

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Иващенко Наталия Фёдоровна

**Артериальная ригидность и генетический полиморфизм
некоторых цитокинов у больных анкилозирующим спондилитом**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Аксенова Татьяна Александровна

Чита - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Артериальная ригидность и сердечно-сосудистая патология у больных анкилозирующим спондилитом.....	12
1.2. Полиморфизм генов цитокинов и ген HLA-B27 при анкилозирующем спондилите	21
ГЛАВА II. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Общая характеристика включенных в исследование респондентов	32
Критерии включения в клиническую группу:.....	33
Критерии исключения из клинической группы :.....	33
Общая характеристика контрольной группы	34
2.2 Общее клиническое обследование	34
2.3 Клиническая характеристика обследуемых пациентов	43
2.4 Методы исследования ригидности сосудов, периферического и центрального аортального давления	47
2.4.1 Методика аппланационной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны	47
2.4.2 Оценка показателей периферического, центрального аортального давления и ригидности сосудов при суточном мониторинге	48
2.5 Молекулярно-генетическое исследование	51
2.6 Методы статистической обработки.....	52
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	55
3.1 Аппланационная тонометрия с контурным анализом пульсовой волны	55
3.2 Суточное мониторирование центрального аортального давления.....	63
3.3 Исследование генетических полиморфизмов	76

некоторых цитокинов	76
3.4 Клинические примеры	85
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	109
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание позвоночника и крестцово-подвздошных суставов из группы спондилоартритов, у ряда больных может протекать одновременно с поражением энтезов и периферических суставов. Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани, что проявляется ростом синдесмофитов и процессом анкилозирования позвоночника и суставов. Распространенность АС взаимосвязана с частотой носительства HLA-B27 (Human Leucocyte Antigens, лейкоцитарных генов главного комплекса гистосовместимости человека) в популяции и составляет у взрослых лиц от 0,5 до 1% [9, 16, 49]. Заболеваемость спондилоартритами (СПА) среди воспалительных заболеваний суставов занимает второе место после ревматоидного артрита [27, 31]. Помимо основных проявлений, связанных непосредственно с поражением позвоночника, АС нередко ассоциирован с поражениями внутренних органов и систем. [4, 5, 40].

Проведённые ранее научные исследования показывают, что иммунные клетки и мутации цитокинов играют важную роль в патогенезе АС [16, 84]. Чаще всего интерлейкины (ИЛ) вызывают интерес ученых, как маркеры воспалительного процесса [20, 29, 32], однако важной отраслью научных знаний является взаимосвязь между возникновением и прогрессированием системных заболеваний и поражением сердечно-сосудистой системы у носителей однонуклеотидных полиморфизмов противо- и провоспалительных цитокинов. В настоящее время хронические воспалительные артриты в целом и АС, в частности, учеными всего мира рассматриваются как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска (ССР) [31]. Кардиоваскулярная патология снижает продолжительность и качество жизни больных АС, причем риск смерти вследствие сосудистых событий в 1,5-2 раза превосходит общепопуляционный уровень [41, 126]. Основной причиной повышения данного риска считают персистирующее воспаление [47, 63], однако

механизмы его взаимосвязи с сердечно-сосудистыми осложнениями при АС до настоящего времени выяснены не полностью. Установлено, что системное воспаление у больных АС может приводить к развитию дислипидемии и дисфункции эндотелия [67, 73].

Одним из приоритетных научных направлений последних лет является изучение роли артериальной ригидности в развитии сердечно-сосудистой патологии. Известно, что повышение жесткости артериального русла является независимым фактором кардиоваскулярного риска и ассоциируется с увеличением частоты инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), расслаивающейся аневризмы аорты, смертности от сердечно-сосудистых осложнений и общей летальности, что определяет прогноз в клинической практике [15, 78]. Среди основных возможных причин повышения риска кардиальных осложнений у больных АС можно рассматривать накопление классических факторов сердечно-сосудистого риска, обусловленное воздействием как системного воспаления, так и генетической предрасположенностью [31, 47]. В настоящее время имеются данные, что воспаление при хронических ревматических заболеваниях в большей степени влияет на развитие кардиоваскулярных осложнений, что необходимо учитывать при назначении терапии [158].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время общепризнанна ассоциация АС с HLA-B27 [117], исследованы генетические полиморфизмы ряда интерлейкинов у лиц азиатской расы. Однако в европейской популяции полиморфизмы генов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных АС до настоящего времени практически не исследовались, имеются единичные работы по изучению однонуклеотидных полиморфизмов фактора некроза опухоли (ФНО- α) [63]. Чаще всего исследования ученых были направлены на изучение концентраций определенных цитокинов в зависимости от активности воспалительного процесса [51, 90]. Работы об артериальной ригидности при АС немногочисленны, в них получены зачастую разнонаправленные данные. Ряд исследователей выявляли повышение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) при данной патологии и ее снижение на

фоне терапии ингибиторами ФНО- α [13, 15, 22, 26], в других работах данная закономерность не была зарегистрирована, однако предположена взаимосвязь артериальной ригидности с активностью системного воспаления, присущего АС [105, 163]. В проведенных ранее исследованиях артериальная гипертензия (АГ) не являлась критерием исключения. Вышеизложенное делает актуальным исследование параметров центрального давления и сосудистой жесткости у пациентов с АС, а также поиск генетических предикторов повышения артериальной ригидности у данной когорты больных.

Цель работы

Изучить показатели артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом во взаимосвязи с генетическими маркерами и особенностями клинической картины заболевания.

Задачи исследования

1. Исследовать параметры артериальной ригидности методом аппланационной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны у больных анкилозирующим спондилитом и их взаимосвязь с клиническими проявлениями заболевания.

2. Изучить показатели периферического и центрального давления и сосудистой жесткости при суточном мониторинге у больных с анкилозирующим спондилитом.

3. Выявить частоту аллелей и генотипов полиморфизмов интерлейкинов ИЛ1 β -31ТС, ИЛ2-330ТG, ИЛ4-589СТ, ИЛ6-174СG, ИЛ10-1082GА, ИЛ10-592СА, ИЛ10-819СТ, ФНО α -308GА у больных анкилозирующим спондилитом европеоидной расы.

4. Определить клинико-генетические маркеры повышения артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом.

Научная новизна

У больных анкилозирующим спондилитом с отсутствием артериальной гипертензии впервые установлено повышение основных показателей артериальной ригидности: скорости распространения пульсовой волны на каротидно-

фemorальном сегменте, центрального систолического давления, центрального диастолического давления, центрального пульсового давления, индекса и давления аугментации, среднего систолического и среднего диастолического аортального давления. У данной когорты пациентов показано повышение среднесуточных и дневных показателей аортального давления, а также скорости распространения пульсовой волны минимальной, средней и максимальной за сутки.

Показано наличие более чем у половины больных анкилозирующим спондилитом недостаточного снижения АД в ночное время, прямо взаимосвязанного с выраженностью воспалительной боли в спине. Выявлены взаимосвязи показателей артериальной ригидности с клиническими и лабораторными параметрами активности заболевания, а также функциональными индексами.

Установлено, что больные анкилозирующим спондилитом европеоидной расы, уроженцы Забайкальского края, чаще являются носителями гомозиготного генотипа AA гена ИЛ10 – 592СА, гомозиготного генотипа GG гена ФНО- α , гетерозиготного генотипа СТ полиморфизма 819СТ ИЛ-10, чем здоровые лица. Генотип СТ гена ИЛ10-819СТ, AA гена ИЛ10-592СА, аллель G и генотип GG гена ФНО α -308GA связаны с высоким риском развития анкилозирующего спондилита у лиц европеоидной расы. Носительство генотипа CC гена ИЛ10-819СТ, аллели A и генотипа GA гена ФНО α -308GA снижают вероятность развития данной патологии.

Впервые определены прогностические факторы повышения артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом - носительство полиморфизма 31ТС ИЛ1 β , возраст и рентгенологическая стадия сакроилиита.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные о повышении основных показателей артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом в отсутствии артериальной гипертензии расширяют современные представления о роли сосудистой жёсткости при данном заболевании. Выявленные взаимосвязи между индексами активности заболевания, показателями липидограммы и функциональными пробами,

характеризующими подвижность позвоночника с центральным давлением и другими показателями сосудистой жесткости, раскрывают некоторые механизмы прогрессирования анкилозирующего спондилита и повышения сердечно-сосудистых рисков при данном заболевании.

В результате проведенного исследования выявлены ассоциации между носительством генотипа СТ гена ИЛ10-819СТ, генотипа АА гена ИЛ10-592СА, аллели G и генотипа GG гена FНО α -308GA с наличием анкилозирующего спондилита у лиц европеоидной расы респондентов Забайкальского края.

Разработана прогностическая модель повышения артериальной ригидности в зависимости от возраста, рентгенологической стадии изменений крестцово-подвздошных суставов и носительства ИЛ1 β -31ТС, позволяющая проводить своевременную стратификацию риска повышения сосудистой жесткости и развития сердечно-сосудистых осложнений и коморбидности при данном заболевании.

Методология и методы исследования

Проведено комплексное одномоментное исследование 100 HLA В27-позитивных пациентов с анкилозирующим спондилитом. При выполнении работы использовались клинические, инструментальные, лабораторные, генетические и статистические методы исследования. Объектом исследования явились пациенты с анкилозирующим спондилитом европеоидной расы. Контрольная группа представлена здоровыми европеоидами. Предмет исследования – клинические, генетические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов с анкилозирующим спондилитом, позволяющие определить особенности течения заболевания, проявления артериальной ригидности при данной болезни, носительство одномолекулярных полиморфизмов генов некоторых интерлейкинов, клинические и генетические предикторы повышения артериальной ригидности у нормотензивных пациентов с анкилозирующим спондилитом.

Протокол исследования подтвержден локальным этическим комитетом при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего

образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 74 от 06.11.2015 г.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наличие анкилозирующего спондилита характеризуется повышением скорости распространения пульсовой волны и других показателей артериальной ригидности, взаимосвязанных с клиническими и лабораторными проявлениями активности заболевания.

2. Параметры суточного мониторинга периферического, центрального давления и артериальной ригидности взаимосвязаны с клиническими проявлениями, показателями активности заболевания и выраженностью морфологических изменений в крестцово-подвздошных суставах.

3. Носительство определенных локусов однонуклеотидных полиморфизмов генов фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 чаще встречается у больных анкилозирующим спондилитом европеоидной расы уроженцев Забайкальского края. Возраст, выраженность рентгенологических изменений в крестцово-подвздошных суставах, носительство полиморфизма 31ТС ИЛ1 β прогностически связаны с повышением артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность полученных результатов определена достаточной выборкой включенных в исследование респондентов, оптимальным количеством современных инструментальных и лабораторных методов исследования, подтверждена статистическим анализом с использованием программ Statistica 10,0 (StatSoft), «IBMSPSSStatisticsVersion 25.0», on-line программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях "случай–контроль"», с расчетом показателя отношения шансов.

Результаты исследования доложены на конгрессе ревматологов «Салиховские чтения. Спондилоартриты в XXI веке» (Казань, 2016); XV межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2016); VII съезде ревматологов России

с международным участием (Москва, 2017); Европейском конгрессе по ревматологии EULAR (Мадрид, 2017); IV Евразийском форуме по ревматологии (Москва, 2018, победитель постерной сессии); Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием «Новые технологии – в практику здравоохранения» (Москва, 2018); Ежегодной научно-практической конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra» (Москва, 2019); Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Афины, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2020 — новые вызовы и новые решения» (Казань, 2020); VIII съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2020); II Форуме ревматологов Сибирского федерального округа в онлайн формате (Новосибирск, 2021).

Внедрение результатов исследования

Полученные в результате научного исследования данные используются в работе кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации и кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия».

Труды научного исследования используются в практической работе терапевтического и кардиологического отделений стационара №1 ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Читы.

Личный вклад автора в написание диссертации

Автором лично разработан дизайн исследования, определены цель и задачи. Был выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Проведена стратификация пациентов согласно выбранным критериям включения и исключения и полное клиническое обследование больных. Диссертантом проведены аппланационная тонометрия с контурным анализом пульсовой волны и суточное мониторирование артериального давления. Самостоятельно проведен статистический анализ данных, написание глав диссертации, формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов

и практических рекомендаций. Разработка прогностического критерия повышения артериальной ригидности при данном заболевании осуществлялась лично автором.

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликовано 17 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 1 статья в журналах из перечня изданий, входящем в международную базу цитирования SCOPUS и Web of Science, 3 публикации в зарубежных журналах.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 рисунками и 21 таблицей. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, состоящего из 77 отечественных и 98 зарубежных источников, двух приложений.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Артериальная ригидность и сердечно-сосудистая патология у больных анкилозирующим спондилитом

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание позвоночника и крестцово-подвздошных суставов из группы спондилоартритов, у ряда больных может протекать одновременно с поражением энтезов и периферических суставов. Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с пролиферацией костной ткани, что проявляется ростом синдесмофитов и процессом анкилозирования позвоночника и суставов.

Анкилозирующий спондилит – один из представителей группы воспалительных ревматических заболеваний, преимущественно поражающий осевой скелет и ассоциированный с хронической воспалительной болью в спине. Существенный прогресс в его патофизиологии и лечении был достигнут в последние десятилетия [52, 59, 60, 84].

Данное заболевание одно из наиболее распространенных ревматологических заболеваний, приводящих к ранней утрате трудоспособности больных и высокому уровню преждевременной смертности. В основе болезни лежит воспалительный процесс в позвоночнике и крестцово-подвздошных суставах, ведущий при отсутствии эффективной терапии к нарушению функции и инвалидизации, имеют место также снижение минеральной плотности кости и уменьшение мышечной массы [8, 46, 156, 161].

За последние годы изменился подход к рассмотрению патофизиологических механизмов АС. Данные механизмы включают многофакторный каскад взаимодействий генетических и эпигенетических факторов, реализующихся через широкий спектр клинических проявлений различных фенотипов спондилоартритов [73, 139]. Существует несколько различных теорий понимания патогенеза спондилоартритов. К таким теориям относят влияние механического стресса,

дефицит витамина Д, роль индукторов активации остеобластов, дисбаланс в микробиоме, а также генетическая предрасположенность [79, 112, 135, 140].

Помимо поражения позвоночника и суставов, АС характеризуется широким спектром внескелетных проявлений (ВП), из которых наиболее часто встречается увеит [33, 175].

Международной группой по оценке спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis international Society – ASAS) до настоящего времени не разработано каких-либо дефиниций ВП этой группы болезней, а также рекомендаций по их диагностике и ведению [152]. Однако ASAS рекомендует к «концептуальным» ВП относить поражения глаз, кожи, кишечника, урогенитального тракта. Ранее считалось, что воспалительные проявления со стороны сердца и почек следует рассматривать «вне концепции спондилоартритов», так как они выявляются реже, на поздних стадиях болезни и протекают субклинически.

Вместе с тем в ФГБ НУ НИИР им. В.А.Насоновой с 2005 по 2014 г. было обследовано 452 пациентов (363 мужчины и 89 женщин) с АС, ВП выявлены у 218 из 452 пациентов (48%). У 140 (30%) был увеит, у 1/4 из них он протекал с частыми рецидивами: три и более обострения в год и более 10 на протяжении болезни; 41 (29%) пациент имел осложнения увеита, сопровождавшиеся нарушением зрения. Нарушение проводимости сердца было выявлено у 61 (13%) больного. У 5 из них был имплантирован ЭКС. Изменения аорты и клапанов сердца обнаружены у 71 (41,2%) пациента, в том числе дилатация/утолщение корня аорты – у 60 (34,8%), утолщение створок аортального/ митрального клапана – у 63 (36,6%). Клапанная регургитация 3–4-й степени отмечена у 10 пациентов (5,8%), в 9 случаях (5,2%) выполнено протезирование клапанов. Нефрит диагностирован у 16 больных (3,5%), у 4 из них была ХБП II стадии и выше. Псориаз был у 17 пациентов (3,7%), из них у 2 – тяжелые формы псориаза (Индекс BSA (Body surfase area)>10%). Воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит или болезнь Крона) диагностирован у 16 пациентов (3,5%), в том числе у 4 человек в тяжелой форме. У 79 пациентов (36%) отмечено сочетание двух и более ВП, наиболее часто –

увейта и поражения сердца. В результате данного исследования были сделаны выводы, что ВП наблюдаются почти у половины больных АС (48%) и могут сочетаться между собой, наиболее частые из них – увеит, поражение корня аорты и клапанов сердца, нарушение сердечной проводимости и изменения со стороны сердца встречаются чаще, чем считалось ранее. Авторы отметили, что данные изменения ухудшают течение и прогноз АС [70].

Результаты наблюдений российских ученых позволяют выделить основные признаки поражения сердца, выявляемые при инструментальном обследовании больных АС: локализованное поражение основания аорты и зоны аортомитрального соединения с формированием гребневидного утолщения в этой области («subaortic bump»), аортальная регургитация, утолщение аортального и/или митрального клапанов, частое сочетание с нарушением проводимости [44].

Спондилоартриты, в том числе АС, могут сопровождаться воспалительными изменениями аорты - аортитом. Принято считать, что среди ревматических причин аортита наиболее частой являются васкулит крупных сосудов: аортоартериит Такаясу или гигантоклеточный артериит, однако аортит при АС так же является одной из самых ведущих причин повышения кардиоваскулярного риска и смертности при данной патологии [6, 125].

