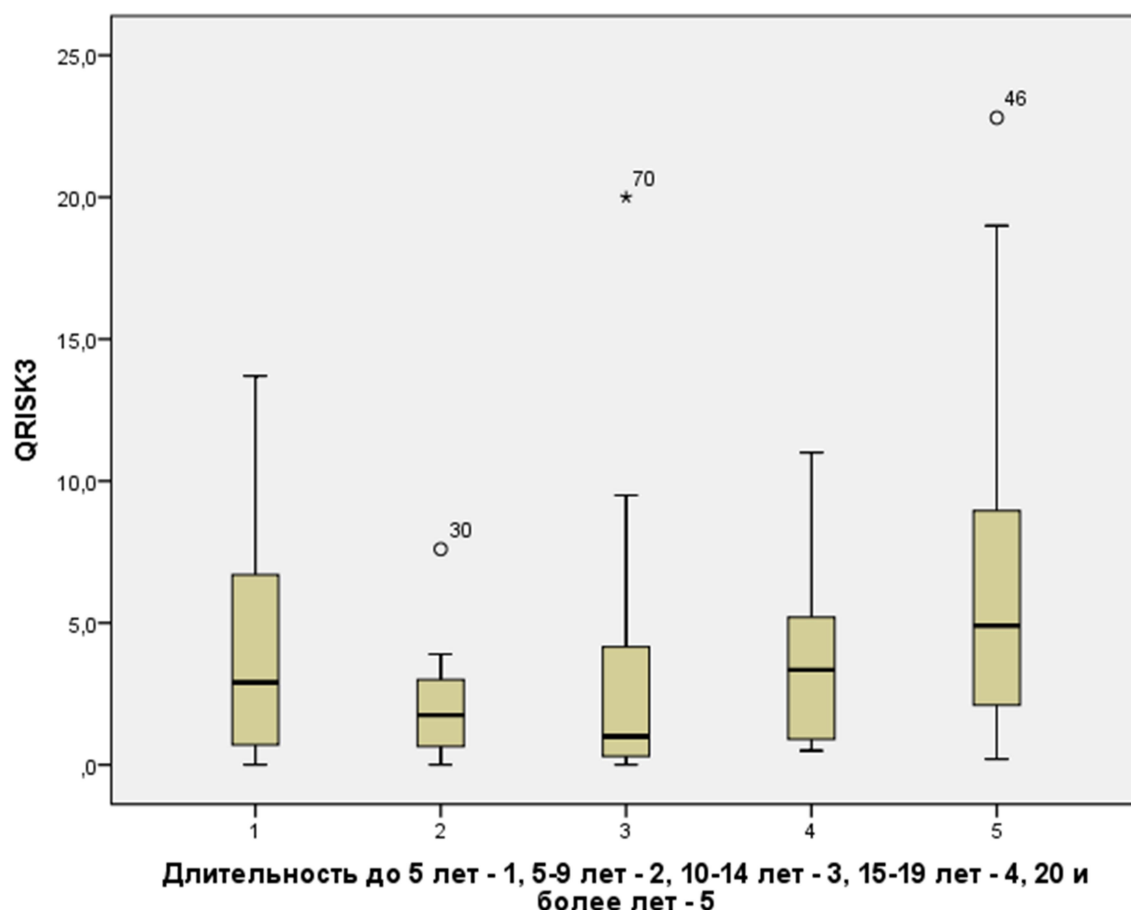


Рисунок 9 – Величина QRISK3 у пациентов с разной длительностью заболевания.

Выявлены взаимосвязи между параметрами гемодинамики и некоторыми параметрами жесткости сосудистой стенки и возрастом и ИМТ. Обнаружена слабая взаимосвязь между активностью и длительностью заболевания и СПВА. Можно предположить, что длительное выраженное воспаление приводит к эндотелиальной дисфункции и увеличению СПВА, повышение которой более 10 м/с является независимым фактором риска ССС, развитию эндотелиальной дисфункции. Выявлены взаимосвязи величины QRISK3 и основных параметров жесткости сосудистой стенки.

3.3. Оценка комплекса интима-медиа у пациентов со спондилоартритами

Для выявления субклинического атеросклеротического поражения артерий 73 (81,1%) пациентам выполнено ультразвуковое дуплексное исследование

сонных артерий. Медиана средней ТИМ составила 0,75 [0,6;0,9] мм у пациентов со Спа и 0,6 [0,5;0,7] мм у лиц группы контроля ($p=0,003$). Среднее значение ТИМ 0,9 мм и более выявлено у 17 (23,3%) пациентов. Среднее значение ТИМ было больше у пациентов с АГ ($\chi^2=4,049$, $df=1$, $p=0,044$). У 16 (21,9%) пациентов выявлены атеросклеротические бляшки, 11 из этих пациентов – мужчины. У лиц группы контроля утолщение ТИМ и атеросклеротические бляшки в сонных артериях не выявлены.

Пациенты с атеросклеротическими бляшками были старше ($p=0,01$), имели более высокий уровень общего холестерина ($p=0,003$), большие значения индексов аугментации $AixAo$ и $AixB$ ($p=0,04$) и увеличенный риск ССС ($p=0,01$).

При сочетании 4-6 факторов сердечно-сосудистого риска выявлена тенденция к большей ТИМ ($p=0,053$). Выявлены взаимосвязи между ТИМ и некоторыми традиционными факторами риска ССС, непосредственно с риском ССС и параметрами жесткости сосудистой стенки (Таблица 18). Значимых взаимосвязей между параметрами активности заболевания и средней ТИМ не обнаружено.

Таблица 18 – Взаимосвязи между традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, параметрами жесткости сосудистой стенки и средней ТИМ у пациентов со Спа

Показатель	R	p
Возраст	0,516	0,000003*
ИМТ	0,239	0,04*
САД	-0,004	0,9
ДАД	0,120	0,3
Общий холестерин	0,333	0,005*
$AixAo$	0,311	0,01*
$AixB$	0,303	0,01*
СПВА	0,133	0,3
SBPaо	0,058	0,6

RI	0,164	0,2
SI	0,065	0,6
Индекс окклюзии	-0,202	0,1
NT-proBNP	0,049	0,7
sST2	-0,012	0,95
Шкала SCORE	0,315	0,2
Относительный риск CCC	0,077	0,6
QRISK3	0,445	0,00008*

Примечание: приведен коэффициент корреляции. Достоверность корреляции: * - $p < 0,05$.

Таким образом, выявлено увеличение средней ТИМ у пациентов со СПА по сравнению со здоровыми лицами. ТИМ взаимосвязана с такими традиционными факторами риска, как возраст, ИМТ и уровень общего холестерина. У пациентов со СПА чаще встречались атеросклеротические бляшки, но при этом только у 5 (31,5%) пациентов с бессимптомным атеросклеротическим повреждением сосудов определен высокий сердечно-сосудистый риск.

3.4. Оценка результатов трансторакальной эхокардиографии у пациентов со спондилоартритами

Трансторакальная эхокардиография выполнена 60 пациентам со СПА, основные результаты представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Результаты трансторакальной эхокардиографии у пациентов со спондилоартритами

Параметры эхокардиографии	Пациенты со СПА, n=60
ММЛЖ, г	188,0±46,2
ИММЛЖ, г / м ²	100,6±19,7
КДРЛЖ, см	5,0±0,4
КСРЛЖ, см	3,3±0,3
КДОЛЖ, мл	121,5±24,5
КСОЛЖ, мл	44,0 [35,0;49,3]
УО, мм ³	78,5±16,3
Фракция выброса, %	64,7 [62,0;67,0]
ТЗСЛЖ, см	1,0±0,1
МЖП, см	1,0±0,1
ПП, см	3,9 [3,7;4,0]
ЛП, см	3,8±0,3
ПСПЖ, см	0,5 [0,4;0,5]
ДРПЖ, см	2,8 [2,5;2,9]
Митральная регургитация:	
0- нет.	2 (3,3%)
1- I ст.	24 (40,0%)
2- II ст.	30 (50,0%)
3- III ст.	4 (6,7%)
Трикуспидальная регургитация, n =59:	
0- нет.	1 (1,7%)
1- I ст.	25 (42,4%)
2- II ст.	31 (52,5%)
3- III ст.	2 (3,4%)
Т градиент, mm Hg	24,0 [21,0;30,0]

Диаметр аорты на уровне клапана, см	3,4±0,4
Диаметр аорты на уровне восходящего отдела, см	3,2±0,4
Раскрытие аортального клапана в систолу, см	1,8 [1,6;2,0]
Аортальная регургитация, n=58:	
0- нет.	48 (82,8%)
1- I ст.	10 (17,2%)
2- II ст.	0 (0,0%)
3- III ст.	0 (0,0%)
Диаметр легочной артерии на уровне клапана, см	2,0±0,2
Регургитация клапана легочной артерии, n =57:	
0- нет.	31 (54,4%)
1- I ст.	22 (38,6%)
2- II ст.	4 (7,0%)
3- III ст.	0 (0,0%)
СДЛА, мм рт. ст.	29,0 [26,0;34,5]
Диаметр нижней полой вены, см	1,8±0,2

Гипертрофия левого желудочка выявлена у 16 (26,7%) пациентов (чаще у женщин ($p=0,006$)). Пациенты с ГЛЖ старше ($p=0,006$), имеют большее ограничение подвижности по индексу BASFI ($p=0,011$) и большую активность СПА по индексу BASDAI ($p=0,006$), более высокие индексы аугментации $AixAo$ и $AixB$ ($p=0,01$ и $p=0,008$ соответственно). У всех пациентов с ГЛЖ активность заболевания по ASDAS высокая или очень высокая. Артериальная гипертензия диагностирована только у 5 (31,6%) пациентов с ГЛЖ, а риск по QRISK3 признан высоким у 3 (18,8%) пациентов.

Фракция выброса у всех пациентов сохранена и была более 50%. У 23 (38,3%) пациентов диастолическая функция нарушена по релаксационному типу, у 1 (1,7%) – по псевдонормальному типу. Пациенты с диастолической дисфункцией старше ($p=0,001$), имеют большую длительность заболевания ($p=0,004$), более выраженные ограничения подвижности по индексам BASMI, BASFI ($p=0,001$ и $p=0,003$ соответственно). У пациентов с нарушением диастолической функции по релаксационному типу выше уровень анти-CD74 ($p=0,016$), ИМТ ($p=0,004$), САД ($p=0,003$), ДАД ($p=0,005$), среднее АД ($p=0,003$), центральное давление в аорте ($p=0,007$), а также СПВА ($p=0,001$), средняя ТИМ ($p=0,018$) и QRISK3 ($p=0,0001$).

У всех пациентов характер движения МЖП правильный. У 1 пациента выявлено нарушение локальной сократимости миокарда. У 54 (90,0%) пациентов уплотнены створки митрального клапана, у 23 (38,3%) пациентов – трикуспидального клапана. Стенки аорты уплотнены у 51 (85,0%) пациента, створки аортального клапана – у 46 (76,7%) пациентов. Створки клапана легочной артерии уплотнены у 4 (6,7%) пациентов. У всех пациентов нажня полая вена спадается на 50%.

Значимые взаимосвязи между эхокардиографическими параметрами и основными характеристиками СПА представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Значимые взаимосвязи между основными характеристиками заболевания и эхокардиографическими параметрами у пациентов со спондилоартритами

	Возраст дебюта заболевания	Длительность заболевания	BASMI	BASFI	ASDAS	BASDAI	Анти-CD74
ММЛЖ	0,307*	0,099	0,171	0,214	0,253	0,308*	0,182
ИММЛЖ	0,210	0,224	0,260	0,278*	0,301*	0,392*	0,196
КДРЛЖ	0,313*	-0,086	-0,033	0,079	0,262*	0,255	-0,074
КСРЛЖ	0,282*	-0,015	-0,013	0,047	0,206	0,203	-0,121
КДОЛЖ	0,310*	-0,082	-0,041	0,079	0,256	0,247	-0,095
КСОЛЖ	0,315*	-0,083	-0,006	0,086	0,232	0,169	-0,133

УО	0,342*	-0,150	-0,120	0,039	0,255	0,238	-0,034
ТЗСЛЖ	0,218	0,173	0,302*	0,332*	0,194	0,226	0,325*
МЖП	0,196	0,209	0,322*	0,354*	0,218	0,244	0,346*
ПП	0,148	0,144	0,225	0,165	0,204	0,184	0,009
ЛП	0,305*	-0,007	0,122	0,272*	0,307*	0,347*	-0,077
ПСПЖ	0,313*	0,107	0,291*	0,394*	0,295*	0,353*	0,300*
ДРПЖ	0,143	0,108	-0,034	0,103	0,235	0,170	0,216
Т градиент	0,105	0,294*	0,316*	0,295*	0,169	0,249	0,088
Диаметр аорты на уровне восходящего отдела	0,231	0,076	0,227	0,170	0,009	-0,045	0,267
Диаметр легочной артерии на уровне клапана	0,235	0,053	0,127	0,167	0,263*	0,271*	-0,063
СДЛА	0,065	0,311*	0,383*	0,353*	0,163	0,240	0,117
Нижняя полая вена	0,320*	-0,132	-0,094	0,145	0,266*	0,279*	0,116

Примечание: приведен коэффициент корреляции. Достоверность корреляции: * - $p < 0,05$.

Как видно из Таблицы 20, чем позже дебютировало заболевание, тем больше у пациентов размеры и объемы левого желудочка, левого предсердия, толщина ПСПЖ и диаметр легочной артерии на уровне клапана, диаметр нижней полой вены. С увеличением продолжительности СПА у пациентов нарастают Т градиент и СДЛА. Выявлены взаимосвязи между активностью и ограничением подвижности пациентов со СПА и ИММЛЖ, толщиной миокарда левого и правого желудочков, величиной СДЛА. Обнаружены взаимосвязи между уровнем анти-CD74 и толщиной миокарда левого и правого желудочков.

Выявлены взаимосвязи между уровнем ФНО- α и Т-градиентом ($R=0,559$, $p=0,01$), величиной СДЛА ($R=0,571$, $p=0,011$) и диаметром нижней полой вены

($R=-0,485$, $p=0,03$), взаимосвязь на уровне тенденции – с фракцией выброса ($R=-0,426$, $p=0,054$). Диаметр аорты на уровне восходящего отдела больше у пациентов с повышенным уровнем анти-CD74 ($n=17$, $p=0,064$).

У пациентов с высокой и очень высокой активностью СпА по ASDAS больше ММЛЖ ($p=0,012$), ИММЛЖ ($p=0,02$), КДРЛЖ ($p=0,002$), КСРЛЖ ($p=0,012$), КСОЛЖ ($p=0,007$), КДОЛЖ ($p=0,002$), УО ($p=0,001$), ПСПЖ ($p=0,025$) и ДРПЖ ($p=0,006$), размеры ПП ($p=0,018$), ЛП ($p=0,01$), диаметр легочной артерии на уровне клапана ($p=0,001$) и нижней полой вены ($p=0,005$). У пациентов с высокой активностью СпА по BASDAI также больше ММЛЖ ($p=0,018$), ИММЛЖ ($p=0,005$), КДРЛЖ ($p=0,01$), КСРЛЖ ($p=0,019$), КДОЛЖ ($p=0,014$), КСОЛЖ ($p=0,004$), УО ($p=0,039$), ЛП ($p=0,012$), диаметр легочной артерии на уровне клапана ($p=0,005$) и нижней полой вены ($p=0,002$). У всех 10 пациентов с аортальной регургитацией активность по BASDAI выше 4.

Значимые взаимосвязи между эхокардиографическими параметрами и возрастом, ИМТ и величиной QRISK3 представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Значимые взаимосвязи между возрастом, индексом массы тела и QRISK3 и основными эхокардиографическими параметрами у пациентов со спондилоартритами

Параметры	Возраст	ИМТ	QRISK3
ММЛЖ	0,421*	0,559*	0,602*
ИММЛЖ	0,469*	0,258	0,478*
КДРЛЖ	0,288*	0,516*	0,401*
КСРЛЖ	0,264*	0,530*	0,450*
КДОЛЖ	0,278*	0,527*	0,398*
КСОЛЖ	0,234	0,473*	0,424*
УО	0,275*	0,466*	0,338*
ТЗСЛЖ	0,493*	0,392*	0,601*
МЖП	0,483*	0,414*	0,607*
ПП	0,274*	0,518*	0,373*

ЛП	0,345*	0,526*	0,410*
ПСПЖ	0,392*	0,403*	0,511*
ДРПЖ	0,238	0,550*	0,299*
Т градиент	0,399*	0,332*	0,467*
Диаметр аорты на уровне клапана	0,423*	0,344*	0,563*
Диаметр аорты на уровне восходящего отдела	0,415*	0,500*	0,550*
Раскрытие в систолу аортального клапана	-0,107	0,287*	0,171
Диаметр легочной артерии на уровне клапана	0,311*	0,396*	0,506*
СДЛА	0,327*	0,333*	0,439*
Диаметр нижней полой вены	0,198	0,406*	0,217

Примечание: приведен коэффициент корреляции. Достоверность корреляции: * - $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 21, выявлены прямые взаимосвязи между возрастом, ИМТ и сердечно-сосудистым риском, рассчитанным по QRISK3, и всеми основными параметрами ЭХОКГ. У пациентов с избыточной массой тела или ожирением больше КСОЛЖ ($p=0,011$), размеры ПП ($p < 0,0001$), ПСПЖ ($p=0,004$), ДРПЖ ($p < 0,0001$), раскрытие аортального клапана в систолу ($p=0,006$), ММЛЖ ($p < 0,0001$), КДРЛЖ ($p=0,001$), КСРЛЖ ($p=0,006$), КДОЛЖ ($p=0,001$), УО ($p=0,002$), ТЗСЛЖ ($p=0,025$), МЖП ($p=0,011$), ЛП ($p=0,011$), диаметр аорты на уровне клапана ($p=0,021$) и восходящего отдела ($p < 0,0001$), диаметр легочной артерии на уровне клапана ($p=0,066$) и нижней полой вены ($p=0,04$), чаще уплотнены стенки аорты ($p=0,033$).

Курящие пациенты имеют большие ММЛЖ ($p=0,004$), ИММЛЖ ($p=0,024$), КДРЛЖ ($p=0,02$), КСРЛЖ ($p=0,01$), КСОЛЖ ($p=0,01$), КДОЛЖ ($p=0,028$), ТЗСЛЖ ($p=0,002$), МЖП ($p=0,005$), ПСПЖ ($p=0,048$), диаметр аорты на уровне клапана

($p=0,004$) и восходящего отдела ($p=0,05$), раскрытие аортального клапана в систолу ($p=0,009$), диаметр легочной артерии на уровне клапана ($p=0,024$).

Пациенты с повышенным уровнем холестерина имеют тенденцию к большему ДРПЖ ($p=0,065$) и диаметру аорты на уровне клапана ($p=0,051$). У пациентов с АГ больше диаметр аорты на уровне клапана ($p=0,002$) и на уровне восходящего отдела ($p=0,001$), а также диаметр легочной артерии на уровне клапана ($p=0,059$). У пациентов с 4-6 факторами риска ССС больше ММЛЖ ($p=0,001$), КДРЛЖ ($p=0,005$), КСРЛЖ ($p=0,003$), КДОЛЖ ($p=0,004$), КСОЛЖ ($p=0,039$), УО ($p=0,011$), МЖП ($p=0,023$), ДРПЖ ($p=0,015$) и раскрытие аортального клапана в систолу ($p=0,002$), диаметр аорты на уровне клапана ($p<0,0001$) и восходящего отдела ($p=0,002$), диаметр легочной артерии на уровне клапана ($p=0,032$).

У пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP ($n=4$) больше МЖП ($p=0,05$). У пациентов с повышенным уровнем sST2 ($n=8$) меньше КДРЛЖ ($p=0,03$), КДОЛЖ ($p=0,029$), УО ($p=0,023$) и диаметр легочной артерии на уровне клапана ($p=0,014$).

Значимые взаимосвязи эхокардиографических параметров и результатов ангиографии, фотоплетизмографии и дуплексного исследования сонных артерий представлены в Таблицах 22 и 23.

Таблица 22 – Значимые взаимосвязи между параметрами центральной гемодинамики, жесткости сосудистой стенки и трансторакальной эхокардиографии

Параметры	САД	ДАД	ЧСС	МАР	PP	AixA	AixB	PWVAo	SBPao
ММЛЖ	0,260	0,313*	-0,226	0,294*	0,125	-0,030	-0,023	0,186	0,222
КДРЛЖ	0,254	0,349*	-0,261	0,315*	0,099	-0,049	-0,045	0,116	0,217
КСРЛЖ	0,256	0,397*	0,276*	0,340*	0,131	-0,015	-0,016	0,056	0,270
КДОЛЖ	0,257	0,365*	-0,263	0,327*	0,083	-0,034	-0,029	0,127	0,230
КСОЛЖ	0,186	0,308*	-0,132	0,258	0,074	-0,089	-0,091	0,115	0,191
УО	0,209	0,282*	-0,254	0,258	0,041	-0,075	-0,069	0,120	0,152
Диаметр аорты на уровне клапана	0,272*	0,423*	-0,159	0,375*	-0,047	0,070	0,064	0,195	0,247

Продолжение таблицы 22

Диаметр аорты на уровне восходящего отдела	0,374*	0,509*	-0,131	0,471*	0,054	0,098	0,084	0,239	0,383*
Раскрытие в систолу аортального клапана	0,309*	0,164	0,028	0,233	0,361*	-0,354*	-0,366*	0,111	0,231
Диаметр легочной артерии на уровне клапана	0,220	0,292*	-0,052	0,270	0,127	0,005	0,002	0,141	0,262
СДЛА	0,215	0,322*	-0,061	0,283	0,051	0,166	0,186	0,094	0,205

Примечание: приведен коэффициент корреляции. Достоверность корреляции: * - $p < 0,05$.