Клинические проявления аортита часто неспецифичны, могут иметь как субклинический, так и острый характер течения. Боль в межлопаточном пространстве или в области грудины – давящая, длительная, не связанная с физической нагрузкой в отличие от стенокардии или костно-мышечной боли, является ведущим клиническим симптомом аортита. Нередко выслушиваются сосудистые шумы, а при расслоении аорты у больного появляются осиплость голоса, клинически выраженная аортальная регургитация, синкопальные состояния, тампонада сердца. Современными методами диагностики аортита являются ультразвуковые методы исследований, а также магнитно-резонансная томография с контрастированием сосудистого русла, позитронно-эмиссионная томография, позволяющие выявить не только наличие воспаления в стенке различных отделов аорты, но и его протяженность, риск развития разрыва аорты,

определить показания для хирургического лечения [73, 136]. Несмотря на весь спектр исследований в настоящий момент нет четких инструментально-диагностических критериев для верификации диагноза аортита.

Известно, что традиционные факторы риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний играют важную роль в развитии атеросклеротического процесса, который впоследствии приводит к возникновению инсульта, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и других осложнений. В последние годы было показано, что пациенты с АС являются группой риска по развитию атеросклероза и связанной с ним патологии. Рядом исследований было установлено, что и при отсутствии ТФР у пациентов с АС смертность выше популяционного уровня в 1,5 раза. Основными причинами смерти у данной когорты больных являются кардиоваскулярная патология, намного реже, вторичный амилоидоз [14, 43]. Было показано, что ИБС, нарушения мозгового кровообращения и заболевания периферических артерий встречаются чаще у больных АС, чем в общей популяции [129, 168].

Для выявления сердечно-сосудистого риска (ССР) при АС возможно использовать различные шкалы оценки. Наименьший ССР был получен при использовании шкалы SCORE, наибольший - при применении QRISK3. 30,4% пациентов с аксиальным спондилитом имели повышенные ССР в соответствии со шкалой QRISK3 уже в возрасте 25-40 лет. Из модифицируемых факторов риска наибольшее значение имели курение, ожирение и артериальная гипертензия [65].

В исследованиях Peters M. et al. было доказано, что наличие инфаркта миокарда у больных АС наблюдается в 4,4% случаев, в то время как в сопоставимой по возрасту и полу общей популяции инфаркт миокарда был выявлен только в 1,2% случаев [83]. Haroon N. et al. установили повышение кардиоваскулярного риска у пациентов с АС по сравнению с здоровым населением. В данном ретроспективном когортном исследовании 21473 пациента с АС (средний возраст составлял 46 лет) в 95% выявлялся тот, или иной фактор риска сосудистой смертности. Существенными факторами риска смерти от кардиоваскулярной патологии были возраст, мужской пол, низкий доход, хроническое заболевание почек, заболевание периферических сосудов, а среди пациентов в возрасте 65 лет и старше – прием

нестероидных противовоспалительных препаратов и отсутствие приема статинов [138].

В исследованиях Гайдуковой И.З. и соавт. выявлено, что риск развития инфаркта миокарда при АС был выше и у респондентов, не имевших кардиоваскулярную патологию. Новые случаи ИБС за 10 лет были зафиксированы у 64 из 278 пациентов с АС и у 16 из 150 лиц группы сравнения ($p = 0,0017$). Сравнение частоты появления ИБС с применением логарифмических теста Мантела-Кокса (log-rank Mantel-Cox test) и логарифмический рангового критерия (log-rank test for trend) показало значимость различий ($p < 0,0001$) между частотой появления ИБС у лиц без спондилоартрита, у лиц с АС и псориазическим артритом (ПсА). Риск развития ИБС у больных ПсА был выше, чем у лиц контрольной группы: отношение рисков (RR) составило 4,16 (95 % доверительный интервал (ДИ) 2,36–7,33), RR 6,1 (95 % ДИ 3,05–12,44) ($p < 0,05$). Риск развития инфаркта миокарда был повышен как у больных АС (RR 4,98; 95 % ДИ 1,54–6,12), так и у больных ПсА (RR 5,2; 95 % ДИ 2,4–7,8). Риск развития стенокардии при АС не превышал показатели здоровых лиц. Данное исследование показало, что риск развития стенокардии напряжения у больных АС не превышает аналогичный у лиц без спондилоартрита. При этом пациенты с АС имеют бóльший риск развития ИБС и инфаркта миокарда, чем лица без данного заболевания [15].

В одном из российских исследований были отмечены гендерные особенности развития кардиоваскулярных нарушений при АС. Было выявлено, что у мужчин имеется взаимосвязь между активностью АС и наличием диастолической дисфункции левого желудочка, которая, в свою очередь, сопровождается повышением жесткости сосудов. В то же время у женщин, страдающих АС, функциональные изменения, а не активность заболевания, коррелировали со снижением фракции выброса левого желудочка, диастолической дисфункцией, сосудистой жесткостью и нарастанием электрической нестабильности миокарда [18].

В Польше в 2018 г. Р. Ozdowska и соавт. было проведено исследование, продемонстрировавшее возрастной аспект возникновения кардиоваскулярных

осложнений у пациентов АС. Атеросклеротические поражения коронарных артерий имелись у 18 больных (48,7%) АС по сравнению с 20 (26,3%) лицами контрольной группы ($p=0,02$). Одномоментный анализ, проведенный в группе АС, продемонстрировал связь между наличием бляшек и возрастом ($p=0,02$), артериальной гипертензией ($p=0,003$) и дислипидемией ($p=0,001$) [125].

В Швеции, в результате 5-летнего исследования у пациентов АС, выявлена прямая взаимосвязь между наличием нарушения сердечной проводимости и длительностью, так и активностью данного заболеванием. К высоким рискам возникновения различных нарушения проводимости сердца (в 28% случаях имелась атриовентрикулярная блокада) у пациентов с АС отнесли: мужской пол, более пожилой возраст, большую продолжительность симптомов, передний увеит в анамнезе, высокую активность заболевания, избыточную массу тела [100].

Проведено несколько больших исследований, которые показали, что у пациентов с АС, по сравнению с общей популяцией, чаще встречаются атриовентрикулярная блокада и имплантации кардиостимуляторов [125, 148, 172].

В последние годы все большее значение приобретает определение интегральных показателей кардиоваскулярных рисков, к которым относятся субклинические сосудистые маркеры сердечно-сосудистых заболеваний - увеличение жесткости артериальных сосудов, аугментация центрального аортального давления (ЦАД), уменьшение лодыжечно-плечевого индекса, кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса интима-медиа в сонных артериях. При этом особое внимание в развитии сердечно-сосудистых заболеваний уделяется определению артериальной жесткости, увеличение которой рассматривается в качестве независимого фактора кардиоваскулярных осложнений [63, 110, 111].

Для оценки структурно-функционального состояния крупных сосудов в последнее время применяются неинвазивные методы, которые подразделяются на прямые визуализирующие (ультразвуковое исследование, магнитно - резонансная томография (МРТ)) и непрямые (модифицированная сфигмография, плетизмография, осциллометрия). Методы первой группы не получили широкого

распространения из-за травматичности, второй — вследствие трудоемкости процесса и высокой стоимости. Возможности исследователей расширились с разработкой метода непрямой артериографии, основанного на контурном анализе пульсовой волны. Достоверность этого метода подтверждена сравнением с инвазивной артериографией: отмечена полная идентичность аортальных пульсовых волн, зарегистрированных инвазивным и неинвазивным методами [110].

Апланационная тонометрия с контурным анализом пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте в настоящее время является «золотым стандартом» для определения параметров артериальной ригидности и центрального аортального давления. Следует отметить, что научные данные по исследованию сосудистой жесткости у пациентов с АС немногочисленны и их результаты несколько разнонаправленны. В когорте пациентов АС без исключения артериальной гипертензии не было зарегистрировано повышение СРПВ и индекса аугментации по сравнению со здоровыми лицами [26], другие исследования напротив, отмечали повышение сосудистой жесткости, однако в них данные параметры часто изучены применительно к проводимой генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ).

В России Н.А. Гуреевой и соавт. в 2012 году проводилось исследование параметров жесткости артериального русла с помощью монитора АД VPLab у больных АС на фоне лечения инфликсимабом. Исходно СРПВ у больных АС с длительностью заболевания до 5 лет составила $149,3 \pm 6,4$ см/с, более 5 лет - $168,4 \pm 8,4$ см/с, что в обоих случаях была выше, по сравнению с контрольной группой. На фоне терапии инфликсимабом на протяжении 2 и 6 месяцев СРПВ снижалась, более выраженное снижение наблюдалось в группе с длительностью заболевания менее 5 лет [22].

В 2014 году турецкими учеными Karkucas M и соавт. при двухгодичном исследовании было выявлено что, несмотря на снижение клинико-лабораторной активности на фоне приема ингибиторов ФНО- α , скорость распространения пульсовой волны наоборот возросла до $8,3 \pm 1,1$ м/с, изначально составляя

7,9±1,3м/с [130]. Похожие результаты показало другое исследование, где на фоне шести и 12-месячной терапии голиумабом СРПВ и толщина комплекса интимамедиа не снизились, а напротив, несколько возросли [163]. Следует отметить малую выборку данных исследований, в целом в многоцентровых клинических исследованиях показано снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии ингибиторами ФНО- α [130, 163].

Другая группа турецких исследователей в 2019 году установила отсутствие достоверных различий между больными АС и здоровыми людьми по СРПВ и толщине интимы сонных артерий. Данное исследование показало, что у пациентов с АС повышенный риск развития атеросклеротического повреждения сосудов, скорее всего, является многофакторным. Таким образом, степень вклада активности заболевания в усиление атерогенеза требует дальнейшего уточнения [87].

Данные литературы доказывают, что у пациентов с АС, помимо традиционных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, выявлены дополнительные факторы риска, связанные с активностью системного воспаления, ведущими к повреждению и дисфункции эндотелия [41, 67, 68, 69, 71].

Результаты исследований Е.Д. Егудиной с соавт., 2017, доказали, что помимо маркеров воспаления существуют и другие факторы, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции у больных АС. По мнению авторов, эндотелиоз развивается у 53% пациентов АС и при наличии сосудистой патологии сопровождается нарастанием в крови концентрации циклического гуанозинмонофосфата и снижением содержания простаглицлина [58].

В работе о роли системного воспаления и дисфункции эндотелия у больных АС Д.А. Поддубный с соавт., 2007, предоставили данные о том, что у пациентов с АС значительно повышен уровень циркулирующих эндотелиоцитов, являющихся маркером повреждения эндотелия, а также повышен уровень фактора Виллебранда. У 47% пациентов снижена эндотелийзависимая вазодилатация. В исследовании показана взаимосвязь системного воспаления и дисфункции эндотелия. Выявлена значительная роль дисфункции эндотелия в развитии

гипертрофии и ремоделирования левого желудочка у больных АС, в особенности у пациентов без артериальной гипертензии (АГ). У данных пациентов формируется эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. В свою очередь у пациентов с АС, имеющих АГ, формируются концентрическое изменение геометрии левого желудочка [42].

Связь между воспалением и атеросклерозом была тщательно исследована в последние три десятилетия и роль воспаления в патогенезе и прогрессировании атерогенеза в настоящее время достаточно хорошо изучена [157]. Эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс в эндотелиальных клетках и накопление макрофагов, сигнализация toll-подобных рецепторов, образование криопирин (NLPR-3) и последующая продукция провоспалительных цитокинов, таких, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, являются механизмами вовлечения в атерогенный процесс. Более того, имеются данные, что противовоспалительные биологические препараты, такие как ингибиторы ФНО- α и ИЛ-1, могут замедлить атерогенный процесс. Данные факты устанавливают новые терапевтические цели для раннего и эффективного контроля заболеваний и подавления воспаления, в дополнение к управлению классическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [108, 157].

Таким образом, пациенты с АС, несомненно, имеют высокий ССР по сравнению с людьми в общей популяции. Чаще всего у этих больных встречаются артериальная гипертензия, атеросклеротические поражения сосудов, эндотелиальная дисфункция, нарушения проводимости сердца. Данные кардиоваскулярные нарушения в дальнейшем могут привести к инвалидности, а также смерти пациентов. Сердечно-сосудистые осложнения при АС взаимосвязаны с хроническим системным воспалением, что в свою очередь нужно учитывать в диагностике и лечении данного заболевания.

Вместе с тем параметры ригидности артерий у данной когорты пациентов до настоящего времени изучены недостаточно, не определены прогностические маркеры повышения сосудистой жесткости, в доступной литературе нами не обнаружено работ по исследованию артериальной ригидности у больных АС без

артериальной гипертензии, что определяет актуальность дальнейших исследований в данной области.

1.2. Полиморфизм генов цитокинов и ген HLA-B27 при анкилозирующем спондилите

Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов развития болезни, этиология АС остается неясной. Почти во всех популяциях показана ассоциация развития спондилоартритов с носительством HLA-B27. Данный генетический маркер в определенном проценте случаев определяется при всех спондилоартритах и включен в диагностические критерии АС [3, 33, 107, 118], роль других генов продолжает активно изучаться [45, 54, 133].

Комплекс HLA (главный человеческий комплекс гистосовместимости, Major Histocompatibility Complex, МНС), принадлежит к белкам клеточной поверхности. Было показано, что его компоненты могут функционировать в различных патофизиологических процессах, таких как ангиогенез и активация макрофагов, так же нельзя исключить более сложное и многоуровневое влияние этих соединений на воспалительные и иммунные пути, имеющие место при АС [80, 115, 147].

Генетическая предрасположенность к развитию АС является активно изучаемой темой с тех пор, как впервые в 1961 году были подтверждены наследственные факторы АС при исследовании внутри семей. Исследования близнецов выявили значительно более высокую конкордантность между монозиготными близнецами (63%), чем между дизиготными близнецами (23%). Генетические особенности были идентифицированы как патогенные факторы, способствующие развитию заболевания более чем у 90% людей [139].

Одним из наиболее важных генетических факторов является высокая гистосовместимость сложной МНС аллели I класса HLA-B27, обнаруженная в 1973 году. Несмотря на неясность патогенетического механизма, ген HLA-B27 тесно ассоциирован с распространенностью АС в разных популяциях земного шара. Различные исследования показали, что у 90-95% пациентов с АС определялась

HLA-27 аллель. [145, 154, 171]. Заболеваемость увеличивается до 15-20% для лиц, имеющих родственников первой степени родства, больных АС [99]. Все спондилоартриты характеризуются общностью клинических проявлений, наличием спондилита и ассоциированы с носительством HLA-B27. Данный ген определяется в 95-98% при АС, при псориатическом артрите - в 50-60%, а при энтеропатических артритах - в 60-70%. Для ревматоидного артрита носительство данного гена не характерно [48].

HLA-B27 обладает высокой степенью полиморфизма. Ряд исследований показали, что к настоящему времени было идентифицировано более 100 подтипов, 19 из которых имеют не одинаковую распространенность среди разных этнических групп, особенно в группах лиц из Восточной Азии и Кавказа. Наиболее распространёнными подтипами при АС являются HLA-B2705 (Кавказская популяция), HLA-B2704 (Китайская популяция), и HLAB2702 (Средиземноморская популяция) [101, 132]. Недавно многофакторным анализом была показана ассоциация HLA-B27-позитивного статуса у больных АС с большей рентгенологической стадией сакроилиита и более ранним возрастом дебюта данного заболевания [53].

Вместе с тем с 70-х годов прошлого века было показано что АС развивается только у 1–5% носителей HLA-B27, что указывает на существование других генетических детерминант, ассоциированных с предрасположенностью к этому заболеванию [82].

Крупномасштабные исследования показали, что развитие АС в значительной степени определяется также генами, расположенными вне МНС. Часто генетические исследования проводились параллельно с изучением концентраций цитокинов либо других молекул, вовлеченных в патогенез АС, клинические проявления исследователями также анализировались как в зависимости от носительства одномолекулярных полиморфизмов (ОНП) интерлейкинов, так и во взаимосвязи с их концентрациями.

Имеется немалое число работ, демонстрирующих взаимосвязь активности болезни с цитокиновым профилем у больных АС. При обследовании 46 пациентов

АС концентрации ИЛ-6, ИЛ-17А, ФНО- α и ИЛ-8 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов с высокой активностью по сравнению с группой контроля. В ряде исследований была установлена прямая корреляционная связь индекса BASDAI у больных АС с концентрацией не только провоспалительных цитокинов, но матричных металлопротеиназ [61, 92, 124].

В рамках еще одного исследования у больных АС показано изменение антиагрегационной активности сосудистой стенки и активация тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, выраженность которых возрастает при увеличении активности воспалительного процесса, также исследователями были установлены корреляционные связи между факторами воспаления и коагуляционного гемостаза [2]. Цитокины ИЛ-6, ИЛ-17, макрофагальный колониестимулирующий фактор, эндотелиальный фактор роста и растворимый ИЛ-2-рецептор, по всей вероятности, играют важную роль в развитии АС, так как они участвуют в иммунных реакциях [119, 127]. Было показано, что передача сигналов ИЛ-6 через рецептор ИЛ-6 оказывает провоспалительное действие. В 2013 году специалисты Международного консорциума по генетике анкилозирующего спондилоартрита опубликовали данные, что концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови у гомозиготных носителей аллеля T rs4129267 была на 73% выше, чем у гомозиготных носителей аллеля C (28,9 против 16,7 нг/мл). Кроме этого концентрация С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови была выше на 30% у респондентов, гомозиготных по аллелю T rs4129267 по сравнению с гомозиготами по аллелю C (19,2 против 14,8 мг/л) [120].