Таблица 23 – Значимые взаимосвязи между параметрами фотоплетизмографии, толщины комплекса интима-медиа и трансторакальной эхокардиографии

	RI	SI	Индекс окклюзии	Средняя ТИМ
ММЛЖ	-0,060	-0,126	-0,283*	0,185
ИММЛЖ	-0,052	0,001	-0,270	0,293*
КДРЛЖ	-0,236	-0,302*	-0,216	0,153
Диаметр аорты на уровне клапана	-0,106	-0,029	-0,133	0,281*
Диаметр легочной артерии на уровне клапана	-0,137	-0,052	-0,349*	0,203

Примечание: приведен коэффициент корреляции. Достоверность корреляции: * - $p < 0,05$.

Как видно из таблиц 22 и 23, имеются взаимосвязи между диастолическим и средним АД и размерами и объемом левого желудочка, диаметрами аорты и легочной артерии. Определены взаимосвязи между раскрытием аортального клапана в систолу и величиной САД, пульсового АД и индексами аугментации. Имеются обратные взаимосвязи между КДРЛЖ и индексом ригидности, и

индексом окклюзии и ММЛЖ и диаметром легочной артерии на уровне клапана. Выявлены взаимосвязи между средней ТИМ и ИММЛЖ и диаметром аорты на уровне клапана.

У пациентов с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях больше КСОЛЖ ($p=0,047$), КДРЛЖ ($p=0,046$), КСРЛЖ ($p=0,025$), КДОЛЖ ($p=0,037$), диаметры аорты и легочной артерии на уровне клапанов ($p=0,024$ и $p=0,017$ соответственно).

3.5. Скорость клубочковой фильтрации, показатели тубулярной дисфункции и альбуминурия у пациентов со спондилоартритами

Медиана СКФ, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, у пациентов со СПА составила 87 [78;102] мл/мин/1,73 м², у лиц группы контроля СКФ – 93,8±12,2 мл/мин/1,73 м² ($p=0,1$). СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выявлена у 7 (7,8%) пациентов, СКФ в диапазоне от 60 до 89 мл/мин/1,73 м² – у 44 (48,9%) пациентов.

Более низкие значения СКФ отмечены у пациентов с длительностью СПА более 15 лет ($p=0,004$) (Рисунок 10) и при наличии АГ ($p=0,033$). Выявлены взаимосвязи между СКФ и некоторыми традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (Таблица 24).

Выявлены взаимосвязи между СКФ и такими параметрами жесткости сосудистой стенки, как $A_{ix}A_o$ ($R=-0,393$, $p=0,0004$), $A_{ix}B$ ($R=-0,392$, $p=0,0005$), ТИМ ($R=-0,241$, $p=0,04$). СКФ не отличалась у пациентов с наличием и без атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Не выявлено взаимосвязей СКФ с параметрами эхокардиографии.

Таким образом, выявлены взаимосвязи между СКФ и традиционными факторами риска ССС, некоторыми параметрами жесткости сосудистой стенки и ТИМ сонных артерий.

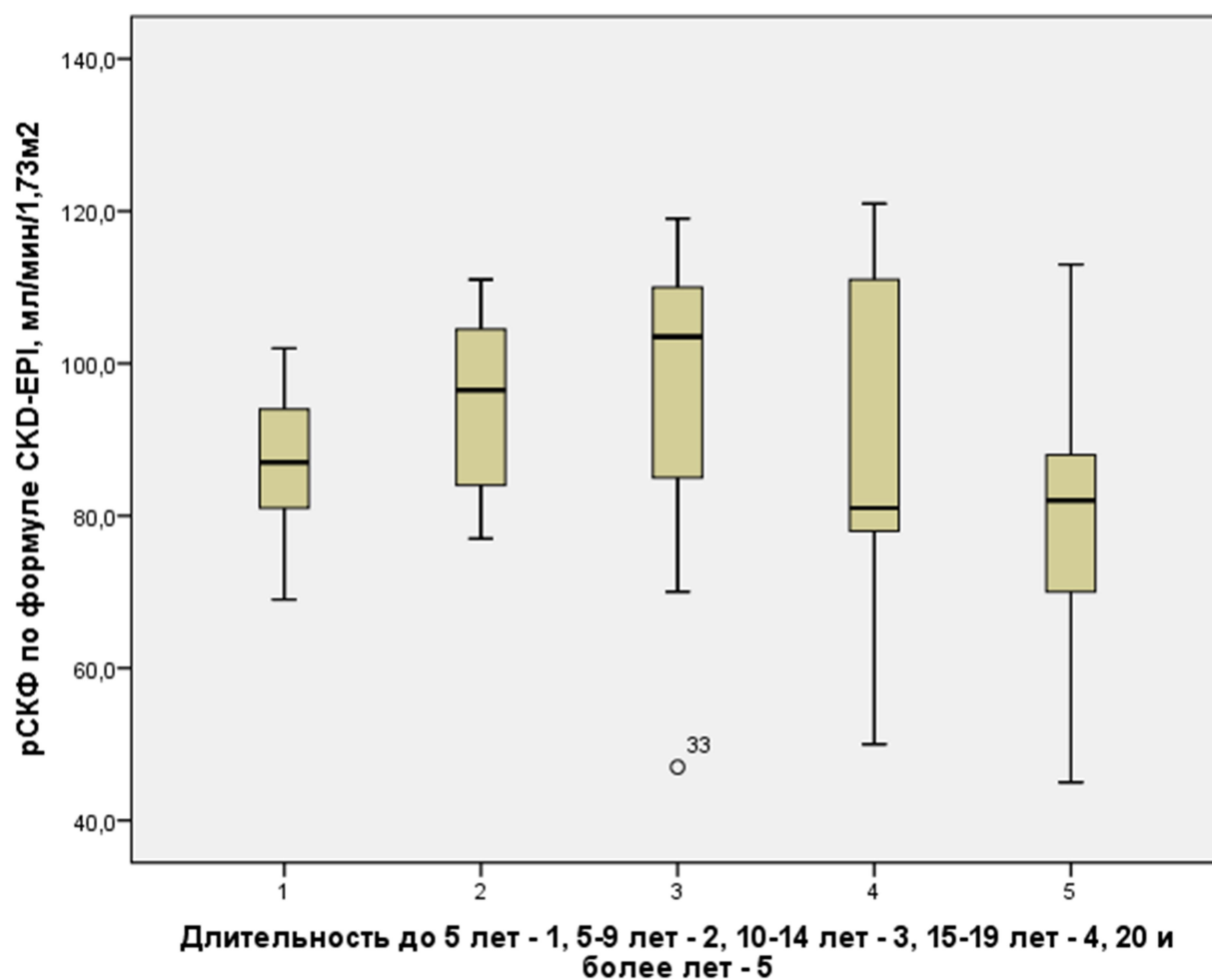


Рисунок 10 – СКФ у пациентов с различной длительностью заболевания.

Таблица 24 – Взаимосвязи между СКФ и факторами сердечно-сосудистого риска

	R	p
ИМТ	-0,296*	0,006
САД	-0,036	0,8
ДАД	-0,276*	0,02
Уровень общего холестерина	-0,269*	0,01
Величина риска по QRISK3	-0,313*	0,003

Примечание: приведен коэффициент корреляции. Достоверность корреляции: * - $p < 0,05$.

У пациентов со СПА выявлена тубулярная дисфункция: уровни ГГТП, ЛДГ, ЩФ и α 1-Мг/Кр в моче значимо выше, чем у лиц группы контроля (Таблица 25). У всех обследованных пациентов выявлено повышение α 1-Мг/Кр, у 43 (59,7%) пациентов отмечено повышение ГГТП и ЛДГ, изолированное повышение ГГТП – у 26 (36,1%) пациентов, ЛДГ – у 2 (2,8%) пациентов. У 52 (72,2%) пациентов отмечено повышение экскреции альбумина с мочой.

Таблица 25 – Маркеры тубулярной дисфункции и альбуминурия у пациентов со СПА и у лиц группы контроля

Показатель	Пациенты со СПА, n=72	Группа контроля, n=30	p
ГГТП/Кр, Ед/ммоль	6,3 [4,2;10,8]	2,1 [1,5;2,8]	<0,001
ЛДГ/Кр, Ед/ммоль	5,0 [2,6;10,1]	1,9 [1,2;2,7]	<0,001
ЩФ/Кр, Ед/ммоль	9,4 [4,5;27,0]	3,1 [3,0;4,6]	0,02
α 1-Мг/Кр, мг/г	182,5 [135,8;231,3]	13,1 [11,0;47,2]	<0,001
Ал/Кр, мг/г	473,4 [327,1;737,6]	29,5 [18,5;57,9]	<0,001

Выявлены взаимосвязи между уровнем α 1-Мг/Кр и такими показателями системного воспаления, как СОЭ ($R=0,394$, $p=0,0006$) и ВЧ-СРБ ($R=0,256$, $p=0,03$). Не выявлено взаимосвязей между маркерами тубулярной дисфункции, уровнем альбуминурии и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, величиной риска по QRISK3. Ни один из исследованных показателей не был взаимосвязан со СКФ, не зависел от пола, нозологии, наличия АГ. У пациентов с очень высокой активностью заболевания по индексам ASDAS и BASDAI уровень ГГТП мочи был выше ($p=0,017$ и $p=0,012$ соответственно).

Снижение удельного веса мочи выявлено у 7 (7,8%) пациентов, из них СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² у двух пациентов. У 5 пациентов повышен уровень Ал/Кр, у двух из них выявлен белок в ОАМ.

У 14 (15,6%) пациентов отмечен высокий удельный вес мочи, из них СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² у одного пациента. У одного пациента выявлена

микрогематурия. Среди пациентов этой группы у 8 больных повышен уровень Ал/Кр, однако белок в ОАМ не выявлен.

У 39 (43,3%) пациентов с нормальным удельным весом мочи выявлена альбуминурия, у одного из них – следы белка в ОАМ. У 8 (8,9%) пациентов выявлена микрогематурия, у одного – лейкоцитурия.

3.6. Заключение

У 56,6% обследованных пациентов со СПА выявлены такие традиционные факторы сердечно-сосудистого риска как избыточная масса тела или ожирение, у 42,2% – АГ, у 41,1% – гиперхолестеринемия, у 28,9% – курение, у 23,3% – отягощенная наследственность по ранней ИБС. Большинство пациентов имеют несколько факторов сердечно-сосудистого риска. Пациенты с сочетанием 4-6 факторов сердечно-сосудистого риска имеют большую длительность СПА, более выраженные функциональные нарушения. При сочетании 4-6 факторов риска выше уровень САД, ДАД, среднее и пульсовое АД, центральное давление в аорте, больше размеры и объем желудочков, толщина миокарда, комплекса интима-медиа, скорость распространения пульсовой волны в аорте и диаметр аорты на уровне клапана и восходящего отдела, диаметр легочной артерии на уровне клапана.

Выявлены взаимосвязи между параметрами жесткости сосудистой стенки и ИМТ, возрастом пациентов, уровнем общего холестерина. У пациентов со СПА отмечены более высокие значения САД, центрального артериального давления в аорте, нарушение эндотелийзависимой вазодилатации. При этом у пациентов со СПА и АГ отмечены более высокие САД, ДАД, пульсовое давление, СПВА, центральное артериальное давление в аорте.

Выявлены прямые взаимосвязи между традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (главным образом, ИМТ, курение), величиной сердечно-сосудистого риска по QRISK3 и основными параметрами ЭХОКГ.

Высокая активность СПА способствует увеличению СПВА, в то время как повышение СПВА более 10 м/с является независимым фактором риска ССС.

Повышение СПВА более 10 м/с отмечено у 7,8% пациентов, снижение индекса окклюзии, свидетельствующее о наличии у пациентов эндотелиальной дисфункции с нарушением вазодилатирующей способности эндотелия – у 43,3% пациентов.

Выявлено увеличение средней ТИМ у пациентов со Спа по сравнению с ТИМ у лиц группы контроля. У 21,9% обследованных пациентов выявлены атеросклеротические бляшки в сонных артериях, а у пациентов с атеросклеротическими бляшками больше размеры и объем левого желудочка, диаметры аорты и легочной артерии на уровне клапанов.

У 26,7% пациентов со Спа выявлена гипертрофия левого желудочка, при этом АГ диагностирована только у 31,6% пациентов с ГЛЖ. Таким образом, 11 (68,4%) пациентам необходимо дополнительное обследование (суточное мониторирование АД) для выявления маскированной АГ. Пациенты с ГЛЖ старше, имеют более высокую активность заболевания и более выраженные функциональные ограничения. У пациентов с ГЛЖ выше индексы аугментации, то есть одной из причин развития ГЛЖ может служить большая жесткость сосудистой стенки.

Фракция выброса у всех пациентов сохранена и составила более 50%. Диастолическая функция нарушена по релаксационному типу у 38,3% пациентов со Спа. Пациенты с диастолической дисфункцией старше, дольше страдают Спа, имеют более выраженные ограничения подвижности и более высокий уровень анти-CD74. У пациентов с нарушением диастолической функции выше СПВА, САД, ДАД, среднее АД, центральное давление в аорте, толщина комплекса интима-медиа и величина риска по QRISK3.

У большинства пациентов уплотнены створки аортального и митрального клапанов. У пациентов с более поздним дебютом заболевания больше размеры и объемы левого желудочка, левого предсердия, толщина ПСПЖ и диаметр легочной артерии на уровне клапана, диаметр нижней полой вены.

С увеличением продолжительности Спа у пациентов нарастают Т градиент и СДЛА, что может быть связано с прогрессированием ограничения экскурсии

грудной клетки, развитием рестриктивного нарушения функции внешнего дыхания и формированием легочной гипертензии. У пациентов с длительностью СПА более 15 лет чаще встречается сочетание нескольких факторов сердечно-сосудистого риска.

Выявлены взаимосвязи между функциональными ограничениями пациентов и ИММЛЖ, толщиной миокарда левого и правого желудочков, величиной СДЛА. Обнаружены взаимосвязи между уровнем анти-CD74 и толщиной миокарда левого и правого желудочков. У пациентов с высокой степенью активности СПА больше размеры миокарда и объем левого желудочка.

Имеются взаимосвязи между диастолическим и средним АД и размерами и объемом левого желудочка, диаметрами аорты и легочной артерии. Определены прямые взаимосвязи между раскрытием аортального клапана в систолу и величиной САД, пульсового АД и обратные – с индексами аугментации. Имеются обратные взаимосвязи между КДРЛЖ и индексом ригидности; индексом окклюзии и ММЛЖ, а также с диаметром легочной артерии на уровне клапана. Выявлены взаимосвязи между средней ТИМ и ИММЛЖ и диаметром аорты на уровне клапана.

У 56,7% пациентов со СПА установлено снижение СКФ менее 89 мл/мин/1,73 м². При этом СКФ была ниже у пациентов с длительностью СПА более 15 лет.

У пациентов со СПА выявлено значительное повышение уровней маркеров тубулярной дисфункции и экскреции альбумина с мочой. У всех пациентов имелись признаки тубулярной дисфункции, у 72,2% – в сочетании с альбуминурией. Выявлены взаимосвязи между уровнем α 1-Мг/Кр и активностью системного воспаления.

Выявлены взаимосвязи между СКФ и ИМТ, уровнем общего холестерина, уровнем ДАД, величиной $A_{ix}A_o$, $A_{ix}B$ и величиной сердечно-сосудистого риска по QRISK3.

Таким образом, у 56,7% пациентов со СПА установлено умеренное снижение СКФ менее 89 мл/мин/1,73 м², у всех пациентов имеются признаки

поражения почек в виде канальцевой дисфункции, у большинства – в сочетании с альбуминурией. Установлены взаимосвязи между уровнем $\alpha 1$ -Мг/Кр и выраженностью системного воспаления (СОЭ и ВЧ-СРБ).

Сердечно-сосудистый риск, рассчитанный по QRISK3, оказался высоким у 11,1% пациентов. Это были мужчины, преимущественно с АС, средних лет, большинство из которых курит. Выявлены взаимосвязи между величиной риска по QRISK3 и основными параметрами жесткости сосудистой стенки. У большинства (66,7%) обследованных пациентов риск ССС, рассчитанный по шкале SCORE, составил 1%. Встречаемость курения, высокого ИМТ, гиперхолестеринемии, АГ, как и непосредственно риск ССС, у обследованных пациентов выше, чем у лиц группы контроля.

Выявлены взаимосвязи между уровнем ФНО- α и Т-градиентом, величиной СДЛА и диаметром нижней полой вены и отрицательная взаимосвязь на уровне тенденции между уровнем ФНО- α и фракцией выброса.

Носительство HLA-B27 было ассоциировано с более низкими значениями ИМТ, уровня общего холестерина и NT-proBNP. Повышение уровня NT-proBNP отмечено у 6,9% обследованных пациентов, sST2 – у 28,2%. При этом у пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP и sST2 отсутствовали клинические проявления СН. У пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP больше толщина МЖП. У пациентов с повышенным уровнем sST2 меньше КДРЛЖ, КДОЛЖ, УО и диаметр легочной артерии на уровне клапана.

У курящих пациентов и у мужчин отмечен более высокий уровень анти-CD74. У пациентов с уровнем анти-CD74 выше порогового значения отмечена тенденция к более высоким уровням ДАД и среднего АД ($p=0,071$ и $p=0,076$ соответственно).

У пациентов со Спа чаще, чем у лиц группы контроля, встречались традиционные факторы сердечно-сосудистого риска и поражение органов-мишеней, однако при расчете величины риска различными методами большинство пациентов имели низкий сердечно-сосудистый риск. Только у 31,5% пациентов с бессимптомным атеросклеротическим повреждением сосудов и у

18,8% пациентов с ГЛЖ определен высокий сердечно-сосудистый риск. Таким образом, существует явная недооценка величины сердечно-сосудистого риска при учете только традиционных факторов риска.

Глава 4. ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ РАЗЛИЧНУЮ ТЕРАПИЮ

4.1. Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами, получающих различную базисную терапию

Учитывая неоднозначные данные литературы о влиянии терапии на факторы сердечно-сосудистого риска и органы-мишени, пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от проводимой терапии. При этом необходимо учитывать, что существуют объективные трудности проведения анализа влияния проводимой базисной противовоспалительной терапии у пациентов со СпА на сердечно-сосудистую систему. Это связано с тем, что у пациента для достижения низкой активности заболевания или ремиссии нередко приходится проводить смену препаратов внутри класса, изменять дозировки препаратов, менять класс препаратов, проводить различную комбинированную терапию.

Для проведения анализа особенностей клинической характеристики пациентов со СпА при различной терапии были выделены несколько групп пациентов. В 1-ую группу включены пациенты, принимавшие только НПВП (\pm ГК) (20 пациентов), во 2-ую группу – НПВП и БПВП (\pm ГК) (38 пациентов), в 3-ю группу – НПВП, БПВП и ГИБП (\pm ГК) (13 пациентов), в 4 группу – НПВП и ГИБП (\pm ГК) (12 пациентов). Характеристика пациентов представлена в Таблице 26. Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, активности заболевания и показателям функционального статуса. Выявлено, что у пациентов, получающих в настоящее время только ГИБП и НПВП, дебют заболевания произошел раньше. У этих пациентов установлен более высокий уровень ФНО α в сыворотке.

Таблица 26 – Характеристика пациентов со СпА, получающих различную базисную терапию

Характеристика	Группа 1, n=20	Группа 2, n=38	Группа 3, n=13	Группа 4, n=12	p	p2-4
Возраст, лет	39,5±8,5	40,6±10,0	38,6±9,4	39,3±9,7	0,9	
Пол, абс. (%)						
Мужчины	13 (65,0)	24 (63,2)	7 (53,8)	9 (75,0)		
Женщины	7 (35,0)	14 (36,8)	6 (46,2)	3 (25,0)		
Диагноз, абс. (%)						
АС	11(55,0)	27 (71,1)	10 (76,9)	9 (75,0)		
аксПсА	9 (45,0)	11 (28,9)	3 (23,1)	3 (25,0)		
Носительство HLA-B27, абс. (%)						
Да	6 (30,0)	23 (60,5)	6 (46,1)	3 (25,0)		
Нет	5 (25,0)	6 (15,8)	3 (23,1)	1 (8,3)		
Неизвестно	9 (45,0)	9 (23,7)	4 (30,8)	8 (66,7)		
Возраст дебюта заболевания, лет	24,9±10,1	25,0 [20,0; 31,0]	21,3±8,2	17,0 [13,5;23,5]	0,05	0,01*
BASFI	5,6±2,5	5,3±2,3	4,6±3,3	4,9±2,6	0,7	
BASMI	2,0 [1,0;3,0]	3,0 [1,0;4,5]	3,5±2,6	4,8±2,8	0,1	
BASDAI	6,0±2,0	5,7±2,0	5,2±3,0	5,1±2,6	0,6	

ASDAS	3,6±0,8	3,5±1,0	3,2±2,6	3,4±1,0	0,7	
СОЭ, мм/ч	11,5 [7,0;19,5]	12,0 [8,0;20,0]	13,7±9,4	11,0 [7,0;20,0]	0,99	
ВЧ-СРБ, мг/л	11,5 [3,2;23,5]	13,0 [3,9;23,0]	6,8 [2,6;13,0]	8,6 [5,8;12,4]	0,7	
ФНО α , пг/мл	3,2 [2,8;3,6] n=3	3,5±1,0 n=16	5,1 [3,5;8,2] n=8	19,9 [15,7;90,6] n=3	0,01*	
Анти-CD74, Ед/мл	7,7 [4,6;17,0] n=16	7,2 [3,1;13,4] n=33	5,5 [1,5;23,1] n=12	8,1 [4,4;27,5] n=8	0,8	

Примечание: Достоверность различий: * - $p < 0,05$. При наличии тенденции к различию ($p < 0,1$) проведено попарное сравнение показателей по группам (p2-4).