В 2017 г. учеными из Мехико была установлена связь между концентрациями ФНО- α , ИЛ-6 и лептина с возникновением синдесмофитов у больных АС. Данное исследование показало, что концентрация ФНО- α и лептина в сыворотке крови у больных АС была выше, чем в контроле (52,3 против 1,5 пг/мл и 17,2 против 9,0 мкг/мл соответственно), а концентрация ИЛ-6 и адипонектина в обеих группах достоверно не различалась. У пациентов с синдесмофитами концентрация лептина была выше, чем у пациентов без синдесмофитов (22,1 мкг/мл против 10,9 мкг/мл) [90].

Роль ИЛ-6 при АС изучалась скандинавскими учеными посредством иммуногистохимического анализа, в котором приняли участие 14 пациентов с АС и 11 пациентов с остеоартрозом. Данный анализ *in situ* показал, что ИЛ-6 не является ключевым фактором в патогенезе воспалительных процессов в спондилоартритах, однако релевантность провоспалительных агентов у больных АС может быть лучше изучена *in situ* в костных образцах в первичном очаге воспаления [123]. Однако в последствии не было получено данных о влиянии ингибиторов ИЛ-6 на рентгенологическую прогрессию и активность АС, псориаза, ПсА и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [151].

В последние годы была установлена роль интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23 в развитии воспаления соединительной ткани [98, 153]. Была выявлена высокая концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови и в синовиальной жидкости у больных с АС, и прямая взаимосвязь продукции данного цитокина с активностью заболевания. Однако в то же время терапия АС ингибитором ИЛ-6 тоцилизумабом продемонстрировала его малую эффективность у больных АС. В том же исследовании при изучении ИЛ-22, выявлено отсутствие корреляционных связей между содержанием данного цитокина и активностью заболевания [151].

ИЛ-23/17 предположительно имеют решающее значение в патогенезе АС. Ведущий этап функционирования Th17-клеток заключается в связывании ИЛ-23 с соответствующим рецепторами, что составляет основу так называемой оси ИЛ-23/ИЛ-17, активация которой определяет патогенный потенциал Th17-клеток. ИЛ-17 определяется как провоспалительный цитокин и продуцируется активированными CD4⁺ и Т-клетками. При аутоиммунном процессе в синовиальной ткани высокие уровни ИЛ-17 способствуют выработке ИЛ-6 синовиоцитами. Продукция ИЛ-17, по-видимому, является механизмом для Th1/Th0-клеток, наиболее часто встречающегося подтипа Th, присутствующего в синовиальной жидкости, что показывает его участие в системной воспалительной реакции [121, 144, 146].

Имеются определенные данные об однонуклеотидных полиморфизмах rs11209026 гена рецептора интерлейкина-23 (ИЛ-23R) и rs6887595 гена ИЛ-12B.

(Interleukin 12B – интерлейкин 12β), а также нескольких полиморфизмов гена аминоксидоксидазы 1 эндоплазматического ретикулума при АС [99]. В исследовании, проведенном в Оренбургской области у пациентов с АС Российской популяции установлено, что мажорные аллели С маркеров rs10050860, rs17482078 гена аминоксидоксидазы 1 эндоплазматического ретикулума и аллель G полиморфизма rs11209026 гена ИЛ23R являются сильными факторами риска предрасположенности к АС. В этом исследовании, проведенном у 70 респондентов, установлены ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов гена rs11209026 гена ИЛ23R с внеаксиальными проявлениями АС. Так гетерозиготный генотип GA маркера rs11209026 гена ИЛ23R был статистически значимо ассоциирован с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса и псориазом у больных АС [76]. Этими же исследователями было показано, что у носителей гомозиготного генотипа G/G маркера rs6887595 гена ИЛ12B достоверно чаще диагностировался коксит, у носителей гетерозиготного G/A генотипа полиморфизма rs11209026 гена ИЛ23R выявлялась более высокая активность болезни по индексам BASDAI, ASDAS-CPB и ASDAS-COЭ [77].

В настоящее время одним из основных звеньев патогенеза спондилоартритов считается нарушение иммунного гомеостаза слизистой оболочки кишечника у генетически предрасположенных лиц, что приводит к развитию системного хронического воспаления. Результаты исследований последних лет позволяют говорить о ключевой роли ИЛ-23/ИЛ-17 в развитии этих заболеваний. Патогенез АС характеризуется не только гиперпродукцией ИЛ-23, но и изменением чувствительности к этому цитокину клеток-мишеней с параллельным увеличением их числа, что приводит к хроническому аутовоспалительному процессу, который реализуется через широкий спектр внескелетных и внеаксиальных проявлений [17].

В 2015 г. российские ученые выявили повышение провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО-α, ИЛ-8 и противовоспалительного ИЛ-10 у больных АС в сравнении с группой относительно здоровых лиц. Также в ходе исследования установлена прямая взаимосвязь между продолжительностью заболевания и

содержанием исследуемых биомаркеров: у пациентов с течением заболевания менее 5 лет имелась более высокая концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α [62].

Исследования аллелей и генотипов, различных цитокинов у больных АС весьма немногочисленны. В 2017 году учеными из Китая был проведен мета-анализ, в котором отмечалась значительная связь между полиморфизмами ИЛ-23 и АС, особенно у европеоидов [122].

Болгарскими учеными было обследовано 80 пациентов с АС, была выявлена связь носительства полиморфизма гена ИЛ-12В с развитием заболевания. Исследователи оценили влияние ИЛ-12В_{pro} (rs17860508) и ИЛ12В 3'UTR A/C однонуклеотидных полиморфизмов rs3212227 на развитие анкилозирующего спондилита и влияние генетических вариаций ИЛ-12В на продукцию ИЛ-12p40 и состояние опорно-двигательного аппарата. Была обнаружена ассоциация полиморфизма rs17860508 с развитием АС в рамках аллельной, доминантной и кодоминантной моделей. Сам по себе rs3212227 не был связан с восприимчивостью к АС, но наличие аллеля С в генотипе усиливает генетический риск АС у носителей аллеля ИЛ-12В_{pro} 2, особенно при гомозиготности. Уровни циркулирующих ИЛ-23 и ИЛ-12p40 были повышены среди пациентов с АС, поскольку некоторые из генотипов обоих полиморфизмов ИЛ-12В положительно регулируют их экспрессию. Носительство генотипа ИЛ-12В_{pro} было связано с ухудшением функциональной способности, а генотип 3'UTR CC - с тяжелой активностью заболевания [114].

Китайскими учеными в 2017 г. изучались генетические полиморфизмы ИЛ-1 α и ИЛ-1 β и их роль при АС. Они провели исследование случай-контроль среди 267 пациентов АС и 297 здоровых лиц. Показано, что полиморфизмы ИЛ-1 α и ИЛ-1 β (генотип rs3783550 и генотип "с" rs3783546) связаны с предрасположенностью к возникновению АС в китайской популяции Хань [95].

В литературе имеются разнонаправленные данные о ФНО- α как генетическом маркере АС. ФНО- α – провоспалительный цитокин с многообразными функциями, синтезируется преимущественно моноцитами и

макрофагами, кодируется геном TNF (Tumor Necrosis Factor). Роль ФНО- α в развитии воспалительных реакций при АС бесспорна. Поскольку ген TNF картирован в области МНС класса III (между локусами HLA-B и HLA-DR), исследователями предполагается наличие определенной связи между носительством ОНП этого гена с восприимчивостью к АС и особенностями клинического течения заболевания. К настоящему времени в промоторной области гена ФНО- α идентифицировано несколько ОНП, среди которых лучше всего изучен -308G/A (rs1800629). В нем имеется замена нуклеотида G на нуклеотид A в положении -308 последовательности промоторной области гена [141]. В проведенных ранее работах изучался потенциальный вклад полиморфизма -308GA гена ФНО- α в развитии предрасположенности к АС, однако однозначные данные о взаимосвязи получены не были [93, 159].

Проведенные впоследствии исследования также не обнаружили достоверных различий вариаций промотора TNF- α в положениях -308 и -238 у больных АС по сравнению с контрольной группой, однако выборка включала в себя только 57 больных АС против 112 респондентов группы контроля. Вместе с тем частота генотипа TNF- β значительно различалась между пациентами с АС и случайным контролем. Однако при сравнении распределения генотипа TNF- β у В27-положительных пациентов с АС и в контроле эти различия исчезли [170].

С-реактивный белок входит в классификационные критерии ASAS для аксиального спондилоартрита [34] и повышен более чем у половины больных АС. Имеющиеся данные о генетическом полиморфизме СРБ при различных заболеваниях довольно противоречивы. Было установлено, что носительство минорного аллеля rs1205 T полиморфизма +1846C/T (rs1205) гена СРБ ассоциировано с низкими уровнями СРБ у европеоидов с метаболическим синдромом [91]. У больных с аортальным стенозом обнаружена связь между носительством минорного аллеля rs1205 T и повышением СРБ [173]. Было установлено повышение риска развития АС при носительстве генотипа CC полиморфизма rs3091244 CT гена СРБ [166].

На голландской когорте из 189 больных АС было показано, что только у 52% пациентов с высокой активностью заболевания (BASDAI ≥ 4) был выявлен высокий уровень СРБ (≥ 10 мг/л), тогда как у остальных такого не было. У больных АС сывороточные уровни СРБ различались в зависимости от генотипа rs3091244: у носителей полиморфизма СА концентрация составила 18,6 мг/л против 8,3 мг/л у носителей полиморфизма СС ($p=0,02$) [102]. Позднее было показано, что аллель СРБ rs3091244 С может быть связан с относительным риском повышения ASDAS-СРБ [167].

При изучении 232 больных АС и 314 лиц контрольной группы было показано, что полиморфизм rs3091244 гена СРБ был связан с повышенным риском АС в китайской популяции, в данном исследовании оценивались клинические показатели на фоне терапии этанерцептом. Было установлено, что у носителей генотипа АА наблюдались более высокие значения ВАШ, BASDAI, BASFI до лечения этанерцептом. Носители генотипа АА показали значительно более высокие уровни СРБ по сравнению с носителями генотипа GG (16,3 против 8,8 мг/л). Вместе с тем наличие генотипа АА и аллели А полиморфизма rs3091244 предопределяли лучший ответ на терапию этанерцептом по критериям Международного общества спондилоартрита (ASAS, ASAS20 и ASAS40) по мнению исследователей, могут расцениваться как биомаркеры хорошего ответа на лечение этанерцептом при АС [174].

В 2022 году в исследовании 122 пациентов с диагнозом АС, проживающих Российской Федерации при сравнении со 142 здоровыми донорами были выявлены статистически значимые различия по частоте генотипов и аллелей полиморфизма 308G/A гена ФНО- α , а также аллелей полиморфизма 13T/C гена САА ($p=0,01$, $p=0,01$ и $p=0,03$ соответственно). Логистический регрессионный анализ показал, что присутствие не менее одного аллеля 308А в генотипе пациента снижало риск развития АС в 4,4 раза по сравнению с генотипом GG ($p=0,01$). У носителей генотипа GA вероятность предрасположенности к развитию энтезитов была в 2,2 раза ниже по сравнению с носителями генотипа GG ($p=0,01$). Установлена связь полиморфизма 1846C/T гена СРБ с предрасположенностью к периферическому

артриту. Носительство аллеля Т в 2 раза повышало предрасположенность к артриту по сравнению с аллелем С ($p=0,02$). Носительство не менее одного аллеля rs12218 С гена САА в 2 раза повышало предрасположенность к АС ($p=0,01$). Авторы сделали заключение, что полиморфизмы генов ФНО- α (-308G/A, rs1800629), СРБ (+1846C/T, rs1205) и SAA1 (-13T/C, rs12218) ассоциированы с формированием предрасположенности к развитию АС [63].

В иранской популяции исследованием 97 пациентов с АС (74 HLA-B27-положительных и 23 HLA-B27-отрицательных) и 137 здоровых лиц (из них 2 HLA-B27-положительных) было показано, что аллель А и генотип АА ОНП ФНО- α в положении -238 преобладал у больных АС по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Взаимосвязи данного полиморфизма с подтипами HLA-B27 выявлено не было. В положении -308, аллель А и генотип АА выявлялись в обеих группах, без существенной разницы между группами АС и контрольной группой. Авторы предположили, что полиморфизм гена ФНО- α в положении -238 ассоциирован с АС [118].

Носительство полиморфных вариантов гена ИЛ-10 ранее изучалось в аспекте предрасположенности к развитию гриппа [72, 150], онкологических заболеваний [164], ВЗК, сахарного диабета [97], атеросклероза и инфаркта миокарда [88]. В доступной литературе сведения относительно носительства полиморфных вариантов гена ИЛ-10 при анкилозирующем спондилите отсутствуют. Согласно концепции серонегативных спондилоартритов, сакроилеит является внекишечным проявлением неспецифического язвенного колита и болезни Крона, эти заболевания объединяет носительство HLA-B27. Большое количество исследований показало, что полиморфизм интерлейкина-10 ИЛ-10(A1082G) связан с предрасположенностью к ВЗК, однако результаты противоречивы.

В датской когорте, состоящей из 336 пациентов с болезнью Крона, 498 пациентов с язвенным колитом и 779 здоровых людей, исследованы частоты аллелей ИЛ-1 β T-31C (rs1143627) и ИЛ-10 rs3024505, G-1082A (rs1800896), C-819T (rs1800871) и C-592A (rs1800872). Было показано, что носители rs3024505, маркерного полиморфизма, фланкирующего ген ИЛ-10, подвергались

повышенному риску развития болезни Крона (ОШ = 1,40, $p = 0,02$) и язвенного колита (ОШ = 1,43, $p = 0,004$), более того, был выше риск развития данных заболеваний в молодом возрасте. Не было обнаружено связи между полиморфизмами генов ИЛ-1 β , ИЛ-10, G1082A, C819T, C592A и наличием ВЗК [165].

В дальнейшем был проведен метаанализ с целью оценить связь между полиморфизмом G1082A в гене ИЛ-10 и восприимчивостью к ВЗК, в нём было проанализировано 18 исследований типа «случай-контроль», включающих 17 585 респондентов. Не было обнаружено связи между полиморфизмом G1082A и восприимчивостью к язвенному колиту. Однако повышенный риск болезни Крона был связан с полиморфизмом G1082A в доминантной генетической модели (GG+GA по сравнению с AA: ОШ=1,22, $p=0,028$) и в случаях гетерозиготного носительства (GA против AA: ОШ = 1,28, $p= 0,015$). Результаты этого метаанализа свидетельствуют об ассоциации между полиморфизмом ИЛ-10 (G1082A) и предрасположенностью к болезни Крона [128].

В 2016 году опубликован метаанализ, включивший 19 исследований полиморфизма ИЛ-10C592A (7284 случая и 7469 контролей), 21 исследование полиморфизма ИЛ-10G1082A. (8263 случая и 5765 контролей) и 12 исследований полиморфизма ИЛ-10C819T (4502 случая и 3190 контролей), этническая принадлежность включенных в исследование респондентов была различной. Анализ показал, что полиморфизм C819T был связан со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно исхода ИБС, тогда как полиморфизмы ИЛ-10C592A и ИЛ-10G1082A могли не влиять на предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям [88].

Метаанализ, проведенный в 2019 году, напротив показал, что полиморфизм ИЛ-10(G1082A) может являться фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [94].

До настоящего времени изучение ассоциаций ОНП генов ИЛ-2 при АС не проводились, имеются единичные данные по другим ревматологическим заболеваниям. Так в исследовании 59 пациентов с ювенильной системной красной

волчанкой (СКВ) и 140 здоровых детей генотип ИЛ-2 GT (-330) был заметно снижен у пациентов с ювенильной СКВ ($p < 0,001$). При этом частота гаплотипа ИЛ-2 (-330, +166) GT была значительно выше в группе пациентов ($p < 0,001$). Авторы сделали вывод, что полиморфизм гена цитокина ИЛ-2 может влиять на индивидуальную восприимчивость к ювенильной СКВ [96].

В китайской популяции исследована частота встречаемости генотипов ИЛ-4 rs2243250 и rs2227282 у 420 больных АС и 330 здоровых добровольцев. Генотипы ТС и ТТ, а также аллель Т rs2243250 были тесно связаны с повышенным риском АС [СС против ТС и ТТ: отношение шансов (OR) = 2,378, 95% доверительный интервал (CI) = 1,746-3,239, $P < 0,001$; С против Т: ОШ = 2,588, 95% ДИ = 2,007-3,337, $P < 0,001$]. Кроме того, rs2227282 генотип GG и аллель G коррелировали с повышенным риском возникновения заболевания. Концентрация ИЛ-4 в сыворотке была значительно ниже у пациентов с АС, имеющих генотип rs2243250 ТТ, по сравнению с пациентами с генотипами СС и ТС (оба $p < 0,05$). Пациенты с генотипом rs2227282 СС демонстрировали более высокие уровни ИЛ-4 в сыворотке, чем пациенты с генотипами GC и GG (оба $P < 0,05$) [134]. В других исследованиях на европейской популяции подобной связи, однако, обнаружено не было [162].

Таким образом данные по генетическому полиморфизму провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных АС европеоидной расы до настоящего времени установлены не полностью, данные предшествующих исследований часто противоречивы. В данной работе нами изучены полиморфизмы провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), выбор обусловлен тем, что эти цитокины играют ключевую роль в воспалительных реакциях как в синовиальной жидкости и суставных поверхностях, так и в артериальном русле. Работ о взаимосвязи полиморфизмов данных цитокинов с параметрами сосудистой жесткости в доступной литературе не обнаружено.

ГЛАВА II. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика включенных в исследование респондентов

Проведено обследование 128 пациентов с верифицированным диагнозом анкилозирующего спондилита, после оценки критериев включения и исключения для дальнейшего участия в исследовании было отобрано 100 пациентов, уроженцев Забайкальского края, европеоидной расы. Исследование проведено на кафедре пропедевтики внутренних болезней, на базе ЧУЗ «Клиническая больница РЖД Медицина г. Читы», отделения терапии.

Исследование соответствовало стандартам GCP и принципам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол №74 от 06.11.2015 г.). Перед проведением исследования у всех пациентов было взято информированное согласие в письменной форме.

Контрольную группу составили 100 практически здоровых лиц, сравнимых по полу и возрасту. Исследование одномоментное поперечное, в параллельных группах. Дизайн проведенного исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Критерии включения в клиническую группу:

1. Верифицированный диагноз анкилозирующего спондилита
2. Уроженцы Забайкальского края, европеоидной расы.
3. HLA- B27 позитивные

Критерии исключения из клинической группы:

1. Возраст старше 60 лет и младше 18 лет;
2. HLA-B27 негативные;
3. Артриты другой этиологии, системные заболевания соединительной ткани;
4. Острые инфекции;
5. Хроническая обструктивная болезнь лёгких тяжёлой степени;
6. Хроническая почечная и печеночная недостаточность
7. Гипертоническая болезнь и симптоматические артериальные гипертензии

8. Сосудистые заболевания головного мозга (ишемический инсульт, геморрагический инсульт)
9. ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий)
10. Сахарный диабет, индекс массы тела (ИМТ) $>30,0$ кг/м²
11. Нарушение функции щитовидной железы
12. Злокачественные новообразования,
13. Беременность, лактация
14. Синдром обструктивного апноэ сна.

Общая характеристика контрольной группы

Контрольная группа включала в себя 100 человек, уроженцев Забайкальского края, европеоидной расы. Группа включала 77 мужчин, 23 женщины, средний возраст составил $31,5 \pm 2,9$ года, средний индекс массы тела $23,01 \pm 3,3$ кг/м². Из них 40 больным проведены исследования артериальной ригидности и центрального аортального давления. Среди группы контроля – 10 настоящие или бывшие курильщики. Индекс курения составил $18,05 \pm 5,52$ пачка-лет.

Критерии включения в контрольную группу:

Отсутствие анкилозирующего спондилита, артериальной гипертензии и ассоциированных с ней заболеваний, отсутствие патологических отклонений от общепринятых нормативов при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании, HLA-B27 негативные.

Критерии исключения из контрольной группы:

Все критерии исключения из клинической группы, любая патология с нарушением функции органов и систем, HLA-B27 позитивные.

2.2 Общее клиническое обследование

Всем входившим в исследование пациентам проведено общеклиническое обследование включавшее максимально полный сбор анамнеза и физикальное обследование. Диагноз АС был верифицирован в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России [34] и критериями ASAS (Международного

Общества по Спондилоартритам (The Assessment of SpondyloArthritis international Society – ASAS, 2009)) [152, 155], согласно Российской версии модифицированных Нью-Йоркских классификационных критериев АС:

Клинические признаки:

1. Воспалительная боль в спине (согласно критериям экспертов, ASAS 2009)
2. Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника, как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскостях
3. Ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с показателями у здоровых лиц

Определяемый методом визуализации признак: Сакроилиит по данным МРТ или рентгенографии.

Для постановки диагноза необходимо наличие сакроилиита, выявленного одним из альтернативных методов визуализации и, хотя бы один из клинических признаков.

Согласно оценочным данным, определены следующие критерии воспалительной боли в спине (боли в спине считаются воспалительными при наличии любых 4 признаков):

1. Возраст начала боли в спине менее 40 лет;
2. Постепенное начало боли в спине;
3. Боль в спине уменьшается после физических упражнений;
4. Боль в спине не уменьшается в покое;
5. Боль в спине присутствует в ночное время (с усилением болевых ощущений после пробуждения).

Во время исследования всем пациентам нами были определены общая оценка активности заболевания пациентом по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) от 0 до 10, оценка ночной боли в спине, связанной с АС, за последнюю неделю по ЧРШ и оценка боли в спине, связанной с АС, в целом за последнюю неделю по ЧРШ [51].

Активность заболевания оценивалась по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Батский индекс активности AC) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [74].

Для определения индекса BASDAI пациент самостоятельно отвечал на 9 вопросов, опросник приведен в приложении 1:

Расчет индекса BASDAI проводился по формуле

$$\text{BASDAI} = (\text{п.1} + \text{п.2} + \text{п.3} + \text{п.4} + (\text{п.5} + \text{п.6})/2)/5 \text{ [51].}$$

Композитный индекс **ASDAS** основан на комбинированной оценке субъективных ощущений пациента и лабораторных признаков воспаления – скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или С-реактивного белка (СРБ) [51]. В зависимости от используемого лабораторного маркера, имеется две версии индекса, одна включает СРБ (определяли высокочувствительным методом), а вторая – СОЭ (по Вестергрену). Пациент по 10-бальной шкале отвечал на вопросы:

- Как бы Вы расценили общую интенсивность воспалительной боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю (аналогичен BASDAI вопросу 2)
- Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю? (аналогичен BASDAI вопросу 3)
- Как долго длится утренняя скованность, возникающая после просыпания (за последнюю неделю) (аналогичен BASDAI вопросу 6)
- Общая оценка активности заболевания пациентом

Расчет индексов ASDAS-СРБ и ASDAS-СОЭ проводился по формулам, представленным на рисунке 2.

ASDAS_{С-РБ}

$$0.121 \times \text{Боль в спине} + 0.110 \times \text{Общая оценка активности заболевания пациентом} + 0.073 \times \text{Боль/припухлость периферических суставов} + 0.058 \times \text{Продолжительность утренней скованности} + 0.579 \times \ln(\text{С-РБ} + 1)$$

ASDAS_{СОЭ}

$$0.113 \times \text{Общая оценка активности заболевания пациентом} + 0.293 \times \sqrt{\text{СОЭ}} + 0.086 \times \text{Боль/припухлость периферических суставов} + 0.069 \times \text{Продолжительность утренней скованности} + 0.079 \times \text{Боль в спине}$$

Рисунок 2. Расчет индексов ASDAS-СРБ и ASDAS-СОЭ

ASDAS-СРБ является более предпочтительным индексом, но ASDAS-СОЭ может быть использован в том случае, если исследование СРБ недоступно. В нашем исследовании мы преимущественно использовали данные вычисленные по ASDAS-СРБ. Программа расчета индекса ASDAS для установки на персональный компьютер доступна на официальном сайте ASAS - www.asas-group.org.

Оценка функциональной активности больных АС проведена с использованием индекса BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Пациент самостоятельно отвечал на 10 вопросов, приведенных в приложении 2: Индекс BASFI рассчитывался как среднее значение суммы десяти показателей. Функциональные нарушения считаются выраженными при счете BASFI > 4.

Оценка подвижности позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом проведена по индексу BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index – Батский метрологический индекс АС) [51]. Для вычисления индекса BASMI измерялись следующие показатели (каждый показатель дважды, использовалась лучшая попытка):

- Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника (см) - пациент стоит, прислонившись к стене пятками, ягодицами и лопатками, коленные суставы разогнуты, ладони прижаты к бедрам, пальцы выпрямлены. Отмечают расстояние между кончиком III пальца и полом до и после максимального бокового сгибания, регистрируется разница. Измерение проводится два раза для каждой стороны. Величиной бокового сгибания является среднее арифметическое лучших значений с правой и левой стороны.

- Расстояние от козелка до стены (см) - пациент в положении стоя, прислонившись спиной к стене (пятки, ягодицы и лопатки прижаты к стене) определяют расстояние между козелком и стеной два раза с каждой стороны, регистрируется среднее арифметическое лучших значений с правой и левой стороны

- Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера, см) - пациент стоит прямо, спиной к врачу, врач проводит воображаемую линию, соединяющую задние верхние ости подвздошных костей пациента и делает отметку на пересечении этой линии со средней линией спины, от этой первой точки отмеряет 10 см вверх, делает вторую отметку. После этого пациент максимально нагибается вперед, не сгибая колени, и в этом положении вновь измеряют расстояние между двумя точками, отмечая увеличение расстояния между двумя метками.

- Максимальное расстояние между лодыжками (см) - пациент стоит либо, лежит с максимально разведенными ногами, врач измеряет расстояние между медиальными лодыжками.

- Ротация в шейном отделе позвоночника - измеряется в положении пациента сидя с помощью гониометра. Измерение проводится дважды с каждой стороны, вычисляется среднее арифметическое лучших попыток справа и слева.

Данные показатели анализировались как отдельно, так и для расчета индекса BASMI. В последнем случае полученные значения приводили к двухбальной шкале согласно таблице 1.

Расчет индекса BASMI согласно двухбалльной шкале

Показатели функции осевого скелета	Выраженность ограничения подвижности		
	0	1	2
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника, см	>10	5–10	<5
Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера), см	> 4 см	2-4 см	< 2 см
Расстояние от козелка до стены, см	<15	15–30	>30
Максимальное расстояние между лодыжками, см	>100	70–100	<70
Ротация в шейном отделе позвоночника	>70°	20–70°	<20°

Значение индекса BASMI могут колебаться от 0 до 10, большие значения свидетельствуют о выраженном ограничении функции осевого скелета.

Дополнительно определяли дыхательную экскурсию грудной клетки на уровне 4 межреберья как разницу между ее окружностью при глубоком вдохе и полном выдохе, измерение проводили дважды, фиксировали результат лучшей попытки.

Для оценки числа пораженных энтезисов использован индекс MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score – Маастрихтский индекс энтезита для АС), который вычисляется по результатам пальпации 13 областей [25, 51], болезненность при пальпации в каждой из точек оценивается в 1 балл, отсутствие болезненности – 0 баллов, баллы суммировались. Точки пальпации для определения индекса MASES соответствовали следующим энтезисам:

- I грудинореберное сочленение справа и слева
- VII грудинореберное сочленение справа и слева
- Гребни подвздошных костей справа и слева
- Задние верхние ости подвздошных костей справа и слева
- Передние верхние ости подвздошных костей справа и слева

- Остистый отросток V поясничного позвонка
- Места прикрепления ахилловых сухожилий к пяточной кости справа и слева

Всем больным проводилось комплексное лабораторное обследование: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови проведены на полуавтоматическом анализаторе StatFax и включали исследование креатинина, глюкозы, СРБ, липидного спектра с определением содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывался по формуле: $ИА = (ЛПНП + ЛПОНП) / ЛПВП$.

В числе инструментальных методов обследования всем пациентам проведены рентгенография таза с целью оценки крестцово-подвздошных суставов (КПС) и отделов позвоночника, электрокардиография (ЭКГ).

Рентгенологическая оценка крестцово-подвздошных суставов выполнялась по обзорному снимку таза, изменения оценивались по методике Kellgren. Согласно классификации сакроилиита (по Kellgren) к I стадии сакроилиита относят подозрения на наличие изменений в КПС, ко II стадии — наличие эрозий и остеосклероза, к III стадии — наличие эрозий, остеосклероза и частичного анкилоза суставов, к IV стадии — полный костный анкилоз КПС [131]. На обзорной рентгенограмме таза оценивались также наличие и выраженность необязательных, но характерных для АС рентгенологических признаков: коксита, симфизита, энтезитов и синдесмофитов [56]. На рентгенограммах позвоночника оценивалось наличие и степень выраженности синдесмофитов.

Регистрация электрокардиограмм произведена на двенадцатиканальном электрокардиографе «Кардиотехника» в автоматическом/ручном режиме с дополнительной записью “на вдохе”. Скорость движения ленты 50 мм/с. Во время исследования пациенты находились в положении лежа на спине с вытянутыми вдоль туловища руками. Наложение электродов выполнено по стандартной методике.

При необходимости проводилось более углубленное обследование: эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ) и магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных сочленений.

ЭхоКГ проводилось с помощью ультразвуковой системы «VIVID S5» (США) секторным датчиком с частотой 3,5 МГц, глубина сканирования 160-200 мм. Исследование проведено в положении больного, при котором обеспечивалось лучшее изображение исследуемых структур (преимущественно лежа на левом боку). Исследование осуществлялось из следующих стандартных позиций: парастернальный доступ по короткой и длинной оси левого желудочка (область III-V межреберья слева от грудины), апикальный доступ с осмотром в четырех-, пяти- и двухкамерной позиций (область верхушечного толчка), субкостальный доступ (область под мечевидным отростком), супрастернальный доступ (область югулярной ямки). Во время УЗ сканирования сердца для оценки структуры и функции использовались М-, В - и доплеровский режимы.

Эхокардиографическое исследование выполнено по методике Американской ассоциации эхокардиографии [66]. Измерения выполнялись при помощи секторного мультисекторного датчика 3S из стандартных позиций. Конечные данные представляли собой усредненные значения последовательных измерений шести сердечных циклов. Анализировали следующие показатели:

Индексированный объем левого предсердия, мл/м²

Размер правого желудочка (ПЖ) в диастолу, мм

Размер левого желудочка (ЛЖ) в диастолу, мм

Конечный диастолический объем левого желудочка, мм³

Толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, мм (норма <11 мм) [50].

Толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, мм (норма <11 мм) [50].

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) в граммах, определяли согласно Penn-convention по формуле [106]:

$ММЛЖ = 1,04 \times [(ТМЖПД + КДР + ТЗСЛЖд)^3 - КДР^3] - 13,6(г)$, где ТМЖПД – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, нормальной считали величину ММЛЖ 96-200 г [142].

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали по формуле $ИММЛЖ = ММЛЖ / ППТ$ (площадь поверхности тела), предварительно ППТ рассчитывалась по формуле:

$ППТ (м^2) = 0,007184 \times P^{0,725} + B^{0,425}$, где P – рост, B – вес

Фракцию выброса (ФВ %) определяли по методике Simpson

$V = (A1 + A2) \times b + A3 \times b / 2 + \pi b^3 / 6$, где $b = L / 3$,

где L – длина ЛЖ, A1 – площадь ЛЖ, измеренная по короткой оси на уровне концов створок митрального клапана, A2 – площадь ЛЖ, измеренная на уровне папиллярных мышц, A3 – площадь ЛЖ, измеренная в верхушечной четырехкамерной позиции.

Систолическое укорочение (СУ):

$СУ \% = ((КДР ЛЖ - КСР ЛЖ) / КДР ЛЖ) \times 100\%$, где КСР – конечный систолический размер левого желудочка

Ударный объем (УО) левого желудочка в мл по формуле:

$УО ЛЖ = КДО - КСО$,

где КДО – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО – конечный систолический объем левого желудочка

Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определяли по скорости трикуспидальной регургитации.

Объем левого предсердия (ЛП) измеряли с использованием модифицированного метода Симпсона [23, 142]. Индексирование объема ЛП проводили по отношению к площади поверхности тела (норма 22 ± 6 мл/м²).

Магнитно-резонансная томография КПС проводилась на аппарате GESIGNA Creator мощностью 1,5 Тесла. Стандартное обследование, после получения Scout начиналось с постановки T2 программы в сагиттальной плоскости (TR/TE 3150/106 ms, slice thickness 4 mm, matrix 251x256, FoV read 300 mm, slices 11), для лучшей

ориентировки основных программ и дополнительной визуализации тел крестцовых позвонков. Применялись исследования в полукоронарной плоскости (параллельно линии соединяющей верхнезадние отделы тел крестцовых позвонков), которая позволяет оценить все структуры КПС вовлекаемые в воспалительный процесс. Дополнительно использовалась плоскость (перпендикулярно полукоронарной), которая дополняет сведения о локализации процесса, полученные на полукоронарных срезах. Исследование проведено в режиме STIR и T2 [56].

2.3 Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Нами проведено одномоментное исследование 100 HLA B27-позитивных пациентов с установленным диагнозом анкилозирующего спондилита, диагностика проведена согласно Российской версии модифицированных Нью-Йоркских классификационных критериев AC. Все включенные пациенты соответствовали данным критериям [34]. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследуемая группа включала 88 мужчин, 12 женщин, средний возраст составил $37,5 \pm 9,9$ года, средний индекс массы тела $24,01 \pm 4,3$ кг/м². Длительность AC составила от 0,5 до 15 лет (в среднем $5,63 \pm 4,2$ года). Среди обследованных пациентов с AC 21 человек - настоящие или бывшие курильщики. Индекс курения рассчитывался по формуле: стаж курения (годы) x количество сигарет, выкуриваемых в сутки/20, индекс курения составил $22,05 \pm 8,57$ пачко-года.

Из них 74 больным проведены исследования артериальной ригидности и центрального аортального давления. Пациентам с выраженными структурными изменениями в позвоночнике («поза просителя») данные методы обследования не проводились.

Среди обследуемых пациентов с анкилозирующим спондилитом артериальная гипертензия не зарегистрирована, данная патология была критерием исключения. Во время исследования в оптимальных условиях на приеме у пациентов регистрировались нормальные офисные цифры артериального давления

и частота сердечных сокращений: систолическое АД составило $120,7 \pm 10,1$ мм рт. ст., диастолическое АД – $69,2 \pm 9,9$, ЧСС - $74,7 \pm 5,2$.

Внеаксиальные проявления АС имели 63% пациентов, они были представлены аритмиями и энтезитами в настоящее время и в анамнезе. Внеклеточные поражения имели 15 % пациентов, во всех случаях увеит в анамнезе.