Большинство пациентов принимали НПВП практически ежедневно - 5-7 дней в неделю (Таблица 27). Такой режим приема НПВП характерен для пациентов всех групп, кроме третьей.

Таблица 27 – Частота приема НПВП в неделю у пациентов со СпА, получающих различную базисную терапию

Дни приема НПВП в неделю	Группа 1, n (%)	Группа 2, n (%)	Группа 3, n (%)	Группа 4, n (%)	Всего, n (%)
0-1 раз в неделю	1 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)
1-3 раза в неделю	2 (10,0)	7 (18,4)	5 (38,5)	0 (0,0)	14 (16,9)
3-5 раз в неделю	3 (15,0)	4 (10,5)	3 (23,0)	4 (33,3)	14 (16,9)
5-7 раз в неделю	14 (70,0)	27 (71,1)	5 (38,5)	8 (66,7)	54 (65,0)
Итого	20 (100,0)	38 (100,0)	13 (100,0)	12 (100,0)	83 (100,0)

Среди пациентов, получающих в качестве базисной терапии только синтетические препараты, 17 (44,8%) больных получали метотрексат (наиболее часто назначаемая доза – 15 мг в неделю), 14 (36,8%) – сульфасалазин (наиболее часто назначаемая доза – 2 г/сутки), 4 (10,5%) – комбинацию метотрексата и сульфасалазина, 2 (5,3%) – циклоспорин, 1 (2,6%) – лефлюнамид. Необходимость в дополнительном пероральном приеме ГК была у 21 (55,3%) пациента.

Среди пациентов, получающих комбинированную терапию биологическими и синтетическими противовоспалительными препаратами, 8 (61,5%) больных получали метотрексат (в средней дозе 15 мг в неделю), 5 (38,5%) – сульфасалазин (наиболее часто назначаемая доза – 3 г/сутки). Дополнительно перорально 9 (69,2%) пациентов принимали ГК. Инфликсимаб получали шесть пациентов, трое – голимумаб, двое – адалимумаб, один пациент – секукинумаб, один - этанерцепт.

Среди пациентов, в качестве базисной терапии получавших только ГИБП, шесть нуждались в дополнительном назначении пероральных ГК. Шесть

пациентов получали инфликсимаб, трое – этанерцепт, двое – голимумаб и один – устекинумаб.

Таким образом, пациенты во всех группах постоянно принимали НПВП, 60% нуждались в дополнительном пероральном приеме и/или пульс-терапии ГК. Несмотря на массивную противовоспалительную терапию, активность заболевания оставалась высокой.

Традиционные факторы риска ССС и величина сердечно-сосудистого риска не зависели от получаемой терапии (Таблица 28). Пациенты, не получающие терапию ГИБП, имели более высокий ИМТ, чем лица группы контроля. Уровень холестерина у пациентов, в схему терапии которых входят базисные противовоспалительные препараты, сопоставим с уровнем холестерина лиц группы контроля. Пациенты, получающие комбинацию БПВП и ГИБП, имели сопоставимый с лицами группы контроля сердечно-сосудистый риск ($p > 0,05$).

На Рисунках 11 и 12 представлено распределение по величине сердечно-сосудистого риска, оцененного по шкале SCORE, и относительного сердечно-сосудистого риска.

Установлено, что у пациентов, получающих ГИБП ($n=27$), заболевание развилось в более молодом возрасте ($p=0,004$), на момент исследования имеются большие ограничения подвижности, определенные по индексу BASMI ($p=0,046$), и выше уровень ФНО α ($p=0,001$), чем у пациентов, не получающих ГИБП ($n=63$). Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов данных групп не отличаются, однако у получающих ГИБП пациентов чаще встречается повышение уровня NT-proBNP ($p=0,028$).

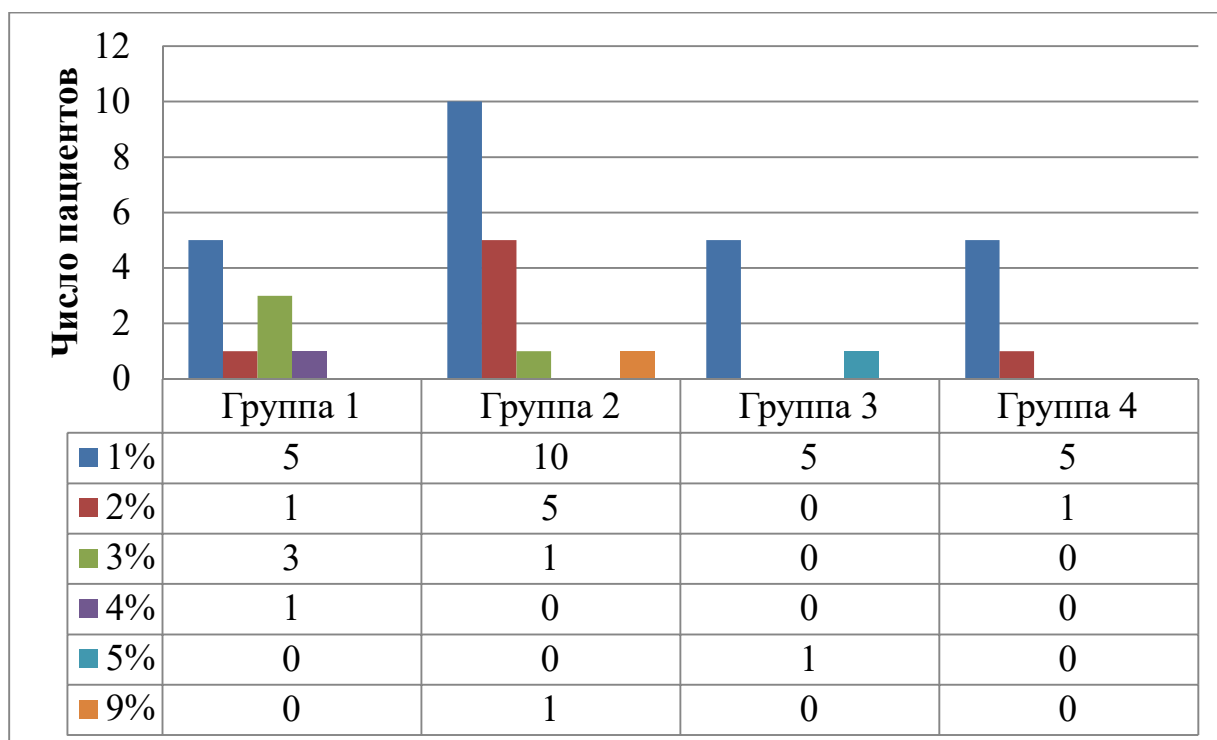


Рисунок 11 – Риск фатальных сердечно-сосудистых событий в группах пациентов, получающих различную терапию.

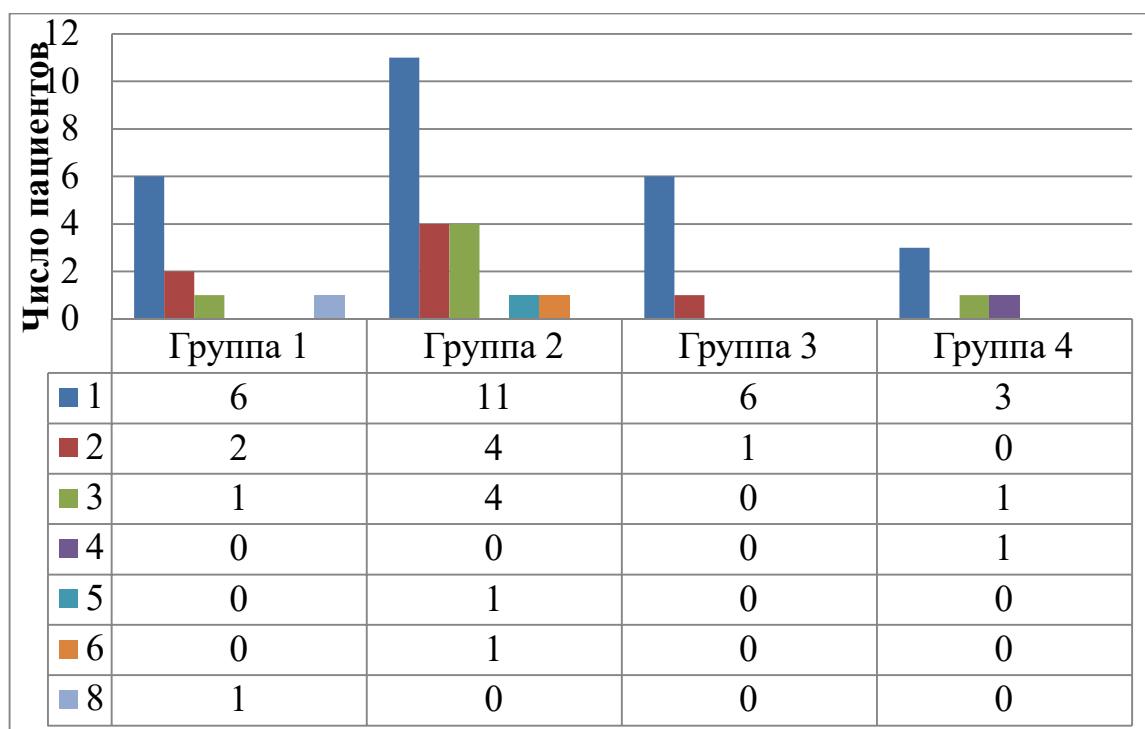


Рисунок 12 – Относительный сердечно-сосудистый риск в группах пациентов, получающих различную терапию.

Таблица 28 – Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов со СпА, получающих различную базисную терапию

Характеристика	Группа 1, n=20	Группа 2, n=38	Группа 3, n=13	Группа 4, n=12	p
ИМТ, кг/м ²	27,0 [23,9; 32,1] #	26,1±4,7 #	24,5±6,1	24,6±5,0	0,3
Курение, абс. (%)					
Да	5 (25,0)	11 (29,0)	2 (15,4)		
Нет	10 (50,0)	23 (60,5)	9 (69,2)		
В анамнезе	5 (25,0)	4 (10,5)	2 (15,4)		
Отягощенная наследственность по ранней ИБС, абс. (%)					
Да	5 (25,0)	7 (18,4)	7 (53,8)	0 (0,0)	
Нет	9 (45,0)	24 (63,2)	4 (30,8)	10 (83,3)	
Неизвестно	6 (30,0)	7 (18,4)	2 (15,4)	2 (16,7)	
Общий холестерин, ммоль/л	5,1±0,9 #	4,9 [4,2;5,2]	4,9±1,0	4,6±0,8	0,4
Артериальная гипертензия, абс. %					
Да	13 (65,0)	14 (36,8)	4 (30,8)	6 (50,0)	
Нет	7 (35,0)	24 (63,2)	9 (69,2)	6 (50,0)	
Уровень NT-proBNP, пг/мл	0,0 [0,0;17,2] n=14	0,0 [0,0;5,7] n=31	0,0 [0,0;37,5] n=13	52,1 [0,0;464,7] n=7	0,2

Продолжение таблицы 28

Уровень sST2, нг/мл	25,0 [21,2;26,9] n=5	27,7 [20,0;36,0] n=21	36,4 [31,0;51,2] n=9	23,5 [17,9;-] n=3	0,1
QRISK3	3,6 [0,8;8,1] #	2,7 [0,9;6,5] #	1,7 [0,9;4,7]	4,2±3,6 #	0,98

Примечание: # - $p < 0,05$ при сравнении данных обследованных пациентов и показателей лиц группы контроля.

Таким образом, пациенты, получающие базисную противовоспалительную терапию различными комбинациями препаратов, имели сопоставимую активность СпА. Большинство пациентов принимали НПВП 5-7 дней в неделю, почти половина – дополнительно получали ГК. У пациентов на фоне терапии ГИБП отмечается повышение уровня NT-proBNP.

4.2. Показатели центральной гемодинамики, жесткости сосудистой стенки и толщины комплекса интима-медиа у пациентов со спондилоартритами, получающих различную терапию

Обследованные пациенты со СпА были сопоставимы по полу, возрасту, уровню общего холестерина и показателю QRISK3. Параметры жесткости сосудистой стенки и толщины комплекса интима-медиа у пациентов, получающих различную терапию, представлены в Таблице 29. У пациентов, получающих только НПВП, отмечено более высокое САД, чем у пациентов, получающих комбинированную терапию НПВП, ГИБП и БПВП ($p=0,01$), и большее значение центрального артериального давления в аорте ($p=0,006$). Следовательно, у пациентов со СпА, получающих только НПВП, выше риск наличия и развития такого фактора сердечно-сосудистого риска как артериальная гипертензия.

При сопоставлении результатов обследования пациентов и лиц группы контроля отмечены более высокие САД, среднее АД, пульсовое АД, центральное артериальное давление в аорте и ТИМ у пациентов, получающих только НПВП ($p=0,002$, $p=0,03$, $p=0,02$, $p=0,007$, $p=0,04$ соответственно). У пациентов, получающих комбинацию НПВП и БПВП, выявлены более высокие значения пульсового АД и центрального артериального давления в аорте, чем у лиц группы контроля ($p=0,03$ и $p=0,02$ соответственно). У пациентов 2 и 3 групп, получающих БПВП, установлено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (индекс окклюзии был ниже, $p=0,03$ и $p=0,03$ соответственно), а ТИМ больше ($p=0,001$ и $p=0,01$ соответственно), чем у лиц группы контроля.

Пациенты, получавшие ГИБП и НПВП, имели сопоставимые с группой контроля показатели центральной гемодинамики и жесткости сосудистой стенки.

У пациентов, получающих только ГИБП либо ГИБП в сочетании с БПВП (n=20), отмечены более низкие показатели САД и центрального артериального давления в аорте ($p=0,033$ и $p=0,029$ соответственно), чем у пациентов, не получающих ГИБП (n=57).

Таким образом, у пациентов со Спа на фоне проводимой комбинированной терапии, включающей ГИБП, не выявлено негативного влияния заболевания на показатели центральной гемодинамики, жесткости сосудистой стенки, ТИМ, что свидетельствует о защитных сердечно-сосудистых эффектах такой терапии.

Таблица 29 – Показатели жесткости сосудистой стенки и средняя толщина комплекса интима-медиа у пациентов со спондилоартритами, получающих различную базисную терапию

Артериография	Группа 1, n=19	Группа 2, n=34	Группа 3, n=13	Группа 4, n=8	p	p1-3
САД, мм рт. ст.	136,7±16,5 #	128,0 [122,0;137,0]	121,5±13,2	129,5±18,0	0,06	0,01*
ДАД, мм рт. ст.	74,0 [69,0;87,0]	74,0±12,6	70,4±8,7	74,1±13,2	0,3	
ЧСС, уд/мин.	69,5±12,0 #	72,3±12,2	79,0±11,2	76,0±9,6	0,2	
Среднее АД, мм рт. ст.	97,9±12,4 #	92,0 [84,0;100,0]	87,6±10,0	92,5±14,8	0,1	
Пульсовое АД, мм рт. ст.	58,0±10,0 #	56,4±8,8 #	51,1±6,9	55,4±6,4	0,2	
AixAo, %	19,3±9,4	14,8 [9,8;23,6]	15,7 [10,3;19,1]	14,8±9,3	0,8	
AixB, %	-36,2±18,6	-45,0 [-55,0;-27,8]	-43,4 [-53,9;-6,7]	-45,1±18,3	0,8	
СПВА, м/с	7,5 [6,8;8,5]	7,7 [6,8;8,6]	7,8 [6,9;8,3]	7,3±1,1	0,6	
SBPaо, мм рт.ст.	127,5±15,7 #	117,0 [112,0;131,0] #	111,1±12,2	118,1±19,5	0,06	0,006*
Фотоплетизмография						
RI, %	62,1±12,7	56,2±17,5	60,1±16,2	55,5±17,3	0,6	
SI, м/с	8,5±2,0	8,5±1,8	8,9±1,1	8,7±2,5	0,9	
Индекс окклюзии	1,7±0,7	1,4 [1,2;1,7] #	1,3±0,6 #	1,5 [1,2;1,9]	0,7	
Дуплексное исследование сонных артерий	n =19	n =31	n =10	n =8		
Средняя ТИМ, мм	0,7±0,2 #	0,8 [0,7;0,8] #	0,7 [0,65;0,9] #	0,8±0,3	0,9	

Продолжение таблицы 29

Атеросклеротические бляшки, абс. (%)						
Есть	3 (15,8)	8 (25,8)	2 (20,0)	3 (37,5)		
Нет	16 (84,2)	23 (74,2)	8 (80,0)	5 (62,5)		

Примечание: # - $p < 0,05$ при сравнении данных обследованных пациентов и показателей лиц группы контроля. * - $p < 0,05$. При наличии тенденции к различию ($p < 0,1$) проведено попарное сравнение показателей по группам (p1-3).

4.3. Показатели трансторакальной эхокардиографии у пациентов со спондилоартритами, получающих различную терапию

Параметры трансторакальной эхокардиографии у пациентов, получающих различную терапию, представлены в Таблице 30. ГЛЖ выявлена у двух пациентов из 1-ой группы, семи пациентов из 2-ой группы, трех пациентов из 3-ей группы и трех пациентов из 4-ой группы. Нарушение диастолической функции по релаксационному типу выявлено у семи пациентов из 1-ой группы, восьми пациентов из 2-ой группы, четырех пациентов из 3-ей группы и одного пациента из 4-ой группы. Створки митрального клапана уплотнены у 12 пациентов из 1-ой группы, 22 пациентов из 2-ой группы, 9 пациентов из 3-ей группы и 6 пациентов из 4-ой группы. Створки трикуспидального клапана уплотнены у 5 пациентов из 1-ой группы, 8 пациентов из 2-ой группы, 6 пациентов из 3-ей группы и 3 пациентов из 4-ой группы. Стенки аорты уплотнены у 12 пациентов из 1-ой группы, 19 пациентов из 2-ой группы, 9 пациентов из 3-ей группы и 6 пациентов из 4-ой группы. Створки аортального клапана уплотнены у 9 пациентов из 1-ой группы, 18 пациентов из 2-ой группы, 9 пациентов из 3-ей группы и 6 пациентов из 4-ой группы. Створки клапана легочной артерии уплотнены у 1 пациента из 2-ой группы, 2 пациентов из 3-ей группы и 1 пациента из 4-ой группы. В 1 группе пациентов состояние створок клапана легочной артерии в норме у всех пациентов.

У пациентов, получающих ГИБП ($n=27$), меньше раскрытие аортального клапана в систолу ($p=0,047$) и диаметр нижней полой вены ($p=0,001$). У пациентов, не получающих БПВП, чаще аортальная регургитация ($p=0,032$). Наиболее высокие значения ИММЛЖ и СДЛА отмечены в группе пациентов, получающих ГИБП в сочетании с НПВП (Таблица 30).