Результаты диагностических проб, определяющих ограничения подвижности позвоночника обследованных нами пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Диагностические пробы ограничения подвижности позвоночника ($M \pm \sigma$)

Показатель	АС, n=100
Дыхательная экскурсия грудной клетки, см	$4,1 \pm 1,8$
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника, см	$9,3 \pm 6,9$
Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера), см	$3,4 \pm 1,8$
Расстояние от козелка до стены, см	$20,1 \pm 12,$
Максимальное расстояние между лодыжками, см	$87,5 \pm 25,2$
Ротация в шейном отделе позвоночника	$64,4^\circ \pm 18,2$

Примечание: M – среднее значение, σ – стандартное отклонение

Рентгеновская стадия сакроилиита по Kellgren составила в среднем $2,22 \pm 1,4$, изменения были преимущественно двусторонними. Данные приведены в таблице 3.

**Рентгеновская стадия изменений крестцово-подвздошных
суставов у пациентов АС**

Рентгеновская стадия	АС, n=100
дорентгенологическая	16%
I стадия	12%
II стадия	32%
III стадия	21%
IV стадия	19%

Все пациенты с дорентгенологической стадией имели признаки активного саклоилиита на МРТ КПС.

Оценка активности заболевания пациентов по ЧРШ составила $5,7 \pm 3,5$ балла; оценка ночной боли в спине, связанной с АС, за последнюю неделю – $6,1 \pm 3,1$ балла; оценка боли в спине, связанной с АС, в целом за последнюю неделю – $5,8 \pm 2,8$ балла.

В среднем у обследуемых пациентов ASDAS-CPB составил 3,16 (колебался от 1,4 до 6,4), а индекс BASDAI – $6,03 \pm 1,69$ (колебался от 1,0 до 9,0), что соответствовало высокой активности заболевания. Индекс BASFI колебался от 1,5 до 4,3 и в среднем составил $3,02 \pm 1,54$, что соответствовало умеренным функциональным нарушениям. Индекс MASES составил $1,88 \pm 1,53$, в подавляющем большинстве случаев энтезиальное поражение было представлено ахиллитами. В обследуемой группе С-реактивный белок составил $18,3 \pm 16,6$ мг/мл, СОЭ – $21,8 \pm 14,5$ мм/час. При исследовании липидного спектра в обследуемой группы все показатели были в пределах нормы, данные представлены в таблице 4

Таблица 4

Показатели липидного спектра у пациентов с АС (М±σ)

Показатель	АС, n=100
Холестерин общий, ммоль/л	4,74±1,20
ЛПНП, ммоль/л	2,2±1,14
ЛПВП, ммоль/л	1,24±0,24
ТГ, ммоль/л	1,47±0,88
Индекс атерогенности	2,50±1,20

Примечание: ЛПНП-липопротеины низкой плотности, ЛПВП-липопротеины высокой плотности, ТГ-триглицерины, М – среднее значение, σ – стандартное отклонение

На электрокардиограмме у всех обследованных пациентов регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 72,7±5,6 ударов в минуту, нарушений ритма и проводимости, признаков гипертрофии камер сердца выявлено не было. При проведении ЭхоКГ пациентам все показатели были в пределах допустимых значений (нормы), данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Показатели Эхо КГ у пациентов с АС (М±σ)

Показатель	АС, n=100
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	22,8±3,24
Размер правого желудочка в диастолу, мм	22,16±2,18
Размер левого желудочка в диастолу, мм	41,69±5,47
Конечный диастолический объем ЛЖ, мм ³	103,61±24,03
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	10,12±0,67
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	9,34±1,33
Толщина передней стенки ПЖ, мм	3,45±0,72
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	21,17±7,62
Масса миокарда левого желудочка, г	105,93±24,12
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	83,90±16,41
Фракция выброса, %	68,02±6,08
Систолическое укорочение, %	38,36±4,71

Примечание: М – среднее значение, σ – стандартное отклонение

Все пациенты получали базисную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) - нимесулид, ацеклофенак, эторкоксиб, целекоксиб- в средних суточных дозах, 15 человек, имеющих периферический артрит, получали сульфасалазин в средней дозе 2 грамма в сутки.

Десять пациентов получали дополнительную терапию глюкокортикостероидами (преднизолон в суточной дозе 10 мг - 4 пациента и метилпреднизолон в суточной дозе 8 мг - 6 пациентов). Семеро больных ранее (более 6 месяцев до включения в исследование) получали генно-инженерную биологическую терапию инфликсимабом, на момент исследования данное лечение не проводилось.

2.4 Методы исследования ригидности сосудов, периферического и центрального аортального давления

2.4.1 Методика аппланационной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны

Измерение центрального давления в аорте и сопряженных с ним показателей выполнялось неинвазивным методом аппланационной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны на приборе SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) [109]. Данное исследование проведено 74 пациентам с АС и 40 лицам контрольной группы, аппланационная тонометрия не проводилась пациентам с выраженными структурно-функциональными изменениями в позвоночнике (деформаций в виде «позы просителя»).

В основе аппланационной тонометрии лежит регистрация пульсовой волны при уплощении артерии. Преобразование пульсовой волны на лучевой артерии в аортальную осуществляется благодаря трансформирующей обратной функции, валидированной относительно инвазивного измерения центрального артериального давления. Производилась последовательная регистрация пульсовых волн высокоточным аппланационным тонометром на сонной артерии и бедренной артерии с одновременной записью ЭКГ. Скорость распространения пульсовой волны вычислялась с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого определялось время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации.

Анализировали следующие показатели:

1. СРПВ (PWW) на каротидно-фemorальном сегменте, м/с;

2. центральное систолическое давление (CSP), мм.рт. ст.;
3. центральное диастолическое давление (CDP), мм.рт. ст.;
4. центральное пульсовое давление (CPP), мм рт. ст.;
5. среднее гемодинамическое давление (CMP), мм рт. ст.;
6. давление аугментации (AP), мм рт. ст.;
7. индекс аугментации (Alx), %;
8. продолжительность периода изгнания (ED), %;
9. показатель субэндокардиальной жизнеспособности (SERV), %;
10. время первого пика волны давления (AT1), мс;
11. время второго пика волны давления (T2), мс;
12. время начала отраженной волны (Tr), мс;
13. конечное систолическое давление (ESP), мм рт. ст.;
14. давление в точке раннего систолического пика (P1Dp), мм рт. ст.;
15. индекс времени центрального напряжения (PTIsyst);
16. индекс времени центральной диастолы (PTIdyast);
17. среднее систолическое аортальное давление (MPsyst), мм рт. ст.;
18. среднее диастолическое аортальное давление (MPdyast), мм рт. ст.

2.4.2 Оценка показателей периферического, центрального аортального давления и ригидности сосудов при суточном мониторинге

Суточное мониторирование АД выполнено на аппарате ВРLabv.3.2. («Петр Телегин», Россия), позволяющем анализировать показатели периферического и центрального аортального давления, а также показатели жесткости сосудов. В данный анализ включены 74 пациента с АС, не имеющие деформации позвоночного столба.

Мониторирование проводилось в течение 24 часов с интервалами измерения АД 15 минут днем и 30 минут в ночные часы. Время ночного сна указывалось индивидуально, согласно данным дневника пациента. СМАД выполнялось в обычных условиях, без ограничения физической нагрузки.

Проводился анализ следующих показателей периферического давления:

Средние значения систолического (САД), диастолического (ДАД), пульсового и среднего гемодинамического артериального давления (среднее АД) за сутки; средние значения САД и ДАД в периоды сна и бодрствования.

Вариабельность САД, ДАД за период наблюдения, периоды бодрствования и сна, оцениваемая по стандартному отклонению от средней величины;

Степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД, оцененная как отношение разности соответствующих среднедневных и средненочных величин к среднедневной величине, выраженное в процентах:

$$\text{СНС АД} = ((\text{АД}_{\text{дн}} - \text{АД}_{\text{н}}) / \text{АД}_{\text{дн}}) * 100\%;$$

Оценивали профили периферического артериального давления в зависимости от величины его снижения в ночное время:

- Профиль диппер: характерно снижение АД в ночное время от 10% до 20% (достаточное снижение АД ночью)
- Профиль нондиппер: характерно снижение АД ночью от 0 до 10% (недостаточное снижение АД ночью);
- Профиль найтпикер: характерно повышение АД в ночные часы степень ночного снижения ниже 0 (АД ночью не снижается, а повышается);
- Профиль гипердиппер: характерно ночное снижение АД более 20 (избыточное снижение АД в ночные часы).

Для оценки СРПВ в данном методе используется время распространения отраженной от бифуркации аорты пульсовой волны. В программном обеспечении ВРLab расчет проводится по формуле $PWVa_0 = K * (2 * L) / RWTT$, где: RWTT - время распространения отраженной волны; L - длина ствола аорты, за которую принимается расстояние от верхнего края грудины до лонной кости; K – масштабный коэффициент для нормирования полученного значения PWV таким образом, чтобы оно совпадало с PWV на каротидно-фemorальном сегменте. Данный расчет позволяет сравнивать результаты исследования СРПВ на ВРLab с измерениями на SphygmoCor. В литературе имеются данные о сопоставимости данных аппаратов [149].

Анализировались следующие показатели:

1. Минимальные, средние и максимальные показатели систолического, диастолического, среднего гемодинамического и пульсового аортального давления (САД ао, ДАД ао, СрАД ао, ПАД ао соответственно), за 24 часа; отдельно за активный период (период бодрствования) и пассивный период (период сна) регистрировались средние значения данных показателей, мм рт. ст.;
2. PWV ао, м/с – скорость распространения пульсовой волны минимальная, средняя и максимальная за сутки;
3. RWTT, мс – время распространения отраженной волны;
4. ASI, мм. рт. ст. – индекс ригидности артерий, в программном обеспечении BPLab определяется по методике, согласно которой, верхняя часть сглаженного колокола («вершины» осциллометрической кривой, получаемой в плечевой оклюзионной манжете в процессе измерения АД) заменяется равновеликой трапецией. Ширина этой трапеции на уровне 95% от максимума, выраженная в мм рт. ст. и умноженная на 10, и принимается за величину ASI [116];
5. AASI – амбулаторный индекс жесткости артерий, предложен E. Dolan (2006), программным обеспечением BPLab рассчитывается по формуле: $AASI = 1 - (\text{наклон ДАД} - \text{САД})$, отражается в условных единицах [81];
6. Индекс аугментации (Alx ао), % – характеризует соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны, регистрировались минимальные, средние и максимальные за сутки значения данного показателя, а также среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 уд. / мин. (Alx ао ср к ЧСС), отдельно анализировались средние и приведенные к ЧСС 75 уд. / мин. значения в дневные и ночные часы;
7. Амплификация пульсового давления (PPA), % – отношение пульсового давления в плечевой артерии к центральному пульсовому давлению, регистрировались минимальные, средние и максимальные за сутки значения данного показателя, а также среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 ударов в минуту (PPA ср к ЧСС), отдельно анализировались средние и приведенные к ЧСС 75 уд. / мин. значения в дневные и ночные часы;

8. Длительность периода изгнания левого желудочка (ED), мс - определяется, как промежуток времени в секундах от начала пульсации до момента закрытия аортального клапана, регистрировались, минимальные, средние и максимальные за сутки значения данного показателя, а также среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 уд. / мин. (ED ср к ЧСС), отдельно анализировались средние и приведенные к ЧСС 75 уд. / мин. значения в дневные и ночные часы;

9. Индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), % - отношение площадей под кривые пульсации давления в аорте, соответствующих сосудистой диастоле и сосудистой систоле, регистрировались, минимальные, средние и максимальные за сутки значения данного показателя, а также среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 уд. / мин. (ED ср к ЧСС), отдельно анализировались средние и приведенные к ЧСС 75 уд. / мин. значения в дневные и ночные часы;

10. Степень ночного снижения СНС САД ао, % – степень ночного снижения систолического и диастолического аортального давления.

В зависимости от величины СНС САД / ДАД ао больного относили к той или иной группе по профилю аортального давления:

- дипперы — СНС САД ао / ДАД ао от 10% до 20%;
- нондипперы — СНС САД ао / ДАД ао от 0 до 10%;
- найтпикеры — СНС САД ао / ДАД ао ниже 0;
- гипердипперы — СНС САД / ДАД ао более 20%.

2.5 Молекулярно-генетическое исследование

Всем пациентам исследовали частоту носительства аллелей и однонуклеотидных полиморфизмов определенных цитокинов (ИЛ1 β -31TC, ИЛ2-330TG, ИЛ4-589CT, ИЛ6-174CG, ИЛ10-1082GA, ИЛ10-592CA, ИЛ10-819CT, ФНО α -308GA), аллеля HLA B27 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов цельной крови. Выделение ДНК проведено с помощью

набора реагентов для генотипирования полиморфных маркеров методом ПЦР-РВ (ООО Тест-ген, Россия) согласно инструкции производителя. Забор крови осуществляли с использованием вакуумных пробирок, содержащих нанесенный на стенки антикоагулянт ЭДТА-К3. Анализ осуществляли посредством набора реактивов «SNP-экспресс» для в режиме реального времени. С образцом выделенной ДНК выполняли две параллельные реакции амплификации - с двумя парами аллель-специфичных праймеров. В работе были использованы стандартные наборы праймеров НПФ «Тест-ген» - «SNP-экспресс-РВ» (Россия) для определения одномолекулярных полиморфизмов цитокинов и ООО «ДНК-Технология» для аллеля HLA-B27. Рабочие смеси реагентов для амплификации готовились из расчета на 1 пробу 0,2 мкл красителя SYBR Green. Детекция продуктов амплификации осуществлялась прибором «ДТ-96» автоматически в каждом цикле амплификации. На основании этих данных программа строит кривые накопления флуоресцентного сигнала по заданному для образцов каналу. Результаты анализа каждого из образцов позволили дать ответ о наличии или отсутствии каждого аллеля.

На первом этапе произведен расчет ожидаемых и наблюдаемых частот генотипов одномолекулярных полиморфизмов цитокинов для определения соответствия закону равновесия Харди-Вайнберга.

Дальнейший анализ включал изучение ассоциации факторов риска, анамнестических данных, данных рентгенографии, артериальной ригидности характеристик АС с носительством определенных полиморфизмов генов цитокинов.

2.6 Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0. и программ «IBMSPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license № Z125-3301-14, США).

При анализе количественных признаков сначала оценивали нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой

Лиллиефорса (число исследуемых более 50), а также сравнивали значения эксцесса и асимметрии. При нормальном распределении данные представляли, как среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ). В случае отклонения от нормального распределения описательная статистика данных представлена в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%). При сравнении двух независимых групп в случае распределения признаков отличных от нормального использовали критерий Манна-Уитни (U) и Колмогорова - Смирнова, если же распределение было нормальным и дисперсии были равны, то сравнение двух независимых групп осуществляли при помощи критерия Стьюдента. Для сравнения дискретных величин использовали критерий χ^2 , отношение шансов (относительный риск) с установлением 95% доверительного интервала. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили, применяя коэффициент ранговой корреляции Спирмена и γ -корреляцию (для качественных признаков).

Соответствие наблюдаемых распределений частот генотипов, теоретически ожидаемых по закону Харди-Вайнберга, оценивалось по критерию Пирсона, оценка ассоциаций проводилась путем расчета отношения шансов (OR). Отношение шансов – статистический показатель, позволяющий оценить связь между определенным исходом и фактором риска. Кроме того, результатом расчета отношения шансов является не только определение статистической значимости связи между фактором и исходом, но и ее количественная оценка. Условия для применения расчета отношения шансов:

1. Результативные и факторные показатели должны быть измерены в номинальной шкале.
2. Отношение шансов позволяет проводить анализ только четырехпольных таблиц (фактор и исход обязательно являются бинарными переменными).
3. Сопоставляемые группы должны быть независимыми.
4. Показатель отношения шансов используется в ретроспективных исследованиях (исследования вида: «случай – контроль») [21].

Для создания модели вероятности развития артериальной ригидности при АС в зависимости от значений исследуемых параметров использовалась бинарная логистическая регрессия. Логистическая регрессия — это разновидность множественной регрессии, общее назначение которой состоит в анализе связи между несколькими независимыми переменными (называемыми также регрессорами или предикторами) и зависимой переменной. Бинарная логистическая регрессия применяется в случае, когда зависимая переменная является бинарной (т.е. может принимать только два значения). С помощью логистической регрессии можно оценивать вероятность того, что событие наступит для конкретного испытуемого (больной/здоровый). Информативность разработанной модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней. ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) — кривая, которая наиболее часто используется для представления результатов бинарной классификации в машинном обучении. Название пришло из систем обработки сигналов. Поскольку классов два, один из них называется классом с положительными исходами, второй — с отрицательными исходами. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров [104].

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Аппланационная тонометрия с контурным анализом пульсовой волны

Изучение роли центрального аортального давления и артериальной ригидности в развитии сердечно-сосудистой патологии является одним из актуальных направлений научных исследований. Аппланационная тонометрия с контурным анализом пульсовой волны, согласно консенсусу экспертов, является золотым стандартом изучения сосудистой жесткости [111]. До настоящего времени параметры артериальной ригидности у пациентов с АС были исследованы недостаточно. Нами было проведено исследование центрального аортального давления и СРПВ на каротидно-феморальном сегменте при помощи прибора SphygmoCor (рис 3) у 74 пациентов с АС. Пациенты с АС, имеющие выраженные деформации позвоночного столба в шейном и грудных отделах («поза просителя») в данный этап исследования не включались.

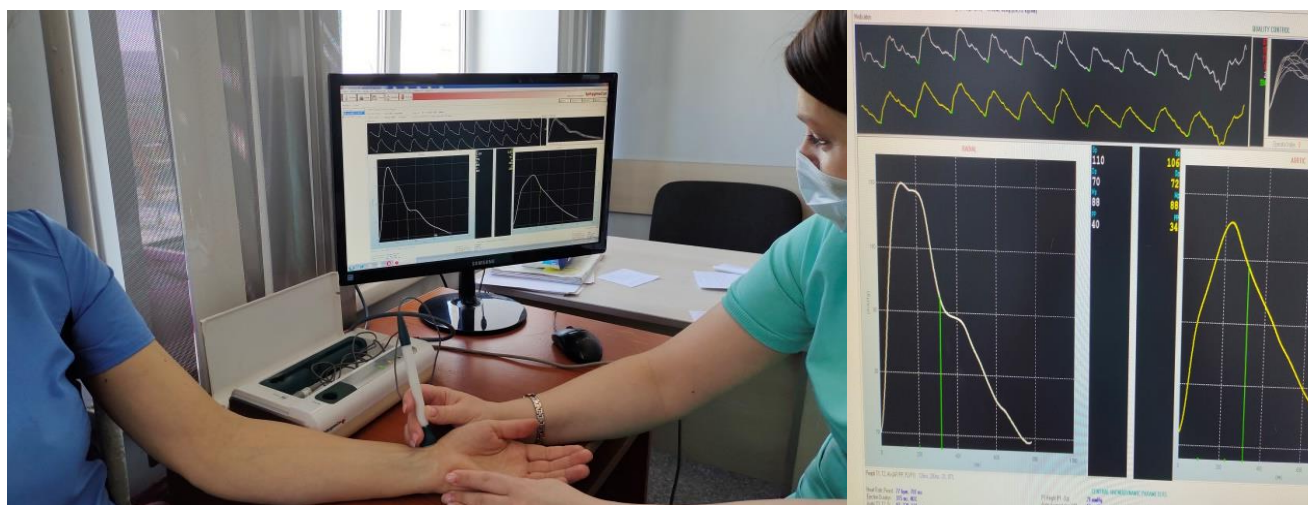


Рисунок 3. Исследование центрального аортального давления и СРПВ при помощи прибора SphygmoCor

При проведении данного исследования у пациентов с АС центральное систолическое давление (CSP) было выше на 14,5% ($p=0,001$), центральное диастолическое (CDP) – на 8,4% ($p=0,002$), центральное пульсовое (CPP) – на 32,5%

($p=0,001$), среднее гемодинамическое (СМР) – на 11,9% ($p=0,001$) по сравнению с контрольной группой. Данные представлены на рисунках 4 и 5 и в таблице 6.

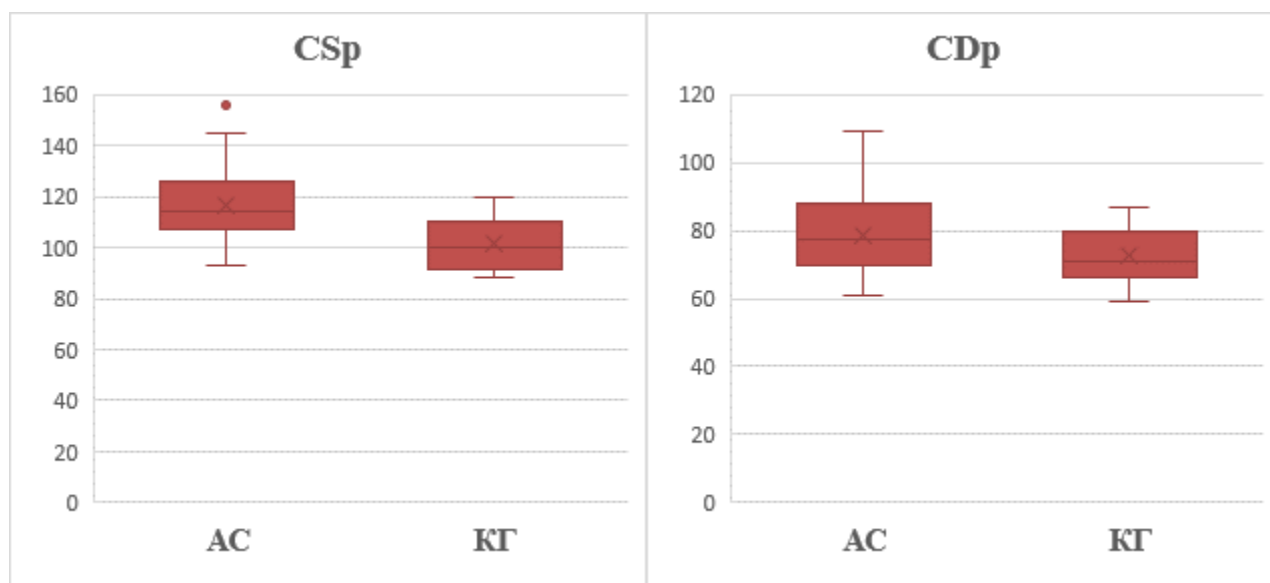


Рисунок 4. Апланационная тонометрия, центральное систолическое (CSp) и центральное диастолическое давление (CDp), мм.рт.ст.

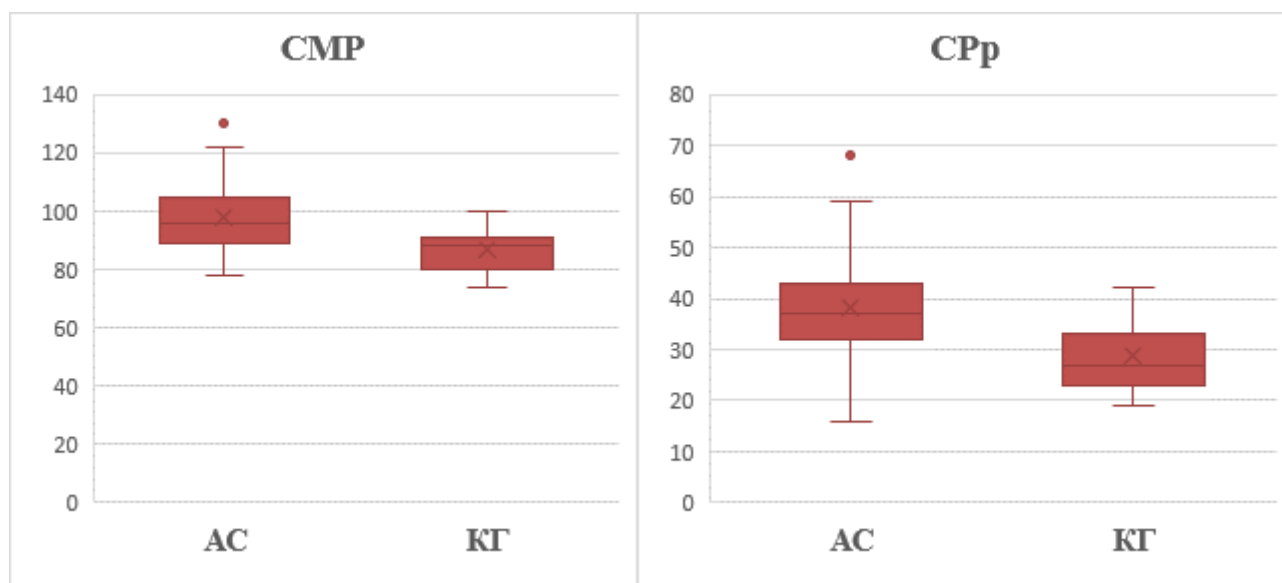


Рисунок 5. Показатели центрального среднего гемодинамического давления (СМР) и центрального пульсового (СРр) при проведении апланационной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны, мм рр.ст.

Центральное систолическое и диастолическое, пульсовое давление являются одними из основных параметров артериальной ригидности, более высокие значения данных показателей у больных АС свидетельствуют о повышении кардиоваскулярного риска.

Другие параметры артериальной ригидности у обследуемой группы были также повышены по сравнению со здоровыми лицами. Так индекс времени центрального напряжения PTI_{syst} был выше на 14% ($p=0,0001$), давление в точке раннего систолического пика $P1Dp$ – на 26,2% ($p=0,0001$), конечное систолическое давление ESP – на 15,04% ($p=0,0001$).

Средние значения систолического аортального (MP_{syst}) и диастолического аортального (MP_{dyast}) давления были выше соответственно на 13,2 и 10,3% ($p=0,0001$ в обоих случаях) при анкилозирующем спондилите по сравнению с группой контроля, данные представлены в таблице 6. Давление аугментации (AP) у больных АС было выше в три раза по сравнению с контрольной группой ($p=0,006$), а индекс аугментации почти в два раза ($p=0,002$).

Индекс, предложенный Buckberg (Subendocardial viability ratio-SEVR) является показателем, характеризующим коронарный кровоток в используемом методе исследования. Индекс эффективности субэндокардиального кровотока рассчитывается как отношение площади диастолы к систолической площади аортальной пульсовой волны. В группе больных АС SEVR имел тенденцию к снижению по сравнению со здоровыми людьми. Это, вероятно, связано с тем, что уменьшение давления в аорте в диастолу вследствие повышения ее ригидности и возвращения отраженных волн к устью аорты во время систолы приводит к ухудшению перфузии венечных артерий. В дополнение к этому индекс времени центральной диастолы (PTI) $dyast$ у больных АС был выше на 12,1% ($p=0,0001$), давление аугментации (AP) – на 88,5 % ($p=0,006$), индекс аугментации (Alx) – на 91,5% ($p=0,002$). Время первого пика волны давления ($AT1$) у пациентов АС было удлинено на 7,1% по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,004$).

Показатели центрального аортального давления и СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте (Me [Q1; Q3])

Параметры	АС n=74	Контроль n=40	Статистическая значимость (p)
CSp, мм.рт.ст.	114,0 [93,0;156,0]	100,0 [88,0;120,0]	0,0001
CDP, мм.рт.ст.	77,5 [61,0;109,0]	71,0 [59,0;87,0]	0,002
CMP, мм.рт.ст.	96,0 [78,0;130,0]	88,5 [74,0;100,0]	0,0001
CPP, мм.рт.ст.	37,0 [16,0;68,0]	27,0 [19,0;42,0]	0,0001
AP, мм.рт.ст.	6,0 [-8,0;21,0]	2,0 [-4,0;18,0]	0,006
ALx, %	13,5 [-13,0;43,0]	7,0 [-16,0;46,0]	0,002
ED, %	36,0 [28,0;47,0]	36,0 [29,0;85,0]	0,048
SEVR, %	150, [89,0;211,0]	163,0 [109,0;216,0]	0,112
AT1,мс	106,0 [70,0;122,0]	99,0 [82,0;109,0]	0,004
T2,мс	200,5 [153,0;243,0]	197,0 [170,0;247,0]	0,271
TR,мс	142,5 [103,0;187,0]	141,0 [108,0;153,0]	0,851
P1DP, мм.рт.ст.	30,0 [16,0;51,0]	25,0 [17,0;41,0]	0,0001
PTIsyst	2201,0 [1813,0;343,3]	2016,5 [1649,0;2348,0]	0,0001
PTIdyast	3394,5 [2318,0;4746,0]	3054,0 [2456,0;3764,0]	0,0001
ESP, мм.рт.ст.	107,0 [86,0;137,0]	92,0 [81,0;112,0]	0,0001
MP syst, мм.рт.ст.	105,0 [85,0;144,0]	93,0 [83,0;109,0]	0,0001
MPdyast, мм.рт.ст.	89,0 [73,0;120,0]	81,0 [67,0;95,0]	0,0001
PWV,м/с	6,5 [4,1;11,7]	5,2 [3,9;7,0]	0,0001

Примечание: центральное систолическое давление (C-SP), мм.рт. ст.; центральное диастолическое давление (C-DP), мм.рт. ст.; центральное пульсовое давление (C-PP), мм рт. ст.; среднее

гемодинамическое давление (С-МР), мм рт. ст.; давление аугментации (АР), мм рт. ст.; индекс аугментации (Alx), %; продолжительность периода изгнания (ED), %; показатель субэндокардиальной жизнеспособности (SEVR), %; время первого пика волны давления (AT1), мс; время второго пика волны давления (T2), мс; время начала отраженной волны (Tr), мс; конечное систолическое давление (ESP), мм рт. ст.; давление в точке раннего систолического пика (P1Dp), мм рт. ст.; индекс времени центрального напряжения (PTIsyst); индекс времени центральной диастолы (PTIdyast); среднее систолическое аортальное давление (MPsyst), мм рт. ст.; среднее диастолическое аортальное давление (MPdyast), мм рт. ст. PWW – СРПВ на каротидно-феморальном сегменте, м/с; p – статистическая значимость различий, Me [Q1; Q3] – медиана, первый и третий квартили.

Классическим маркером артериальной жесткости/эластичности крупных сосудов является СРПВ. Величина этого показателя в значительной степени зависит от отношения толщины стенки сосудов к радиусу просвета сосуда и эластичности стенки сосуда. Чем растяжимее сосуд, тем медленнее распространяется и быстрее ослабевает пульсовая волна и наоборот – чем ригиднее и толще сосуд и меньше его радиус, тем выше СРПВ. В норме СРПВ в аорте равна 4–6 м/с, в менее эластичных артериях мышечного типа, в частности лучевой, – 8–12 м/с. «Золотым стандартом» оценки ригидности аорты считается скорость распространения пульсовой волны между сонной и бедренной артериями [13]. СРПВ (PWW) на каротидно-феморальном сегменте в исследуемой группе была выше на 24, 5% (p=0, 0001) по сравнению с контрольной группой, данные представлены на рисунке 6.

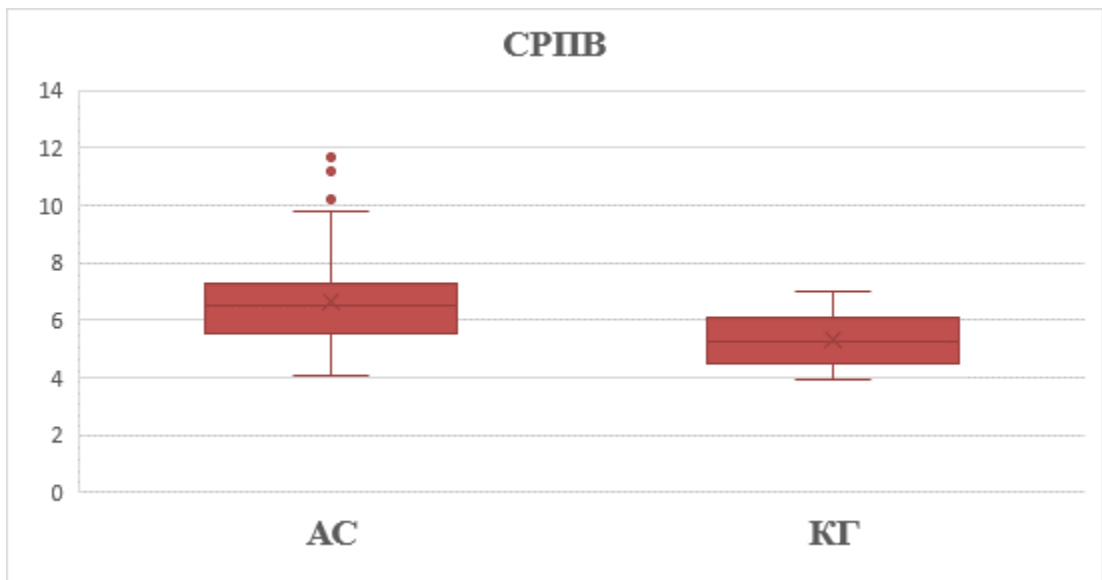
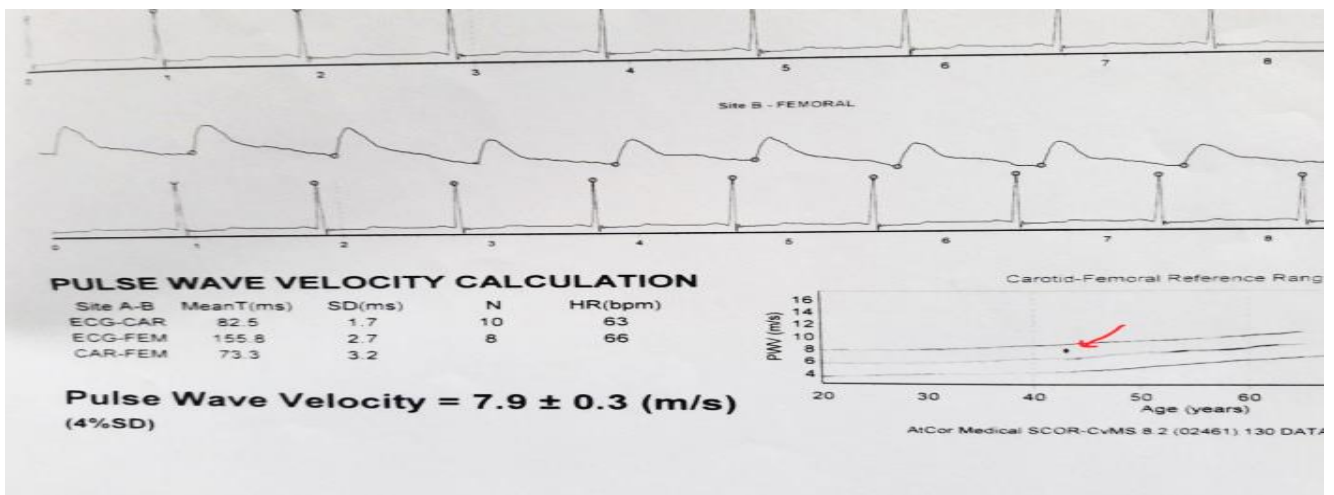
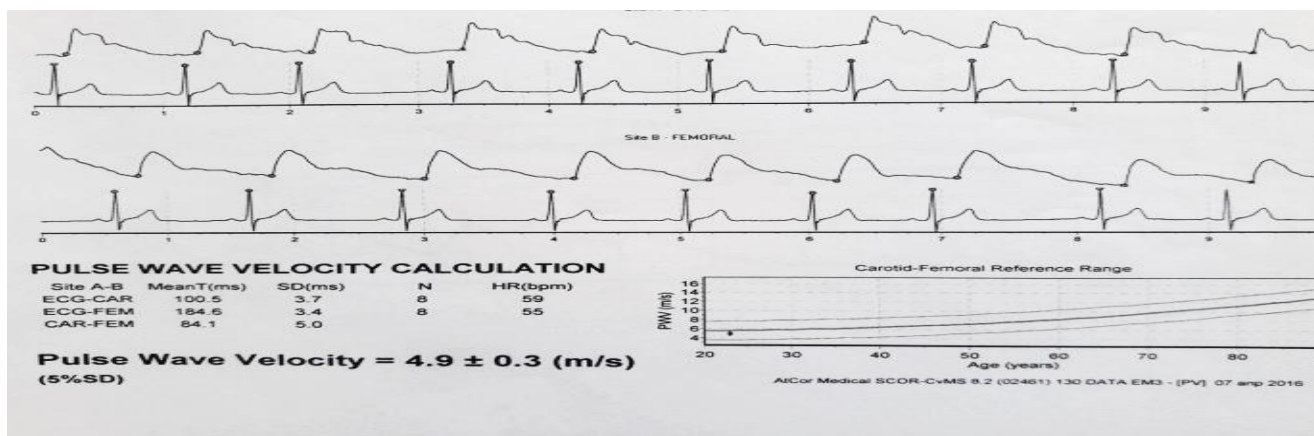