Таблица 30 – Показатели трансторакальной эхокардиографии у пациентов со спондилоартритами, получающих различную базисную терапию

Параметры эхокардиографии	Группа 1, n=13	Группа 2, n=24	Группа 3, n=11 (10)	Группа 4, n=7	p	p1-4	p2-4	p3-4
ММЛЖ, г	180,5±40,2	196,6±43,3	176,0±61,3	199,1±38,0	0,532			
ИММЛЖ, г / м ²	94,0±17,1	102,4±16,7	97,7±17,7	115,4±25,1	0,093**	0,035*		
КДРЛЖ, см	5,1±0,4	5,1±0,4	4,9±0,6	5,0±0,4	0,393			
КСРЛЖ, см	3,3±0,2	3,3±0,3	3,0 [2,9;3,4]	3,3±0,4	0,250			
КДОЛЖ, мл	126,0±21,3	126,6±21,3	113,5±33,3	121,4±22,1	0,511			
КСОЛЖ, мл	44,5±7,6	44,0 [41,0;50,0]	34,5 [31,5;47,3]	50,2±15,4	0,238			
УО, мм ³	81,5±15,6	82,6±14,4	73,2±21,5	75,5±13,1	0,390			
Фракция выброса, %	64,2±3,4	65,1±2,5	64,6±3,2	62,1±5,8	0,244			
ТЗСЛЖ, см	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	0,498			
МЖП, см	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	0,456			
ПП, см	3,9±0,3	3,8±0,2	3,7±0,2	3,9±0,3	0,383			
ЛП, см	3,9±0,3	3,9±0,2	3,7±0,2	4,0±0,4	0,236			
ПСПЖ, см	0,5±0,1	0,46 [0,41;0,49]	0,5±0,1	0,5±0,1	0,220			
ДРПЖ, см	2,8±0,3	2,8 [2,5;2,9]	2,6±0,3	2,7±0,2	0,439			

Митральная регургитация:								
0- нет.	1	0	0	1				
1- I ст.	4	10	6	2				
2- II ст.	7	12	5	3				
3- III ст.	1	2	0	1				
Трикуспидальная регургитация:								
0- нет.	1	0	0	0				
1- I ст.	6	10	6	2				
2- II ст.	6	13	5	5				
3- III ст.	0	0	0	0				
Т градиент, mm Hg	25,3±5,2	24,7±4,5	23,4±2,9	27,9±5,3	0,262			
Диаметр аорты на уровне клапана, см	3,5±0,5	3,3±0,3	3,3±0,5	3,4±0,2	0,617			
Диаметр аорты на уровне восходящего отдела, см	3,2±0,3	3,2±0,4	3,0±0,4	3,1±0,2	0,643			

Раскрытие аортального клапана в систолу, см	1,8±0,2	1,8±0,2	1,7±0,1	1,7±0,2	0,183			
Аортальная регургитация:								
0- нет.	9	21	10	4				
1- I ст.	4	2	0	3				
Диаметр легочной артерии на уровне клапана, см	1,98 [1,9;2,0]	2,0±0,2	1,9±0,3	1,9±0,3	0,715			
Регургитация клапана легочной артерии:								
0- нет.	8	12	2	4				
1- I ст.	3	11	6	2				
2- II ст.	2	0	1	1				
3- III ст.	0	0	0	0				
СДЛА, мм рт. ст.	29,7±5,1	29,7±4,4	28,4±2,9	34,3±4,0	0,065**	0,075*	0,029*	0,004*
Диаметр нижней полой вены, см	2,0±0,2	1,9±0,2	1,6±0,3	1,8±0,2	0,002*			

Примечание: Достоверность различий: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,1$.

4.4. Скорость клубочковой фильтрации и тубулярная дисфункция у пациентов со спондилоартритами, получающих различную базисную терапию

У всех пациентов, независимо от получаемых препаратов, имеется тубулярная дисфункция (Таблица 31). СКФ у пациентов, получающих ГИБП из групп 3 и 4, оставалась сопоставимой со СКФ у лиц группы контроля (Таблица 31).

У пациентов первой группы, получавших только НПВП, выявлены взаимосвязи между СКФ и уровнем ДАД ($R=-0,552$, $p=0,01$), уровнем ГГТП в моче ($R=0,517$, $p=0,028$); уровнем ГГТП в моче и ЧСС ($R=0,500$, $p=0,04$), средней ТИМ и уровнем ЩФ и ЛДГ в моче ($R=0,829$, $p=0,04$ и $R=0,536$, $p=0,03$ соответственно).

У пациентов второй группы, получавших НПВП и БПВП, выявлены взаимосвязи между уровнем ГГТП в моче и ASDAS ($R=0,393$, $p=0,024$); содержанием ЩФ в моче и уровнем ВЧ-СРБ ($R=0,480$, $p=0,04$), ЧСС ($R=0,538$, $p=0,02$); уровнем $\alpha 1$ -Мг/Кр и СОЭ ($R=0,397$, $p=0,02$), ВЧ-СРБ ($R=0,508$, $p=0,003$), САД ($R=0,518$, $p=0,003$) и пульсовым АД ($r=0,456$, $p=0,011$). Установлены взаимосвязи между уровнем Ал/Кр мочи и значением BASDAI, СОЭ, ВЧ-СРБ и пульсовым АД ($R=-0,359$, $p=0,04$, $R=0,442$, $p=0,01$, $R=0,412$, $p=0,02$ и $R=0,364$, $p=0,048$ соответственно). Установлены взаимосвязи между СКФ и возрастом пациента как на момент исследования ($r=-0,562$, $p<0,0001$), так и в дебюте заболевания ($R=-0,383$, $p=0,02$), ИМТ ($r=-0,357$, $p=0,038$), ВЧ-СРБ ($R=0,326$, $p=0,049$), уровнем общего холестерина ($R=-0,321$, $p=0,0495$), ЧСС ($r=0,384$, $p=0,025$), пульсовым АД ($r=0,417$, $p=0,014$), $AixA_0$ и $AixB$ ($R=-0,529$, $p=0,001$) и QRISK3 ($R=-0,381$, $p=0,02$).

У пациентов третьей группы, получавших НПВП, БПВП и ГИБП, выявлены взаимосвязи между СКФ и индексом ригидности ($r=0,813$, $p=0,008$), уровнями ГГТП и ЛДГ мочи ($r=-0,732$, $p=0,016$, $r=-0,874$, $p=0,001$ соответственно); между уровнем ЛДГ мочи и индексом ригидности ($r=-0,935$, $p=0,002$).

Таблица 31 – Концентрация маркеров тубулярной дисфункции и альбуминурия у пациентов со СпА и у лиц группы контроля

Характеристика	Группа 1, n=20	Группа 2, n=38	Группа 3, n=12	Группа 4, n=10	p
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	84,6±15,8 #	88,0±17,4 #	88,1±21,5	93,2±21,6	0,7
	n=18	n=33	n=10	n=6	
ГГТП/Кр, Ед/ммоль	5,1 [4,1;10,2] #	5,7 [4,0;8,1] #	5,3±1,7 #	5,5 [4,9;5,7] #	0,7
ЛДГ/Кр, Ед/ммоль	3,2 [2,5;7,6] #	4,2 [2,4;9,1] #	4,6±3,1 #	4,0±2,5 #	0,8
ЩФ/Кр, Ед/ммоль	5,3 [2,5;13,6]	6,7 [2,2;10,2]	5,5 [4,6;15,4] #	10,4±5,7	0,4
α1-Мг/Кр, мг/г	186,7 [143,1; 238,4] #	175,2±81,7 #	163,6±50,7 #	213,7±128,5 #	0,5
Ал/Кр, мг/г	689,3±403,3#	412,0 [205,0; 562,0] #	627,6±413,7 #	959,9±888,9 #	0,2

Примечание: # - p<0,05 при сравнении данных обследованных пациентов и показателей лиц группы контроля.

У пациентов четвертой группы, получавших НПВП и ГИБП, выявлены взаимосвязи между СКФ и возрастом ($r=-0,802$, $p=0,005$), уровнями общего холестерина сыворотки крови и ЛДГ мочи ($r=0,835$, $p=0,038$).

4.5. Факторы сердечно-сосудистого риска и поражение органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами, получающих терапию глюкокортикоидами

Для оценки влияния терапии ГК были выделены несколько групп пациентов в зависимости от режима проводимой терапии. Пероральное назначение ГК и/или пульс-терапию получали 54 (60,0%) пациента. У пациентов, получающих ГК, были ниже показатели центральной гемодинамики: диастолическое, среднее АД, центральное давление в аорте ($p=0,022$, $p=0,043$, $p=0,044$ соответственно). Однако у пациентов данной группы выявлен низкий индекс окклюзии, что свидетельствует о нарушении вазодилатирующей функции эндотелия ($p=0,024$).

Пероральные ГК изолированно либо в сочетании с пульс-терапией чаще назначались женщинам ($p=0,018$), пациентам с дактилитами в анамнезе ($p=0,024$). У таких пациентов были ниже диастолическое АД, центральное АД в аорте, индекс окклюзии ($p=0,037$, $p=0,042$ и $p=0,038$ соответственно). У пациентов этой группы более высокие значения QRISK3 ($p=0,039$), так как постоянный прием ГК учитывается при расчете данного параметра.

У пациентов, получающих пульс-терапию ГК ($n=25$), выявлен более низкий уровень sST2 и индекс окклюзии ($p=0,011$ и $p=0,038$ соответственно).

У пациентов, получающих ГК и перорально, и в виде пульс-терапии ($n=15$), отмечена тенденция к более низкому индексу BASMI ($p=0,061$), что говорит о лучшей подвижности пациентов. У пациентов, получающих ГК только в виде пульс-терапии уровень общего холестерина ниже, чем у пациентов, получающих ГК перорально либо в сочетании с пульс-терапией, и у пациентов, не получающих ГК ($p=0,013$ и $p=0,038$ соответственно). У пациентов, получающих ГК перорально и в виде пульс-терапии, выявлен более низкий индекс окклюзии, чем у пациентов,

не получающих ГК ($p=0,01$). У пациентов, получающих ГК только перорально ($n=29$), был выше уровень sST2 ($p=0,012$).

У пациентов, получающих ГК перорально и/или в виде пульс-терапии, выше ИММЛЖ ($p=0,039$), тенденция к увеличению ТЗСЛЖ ($p=0,072$), МЖП ($p=0,066$), чаще уплотнены створки митрального клапана ($p=0,049$).

У пациентов, получающих пульс-терапию ГК, больше УО ($p=0,062$), диаметр нижней полой вены ($p=0,041$) и фракция выброса ($p=0,037$). При этом лучшие показатели фракции выброса продемонстрированы при сочетании пульс-терапии и постоянного перорального приема ГК, чем только при пульс-терапии или только пероральном приеме ГК ($p=0,004$).

Показатели канальцевой дисфункции, уровень альбуминурии и СКФ у пациентов, получающих различные режимы ГК, не отличались.

4.6. Заключение

Необходимость назначения нескольких групп препаратов для контроля активности СПА затрудняет объективную оценку взаимосвязи между проводимой терапией и формированием факторов сердечно-сосудистого риска, поражением органов-мишеней. Большинство пациентов принимали НПВП практически ежедневно, за исключением пациентов, получающих базисную терапию и синтетическими, и биологическими препаратами. Несмотря на противовоспалительную терапию, активность СПА сохранялась высокой, что обуславливало необходимость в дополнительном назначении ГК у 60% пациентов.

У пациентов, получающих ГК, были ниже показатели центральной гемодинамики, однако выявлены признаки нарушения вазодилатирующей функции эндотелия. У пациентов, получающих ГК только перорально, был выше уровень sST2.

У пациентов, получающих ГК перорально и/или в виде пульс-терапии, больше ИММЛЖ и толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой

перегородки, что может свидетельствовать о влиянии терапии ГК на развитие гипертрофии левого желудочка. При этом лучшие показатели фракции выброса продемонстрированы при сочетании пульс-терапии и постоянного перорального приема ГК, чем только пульс-терапия и только пероральный прием ГК.

У пациентов, получающих ГИБП, более высокий уровень NT-proBNP, меньше раскрытие аортального клапана в систолу и диаметр нижней полой вены. У пациентов, получающих на момент исследования только ГИБП и НПВП, отмечен более высокий уровень ФНО α в сыворотке, дебют заболевания был в более молодом возрасте, а по данным ЭХОКГ отмечены более высокие значения ИММЛЖ и СДЛА.

Не выявлено различий отдельных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов, получающих различную терапию, однако пациенты, не получающие терапию ГИБП, имели более высокий ИМТ. Пациенты, получающие комбинацию БПВП и ГИБП, имели сопоставимый с лицами группы контроля сердечно-сосудистый риск.

У пациентов, получающих только НПВП, отмечены более высокое САД, центральное артериальное давление в аорте, большая ТИМ, чем у лиц группы контроля, и более высокие САД и центральное артериальное давление в аорте, чем у пациентов, получающих терапию НПВП, ГИБП и БПВП.

У пациентов, получающих НПВП и БПВП, выявлены более высокое пульсовое АД и центральное артериальное давление в аорте, чем у лиц группы контроля. У пациентов второй и третьей групп, получающих БПВП, индекс окклюзии был ниже, а ТИМ – больше, чем у лиц группы контроля. У пациентов со СпА на фоне терапии ГИБП без синтетических БПВП не выявлено повышения жесткости сосудистой стенки и уровня АД.

У пациентов, получающих ГИБП (группы 3 и 4), СКФ не отличалась от лиц группы контроля. У пациентов, получавших только НПВП, выявлены взаимосвязи между СКФ и уровнем ДАД, уровнем ГТТП мочи. У пациентов, получающих НПВП и БПВП, выявлены прямые взаимосвязи между СКФ и

уровнем ВЧ-СРБ, ЧСС, пульсовым АД и обратные взаимосвязи между СКФ и возрастом пациента на момент исследования, возрастом на момент дебюта заболевания, уровнем общего холестерина, аортальным и брахиальным индексами аугментации и величиной QRISK3. У пациентов, получающих НПВП, БПВП и ГИБП, выявлена прямая взаимосвязь между СКФ и индексом ригидности, обратная взаимосвязь между СКФ и уровнем ЛДГ и ГГТП мочи. У пациентов, получавших НПВП и ГИБП, выявлены взаимосвязи между СКФ и возрастом, уровнями общего холестерина сыворотки крови и ЛДГ мочи.

У пациентов, получающих только НПВП, выявлены взаимосвязи между уровнем ГГТП в моче и ЧСС; средней ТИМ и уровнями ЩФ и ЛДГ в моче. У пациентов, получающих НПВП и БПВП, выявлены взаимосвязи между показателями канальцевой дисфункции, альбуминурии и некоторыми параметрами активности СпА, ЧСС, АД. У пациентов, получающих НПВП, БПВП и ГИБП, выявлена взаимосвязь между уровнем ЛДГ мочи и индексом ригидности.

Глава 5. ИЗМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ

5.1. Характеристика пациентов со спондилоартритами через 12 месяцев

Повторное обследование через 12 месяцев выполнено 54 пациентам: 43 (79,6%) пациентам с АС и 11 (20,4%) пациентам с аксПсА. Средний возраст пациентов составил $39,7 \pm 9,1$ лет, мужчин – 37 (68,5%). Характеристика пациентов представлена в Таблице 32.

Таблица 32 – Характеристика пациентов со СпА через 12 месяцев

Характеристика	1 Визит	2 Визит через 12 месяцев	p
BASFI	$5,4 \pm 2,5$	$5,6 \pm 2,2$	0,111
BASMI	3,0 [1,0;6,0]	$4,3 \pm 2,3$	0,002*
BASDAI	$5,5 \pm 2,3$	$5,7 \pm 2,2$	0,755
ASDAS	$3,6 \pm 0,9$	$3,4 \pm 1,0$	0,270
СОЭ, мм/ч	12,0 [7,8;20,0]	12,0 [6,0;24,0]	0,786
ВЧ-СРБ, мг/л	12,3 [5,4;28,3]	12,2 [4,5;19,6]	0,390
ФНО α , пг/мл, n=10	4,4 [3,0;11,1]	3,0 [1,7;5,3]	0,005*
Анти-CD74, Ед/мл, n=30	7,0 [3,2;12,3]	8,5 [2,3;13,9]	0,719

Примечание: Достоверность различий: * - $p < 0,05$.

Активность заболевания у пациентов сохранялась высокой (Таблица 33), однако через год отмечено снижение уровня ФНО α ($p=0,005$). Через 12 месяцев зафиксировано нарастание ограничения подвижности пациентов по индексу BASMI ($p=0,002$), что свидетельствует о прогрессировании заболевания.

Из 25 пациентов с повышенным уровнем анти-CD74 динамика данного показателя отслежена у 7. Отмечено сохранение исходно повышенного уровня анти-CD74 у всех пациентов. Повышение порогового значения через год отмечено у 3 пациентов. Через 12 месяцев у пациентов с исходно очень высокой

степенью активности по ASDAS уровень анти-CD74 выше, чем у пациентов с высокой степенью активности ($p=0,001$). Выявлена взаимосвязь между уровнем анти-CD74 и индексом BASMI ($R=0,382$, $p=0,02$).

Таблица 33 – Степень активности СпА у пациентов через 12 месяцев

Степень активности	ASDAS		BASDAI	
	1 Визит	2 Визит через 12 месяцев	1 Визит	2 Визит через 12 месяцев
Низкая	0 (0,0%)	1 (1,9%)	5 (9,3%)	3 (5,7%)
Умеренная	5 (9,3%)	5 (9,4%)	8 (14,8%)	9 (17,0%)
Высокая	21 (38,9%)	20 (37,7%)	29 (53,7%)	24 (45,3%)
Очень высокая	28 (51,8%)	27 (50,9%)	12 (22,2%)	17 (32,1%)

У пациентов с уровнем анти-CD74 исходно выше порогового значения через 12 месяцев отмечены более высокие СОЭ и ВЧ-СРБ ($p=0,009$ и $p=0,016$ соответственно). При этом выявлена тенденция к более высоким значениям ВЧ-СРБ у пациентов с уровнем анти-CD74 выше порогового на момент исследования ($p=0,055$). У пациентов с исходно более высокими значениями ASDAS и ВЧ-СРБ в динамике уровень анти-CD74 выше порогового значения ($p=0,039$ и $p=0,0001$ соответственно).

Отмечена отрицательная рентгенологическая динамика в виде прогрессирования сакроилиита у 4 (7,4%) пациентов, положительная – у 1 пациента. У двух пациентов развился дактилит *de novo*, у двух пациентов – энтезит *de novo*.

5.2. Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами через 12 месяцев

Медиана ИМТ у пациентов через 12 месяцев значимо не изменилась и составила 25,4 [21,2;29,6] кг/м². За время наблюдения прекратил курить 1 пациент, новых случаев АГ и сердечно-сосудистых событий не зафиксировано.

Через 12 месяцев уровень общего холестерина значимо не изменился, медиана составила 4,7 [4,0;5,4] ммоль/л. Выявлена взаимосвязь между уровнем общего холестерина и ИМТ ($R=0,688$, $p<0,001$), QRISK3 ($R=0,374$, $p=0,006$), тенденция к взаимосвязи с ВЧ-СРБ ($R= -0,267$, $p=0,061$).

Медиана уровня NT-proBNP составила 1,8 [0,0;48,6] пг/мл. Через 12 месяцев наблюдения отмечено, что у пациентов с исходно очень высокой активностью по BASDAI был более высокий уровень NT-proBNP, чем у пациентов с высокой активностью ($p=0,028$). Выявлена взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и индексом ASDAS ($R=0,508$, $p=0,001$), уровнем ФНО α ($R=0,382$, $p=0,02$).

Через 12 месяцев наблюдения величина риска QRISK3 значимо не изменилась ($p=0,566$), его медиана составила 2,8 [0,9;6,1]. Выявлена взаимосвязь между уровнем анти-CD74 и QRISK3 ($R=0,358$, $p=0,048$).

Дополнительно рассчитан сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE через 12 месяцев. У большинства обследованных пациентов риск составил 1% (Рисунок 13). Среди пациентов младше 40 лет относительный сердечно-сосудистый риск равен 1% у 18 пациентов (64,3%) (Рисунок 14).

Через 12 месяцев у пациентов с повышенным уровнем sST2 отмечена тенденция к более низкому уровню холестерина ($p=0,056$). У 9 пациентов с повышенным уровнем sST2 отмечен более низкий ИМТ ($p=0,009$), более высокий уровень NT-proBNP ($p=0,047$) в динамике, более высокий уровень ВЧ-СРБ ($p=0,024$).

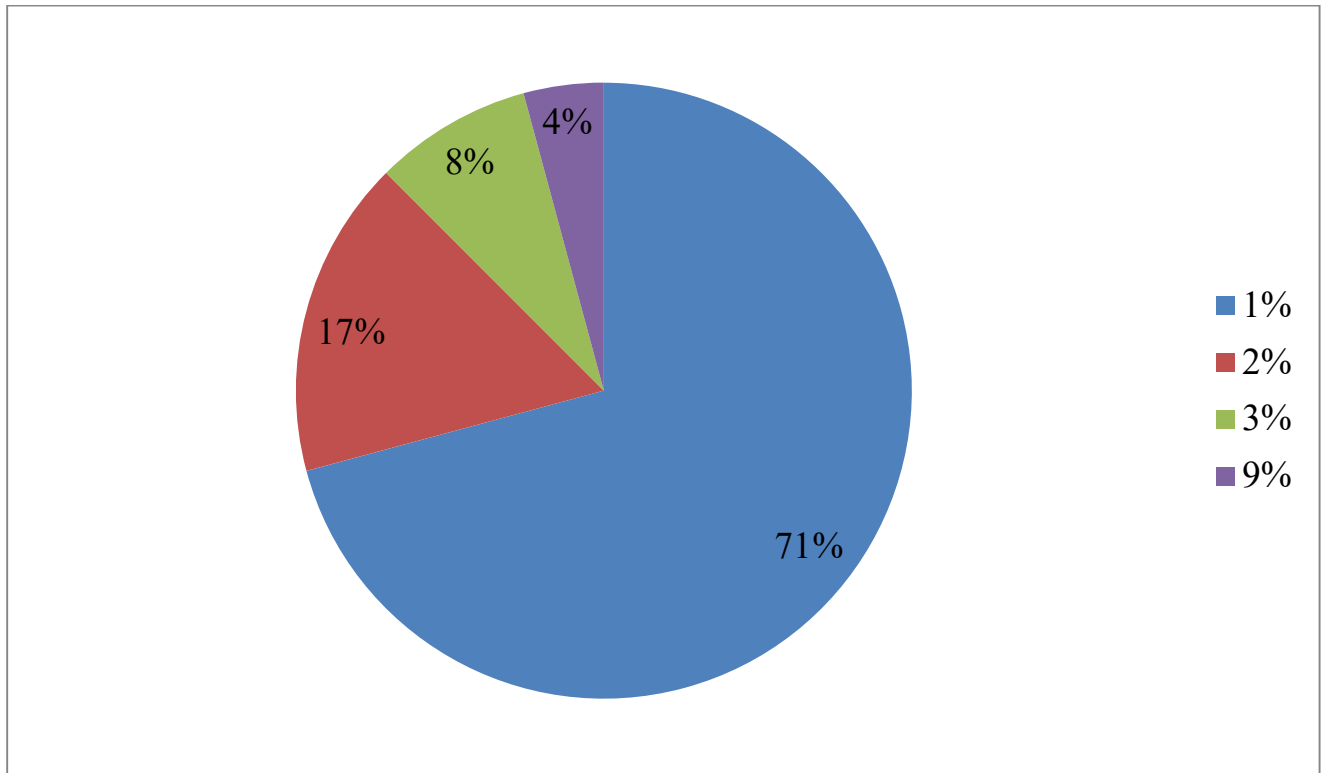


Рисунок 13 – Сердечно-сосудистый риск у пациентов со СПА старше 40 лет по шкале SCORE через 12 месяцев.