Рисунок 6. Скорость распространения пульсовой волны (м/с) на каротидно-феморальном сегменте при проведении апланационной тонометрии

При проведении апланационной тонометрии в нашем исследовании мы придерживались возрастных норм СРПВ, рассчитываемой программным обеспечением SphygmoCor для каждого обследуемого. Например, на рисунке 7 представлены 2 вида исследования: на первом - пациенту 43 года и для его возрастной группы СРПВ в норме должна быть не более 6 м/с, в исследовании она составила 7,9 м/с (рис 7а), на втором – пациенту 25 лет и для его возрастной группы зарегистрированная СРПВ 4,9 м/с укладывается в пределы нормальных значений (рис 7б).



а) повышение артериальной ригидности (Больной П, 43 лет, диагноз: Анкилозирующий спондилит. СРПВ выше показателя возрастной группы)



б) артериальная ригидность в норме. (Больной В, 25 лет, диагноз: Анкилозирующий спондилит, СРПВ в пределах показателей возрастной группы)

Рисунок 7. СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте при повышении артериальной ригидности (а) и норме (б) с учетом возрастных норм.

У 18 пациентов с анкилозирующим спондилитом (24,32%) СРПВ была выше возрастной нормы, эти пациенты впоследствии составили группу с повышенной артериальной ригидностью. Индекс ASDAS в данной группе составил $3,2 \pm 0,9$, индекс BASDAI – $4,08 \pm 1,4$, что соответствовало высокой активности заболевания. Рентгенологическая стадия изменений в крестцово-подвздошных суставах в группе пациентов с повышенной артериальной ригидностью составила $3,05 \pm 1,1$ и была выше на 60% ($p=0,003$) по сравнению пациентами с АС, имеющими нормальные показатели АР, у них рентгенологическая стадия сакроилиита в среднем была $1,9 \pm 1,3$. Длительность АС у больных с повышенной артериальной ригидностью составила $8,2 \pm 5,9$ лет, при нормальной ригидности – $5,6 \pm 4,2$ лет.

Корреляционные связи между показателями апланационной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны и данными проб, характеризующих подвижность позвоночника представлены в таблице 7.

Корреляционные взаимосвязи показателей контурного анализа пульсовой волны и данных функциональных проб подвижности позвоночника при АС

Показатель	TR	PWV
Дыхательная экскурсия	r= 0,31 p=0,007	r= - 0,40 p=0,0003
Расстояние от козелка до стены	r= - 0,31 p=0,007	r= 0,3 p=0,03
Модифицированный тест Шобера	r= 0,28 p=0,029	r=-0,41 p=0,0002

Примечание: TR - время начала отраженной волны, PWV –СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте

Установлена прямая корреляционная взаимосвязь СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте с расстоянием от козелка до стены и обратная с дыхательной экскурсией и модифицированным тестом Шобера. Время начала отраженной пульсовой волны, напротив, находилось в прямой взаимосвязи с дыхательной экскурсией и тестом Шобера и обратной – с расстоянием козелок-стена. Следует отметить, что укорочение времени начала отраженной от корня аорты пульсовой волны и увеличение СРПВ характерно для ригидных сосудов. На рисунке 8 приведена диаграмма рассеивания СРПВ у больных АС, красной линией на данной диаграмме отражена отрицательная корреляционная взаимосвязь с модифицированным тестом Шобера.

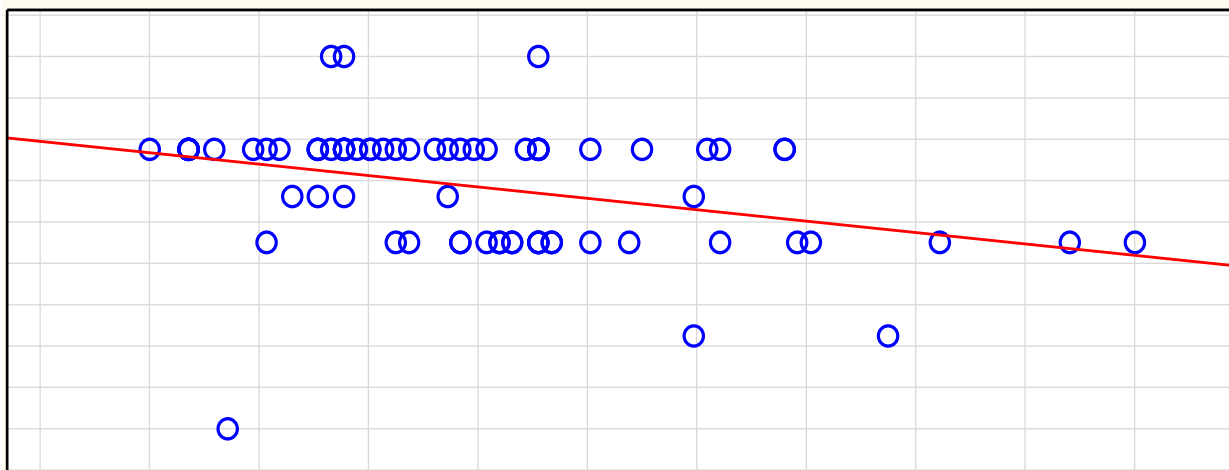


Рисунок 8. Диаграмма рассеивания СРПВ у больных АС. Красной линией отражена отрицательная корреляционная взаимосвязь с модифицированным тестом Шобера.

Индекс активности заболевания BASDAI демонстрировал положительную корреляционную связь со временем начала отраженной волны ($r=0,31$, $p=0,012$). Была выявлена взаимосвязь индекса активности ASDAS-CPB с центральным пульсовым давлением ($r = 0,34$, $p = 0,013$). Центральное систолическое давление было в прямой корреляционной связи с общим холестерином ($r = 0,32$, $p = 0,038$) и обратной корреляционной связи с дыхательной экскурсией ($r = - 0,23$, $p = 0,042$).

Скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте прямо коррелировала с толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,49$; $p=0.0059$) и с индексом массы миокарда левого желудочка ($r=0,43$; $p=0,037$) [143].

Проведенный нами анализ показал, что наличие анкилозирующего спондилита характеризуется повышением скорости распространения пульсовой волны и других показателей артериальной ригидности, взаимосвязанных с клиническими, лабораторными и инструментальными параметрами и индексами активности заболевания.

3.2 Суточное мониторирование центрального аортального давления

Показано, что сфигмограмма, записанная на плечевой артерии в качестве входного сигнала, позволяет воссоздать показатели центрального аортального давления посредством математической обработки. В программном обеспечении VPLab расчет СРПВ проводится с использованием времени распространения

отраженной от бифуркации аорты пульсовой волны таким образом, чтобы оно совпадало с СРПВ на каротидно-феморальном сегменте. Данный расчет позволяет сравнивать показатели артериальной ригидности, полученные посредством VPLab с измерениями на SphygmoCor, в настоящее время в литературе имеются данные о высокой сопоставимости данных методов [149].

До настоящего времени суточное мониторирование АД при АС в основном проводилось с целью оценки коморбидности и активности при проведении генно-инженерной терапии [22]. В нашем исследовании в данный анализ включены 74 пациента с АС без выраженных структурно-функциональных изменений в позвоночнике.

У больных АС средние значения офисных цифр АД и ЧСС были сопоставимы с контрольной группой, данные представлены в таблице 8.

Таблица 8

Офисные показатели АД и ЧСС у пациентов с АС ($M \pm \sigma$)

Показатели	Группа АС (n=74)	Группа контроля (n=40)	Статистическая значимость (p)
Систолическое АД мм рт. ст.	120,7±10,1	119,3±7,1	0,64
Диастолическое АД мм рт. ст.	69,2±9,9	65,0±5,3	0,72
ЧСС уд.в минуту.	74,7±5,2	71,6±7,1	0,51

Примечание: АД-артериальное давление, ЧСС-частота сердечных сокращений, М – среднее значение, σ – стандартное отклонение

Данные, полученные при мониторировании периферического АД у больных АС, представлены в таблице 9.

**Основные показатели периферического АД при суточном
мониторировании у пациентов с АС (М±σ)**

Показатели	Группа АС (n=74)	Группа контроля (n=40)	Статистическая значимость (p)
Систолическое АД мм рт. ст.	119,1±12,6	120,7±16,2	0,68
Диастолическое АД мм рт. ст.	75,1±11,2	74,9±9,5	0,73
Среднее АД мм рт. ст.	90,6±8,9	88,61±7,56	0,38
Пульсовое АД мм рт. ст.	44,5±4,5	43,6±2,5	0,67
Вариабельность САД днем	10,45±2,1	11,5±2,4	0,40
Среднее ДАД днем	78,9±8,8	73,6±9,1	0,20
Вариабельность ДАД днем	8,72±2,8	9,3±1,6	0,66
Среднее САД ночью	113,7±11,0	114,4±9,9	0,72
Вариабельность САД ночью	12,9±3,36	9,76±3,63	0,04
Среднее ДАД ночью	70,36±10,3	66,23±8,98	0,43
Вариабельность ДАД ночью	10,5±2,3	7,3±2,68	0,006

Примечание: АД-артериальное давление, САД- систолическое артериальное давление, ДАД- диастолическое артериальное давление М – среднее значение, σ – стандартное отклонение

..

Таким образом, основные среднесуточные цифры САД и ДАД в группах значимо не различались между собой, однако вариабельность ДАД ночью была выше в группе АС.

Систолическое аортальное давление минимальное за сутки у больных АС было выше на 21,6% (p=0,0001), среднее – на 6,8% (p=0,001), максимальное – на 6,1% (p=0,03), чем в группе контроля. Диастолическое аортальное давление также было выше по сравнению с группой здоровых лиц – минимальное на 28,4% (p=0,0001), среднее за сутки – на 14,7% (p=0,0001), а максимальное на 9,4% (p=0,0015). Данные приведены в таблице 10.

**Суточные показатели центрального аортального давления
у пациентов с АС (Ме [Q1; Q3])**

Параметры	АС N=74	Контроль N=40	Статистическая зависимость (p)
САД ао мин, мм.рт.ст.	87,0 [65,0;123,0]	78,0 [43,0; 92,0]	0,0001
САД ао ср, мм.рт.ст.	112,5 [91,0;149,0]	107,0 [96,0;119,0]	0,001
САД ао макс, мм.рт.ст.	144,0 [133,0;204,0]	135,5 [122,0;153,0]	0,03
ДАД ао мин, мм.рт.ст.	52,0 [41,0;82,0]	44,5 [21,0;58,0]	0,0001
ДАД ао ср, мм.рт.ст.	77,0 [63,0;108,0]	69,0 [31;83,0]	0,0001
ДАД ао макс, мм.рт.ст.	106,5 [71,0;149,0]	98,5 [86,0;112,0]	0,0015
Ср АД ао мин мм.рт.ст.	67,0 [50,0;93,0]	62,5 [50,0;82,0]	0,0030
Ср АД ао ср мм.рт.ст.	91,0 [75,0;119,0]	84,5 [77,0;102,0]	0,0016
Ср АД ао макс мм.рт.ст.	124,0 [115,0;166,0]	123,0 [102,0;135,0]	0,0976
ПАД ао мин мм.рт.ст.	22,0 [19,0;35,0]	20,0 [12,0;48,0]	0,0266
ПАД ао ср мм.рт.ст.	33,5 [25,0;74,0]	37,0 [32,0;49,0]	0,283
ПАД ао макс мм.рт.ст.	55,0 [46,0;67,0]	58,0 [49,0;79,0]	0,150
Алх ао мин %	-34,0 [-80,0;-6,0]	-16,0 [-38,0;-2,0]	0,0001
Алх ао ср %	-3,5 [-61,0;3,8]	-2,0 [-48;17,0]	0,986
Алх ао макс %	37,0 [-22,0;86,0]	30,5 [-32,0;58,0]	0,007
Алх ао ср к ЧСС %	2,0 [-44,0;3,8]	-3,0 [-15,0;23,0]	0,0007
PWV мин м/с	6,6 [5,0;9,5]	5,95 [4,2;7,1]	0,0001
PPA макс %	161,0 [124,0;200,0]	152,5 [124,0;192,0]	0,0007
PPA ср к ЧСС %	136,0 [120,0;241,0]	133,5 [112,0;146,0]	0,0230

Продолжение таблицы 10

Параметры	АС (Ме) N=74	Контроль (Ме) N=40	Статистическая зависимость (p)
SERV мин %	50,0 [13,0;133]	47,5 [35,0;97,0]	0,850
SERV ср %	123,5 [85,0;239,0]	138,0 [115,0;160,0]	0,0001
SERV макс %	220,5 [139,0;390,0]	270,5 [188,0;361,0]	0,002
SERV ср к ЧСС %	126,0 [93,0;168,0]	137,5 [115,0;178,0]	0,0001

Примечание: минимальные, средние и максимальные показатели систолического, диастолического, среднего гемодинамического и пульсового аортального давления (САД ао, ДАД ао, СрАД ао, ПАД ао соответственно); индекс аугментации (Alx ао), %-минимальные, средние и максимальные за сутки значения данного показателя, среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 уд. / мин. (Alx ао ср к ЧСС); PWV ао, м/с – скорость распространения пульсовой волны минимальная, средняя и максимальная за сутки; ASI, мм. рт. ст. – индекс ригидности артерий; AASI – амбулаторный индекс жесткости артерий; RWTT, мс – время распространения отраженной волны; амплификация пульсового давления (PPA), % минимальные, средние и максимальные за сутки значения данного показателя, среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 ударов в минуту (PPA ср к ЧСС); индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), % - минимальные, средние и максимальные за сутки, среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 уд. / мин. (SEVR ср к ЧСС); p – статистическая значимость различий, Ме [Q1; Q3] - медиана, первый и третий квартили.

Гемодинамическое аортальное давление минимальное и среднее за сутки у больных с АС превышало показания контроля на 9,6 и 7,4% (p=0,003 и p=0,0016 соответственно). ПАД в группах значимо не различалось.

Среднее за сутки значение аортального индекса аугментации (Alx ао), приведенное к ЧСС 75 уд/мин, при АС составило $5,38 \pm 13,3\%$, у здоровых лиц данный показатель был $-2,9 \pm 9,04\%$. Следует отметить, что отрицательные значения ИА являются нормой, часто данный параметр весьма вариабелен, что и имело место в нашем исследовании.

СРПВ средняя за сутки у пациентов с АС составила $10,4 \pm 10,2$ м/с и была выше на 21,3 % (p=0,092) показателя контрольной группы, максимальная СРПВ – $15,5 \pm 14,4$ м/с, что на 26,8% (p=0,04) превышало данные здоровых лиц. Минимальная СРПВ в группе больных составила $6,61 \pm 0,94$ м/с, превышая аналогичный параметр в контроле на 10,9% (p=0,0001).

Время распространения отраженной волны (RWTT) у пациентов с АС составило $151,6 \pm 24,0$ мс, что на 6,8% (p=0,024) превышало показатели здоровых

лиц. Амплификация пульсового давления (PPA), минимальная за сутки, максимальная за сутки и среднее значение за сутки, приведенная к ЧСС 75 уд/мин, была выше на 5,6%, 13,0% и 4,2% у больных АС по сравнению с контрольной группой ($p=0,0001$, $p=0,0007$ и $p=0,023$ соответственно).