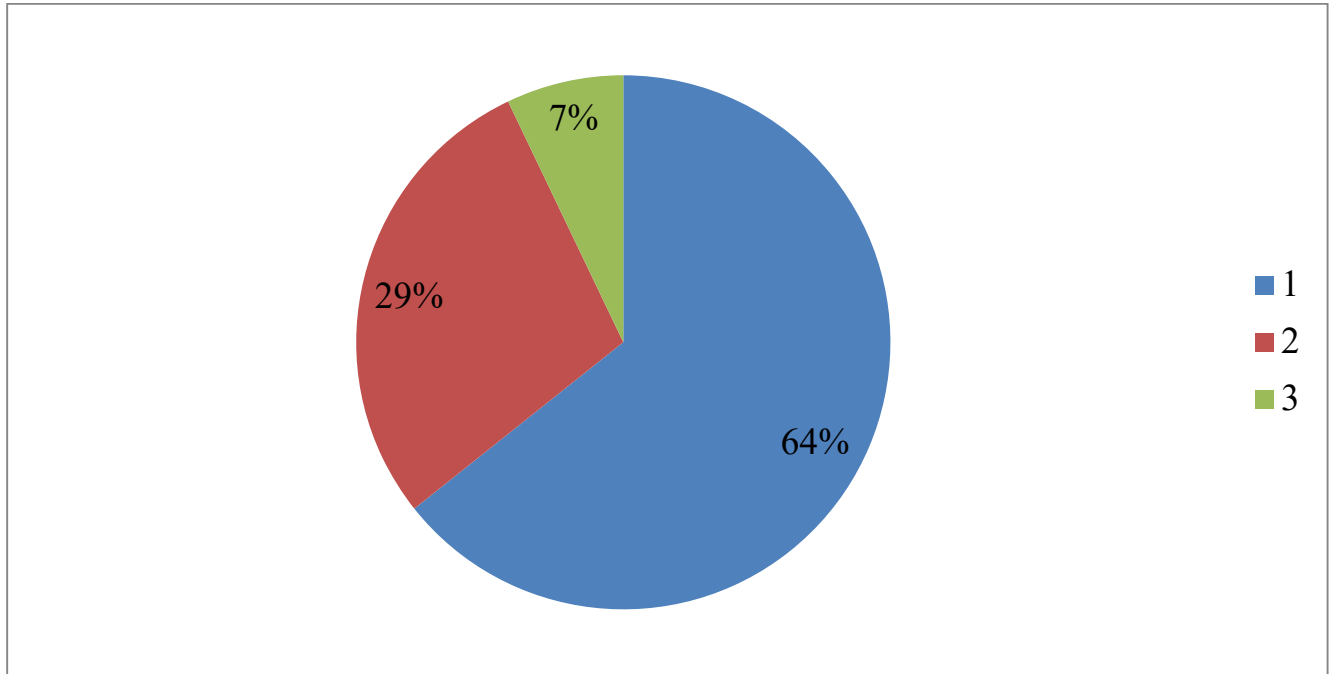


Рисунок 14 – Относительный сердечно-сосудистый риск у пациентов со СПА младше 40 лет через 12 месяцев.

5.3. Поражение органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами через 12 месяцев

Через 12 месяцев пациентам повторно определены параметры жесткости сосудистой стенки и проведено исследование бессимптомного атеросклеротического повреждения сосудов (Таблица 34).

Таблица 34 – Результаты артериографии, фотоплетизмографии и дуплексного исследования сонных артерий у пациентов со Спа через 12 месяцев

	1 Визит	2 Визит через 12 месяцев	p
Артериография	n=29		
САД, мм рт. ст.	129,0 [124,0;141,0]	129,3±13,3	0,186
ДАД, мм рт. ст.	72,0 [63,0;85,5]	74,0 [70,5;78,5]	0,632
ЧСС, уд/мин.	74,8±12,9	71,5±10,0	0,108
Среднее АД, мм рт. ст.	91,0 [84,0;104,5]	91,5 [88,0;96,3]	0,990
Пульсовое АД, мм рт. ст.	58,3±8,6	54,0 [46,5;58,5]	0,007*
AixAo, %	14,5±10,0	18,8±13,0	0,092
AixB, %	-45,6±19,7	-37,3±25,8	0,094
СПВА, м/с	7,7 [6,6;8,6]	7,5 [7,0;8,6]	0,406
SBPaо, мм рт.ст.	116,0 [109,5;137,5]	114,0 [110,0;133,5]	0,580
Фотоплетизмография	n=25		
RI, %	56,9±15,1	49,0±16,4	0,043*
SI, м/с	8,4±2,1	8,6±2,5	0,695
Индекс окклюзии	1,4 [1,1;2,0]	1,3 [1,2;2,1]	0,648
Дуплексное исследование сонных артерий	n=27		
Средняя ТИМ, мм	0,717 [0,633;0,783]	0,767 [0,617;0,867]	0,782

Примечание: Достоверность различий: * - p<0,05.

Через год при повторном обследовании выявлено, что у пациентов уменьшились индекс отражения ($p=0,043$), пульсовое давление ($p=0,007$). У пациентов сохранялась эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствует нарушение эндотелийзависимой вазодилатации. Выявлена взаимосвязь между уровнем ВЧ-СРБ и индексом окклюзии ($R= -0,560$, $p=0,004$), уровня общего холестерина и СРВА ($R=0,435$, $p=0,016$) и тенденция к взаимосвязи между уровнем общего холестерина и центрального артериального давления в аорте ($R=0,353$, $p=0,056$). У пациентов с уровнем анти-CD74 выше порогового значения исходно отмечались более высокое значение индекса ригидности ($p=0,049$) и тенденция к более высокому центральному артериальному давлению в аорте ($p=0,069$).

Выявлена взаимосвязь между ИМТ и величиной центрального артериального давления в аорте ($R=0,461$, $p=0,01$).

У 7 (21,2%) пациентов выявлено утолщение средней ТИМ до 0,9 мм и более. Среднее значение ТИМ было взаимосвязано с ИМТ ($R=0,545$, $p=0,001$), уровнем общего холестерина ($R=0,456$, $p=0,009$) и величиной риска по QRISK3 ($R=0,602$, $p<0,001$).

Трансторакальная ЭХОКГ повторно выполнена 23 пациентам. Средний возраст данной группы пациентов – $37,1\pm 6,9$ лет, длительность заболевания – $15,6\pm 7,3$ лет. Большинство пациентов с АС ($n=21$), 17 мужчин. HLA-B27 выявлен у 12 пациентов. Основные характеристики заболевания и параметры ЭХОКГ представлены в Таблицах 35 и 36.

Таблица 35 – Характеристика пациентов со СпА через 12 месяцев наблюдения

Характеристика	1 Визит	2 Визит через 12 месяцев	p
BASFI	5,5±2,3	6,2±1,5	0,437
BASMI	3,7±2,8	4,3±2,2	0,048*
BASDAI	5,8±2,0	6,0±2,1	0,599
ASDAS	3,7±0,9	3,7±0,7	0,957
СОЭ, мм/ч	12,0 [8,0;16,0]	10,0 [6,0;26,0]	0,974
ВЧ-СРБ, мг/л	15,8 [6,2;29,0]	15,2 [5,2;27,1]	0,627
ФНО α , пг/мл, n=5, 18	7,2±5,5	2,8 [2,3;5,1]	0,043*
Анти-CD74, Ед/мл, n=22, 15	6,1 [3,0;12,3]	8,8±6,6	0,173

Примечание: Достоверность различий: * - p<0,05.

Таблица 36 – Параметры эхокардиографии у пациентов со спондилоартритами через 12 месяцев

Параметры эхокардиографии	1 Визит, n=23	2 Визит, n=23	P
ММЛЖ, г	189,8±32,0	184,8±30,5	0,640
ИММЛЖ, г / м ²	100,4±18,0	99,0 [88,5;104,3]	0,444
КДРЛЖ, см	5,1±0,3	5,0±0,3	0,248
КСРЛЖ, см	3,3±0,2	3,3±0,3	0,411
КДОЛЖ, мл	126,5±19,5	119,6±18,9	0,200
КСОЛЖ, мл	46,0±10,1	43,5±9,9	0,328
УО, мм ³	81,9±14,3	76,0±11,0	0,102
Фракция выброса, %	64,7 [63,0;67,0]	64,0 [61,8;66,0]	0,217
ТЗСЛЖ, см	1,0±0,1	1,0±0,1	0,830
МЖП, см	1,0±0,1	1,0±0,1	0,917
ПП, см	3,8±0,2	3,8±0,3	0,072

ЛП, см	3,9±0,2	3,8±0,2	0,201
ПСПЖ, см	0,5±0,1	0,5±0,04	0,839
ДРПЖ, см	2,7±0,2	2,7±0,2	0,135
Митральная регургитация:			
0- нет.	0	0	
1- I ст.	9	10	
2- II ст.	14	12	
0- III ст.	0	1	
Трикуспидальная регургитация:			
0- нет.	0	0	
1- I ст.	10	9	
2- II ст.	13	13	
0- III ст.	0	1	
Т градиент, mm Hg	25,3±5,0	24,6±4,0	0,261
Диаметр аорты на уровне клапана, см	3,3±0,3	3,3±0,3	0,945
Диаметр аорты на уровне восходящего отдела, см	3,2±0,3	3,3±0,4	0,069
Раскрытие аортального клапана в систолу, см	1,9±0,2	1,8±0,2	0,234
Аортальная регургитация:			
0- нет.	19	21	
1- I ст.	3	2	
Диаметр легочной артерии на уровне клапана, см	2,0±0,2	2,0 [1,9;2,1]	0,378
Регургитация клапана легочной артерии:			
0- нет.	11	16	
1- I ст.	8	7	
2- II ст.	2	0	
0- III ст.	0	0	
СДЛА, мм рт. ст.	30,7±5,0	29,5±4,0	0,372
Диаметр нижней полой вены, см	1,8 [1,77;1,9]	1,8±0,2	0,744

У пациентов с повышенным уровнем анти-CD74 через 12 месяцев больше ИММЛЖ ($p=0,032$).

На момент включения в исследование ГЛЖ выявлена у 5 пациентов, через 12 месяцев – сохранилась у 2 пациентов. Из трех пациентов с нормализацией размеров миокарда двое получали терапию ГИБП.

На момент включения в исследование диастолическая дисфункция выявлена у 10 пациентов, через 12 месяцев сохранилась у 6 пациентов и впервые диагностирована у 4 новых пациентов.

Створки митрального клапана на момент первого и повторного обследования уплотнены у 21 пациента. Створки трикуспидального клапана уплотнены у 9 пациентов при первичном обследовании, у 8 пациентов – через 12 месяцев.

Стенки аорты уплотнены у 20 пациентов при обследовании на момент включения в исследование и у 21 пациента через 12 месяцев. Створки аортального клапана уплотнены у 20 пациентов при обследовании на момент включения в исследование и у 21 пациента через 12 месяцев. Створки клапана легочной артерии уплотнены у 1 пациента при обследовании на момент включения в исследование и у 3 пациентов через 12 месяцев.

В динамике у пациентов со СПА зафиксировано снижение СКФ ($p=0,037$): средняя СКФ через 12 месяцев наблюдения составила $84,3 \pm 16,8$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$. У 4 пациентов СКФ стала 90 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ и выше, у 2 пациентов – выше 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$. Снижение СКФ менее 90 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ отмечено у 14 пациентов, менее 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ – у 1 пациента.

Пациенты, у которых улучшилась СКФ, были старше ($p=0,033$) и имели более высокий QRISK3 ($p=0,045$). У пациентов со снижением СКФ исходно определялся более низкий уровень ВЧ-СРБ, чем у пациентов, у которых СКФ повысилась ($p=0,018$) или осталась в пределах одной стадии ($p=0,006$). У пациентов со снижением СКФ также сохранялся более низкий уровень ВЧ-СРБ, чем у пациентов с сохранной СКФ ($p=0,026$). Выявлена взаимосвязь между СКФ и

ВЧ-СРБ ($R=0,348$, $p=0,012$), тенденция к взаимосвязи с BASFI ($R= -0,363$, $p=0,063$). В динамике у пациентов со снижением СКФ отмечены более низкие значения ASDAS и BASDAI, чем у пациентов, у которых СКФ повысилась ($p=0,02$ и $p=0,12$ соответственно).

Выявлены взаимосвязи между СКФ и ДАД ($R= -0,428$, $p=0,016$), пульсовым давлением ($R= 0,383$, $p=0,034$), ЧСС ($R=0,487$, $p=0,006$), индексами аугментации ($R= -0,528$, $p=0,003$), центральным давлением в аорте ($R= -0,399$, $p=0,029$), средней ТИМ ($R= -0,425$, $p=0,015$). У пациентов со снижением СКФ исходно отмечались более низкие значения A_{ixA} , A_{ixB} ($p=0,044$).

У пациентов с разной динамикой СКФ отличалась средняя ТИМ ($p=0,049$) (Рисунок 15). В связи с тем, что в группе пациентов, где СКФ повысилась, дуплексное исследование выполнено только 4 пациентам, проведено дополнительно сравнение ТИМ в группах пациентов со снизившейся СКФ ($n=8$) и СКФ, оставшейся в пределах одной стадии ($n=20$), при этом выявленные различия между данными группами не подтвердились. Более высокие значения ТИМ у пациентов с возросшей СКФ могут быть обусловлены более старшим возрастом пациентов и, соответственно, большей вероятностью атеросклеротических изменений в артериях.

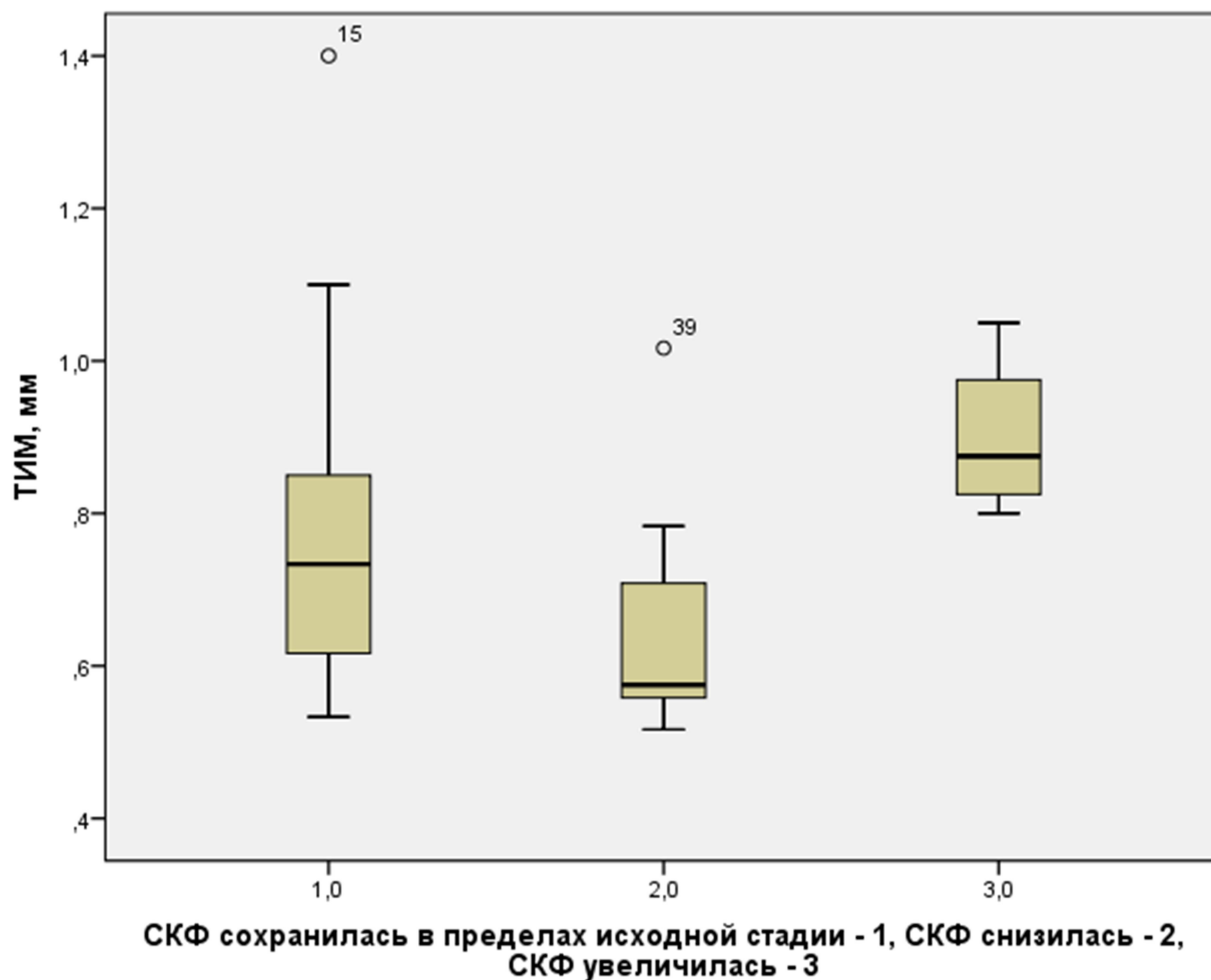


Рисунок 15 – Средняя ТИМ у пациентов с различной динамикой СКФ.

У 38 пациентов в динамике определены показатели тубулярной дисфункции и альбуминурия (Таблица 37).

Таблица 37 – Показатели тубулярной дисфункции и альбуминурия у пациентов со спондилоартритами через 12 месяцев

Характеристика	1 Визит	2 Визит через 12 месяцев	p
ГГТП/Кр, Ед/ммоль	5,6 [4,1;8,9]	5,9 [4,7;8,2]	0,833
ЛДГ/Кр, Ед/ммоль	3,5 [1,9;9,2]	6,0 [2,5;10,4]	0,396
ЩФ/Кр, Ед/ммоль	7,8 [4,0;11,4]	6,9 [4,1;11,1]	0,420
α 1-Мг/Кр, мг/г	208,7 [143,1;238,4]	106,6 [71,9;171,9]	0,000*
Ал/Кр, мг/г	445,5 [330,5;732,2]	175,7 [110,1;311,7]	0,000*

Примечание: достоверность различий: * - $p < 0,05$.

В динамике у пациентов со СПА отмечено снижение уровня альбуминурии и микроглобулинурии ($p < 0,001$). Увеличение соотношения Ал/Кр через 12 месяцев выявлено у 7 (17,1%) пациентов, исходно имеющих более ранний дебют заболевания ($p = 0,034$), более высокий уровень анти-CD74 ($p = 0,004$) и более низкое САД ($p = 0,037$). Повышенные величины Ал/Кр при повторном обследовании выявлено у 13 (31,7%) пациентов. Из 35 пациентов с исходно повышенным уровнем ГГТП в моче у 3 (8,6%) отмечена нормализация данного показателя. Из трех пациентов с исходно нормальным уровнем ГГТП в динамике его повышение отмечено у двух пациентов. Из 17 пациентов с нормальным уровнем ЛДГ у 12 (70,6%) в динамике отмечено его повышение, среди 21 пациента с исходно повышенным уровнем ЛДГ его нормализация наблюдалась у 7 (33,3%) пациентов.

У пациентов со снижением СКФ исходно отмечен более низкий уровень ЛДГ ($p = 0,008$), чем у пациентов с сохранной СКФ (Рисунок 16).

У женщин выше уровни ЛДГ ($p = 0,04$) и ГГТП ($p = 0,041$) мочи. Выявлена взаимосвязь между уровнем общего холестерина и уровнем ЩФ мочи ($R = 0,388$, $p = 0,013$). Значимых взаимосвязей между величиной риска по QRISK3 и уровнями альбуминурии и микроглобулинурии не выявлено. Взаимосвязи между параметрами жесткости сосудистой стенки, средней ТИМ и показателями тубулярной дисфункции и микроальбуминурии представлены в Таблице 38.

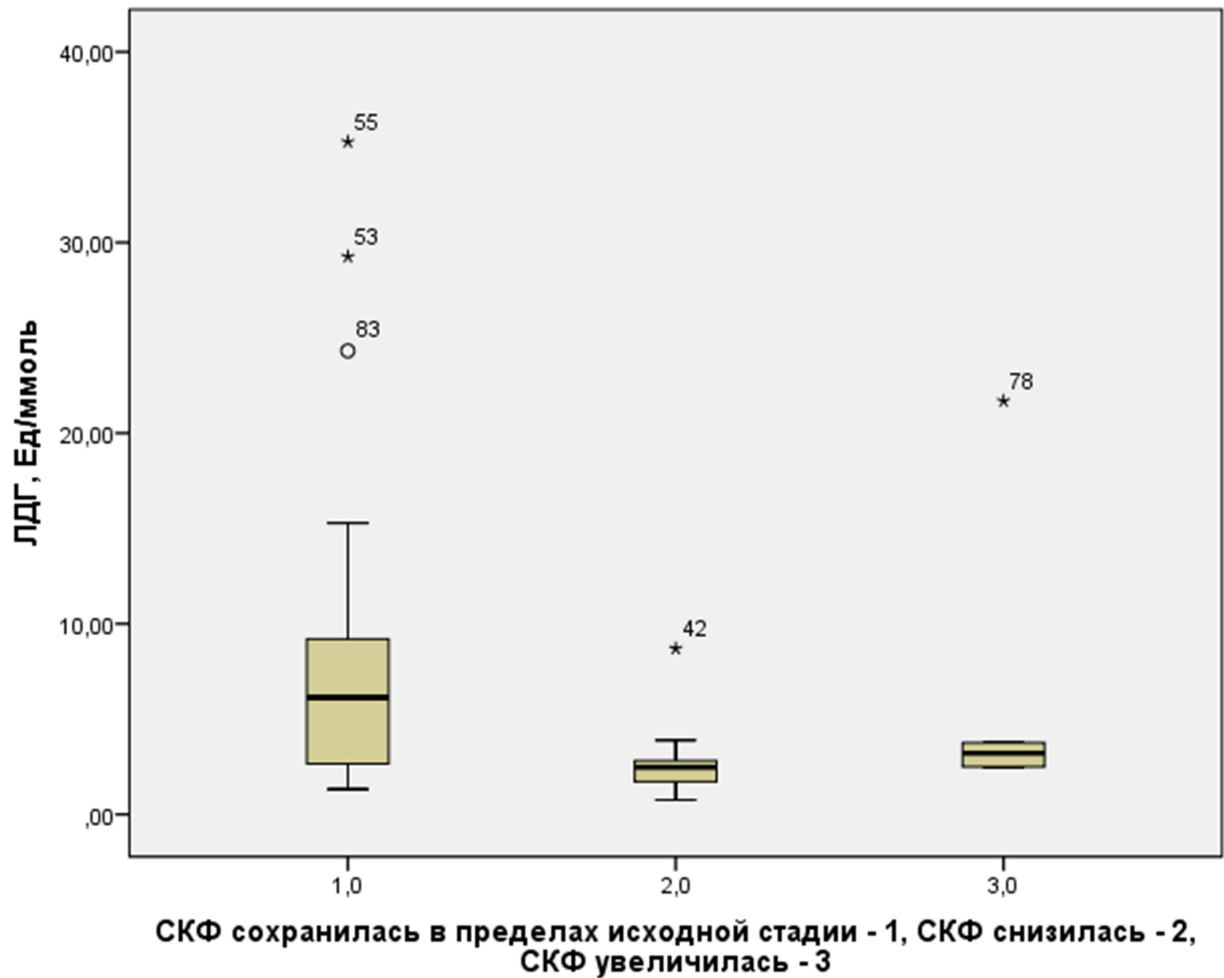


Рисунок 16 – Уровень ЛДГ в моче у пациентов с различной динамикой СКФ.

Таблица 38 – Взаимосвязи между параметрами жесткости сосудистой стенки, средней ТИМ и показателями тубулярной дисфункции и микроальбуминурией у пациентов со Спа через 12 месяцев

Артериография	ГГТП/Кр	ЛДГ/Кр	ЩФ/Кр	α 1-Мг/Кр	Ал/Кр
САД	0,074	0,022	0,138	-0,018	-0,182
ДАД	0,353**	0,000	0,251	0,183	0,140
ЧСС	-0,435*	-0,152	-0,517*	-0,365**	-0,289
Среднее АД	0,392**	-0,008	0,241	0,185	0,075
Пульсовое АД	-0,128	-0,052	-0,102	-0,171	-0,335
AixAo	0,273	0,090	0,299	0,305	0,333
AixB	0,273	0,090	0,299	0,305	0,333

СПВА	-0,115	0,055	0,530	0,242	0,218
SBP _{ао}	0,284	0,110	0,282	0,234	0,140
Фотоплетизмография					
RI	0,324	0,538*	0,606*	0,392**	0,493*
SI	0,034	0,301	0,466*	0,122	0,072
Индекс окклюзии	0,158	-0,209	-0,072	0,104	0,388**
Дуплексное исследование сонных артерий					
ТИМ	-0,097	0,019	0,076	-0,157	-0,345**

Примечание: приведен коэффициент корреляции. Достоверность корреляции: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,1$.

Как видно из Таблицы 38, у пациентов с более высокой ЧСС отмечались меньшие значения ГТП/Кр и ЩФ/Кр. Индекс отражения был выше у пациентов с более высокими уровнями ЛДГ/Кр, ЩФ/Кр и альбуминурии, индекс ригидности – у пациентов с более высоким уровнем ЩФ/Кр.

В динамике у 3-х пациентов впервые выявлены атеросклеротические бляшки, у 2-х – сохранились атеросклеротические изменения с уменьшением размера бляшки у одного из пациентов, а у двух пациентов через 12 месяцев бляшек в сонных артериях не выявлено.

5.4. Динамика терапии пациентов со спондилоартритами

В течение года одному пациенту потребовалось возобновление приема НПВП в связи с недостаточной эффективностью терапии. Трем пациентам НПВП были отменены по разным причинам: развитие НПВП-нефропатии, неэффективность (с необходимостью назначения трамадола) и достаточный эффект от ГИБП (без потребности в НПВП). Один пациент самостоятельно отменил БПВП в связи с недостаточной эффективностью. Трем пациентам добавлен второй синтетический БПВП, десяти – увеличена доза принимаемого

препарата, пяти – проведена замена препарата по причине неэффективности предыдущей терапии. Четырем пациентам доза синтетического БПВП через 12 месяцев была снижена.

В течение 12 месяцев пяти пациентам начата терапия ГИБП, одному из которых прекращена через 3 месяца в связи с неэффективностью препарата. Два пациента завершили биологическую терапию, один – в связи с неэффективностью препарата. Трём пациентам осуществлена смена ГИБП. Двум пациентам дополнительно назначены ГК, трём – увеличена доза. Снижение дозы ГК осуществлено у восьми пациентов, до полной отмены – у трёх пациентов.

В динамике повторное исследование проведено 14 пациентам, получающим ГИБП, и 40 пациентам, не получающим ГИБП. Отмечено, что у пациентов, получающих ГИБП, при повторном обследовании выше уровни СОЭ, ФНО α и NT-proBNP ($p=0,012$, $p=0,002$ $p=0,016$ соответственно). Также отмечено, что у таких пациентов ниже САД ($p=0,008$) и ИМТ ($p=0,06$).

5.5. Заключение

Основной целью терапии СПА является достижение ремиссии или минимальной активности заболевания. Для подавления активности воспаления применяются различные противовоспалительные препараты и их комбинации. Пациенты со СПА нуждаются в индивидуальном тщательном подборе оптимальных препаратов и их дозировок, при этом эффект от их применения нередко развивается постепенно, что также отдаляет сроки наступления ремиссии СПА.

В нашем исследовании через 12 месяцев при повторном обследовании пациентов отмечено сохранение высокой активности СПА, прогрессирование ограничения подвижности, снижение уровня ФНО α при стабильно высоких уровнях СОЭ и СРБ. У 7,4% пациентов отмечена отрицательная рентгенологическая динамика, зафиксированы единичные случаи развития дактилита и энтезита *de novo*. Большинству пациентов проведено усиление

противовоспалительной терапии (увеличение доз БПВП, смена препаратов, начало терапии ГИБП).

Отмечено сохранение исходно повышенного уровня анти-CD74 у всех обследованных через год пациентов. У пациентов с очень высокой активностью СпА по индексу ASDAS в динамике отмечен более высокий уровень анти-CD74, чем у пациентов с высокой активностью. Выявлена взаимосвязь между уровнем анти-CD74 и величиной индекса BASMI. У пациентов с уровнем анти-CD74 исходно выше порогового значения через год отмечены более высокие СОЭ и ВЧ-СРБ. При этом значимых взаимосвязей анти-CD74 и лабораторных показателей активности заболевания, исследованных одновременно, не выявлено. У пациентов с исходно более высокими значениями ASDAS и ВЧ-СРБ в динамике уровень анти-CD74 выше порогового значения. Вероятно, уровень анти-CD74 может учитываться при прогнозировании активности воспалительного процесса при СпА.

Учитывая повышение сердечно-сосудистого риска у пациентов с аутовоспалительными заболеваниями, еще одной целью терапии может являться коррекция имеющихся факторов риска и поражения органов-мишеней для превенции сердечно-сосудистых событий. В нашем исследовании значимых изменений традиционных факторов сердечно-сосудистого риска за 12 месяцев не отмечено. У пациентов с очень высокой активностью СпА по индексу BASDAI в динамике отмечен более высокий уровень NT-proBNP, чем у пациентов с высокой активностью заболевания. При повторном обследовании выявлены взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и показателями активности заболевания.

Величина сердечно-сосудистого риска, рассчитанная по QRISK3, значимо не изменилась, однако выявлена взаимосвязь между величиной риска и уровнем анти-CD74. У большинства обследованных повторно пациентов (70,8%) риск по шкале SCORE составил 1%.

Через год у пациентов значимо уменьшились пульсовое давление и индекс отражения. Сохранены основные взаимосвязи между показателями жесткости

сосудистой стенки, ТИМ и ИМТ и уровнем общего холестерина. При увеличении ВЧ-СРБ отмечено снижение индекса окклюзии, что свидетельствует о взаимосвязи между выраженностью системного воспаления и эндотелиальной дисфункцией. У пациентов с уровнем анти-CD74, исходно превышавшим пороговое значение, отмечено увеличение ИММЛЖ, тенденция к более низкому индексу окклюзии, большему ДРПЖ, при этом у пациентов с уровнем анти-CD74 выше порогового значения исходно отмечались более высокие значения индекса ригидности и тенденция к более высокому центральному артериальному давлению в аорте. Таким образом, у пациентов с высоким уровнем анти-CD74 в динамике более выражена эндотелиальная дисфункция и выше ИММЛЖ, что существенно повышает сердечно-сосудистый риск у этой категории пациентов.

У 21,2% пациентов выявлено утолщение средней ТИМ до 0,9 мм и более, что свидетельствует об увеличении жесткости сосудистой стенки и развитии атеросклероза. Выявлены взаимосвязи между ТИМ и ИМТ, уровнем общего холестерина, величиной сердечно-сосудистого риска по QRISK3.

Через 12 месяцев у обследованных пациентов отмечено снижение средней СКФ: снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73м² зарегистрировано у 14 пациентов, менее 60 мл/мин/1,73м² – у 1 пациента. При повторном обследовании пациентов выявлена взаимосвязь между СКФ и ВЧ-СРБ, пульсовым давлением, ЧСС, обратная взаимосвязь между СКФ и ДАД, центральным давлением в аорте, индексами аугментации, средней ТИМ, что свидетельствует о взаимосвязи ухудшения почечной функции и увеличения жесткости сосудистой стенки.

Выявлены новые взаимосвязи между показателями тубулярной дисфункции и параметрами жесткости сосудистой стенки. Несмотря на продолжение терапии НПВП и усиление базисной противовоспалительной терапии, отмечено снижение уровня альбуминурии и микроглобулинурии, что может свидетельствовать о важности проведения противовоспалительной терапии для защиты органов-мишеней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ДИССЕРТАЦИОННОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ

Для СпА характерен дебют заболевания во второй-третьей декаде жизни, когда еще мало выражены или отсутствуют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Но для этих аутовоспалительных заболеваний характерно сохранение воспаления на протяжении длительного времени, причем нередко воспаление высокой градации. Эти условия способствуют формированию факторов сердечно-сосудистого риска, раннему развитию и более быстрому прогрессированию поражения органов-мишеней, повышению риска развития сердечно-сосудистых событий и осложнений. Именно оценке наиболее часто определяемых в клинической практике факторов сердечно-сосудистого риска и выявлению поражения органов-мишеней у пациентов со спондилоартритами и посвящена данная работа.

В ходе проведенного исследования у пациентов со СпА изучена частота встречаемости таких факторов сердечно-сосудистого риска, как курение, избыточная масса тела или ожирение, повышение уровня общего холестерина и наличие АГ. Отмечено более частое повышение ИМТ у пациентов со СпА (56,6%) по сравнению с общей популяцией по имеющимся данным литературы (29,7%) [1]. Встречаемость курения (28,9%) и АГ (42,2%) у обследованных пациентов со СпА была сопоставима с популяционными данными (30% и 43% соответственно) [1]. В нашем исследовании повышение уровня общего холестерина у пациентов со СпА встречалось реже (41,1%), чем у здоровых лиц 35-44 лет (55,3%) [13]. У пациентов со СпА и АГ выявлены более высокие ИМТ и уровень общего холестерина. У большинства пациентов отмечено сочетание нескольких факторов сердечно-сосудистого риска. Пациенты с 4-6 факторами риска дольше болеют СпА с тенденцией к более выраженным функциональным нарушениям. При сочетании 4-6 факторов выше САД, ДАД, среднее и пульсовое АД, центральное АД в аорте, больше размеры и объем камер сердца, толщина миокарда, скорость распространения пульсовой волны в аорте и диаметр аорты на уровне клапана и восходящего отдела, диаметр легочной артерии на уровне клапана, тенденция к

большой ТИМ. Полученные данные свидетельствуют о частом сочетании нескольких факторов риска и существенных изменениях сердечно-сосудистой системы у пациентов со СПА в относительно молодом возрасте (средний возраст обследованных пациентов $40,0 \pm 9,5$ лет).

У пациентов со СПА выявлены более высокие значения САД, центрального артериального давления в аорте и снижение индекса окклюзии по сравнению с лицами группы контроля. Повышение СПВА более 10 м/с отмечено у 7,8% пациентов, снижение индекса окклюзии – у 43,3% пациентов, свидетельствующие о развитии у них эндотелиальной дисфункции и повышении жесткости сосудистой стенки. При этом для пациентов со СПА характерно, в первую очередь, развитие именно нарушений эндотелийзависимой вазодилатации. Выявлено влияние активности заболевания на состояние сосудистой стенки у пациентов со СПА.

Средняя ТИМ у пациентов со СПА больше, чем у лиц группы контроля, и связана с возрастом, величиной ИМТ, уровнем общего холестерина и величиной риска ССС. У 21,9% пациентов выявлены атеросклеротические бляшки в сонных артериях. При обследовании через 12 месяцев у 21,2% пациентов выявлено утолщение средней ТИМ до 0,9 мм и более.

Через 12 месяцев у пациентов значительно уменьшились пульсовое давление и индекс отражения, сохранены основные взаимосвязи показателей жесткости сосудистой стенки, средней ТИМ и традиционных факторов риска ССС. Полученные данные подтверждают важность раннего выявления бессимптомного атеросклероза у пациентов со СПА, уже имеющих традиционные факторы сердечно-сосудистого риска. При увеличении уровня ВЧ-СРБ отмечено уменьшение индекса окклюзии, свидетельствующее об ухудшении вазорегулирующей функции эндотелия.

У пациентов со СПА выявлены взаимосвязи между жесткостью сосудистой стенки и величиной сердечно-сосудистого риска по QRISK3. При этом у пациентов сохраняются и общепризнанные взаимосвязи между традиционными

факторами сердечно-сосудистого риска, жесткостью сосудистой стенки и ИМТ, возрастом и уровнем общего холестерина.

У 26,7% пациентов со СпА выявлена гипертрофия левого желудочка, при этом артериальная гипертензия выявлена только у 31,6% пациентов с ГЛЖ. Полученные данные свидетельствуют о необходимости исключения маскированной АГ у остальных пациентов с ГЛЖ. Пациенты с ГЛЖ старше, имеют большую активность заболевания, более выраженные функциональные ограничения и большую жесткость сосудистой стенки. Пациенты с нарушением диастолической функции по релаксационному типу (38,3%) старше, дольше болеют СпА и имеют более выраженные ограничения подвижности. У пациентов с нарушением диастолической функции выше СПВА, показатели центральной гемодинамики, толщина комплекса интима-медиа и величина QRISK3.

У большинства пациентов уплотнены створки аортального и митрального клапанов. Выявленные изменения могут быть обусловлены как более ранним развитием атеросклероза, так и поражением клапанов в рамках СпА. У пациентов с более поздним дебютом заболевания больше размеры и объемы левого желудочка, левого предсердия, толщина ПСПЖ и диаметр нижней полой вены.

С увеличением продолжительности СпА у пациентов нарастают Т градиент и СДЛА, что может быть связано с прогрессированием ограничения экскурсии грудной клетки, развитием рестриктивного нарушения функции внешнего дыхания и формированием легочной гипертензии.

Выявлены взаимосвязи между ограничением подвижности пациентов со СпА и ИММЛЖ, толщиной миокарда левого и правого желудочков, величиной СДЛА. У пациентов с высокой степенью активности СпА больше размеры миокарда и объем левого желудочка.

Имеются взаимосвязи между диастолическим и средним АД и размерами, объемом левого желудочка, диаметрами аорты и легочной артерии. Определены прямые взаимосвязи между раскрытием аортального клапана в систолу и величиной САД, пульсового АД и обратные – с индексами аугментации. Имеются

обратные взаимосвязи между КДРЛЖ и индексом ригидности; индексом окклюзии и ММЛЖ и диаметром легочной артерии на уровне клапана.

Таким образом, у пациентов со СПА установлены процессы ремоделирования сосудов и миокарда левого желудочка. Выявлены взаимосвязи ремоделирования с системным воспалением.

По данным литературы, применение ГИБП может уменьшать артериальную ригидность [71, 87, 116]. По результатам нашего исследования пациенты, получавшие ГИБП и НПВП, имели сопоставимые с лицами группы контроля показатели центральной гемодинамики, жесткости сосудистой стенки, ТИМ, что может свидетельствовать не только об отсутствии негативного влияния ГИБП на сердечно-сосудистую систему, но и, напротив, может быть аргументом в пользу защитного эффекта биологической терапии на сосудистую стенку.

Согласно полученным результатам, пациенты со СПА имеют более высокий сердечно-сосудистый риск, что согласуется с данными мировой статистики [25, 40, 50, 72, 61, 64, 71, 94, 110, 116, 119, 123, 124]. У 11,1% пациентов риск ССС, рассчитанный с помощью QRISK3, оказался высоким и через 12 месяцев значимо не изменился. Риск ССС, рассчитанный по шкале SCORE, составил 1% у 66,7% пациентов на момент включения в исследование и у 70,8% пациентов, обследованных через 12 месяцев. Только у 31,5% пациентов с бессимптомным атеросклеротическим повреждением сосудов сердечно-сосудистый риск был определен как высокий. Полученные данные говорят о недостаточной объективности имеющихся шкал для оценки риска ССС у пациентов со СПА.

В литературе встречаются сведения о снижении риска ССС при применении иФНО α [36, 71, 79, 91, 94, 118], что может быть еще одним аргументом в пользу назначения данной группы препаратов пациентам с уже имеющимися традиционными факторами сердечно-сосудистого риска при выборе оптимальной противовоспалительной терапии. Вопрос заключается в своевременности назначения терапии ГИБП, желательно до развития поражения органов, начала процессов ремоделирования сосудов и миокарда. Выявлены взаимосвязи между

уровнем ФНО- α и Т-градиентом, величиной СДЛА и диаметром нижней полой вены и отрицательная взаимосвязь на уровне тенденции между уровнем ФНО- α и фракцией выброса, что дополнительно свидетельствует об отрицательном влиянии провоспалительных цитокинов на сердечно-сосудистую систему.

В нашей работе установлено, что у пациентов, получающих ГИБП, уже имеется более высокий уровень маркера миокардиального стресса NT-proBNP. В работе были выявлены взаимосвязи между уровнем данного маркера и активностью СпА. У пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP больше толщина МЖП. У пациентов с повышенным уровнем sST2 меньше КДРЛЖ, КДОЛЖ, УО и диаметр легочной артерии на уровне клапана.

В условиях длительно сохраняющегося воспаления у пациентов с аутовоспалительным заболеванием фактором повышения сердечно-сосудистого риска может выступать нарушение функции почек. Именно поэтому было оценено состояние почек у пациентов со СпА на фоне различной терапии и при динамическом наблюдении.

У всех пациентов со СпА выявлены признаки тубулярной дисфункции, у 72,2% пациентов – высокий уровень альбуминурии. Особенностью пациентов со СпА является развитие, в первую очередь, тубулярной дисфункции, а не снижение СКФ. Исходно среди обследованных пациентов значение СКФ в диапазоне от 60 до 89 мл/мин/1,73 м² определено у 48,9% пациентов, менее 60 мл/мин/1,73 м² – у 7,8% пациентов, а в целом снижение СКФ в диапазоне менее 89 мл/мин/1,73 м² установлено у 56,7% пациентов. СКФ ниже у пациентов с длительностью СпА более 15 лет, что может быть обусловлено как более старшим возрастом пациентов, так и долгим системным воспалением. Снижение СКФ у пациентов со СпА ассоциировано и с такими факторами как АГ, высокий ИМТ, уровень общего холестерина, диастолического АД, ТИМ. Через 12 месяцев снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² отмечено у 14 пациентов, менее 60 мл/мин/1,73 м² – у 1 пациента. У пациентов со снижением СКФ исходно определен более высокий уровень ФНО α , а через год отмечена более низкая активность

заболевания. У пациентов со снижением СКФ исходно определялись более низкие индекс ASDAS и ВЧ-СРБ, чем у пациентов, у которых СКФ повысилась. При повторном обследовании у пациентов выявлена взаимосвязь между СКФ и уровнем ВЧ-СРБ, величиной пульсового давления, ЧСС, обратная взаимосвязь между СКФ и ДАД, центральным давлением в аорте, индексами аугментации, средней ТИМ, что может свидетельствовать о снижении СКФ при повышении жесткости сосудистой стенки.

Выявлены взаимосвязи между выраженностью системного воспаления и уровнем $\alpha 1$ -Мг/Кр, параметрами артериальной ригидности и маркерами тубулярной дисфункции, что может служить подтверждением влияния воспаления на почечную функцию. Важным аспектом является выявленный факт независимости тубулярной дисфункции от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, что подтверждает самостоятельное клинико-диагностическое значение нарушения состояния почек у больных со СПА в качестве фактора сердечно-сосудистого риска.

При повторном обследовании через 12 месяцев отмечено снижение уровня альбуминурии и микроглобулинурии, при этом у 31,7% пациентов величина отношения Ал/Кр выше нормы. Выявлено увеличение показателей ферментурии при нарастании жесткости сосудистой стенки, что свидетельствует о взаимосвязи почечной дисфункции с патологией сердечно-сосудистой системы у пациентов со СПА.

Учитывая особенности развития и течения заболевания, для достижения цели – ремиссии или низкой активности заболевания – большинству пациентов приходится проводить комбинированную терапию. С увеличением количества принимаемых препаратов становится сложнее определить особенности влияния проводимой терапии на факторы сердечно-сосудистого риска и поражение органов-мишеней. Многим пациентам к моменту повторного обследования проведено усиление противовоспалительной терапии. Большинство пациентов принимали НПВП (92,2%), 60% пациентов нуждались в дополнительном

назначении ГК, что свидетельствует о необходимости усиления проводимой базисной терапии для достижения контроля активности заболевания. У пациентов, получающих ГК, были ниже показатели центральной гемодинамики, однако выявлены признаки нарушения вазодилатирующей функции эндотелия. У пациентов, получающих ГК только перорально, был выше уровень sST2.

У пациентов, получающих ГК перорально и/или в виде пульс-терапии, больше ИММЛЖ, тенденция к большей толщине задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, что может свидетельствовать о влиянии терапии ГК на развитие гипертрофии левого желудочка. При этом лучшие показатели фракции выброса выявлены в группе пациентов, получающих ГК перорально и в виде пульс-терапии, чем у пациентов, получающих ГК только в виде пульс-терапии или только перорально.

Не выявлено различий частоты встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов, получающих различную терапию, однако пациенты, не получающие ГИБП, имели более высокий ИМТ, чем лица группы контроля, что может быть связано с приемом ГК и ограничением подвижности пациентов со СпА. Уровень общего холестерина у пациентов, получающих БПВП, сопоставим с уровнем холестерина лиц группы контроля, что может свидетельствовать об отсутствии влияния БПВП на уровень общего холестерина.

У пациентов, получающих только НПВП, отмечены более высокое САД, центральное артериальное давление в аорте, ТИМ, чем у лиц группы контроля, и более высокие САД и центральное артериальное давление в аорте, чем у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую НПВП, ГИБП и БПВП. У пациентов, получающих комбинацию НПВП и БПВП, выявлены более высокое пульсовое АД и центральное артериальное давление в аорте, чем у лиц группы контроля. У пациентов со СпА на фоне терапии ГИБП без синтетических БПВП отмечены более высокие значения ИММЛЖ и СДЛА, однако не установлено повышения жесткости сосудистой стенки и уровня АД, что свидетельствует не только об отсутствии негативного влияния этой терапии на

сосуды, но и о защитных эффектах ГИБП, предупреждающих развитие изменений жесткости сосудистой стенки у пациентов с уже имеющейся тенденцией к гипертрофии миокарда. Такое предположение основано на том, что пациенты, получавшие ГИБП, заболели в молодом возрасте, в анамнезе имели очень высокую активность заболевания и быстрое прогрессирование процесса, однако на фоне терапии ГИБП не установлено существенного изменения жесткости сосудов.

У пациентов, получавших только НПВП, выявлены взаимосвязи между СКФ и уровнем ДАД, тубулярной дисфункцией. У пациентов, получающих НПВП и БПВП, выявлены взаимосвязи между СКФ и уровнем ВЧ-СРБ, пульсовым АД и обратные взаимосвязи между СКФ и возрастом пациента на момент исследования и дебюта заболевания, уровнем общего холестерина, жесткостью сосудистой стенки. У пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую НПВП, БПВП и ГИБП, выявлена прямая взаимосвязь между СКФ и жесткостью сосудистой стенки и обратная – с уровнями ЛДГ и ГГТП мочи. У пациентов, получавших комбинацию НПВП и ГИБП, выявлены взаимосвязи между СКФ и возрастом, уровнями общего холестерина сыворотки крови и ЛДГ мочи. У пациентов, получающих различную терапию, отмечены разной степени выраженности взаимосвязи между СКФ и некоторыми традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, параметрами жесткости сосудистой стенки.

У пациентов, получающих только НПВП, выявлены взаимосвязи между некоторыми показателями тубулярной дисфункции и ТИМ. У пациентов, получающих НПВП и БПВП, выявлены взаимосвязи между активностью СпА и канальцевой дисфункцией и альбуминурией. У пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую НПВП, БПВП и ГИБП, выявлена взаимосвязь между тубулярной дисфункцией и жесткостью сосудистой стенки. У пациентов со СпА на фоне терапии ГИБП не выявлено ухудшения состояния

почек, а СКФ у пациентов, получающих ГИБП, была сопоставима со СКФ у лиц группы контроля.

Полученные результаты подтверждают взаимосвязь между почечной дисфункцией и патологией сердечно-сосудистой системы у пациентов со СПА при разных режимах терапии.

Уровень анти-CD74 выше порогового значения выявлен у трети пациентов со СПА. Уровень анти-CD74 выше у мужчин, курильщиков, пациентов с большей длительностью заболевания и выраженными ограничениями подвижности.

Значимых взаимосвязей между анти-CD74 и лабораторными показателями активности заболевания, исследованных одновременно, не выявлено. Однако у пациентов с исходно повышенным уровнем анти-CD74 отмечены более высокие значения СОЭ и ВЧ-СРБ. При этом у пациентов с исходно более высокими значениями ASDAS и ВЧ-СРБ в динамике уровень анти-CD74 выше порогового значения.

У пациентов с очень высокой активностью СПА по индексу ASDAS при повторном обследовании отмечен более высокий уровень анти-CD74, чем у пациентов с высокой активностью. Выявлена взаимосвязь между уровнем анти-CD74 и индексом BASMI. Таким образом, подтверждена взаимосвязь между уровнем анти-CD74 и выраженностью системного воспаления. Выявлена взаимосвязь между величиной сердечно-сосудистого риска, рассчитанного по QRISK3, и уровнем анти-CD74.

У пациентов с уровнем анти-CD74 выше порогового значения исходно отмечались более высокое значение индекса ригидности и тенденция к более высокому центральному артериальному давлению в аорте.

Уровень анти-CD74 выше у пациентов с нарушением диастолической функции по релаксационному типу. Также у пациентов с повышенным уровнем анти-CD74 больше диаметр аорты на уровне восходящего отдела. Обнаружены взаимосвязи между уровнем анти-CD74 и толщиной миокарда левого и правого желудочков, а у пациентов с уровнем анти-CD74, исходно превышавшим

пороговое значение, через 12 месяцев отмечено увеличение ИММЛЖ. В связи с этим повышение уровня анти-CD74 можно рассматривать как маркер развития диастолической дисфункции, начинающегося ремоделирования миокарда и предрасположенности к развитию гипертрофии левого желудочка, что существенно повышает сердечно-сосудистый риск у этой категории пациентов.

Таким образом, следует оценивать имеющиеся у пациента традиционные факторы сердечно-сосудистого риска и поражение органов-мишеней во взаимосвязи с активностью заболевания и при возможности назначать терапию ГИБП, особенно у пациентов, имеющих несколько факторов сердечно-сосудистого риска. Уровень анти-CD74 может учитываться при прогнозировании активности воспалительного процесса и оценке сердечно-сосудистого риска при СпА.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов со СпА установлена встречаемость традиционных факторов сердечно-сосудистого риска: у 56,6% – избыточная масса тела или ожирение, у 42,2% – АГ, у 41,1% – гиперхолестеринемия, у 28,9% – курение, у 23,3% – отягощенная наследственность по раннему развитию ИБС. У 34,4% пациентов имеется сочетание 4-6 факторов риска.

2. У пациентов со СпА установлено поражение органов-мишеней, ассоциированное с активностью заболевания: у 43,3% – нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, у 23,3% – увеличение ТИМ, у 21,9% – атеросклеротические бляшки, у 26,7% пациентов – ГЛЖ.

3. У пациентов со СпА выявлено поражение почек: у всех пациентов установлена канальцевая дисфункция, у 72,2% – высокая альбуминурия, у 56,7% – умеренное снижение СКФ. СКФ у пациентов со СпА ассоциирована с активностью заболевания и с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, ТИМ, повышенным риском сердечно-сосудистых событий по QRISK3.

4. Изменения СКФ ассоциированы с проводимой пациентам терапией: наименьшая СКФ выявлена у пациентов, не получавших ГИБП, а у пациентов, получающих только НПВП, СКФ взаимосвязана с наличием канальцевой дисфункции.

5. У пациентов со СпА на фоне терапии НПВП выявлено более высокое центральное артериальное давление в аорте, а на фоне комбинированной терапии ГИБП и НПВП отмечены сопоставимые с лицами группы контроля показатели центральной гемодинамики, жесткости сосудистой стенки, ТИМ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокую активность спондилоартрита, рассчитанную по индексам ASDAS и BASDAI, выраженное системное воспаление (повышение СОЭ, уровня ВЧ-СРБ, ФНО α), повышение уровня анти-CD74 можно рассматривать как дополнительные неблагоприятные факторы риска развития сердечно-сосудистых событий и заболеваний.

2. Для более точной оценки риска ССС у пациентов со СПА целесообразно учитывать поражение органов-мишеней (сердце, сосуды, почки). Для выявления поражения органов-мишеней у пациентов со СПА целесообразно проведение дуплексного исследования сонных артерий, трансторакальной эхокардиографии.

3. Для оценки функции почек у пациентов со СПА, наряду с расчетом СКФ и оценкой альбуминурии, целесообразно исследовать показатели канальцевой дисфункции: альфа-1-микроглобулин и ферментурию (ГГТП, ЛДГ).

4. При анализе сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами наряду с традиционными факторами риска целесообразно учитывать проводимую терапию (НПВП, глюкокортикоиды). При проведении базисной терапии желательно мониторировать артериальное давление.

5. Пациентам с высокой активностью СПА и высоким сердечно-сосудистым риском при назначении базисной терапии целесообразно рассмотреть возможность более раннего начала терапии ГИБП.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Дальнейшее наблюдение за обследованными пациентами с определением факторов сердечно-сосудистого риска, маркеров миокардиального стресса, а также с активным выявлением поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых событий с обязательным учетом проводимой терапии и дальнейшим проведением многофакторного анализа позволило бы создать оптимальную модель расчета сердечно-сосудистого риска у пациентов со спондилоартритами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

Ал/Кр – микроальбумин/креатинин

аксПсА – аксиальная форма псориатического артрита

АС – анкилозирующий спондилит

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ВЧ-СРБ – С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГК – глюкокортикоиды

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДРПЖ – конечный диастолический размер правого желудочка

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

иФНО α – ингибитор фактора некроза опухоли-альфа

КДОЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка

КСОЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка

КСРЛЖ – конечный систолический размер

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛП – левое предсердие

МЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОАМ – общий анализ мочи
ПП – правое предсердие
ПсА – псориатический артрит
ПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка
РА – ревматоидный артрит
САД – систолическое артериальное давление
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СИ – сакроилиит
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СпА – спондилоартриты
СПВА – скорость распространения пульсовой волны в аорте
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистые события
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТИМ – толщина комплекса интима-медиа
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФНО α – фактор некроза опухоли-альфа
ХБП – хроническая болезнь почек
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭХОКГ – трансторакальная эхокардиография
Aix α – аортальный индекс аугментации
Aix β – индекс аугментации в плечевой артерии
ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index

BNP – мозговой натрийуретический пептид

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

EULAR – European League Against Rheumatism

HLA-B27 – Human Leukocyte Antigen-B27

MDRD – Modification of Dief in Renal Disease

Mm Hg – мм ртутного столба

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

P – коэффициент статистической значимости

QRISK3 – шкала оценки 10-летнего риска инфаркта миокарда и инсульта, 3-й пересмотр

R – коэффициент корреляции Спирмена

RI – индекс отражения

SBP_{ao} – центральное давление в аорте

SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation

SI – индекс ригидности

sST2 – растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

α 1-Мг – альфа-1-микроглобулин

α 1-Мг/Кр – α 1-Мг/креатинин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, М. Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7-122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
2. Бритов, А.Н. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике / А.Н. Бритов, Ю.М. Поздняков, Э.Г. Волкова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, №6. Приложение 2. С. 2 – 64.
3. Гогин, Е.Е. Неинвазивная инструментальная диагностика центрального, периферического и мозгового кровообращения при гипертонической болезни / Е.Е. Гогин, В.П. Седов // Терапевтический архив. – 1999. – Т. 71, №4. – С. 5 – 10.
4. Годзенко, А.А. Поражение почек при серонегативных спондилоартритах / А.А. Годзенко // Трудный пациент. 2006. – Т. 4, №7. – С. 46-48.
5. Годзенко, А.А. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита / А.А. Годзенко, А.Г. Бочкова, О.А. Румянцева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, №2. – С. 169-176. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-169-176>.
6. Добронравов, В.А. Многогранная альбуминурия: аспекты клинического значения / В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2009. – Т 13, № 3. – С. 33-39.
7. Дорогойкина, К.Д. Определение уровня растворимого стимулирующего фактора роста у пациентов со спондилоартритами для ранней диагностики патологии сердечно-сосудистой системы / К.Д. Дорогойкина, К.Н. Сафарова, Э.А. Федотов [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – Т. 12, №3. – С. 221-227. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-3-221-227>.

8. Дубинина, Т.В. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике / Т.В. Дубинина, И.З. Гайдукова, А.А. Годзенко [и др.] // Научнопрактическая ревматология. – 2017. – Т. 55, №4. – С. 344-350. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-344-350>.

9. Камардинов, Д. Х. Растворимый ST2 – как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Д. Х. Камардинов, Р. Н. Сонгуров, В. И. Иошина [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, №2. – С. 111–121 <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n816>.

10. Камилова, У. К. Изучение сравнительной эффективности действия лозартана и лизиноприла на гломеруло-тубулярные маркеры дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / У. К. Камилова, З. Д. Расулова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, №2. – С. 41–45. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2015-2-41-45> .

11. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №3. С. 3786.

12. Кузнецова, Д.А. Клинико-диагностическая значимость аутоантител к CD74 при аксиальных спондилоартритах / Д.А. Кузнецова, С.В. Лапин, И.З. Гайдукова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 68, №5. – С. 297-301 <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-297-301>.

13. Метельская, В.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / В.А. Метельская, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19, №1. – С. 15-23.

14. Милованова, Л.Ю. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек / Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов, Л.В. Козловская [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, №6. – С. 17-24.
15. Миронова, С.А. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых / С.А. Миронова, Ю.С. Юдина, М.В. Ионов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, №2. – С. 223-236. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236>.
16. Моминова, Г.Н. Опыт применения генно-инженерных препаратов у пациента с анкилозирующим спондилоартритом, осложненным АА-амилоидозом почек / Г. Н. Моминова, Б. А. Кулымбетова, А. О. Султанбекова [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 501-504.
17. Муравьев, Ю.В. Проблема лабораторного мониторинга при терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами у больных ревматоидным артритом / Ю.В. Муравьев, Л.А. Муравьева // Современная ревматология. – 2018. – Т. 12, №3. – С. 120–123. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-120-123>.
18. Насонов, Е.Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях [Текст] / Е.Л. Насонов. – М., 2005. – 56 с.
19. Парфенов, А.С. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний / А.С. Парфенов // Мир измерений. – 2008. – №6. – С. 74 – 82.
20. Ребров, А.П. Взаимосвязь повреждения эндотелия с активностью кожного и суставного синдрома у больных псориазическим артритом / А.П. Ребров, И.З. Гайдукова // Вестник современной клинической медицины. – 2010. Т. 3, №1. – С. 14а-16.
21. Сигидин, Я.А. Инфликсимаб в современной ревматологии / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина // Consilium medicum. 2005. – Т. 7, №2. – С. 118-121.

22. Статья р. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска / Статья р. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – С. 1-26. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2009-0>

23. Эрдес, Ш.Ф. Спондилоартриты: современная терминология и определения / Ш.Ф. Эрдес, А.П. Ребров, Т.В. Дубинина [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, №5. – С. 84–88. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000208>

24. Abdelaziz, MM. Diagnostic value of anti-CD74 antibodies in early and late axial spondyloarthritis and its relationship to disease activity / MM Abdelaziz, RM Gamal, NM Ismail, [et. al.] // Rheumatology (Oxford). – 2021. – Vol. 60, №1. – P. 263-268. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa292>.

25. Agca, R. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update / R Agca, SC Heslinga, S Rollefstad, [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2017. – Vol. 76, №1. – P. 17-28. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>.

26. Akdoğan, MF. Complete reversal of nephrotic syndrome secondary to amyloidosis with use of infliximab in a patient with inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis / M.F. Akdoğan, M Gücün, N Denizli, [et al.] // Ren Fail. – 2011. – Vol. 33, №5. – P.531-533. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.577543>.

27. Alawieh, H. Towards Point-of-Care Heart Failure Diagnostic Platforms: BNP and NT-proBNP Biosensors / H Alawieh, TE Chemaly, S Alam, [et. al.] // Sensors (Basel). – 2019. – Vol. 19, №22. – P. 5003. <https://doi.org/10.3390/s19225003>.

28. Almasi, S. Echocardiographic and Electrocardiographic Findings in Patients with Ankylosing Spondylitis without Cardiovascular Risk Factors / S Almasi, B Farahani, N Samiei, [et. al.] // J Tehran Heart Cent. – 2020. – Vol. 15, №2. – P. 43-49. <https://doi.org/10.18502/jthc.v15i2.4182>.

and early spondyloarthritis, a comparative study: results from the ESPOIR and DESIR

29. Baerlecken, NT. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis / NT Baerlecken, S Nothdorft, GH Stummvoll, [et. al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73, №6. – P. 1211-1214. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202208>.

30. Bakland, G. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity / G Bakland, JT Gran, JC Nossent // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70, №11. – P. 1921-1925. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.151191>.

31. Baraliakos, X. High prevalence of anti-CD74 antibodies specific for the HLA class II associated invariant chain peptide (CLIP) in patients with axial spondyloarthritis / X Baraliakos, N Baerlecken, T Witte, [et. al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73, №6. – P. 1079–1082. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202177>.

32. Bartunek, J. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load / J Bartunek, L Delrue, F Van Durme, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, №25. – P. 2166–2174. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.027>.

33. Bengtsson, K. Are ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis associated with an increased risk of cardiovascular events? A prospective nationwide population-based cohort study / K Bengtsson, H Forsblad-d'Elia, E Lie, [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2017. – Vol. 19, №1. – P. 102. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1315-z>.

34. Boehncke, WH. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity / WH Boehncke, S Boehncke, AM Tobin, [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2011. – Vol. 20, №4. – P. 303-307. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x>.

35. Braun, J. Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions / J Braun, K Krüger, B Manger, [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* – 2017. – Vol. 114, №12. – P. 197-203. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0197>.

36. Caso, F. Pharmacological treatment of spondyloarthritis: exploring the effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional disease-modifying

antirheumatic drugs and biological therapies / F Caso, L Costa, A Del Puente, [et al.] // *Ther Adv Chronic Dis.* – 2015. – Vol. 6, №6. – P. 328–338. <https://doi.org/10.1177/2040622315608647>.

37. Castañeda, S. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMA Project / S Castañeda, MA Martín-Martínez, C González-Juanatey, [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2015. – Vol. 44, №6. – P. 618–626. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.12.002>.

38. Chin, G. Infliximab and nephrotic syndrome / G Chin, G Luxton, JM Harvey // *Nephrol Dial Transplant.* – 2005. – Vol. 20, №12. – P. 2824–2826. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi180>.

39. Colaco, K. Predictive Utility of Cardiovascular Risk Prediction Algorithms in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Review / K Colaco, V Ocampo, AP Ayala, [et al.] // *J Rheumatol.* – 2020. – Vol. 47, №6. – P. 928–938. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190261>.

40. Couderc, M. The Prevalence of Renal Impairment in Patients with Spondyloarthritis: Results from the International ASAS-COMOSPA Study / M Couderc, B Pereira, A Molto, [et al.] // *The Journal of Rheumatology.* – 2018. – Vol. 45, №6. – P. 795–801. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170133>.

41. Damman, K. The kidney in heart failure: an update / K Damman, JM Testani // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, №23. – P. 1437–1444. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv010>.

42. de Beus, E. Sympathetic activation secondary to chronic kidney disease: therapeutic target for renal denervation? / E de Beus, R de Jager, JA Joles, [et al.] // *J Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, №9. – P. 1751–1761. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000210>.

43. de Winter, JJ. Anti-CD74 antibodies have no diagnostic value in early axial spondyloarthritis: data from the spondyloarthritis caught early (SPACE) cohort / JJ de

Winter, MG van de Sande, N Baerlecken, [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2018. – Vol. 20, №1. – P. 38. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1535-x>.

44. den Broeder, AA. Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNFalpha in a patient with rheumatoid arthritis / AA den Broeder, KJ Assmann, PL van Riel, [et al.] // *Neth J Med.* – 2003. – Vol. 61, №4. – P. 137-141.

45. Di Marco, GS. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro / GS Di Marco, M Hausberg, U Hillebrand, [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2008. – Vol. 294, №6. – P. F1381–F1387. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00003.2008>.

46. Dönmez, S. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis / S Dönmez, ÖN Pamuk, GE Pamuk, [et al.] // *Rheumatology International.* – 2013. – Vol. 33, №7. – P. 1725–1729. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2646-3>.

47. Dudek, M. Clinical value of soluble ST2 in cardiology / M Dudek, M Kałużna-Oleksi, J Migaj, [et al.] // *Adv Clin Exp Med.* – 2020. – Vol. 29, №10. – P. 1205–1210. <https://doi.org/10.17219/acem/126049>.

48. El Maghraoui, A. (2011). Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications / A. El Maghraoui // *European journal of internal medicine.* – 2011. – Vol. 22, №6. – P. 554–560. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.06.006>

49. Elalouf, O. Long-term safety and efficacy of infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis / O Elalouf, O Elkayam // *Ther Clin Risk Manag.* – 2015. – №11. – P. 1719-1726. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S55928>.

50. Ernste, FC. Cardiovascular Risk Profile at the Onset of Psoriatic Arthritis: a Population-based, Cohort Study / FC Ernste, M Sánchez-Menéndez, KM Wilton, [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2015. – Vol. 67, №7. – P. 1015–1021. <https://doi.org/10.1002/acr.22536>.

51. Exarchou, S. Mortality in ankylosing spondylitis: results from a nationwide population-based study / S Exarchou, E Lie, U Lindström, [et al.] // *Ann Rheum Dis.* –

2016. – Vol. 75, №8. – P. 1466-1472. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207688>.

52. Feng, X. A case report on nephrotic syndrome associated with ankylosing spondylitis effectively treated with infliximab / X Feng, Y Li, W Gao // *Int J Clin Exp Med.* – 2014. – Vol. 7, №9. – P. 2936–2938.

53. Forsblad-d’Elia, H. Cardiac conduction system abnormalities in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study / H Forsblad-d’Elia, H Wallberg, E Klingberg, [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2013. – №14. – P. 237. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-237>.

54. Forshaw, MJ. IgA nephropathy in association with Crohn disease / MJ Forshaw, O Guirguis, TW Hennigan // *Int J Colorectal Dis.* – 2005. – Vol. 20, №5. – P. 463-465. <https://doi.org/10.1007/s00384-004-0696-z>.

55. García-Gómez, C. Hyperlipoproteinaemia(a) in patients with spondyloarthritis: results of the Cardiovascular in Rheumatology (CARMA) project / C García-Gómez, MA Martín-Martínez, C Fernández-Carballido, [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2019. – Vol. 37, №5. – P. 774-782.

56. Geffriaud, C. Ankylosing spondylitis with type AA amyloidosis. 6 cases / C Geffriaud, LN Noel, P Blanche // *Press Med.* – 1988. – Vol. 17, №44. – P. 2344-2347.

57. Gherghe, AM. Cardiovascular and selected comorbidities in early arthritis cohorts / AM Gherghe, M Dougados, B Combe, [et al.] // *RMD Open.* – 2015. – Vol. 1, №1. e000128. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000128>.

58. Gori, M. Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction / M Gori, M Senni, DK Gupta, [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35, №48. – P. 3442–3451. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu254>.

59. Gottenberg, JE. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with AA-amyloidosis secondary to inflammatory arthritidis: a followup report of tolerability

and efficacy / JE Gottenberg, F Merle-Vincent, F Bentaberry // *Arthr Rheum.* – 2003. – Vol. 48, №7. – P. 2019-2024. <https://doi.org/10.1002/art.11163>.

60. Hatipsoylu, E. Assessment of subclinical atherosclerotic cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis / E Hatipsoylu, İ Şengül, T Kaya, [et al.] // *Anatol J Cardiol.* – 2019. – Vol. 22, №4. – P. 185-191. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.13367>.

61. Heslinga, SC. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation / SC Heslinga, IA Van den Oever, AM Van Sijl, [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2015. – №16. – P. 80. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0532-3>.

62. Hijmering, ML. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation / ML Hijmering, ES Stroes, J Olijhoek, [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, №4. – P. 683–688. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01786-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01786-7).

63. Hippisley-Cox, J. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study / J Hippisley-Cox, C Coupland, P Brindle // *BMJ.* – 2017. – №357. – P. j2099. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2099>.

64. Hung, YM. Midlife Ankylosing Spondylitis Increases the Risk of Cardiovascular Diseases in Males 5 Years Later: A National Population-Based Study / YM Hung, WP Chang, JC Wei, [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95, №18. – P. e3596. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003596>.

65. Ionescu, M. Cardiovascular risk estimation in young patients with ankylosing spondylitis: A new model based on a prospective study in Constanta County, Romania / M Ionescu, P Ionescu, AP Suceveanu, [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2021. – Vol. 21, №5. – P. 529. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9961>.

66. Kim, HW. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease / HW Kim, CK Lee, HS Cha, [et al.] //

Rheumatol Int. – 2015. – Vol. 35, №4. – P. 727-34. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3146-4>.

67. Kobak, S. Ankylosing spondylitis-related secondary amyloidosis responded well to etanercept: a report of three patients / S Kobak, F Oksel, Y Kabasakal, [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2007. – Vol. 26, №12. – P. 2191–2194. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0679-x>.

68. Korsten, P. Drug-induced granulomatous interstitial nephritis in a patient with ankylosing spondylitis during therapy with adalimumab / P Korsten, NJ Sweiss, U Nagorsnik, [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2010. – Vol. 56, №6. – P. 17-21. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.019>.

69. Kovesdy, CP. Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and what we need to know / CP Kovesdy, LD Quarles // *Nephrol Dial Transplant*. – 2013. – Vol. 28, №9. – P. 2228–2236. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft065>.

70. Koya, M. Minimal-change disease secondary to etanercept / M Koya, R Pichler, JA Jefferson // *Clin Kidney J*. – 2012. – Vol. 5, №5. – P. 420-423. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfs081>.

71. Lee, JL. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study / JL Lee, P Sinnathurai, R Buchbinder, [et al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2018. – Vol. 20, №1. – P. 171. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1669-x>

72. Lee, SH. Renal involvement in ankylosing spondylitis: prevalence, pathology, response to TNF- α blocker / SH Lee, EJ Lee, SW Chung, [et al.] // *Rheumatology International*. – 2013. – Vol. 33, №7. – P. 1689-1692. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2624-9>.

73. Levey, AS. A new equation to estimate glomerular filtration rate / AS Levey, LA Stevens, CH Schmid, [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2009. – Vol. 150, №9. – P. 604-612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.

74. Li, XL. Elevated serum level of IL-33 and sST2 in patients with ankylosing spondylitis: associated with disease activity and vascular endothelial growth factor / XL

Li, TT Lin, CY Qi, [et al.] // *J Investig Med.* – 2013. – Vol. 61, №5. – P. 848-851. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31828deed2>.

75. Liew, JW. Cardiovascular morbidity and mortality in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis / JW Liew, S Ramiro, LS Gensler // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2018. – Vol. 32, №3. – P. 369-389. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.01.002>.

76. Liu, Y. Autoantibodies in Spondyloarthritis, Focusing on Anti-CD74 Antibodies / Y Liu, X Liao, G Shi // *Front Immunol.* – 2019. – №10. – P. 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00005>.

77. London, GM. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure / GM London, J Blacher., B Pannier, [et al.] // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38, №3. – P. 4384 – 4389. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.38.3.434>.

78. Londono, J. Analysis of HLA-B15 and HLA-B27 in spondyloarthritis with

79. Lucke, M. The impact of identifying carotid plaque on addressing cardiovascular risk in psoriatic arthritis / M Lucke, W Messner, ESH Kim, [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2016. – №18. – P. 178. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1074-2>.

80. Macfarlane, GJ. The British Society for Rheumatology Biologics Registers in Ankylosing Spondylitis (BSRBR-AS) study: Protocol for a prospective cohort study of the long-term safety and quality of life outcomes of biologic treatment / GJ Macfarlane, MS Barnish, EA Jones, [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2015. – №16. – P. 347. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0805-x>.

81. Mair, J. Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? / J Mair, B Lindahl, E Giannitsis, [et al.] // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* – 2017. – Vol. 6, №4. – P. 321–328. <https://doi.org/10.1177/2048872615626355>.

82. Mear, JP. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies / JP Mear, KL Schreiber, C Münz, [et al.] // *J Immunol.* –1999. – Vol. 163, №12. –P. 6665-6670.
83. Minutolo, R. Cardiorenal prognosis by residual proteinuria level in diabetic chronic kidney disease: pooled analysis of four cohort studies / R Minutolo, FB Gabbai, M Provenzano, [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2018. – Vol. 33, №11. – P. 1942-1949. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy032>.
84. Monteiro, RC. New insights in the pathogenesis of IgA nephropathy / RC Monteiro // *Nephrologia.* – 2005. – Vol. № 25 Suppl 2. – P. 82-86.
85. Montenegro, V. Elevation of serum IgA in spondyloarthropathies and IgA nephropathy and its pathogenic role / V Montenegro, RC Monteiro // *Curr Opin Rheum.* – 1999. – Vol. №11. – P. 265-272. <https://doi.org/10.1097/00002281-199907000-00007>.
86. Moz, S. Spondyloarthritis: Matrix Metalloproteinases Biomarkers of Pathogenesis and Response to Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors / S Moz, A Aita, D Basso, [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2017. – Vol. 11, №4. – P. 830. <https://doi.org/10.3390/ijms18040830>.
87. Mozos, I. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases / I Mozos, C Malainer, J Horbańczuk, [et al.] // *Front Immunol.* – 2017. – №8. – P. 1058. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01058>.
88. Mueller, C. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C Mueller, K McDonald, RA de Boer, [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21, №6. – P. 715-731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>.
89. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Supp.* – 2013. – №1. – P. 1-150.
90. Navarini, L. Cardiovascular Risk Prediction in Ankylosing Spondylitis: From Traditional Scores to Machine Learning Assessment / L Navarini, F Caso, L

Costa, [et al.] // *Rheumatol Ther.* – 2020. – Vol. 7, №4. – P. 867-882.
<https://doi.org/10.1007/s40744-020-00233-4>.

91. Ogdie, A. Improving cardiovascular health and metabolic comorbidities in patients with psoriatic arthritis / A Ogdie, L Eder // *Int J Clin Rheumtol.* – 2015. – Vol. 10, №6. – P. 451-459. <https://doi.org/10.2217/ijr.15.45>.

92. Ozkaramanli Gur, D. Novel imaging modalities in detection of cardiovascular involvement in ankylosing spondylitis / D Ozkaramanli Gur, DN Ozaltun, S Guzel, [et al.] // *Scandinavian cardiovascular journal.* – 2018. – Vol. 52, №6. – P. 320-327. <https://doi.org/10.1080/14017431.2018.1551564>.

93. Parma, A. One year in review 2016: spondyloarthritis / A Parma, L Cometi, MC Leone, [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2017. – Vol. 35, №1. – P. 3-17.

94. Peluso, R. Cardiovascular Risk Markers and Major Adverse Cardiovascular Events in Psoriatic Arthritis Patients / R Peluso, F Caso, M Tasso, [et al.] // *Rev Recent Clin Trials.* – 2018. – Vol. 13, №3. – P. 199-209. <https://doi.org/10.2174/1574887113666180314105511>

peripheral and axial clinical patterns / J Londono, AM Santos, P Peña, [et al.] // *BMJ Open.* – 2015. – Vol. 5, №11. – P. e009092. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009092>.

95. Provenzano, M. Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer / M Provenzano, G Coppolino, T Faga, [et al.] // *Rev Cardiovasc Med.* – 2019. – Vol. 20, №4. – P. 209-220. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2019.04.548>.

96. Ramos, M. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis / M Ramos, JA López de Castro // *Tissue Antigens.* – 2002. – Vol. 60, №3. – P. 191-205. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.2002.600301.x>.

97. Ravnskov, U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Evidence of a common mechanism / U Ravnskov // *Brit J Clin Pharmacol.* – 1999. – Vol. 47, № 2. – P. 203-210. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00869.x>.

98. Rueda-Gotor, J. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study / J Rueda-Gotor, J Llorca, A Corrales, [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34, №5. – P. 885-892.
99. Rueda-Gotor, J. Relative Risk Chart Score for the Assessment of the Cardiovascular Risk in Young Patients with Ankylosing Spondylitis / J Rueda-Gotor, F Genre, A Corrales, [et al.] // *Int J Rheumatol.* – 2018. Vol. 2018. P. 1847894. <https://doi.org/10.1155/2018/1847894>.
100. Rysava, R. Current therapeutic possibilities in primary and secondary amyloidosis and our experience with 31 patients / R Rysava, M Merta, I Spicka // *Nephrol Dial Transplant.* – 2003. – №18 – P. 38-40. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1043>
101. Sarp, Ü. Biomarkers of Cardiovascular Disease in Patients With Ankylosing Spondylitis / Ü Sarp, E ÜstÜner, S Kutlay, [et al.] // *Arch Rheumatol.* – 2020. – Vol. 35, №3. – P. 435-439. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7868.
102. Schröder, B. The multifaceted roles of the invariant chain CD74--More than just a chaperone / B Schröder // *Biochim Biophys Acta.* – 2016. – 1863(6 Pt A). – P. 1269-1281. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.026>.
103. Schröder, M. ER stress and the unfolded protein response / M Schröder M., RJ Kaufman // *Mutat Res.* – 2005. – Vol. №1-2. – P. 29-63. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.06.056>
104. Sepriano, A. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis / A Sepriano, A Regel, D van der Heijde, [et al.] // *RMD Open.* – 2017. – Vol. 3, №1. – P. e000396. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000396>.
105. Sharip, A. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis / A Sharip, J Kunz // *Biomolecules.* – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 1461. <https://doi.org/10.3390/biom10101461>.

106. Shen, J. Carotid plaque and bone density and microarchitecture in psoriatic arthritis: the correlation with soluble ST2 / J Shen, Q Shang, CK Wong [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – №6. – P. 32116. <https://doi.org/10.1038/srep32116>.

107. Silswal, N. FGF23 directly impairs endothelium-dependent vasorelaxation by increasing superoxide levels and reducing nitric oxide bioavailability / N Silswal, CD Touchberry, DR Daniel, [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 307 №5. – P. E426–E436. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00264.2014>.

108. Simone, D. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis / D Simone, MH Al Mossawi, P Bowness // *Rheumatology (Oxford).* – 2018. – №57 (suppl_6). – P. vi4-vi9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key001>.

109. Sogkas, G. CD74 is a T cell antigen in spondyloarthritis / G Sogkas, K Klose, N Baerlecken, [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2020. – Vol. 38, №2. – P. 195-202.

110. Sparks, JA. Subsequent Cardiovascular Events Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Psoriasis: Patterns of Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment / JA Sparks, T Lesperance, NA Accortt, [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2019. – Vol. 71, №4. – P. 512–520. <https://doi.org/10.1002/acr.23609>.

111. Stas, S. Mineralocorticoid receptor blockade attenuates chronic overexpression of the renin–angiotensin–aldosterone system stimulation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and cardiac remodeling / S Stas, A Whaley-Connell, J Habibi, [et al.] // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148, №8. – P. 3773–3780. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1691>.

112. Stevens, LA. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m² / LA Stevens, CH Schmid, T Greene [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56, №3. – P. 486 – 495. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.03.026>.

113. Stevens, LA. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities / LA Stevens, MA Claybon, CH Schmid, [et al.] // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79, №5. – P. 555-562. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.462>.

114. Takeuchi, T, [Minimal change nephrotic syndrome developing in a rheumatoid arthritis patient under etanercept treatment]. [Article in Japanese] /T Takeuchi, M Takegawa, Y Ito, [et al.] // *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* – 2008. – Vol. 31, №3. – P. 178-182. <https://doi.org/10.2177/jsci.31.178>.

115. TerMaaten, J.M. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation / JM TerMaaten, K Damman, MC Verhaar, [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18, №6. – P. 588-598. <https://doi.org/10.1002/ejhf.497>.

116. Tournadre, A. Managing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: practical considerations / A Tournadre, S Mathieu, M Soubrier // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* – 2016. – Vol. 8, №5. – P. 180-191. <https://doi.org/10.1177/1759720X16664306>.

117. Travers, JG. Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens / JG Travers, FA Kamal, J Robbins, [et al.] // *Circ Res.* – 2016. – Vol. 118 № 6. – P. 1021–1040. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306565>.

118. Tsai, W.C. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study / WC Tsai, TT Ou, JH Yen, [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, №5. – P. e0126347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126347>.

119. Ungprasert, P. Risk of coronary artery disease in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis / P Ungprasert, N Srivali, W Kittanamongkolchai // *Ann Transl Med.* – 2015. – Vol. 3, №4. – P. 51. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.02.05>.

120. Vallianou, N.G. Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Is there Any Relationship? / NG Vallianou, S Mitesh, A Gkogkou, [et al.] // *Curr Cardiol*

Rev. – 2019. – Vol. 19, №1. – P. 55-63.
<https://doi.org/10.2174/1573403X14666180711124825>.

121. Verschueren, P. Benefit of anti-TNF- α treatment for nephritic syndrome in patient with juvenile inflammatory bowel disease associated spondyloarthritis complicated with amyloidosis and glomerulonephritis / P Verschueren, F Lensen, E Lerut // *Ann Rheum Dis.* – 2003. – Vol. 62, № 4. – P. 368-369.
<https://doi.org/10.1136/ard.62.4.368>.

122. Wei, SS. Adalimumab (TNF α Inhibitor) Therapy Exacerbates IgA Glomerulonephritis Acute Renal Injury and Induces Lupus Autoantibodies in a Psoriasis Patient / SS Wei, R Sinniah // *Case Rep Nephrol.* – 2013. 4 p.
<https://doi.org/10.1155/2013/812781>.

123. Wibetoe, G. Cardiovascular disease risk profiles in inflammatory joint disease entities / G Wibetoe, E Ikdahl, S Rollefstad, [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2017. – Vol. 19, №1. – P. 153. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1358-1>.

124. Wright, KA. Time trends in incidence, clinical features, and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis over three decades: a population-based study / KA Wright, CS Crowson, CJ Michet, [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2015. – Vol. 67, №6. – P. 836-841. <https://doi.org/10.1002/acr.22512>.

125. Zannad, F. Cardiorenal Syndrome Revisited / F Zannad, P Rossignol // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138, №9. – P. 929-944.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814>

126. Zhu W. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments / W Zhu, X He, K Cheng, [et al.] // *Bone Res.* – 2019. – №7. – P. 22.
<https://doi.org/10.1038/s41413-019-0057-8>.

127. Ziade NR. Added Value of Anti-CD74 Autoantibodies in Axial SpondyloArthritis in a Population With Low HLA-B27 Prevalence / NR Ziade, I Mallak, G Merheb, [et al.] // *Front. Immunol.* – №10. – P. 574.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00574>.