Показатели SEVR при АС были снижены по сравнению со здоровыми лицами. Так, средний SEVR за сутки в обследуемой группе был ниже на 14,2% ($p=0,0001$) по сравнению с контрольной группой, максимальный SEVR за сутки – на 13,7% ($p=0,002$), а приведенные к ЧСС 75 уд/мин среднесуточное значение – на 10,9% ($p=0,0001$).

Показатели суточного мониторирования центрального аортального давления в дневное время представлены в таблице 11.

Таблица 11

Показатели суточного мониторирования центрального аортального давления в дневное время у больных АС (Me [Q1; Q3])

Параметры	АС N=74	Контроль N=40	Статистическая зависимость (p)
ср САД оа д	115,0 [76,0;145,0]	108,5 [98,0;120,0]	0,0011
ср ДАД ао д	83,5 [65,0;111,0]	73,5 [54,0;86,0]	0,0001
ср Ср АД ао д	95,5 [35,0;122,0]	87,5 [79,0;100,0]	0,002
Ср ПАД ао д	35,5 [27,0;50,0]	33,0 [30,0;57,0]	0,035
ср АIхао ао д	-1,0 [-18,0;3,8]	4,0 [-18,0;53,0]	0,004
ср АIхао ао к ЧСС д	3,0 [-23,0;139,0]	10,5 [-14,0;77,0]	0,440
ср PPA д	136,5 [114,0;158,0]	135,0 [113,0;153,0]	0,198
ср PPA к ЧСС д	135,5 [120,0;141,0]	133,0 [110,0;147,0]	0,106
срЕD д	319,0 [253,0;487,0]	308,0 [266,0;475,0]	0,880

Продолжение таблицы 11

Параметры	АС N=74	Контроль N=40	Статистическая зависимость
ср SEVR д	121,5 [81,0;154,0]	138,5 [121,0;159,0]	0,0001
ср SEVR к ЧСС д	128,0 [83,0;163,0]	140,0 [120,0;186,0]	0,0001

Примечание: средние показатели систолического, диастолического, среднего гемодинамического и пульсового аортального давления (САД ао д, ДАД ао д, СрАД ао д, ПАД ао д соответственно), значение в дневное время; индекс аугментации (Alx ао), %-средние значения данного показателя, значение в дневное время, среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 уд. / мин. (Alx ао ср к ЧСС д), значение в дневное время; PWV ао д, м/с – скорость распространения пульсовой волны средняя, значение в дневное время; ASI д, мм. рт. ст. – индекс ригидности артерий значение в дневное время; AASI д – амбулаторный индекс жесткости артерий значение в дневное время; RWTТ д, мс – время распространения отраженной волны значение в дневное время; амплификация пульсового давления (РРА д), % средние, среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 ударов в минуту (РРА д ср к ЧСС) значение в дневное время; индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), % - средние среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 уд. / мин. (SEVR д ср к ЧСС) значение в дневное время, р – статистическая значимость различий, Me [Q1; Q3] - медиана, первый и третий квартили.

САД ао среднее в дневные часы у пациентов с АС превышало значения здоровых лиц на 7,12% (p=0,0011), ДАД ао среднее за день – на 15,3% соответственно (p=0,0001). Так же в дневные часы гемодинамическое аортальное давление было выше при АС на 8,1% (p=0,0011), а пульсовое аортальное давление на 9,3% (p=0,035) по сравнению с контролем. Значение аортального индекса аугментации в дневное время при АС составило 10,6±11,2%, у здоровых лиц данный показатель был 9,3±19,5%.

Параметры центрального давления были выше по сравнению с группой контроля также и в ночное время. Так диастолическое, гемодинамическое и пульсовое аортальное давления в ночное время у больных АС превышали показатели контрольной группы на 14,4% (p=0,0001), 6,8% (p=0,045) и 12,2% (p=0,015) соответственно, данные представлена в таблице 12.

**Показатели суточного мониторинга центрального аортального
давления в ночное время у больных АС Ме [Q1; Q3]**

Параметры	АС N=74	Контроль N=40	Статистическая зависимость
ср САД оа н	107,0 [69,0;157,0]	103,0 [85,0;128,0]	0,062
ср ДАД ао н	72,0 [56,0;102,0]	66,0 [51,0;85,0]	0,000
ср Ср АД ао н	83,5 [34,0;123,0]	84,0 [65,0;106,0]	0,045
Ср ПАД ао н	37,5 [24,0;53,0]	34,0 [30,0;64,0]	0,015
ср Alx ао н	-2,0 [-33,0;36,0]	9,5 [-11,0;59,0]	0,0001
ср Alxao ао к ЧСС н	8,0 [-36,0;126,0]	9,5 [-6,0;188,0]	0,182
ср PPA н	128,0 [111,0;149,0]	126,0 [111,0;140,0]	0,232
ср PPA к ЧСС н	132,0 [111,0;382,0]	133,0 [105,0;156,0]	0,269
ср ED н	359,0 [285,0;497,0]	354,0 [318,0;529,0]	0,748
ср ED к ЧСС н	320,0 [97,0;424,0]	319,5 [291,0;386,0]	0,259
ср SEVR н	124,5 [44,0;201,0]	133,0 [105,0;184,0]	0,005
ср SEVR к ЧСС н	120,5 [102,0;146,0]	133,5 [118,0;161,0]	0,038

Примечание: средние показатели систолического, диастолического, среднего гемодинамического и пульсового аортального давления (САД ао н, ДАД ао н, СрАД ао н, ПАД ао н соответственно), значение в ночное время; индекс аугментации (Alx ао), %-средние значения к ЧСС), значение в ночное время; PWV ао н, м/с – скорость распространения пульсовой волны средняя, значение в ночное время; ASI н, мм. рт. ст. – индекс ригидности артерий значение в ночное время; AASI н – амбулаторный индекс жесткости артерий значение в ночное время; RWTT н, мс – время распространения отраженной волны значение в ночное время; амплификация пульсового давления (PPA н), % средние, среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 ударов в минуту (PPA ср к ЧСС н) значение в ночное время; индекс эффективности субэндокардиального кровотока (SEVR), % - средние среднее значение за сутки, приведенное к ЧСС 75 уд. / мин. (SEVR ср к ЧСС н) значение вночное время, р – статистическая значимость различий, Ме [Q1; Q3] - медиана, первый и третий квартили.

Индексы эффективности субэндокардиального кровотока однонаправленно изменялись, как среднесуточные значения, так и в дневные и ночные часы. Так, средний SEVR за день был ниже по сравнению с контрольной группой на 14,2% ($p=0,0001$), средний SEVR за ночь – на 11,1% ($p=0,005$). Приведенные к ЧСС 75 уд/мин дневные и ночные показатели SEVR также были ниже в группе больных АС на 11% ($p=0,0001$) и 31,5% ($p=0,038$) соответственно.

Индекс аугментации в ночное время у больных АС составил -2,0 [-33,0;36,0] %, а у здоровых лиц, в свою очередь, данный показатель был 9,5 [-11,0;59,0] $15,6 \pm 22,6\%$ ($p=0,0001$). Следует подчеркнуть, что отрицательные значения индекса аугментации у лиц без артериальной гипертензии являются вариантом нормы.

При анализе суточного профиля периферического САД в группе пациентов с АС выявлено 49% дипперов (36 человека), 43% нон-дипперов (32 человека), 3% овер-дипперов (2 человека), 5 % найт-пикеров (4 человека), (рис. 9). Суточный профиль ДАД продемонстрировал, что среди больных АС было 39 % дипперов (29 человек), 46% нон-дипперов (34 человека), 4% – найт-пикеров (3 человека), 10% – овер-дипперов (8 человек), (рис. 10). Важно отметить, что лица контрольной группы в 100% являлись дипперами по обоим профилям.

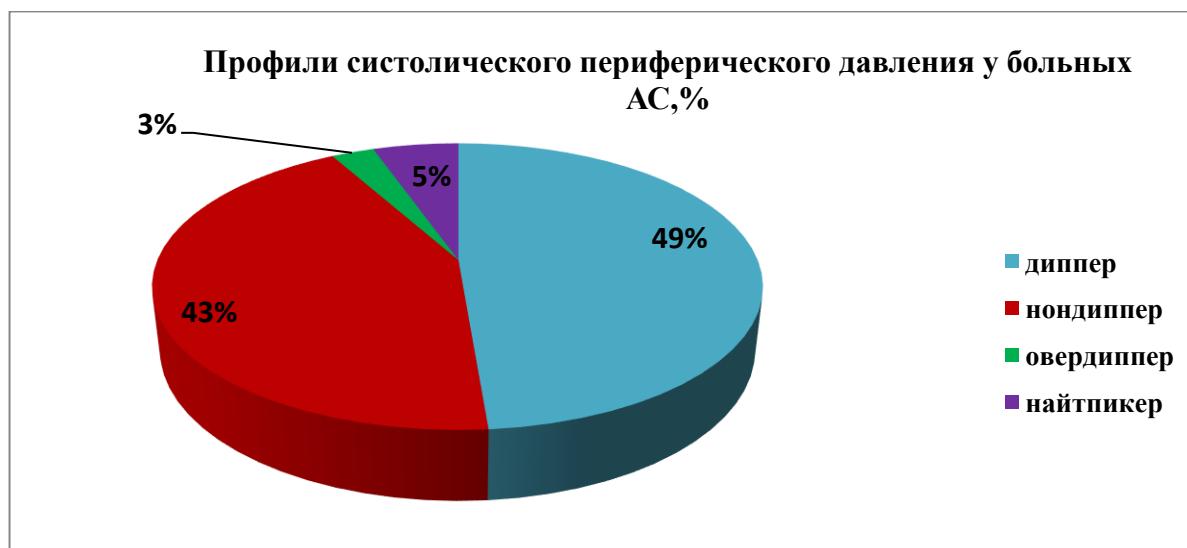


Рисунок 9. Профили периферического систолического АД при АС

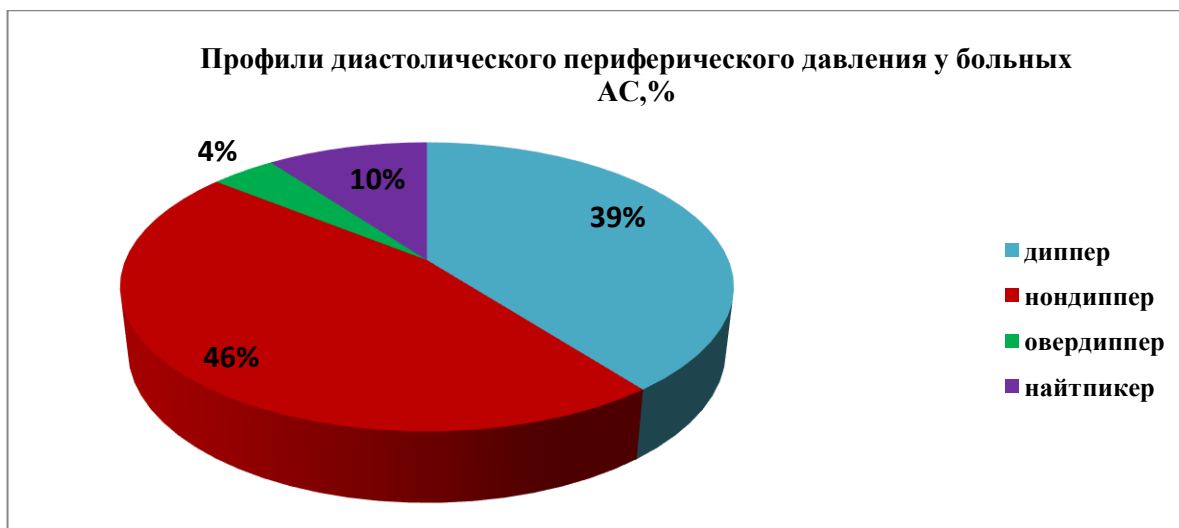


Рисунок 10. Профили периферического диастолического АД при АС

По профилю систолического аортального давления в группе пациентов с АС были выявлены 33% дипперов (24 человека), 55% нон-дипперов (41 человек), 4% овер-дипперов (3 человека), 8% найт-пикеров (6 человек); (рис. 11). Исследование диастолического аортального давления показало, что в группе пациентов с АС 41% (30 человек) имели суточный профиль диппер, 51% (39 человек) – профиль нон-диппер, по 4% (3 человека соответственно) – профили овер-диппер и найт-пикер (рис. 12). В контрольной группе было 80% дипперов и 20% нон-дипперов по профилю систолического аортального давления, а также 70% дипперов и 30% нон-дипперов по профилю диастолического аортального давления.

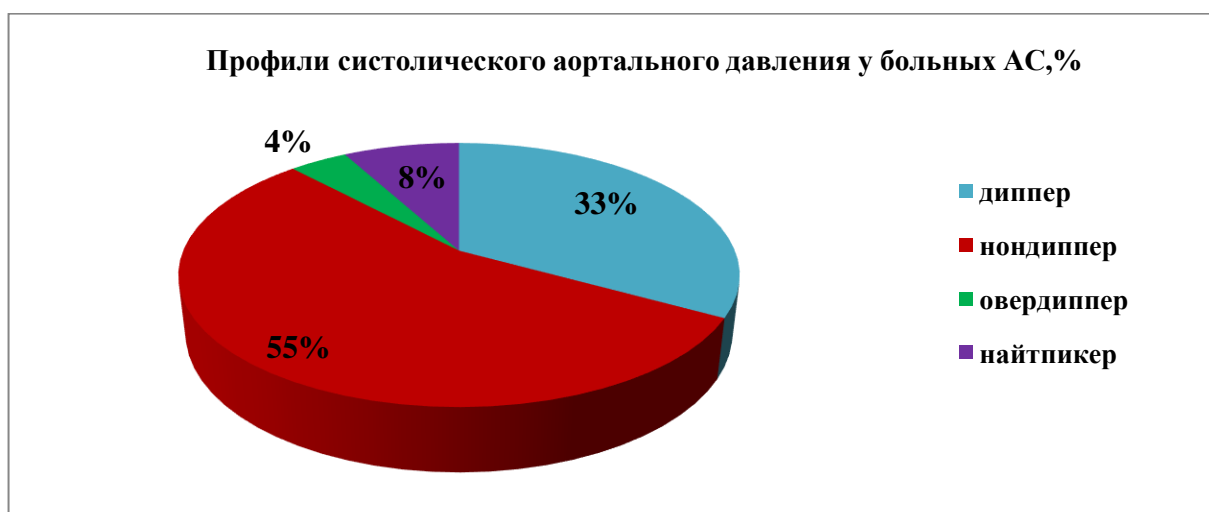


Рисунок 11. Профили систолического аортального давления при АС

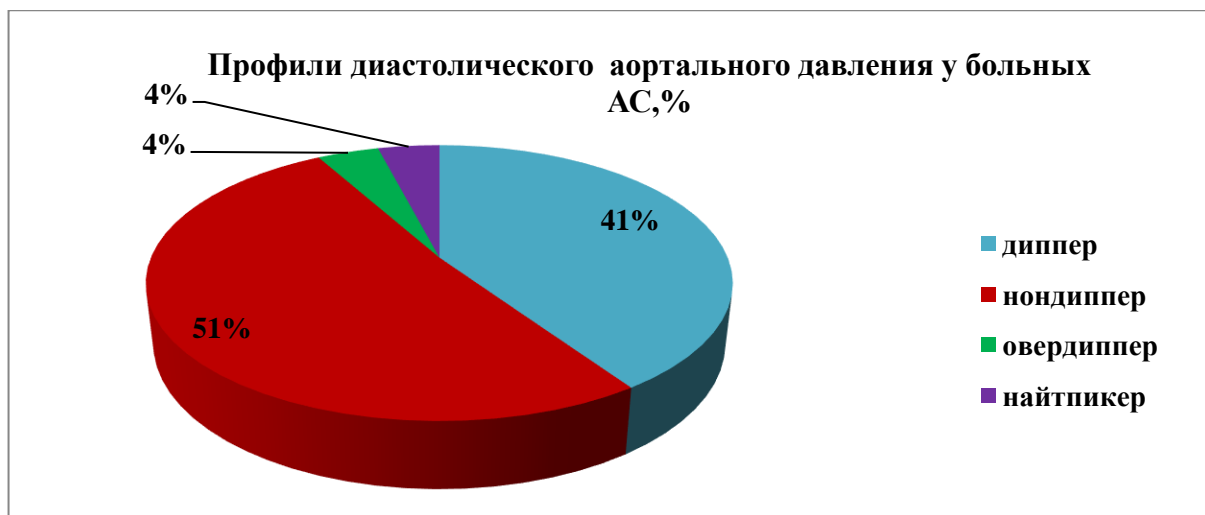


Рисунок 12. Профили диастолического аортального давления при АС

Наше исследование показало, что выраженность болевого синдрома по ВАШ при анкилозирующем спондилите была взаимосвязана с активностью воспаления и недостаточным снижением давления в ночное время. Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью болевого синдрома в спине и недостаточным снижением периферического систолического АД ($\gamma=0,25$, $p=0,021$), а также с недостаточным снижением аортального систолического давления ($\gamma=0,32$, $p=0,006$). Недостаточное снижение периферического систолического АД имело прямую корреляционную связь с СРБ ($\gamma=0,51$, $p=0,043$) и СОЭ ($\gamma=0,37$, $p=0,0021$), недостаточное снижение аортального систолического давления было взаимосвязано с общим холестерином ($\gamma=0,38$, $p=0,031$).

Таким образом, у 55% пациентов АС выявлено недостаточное снижение аортального систолического давления, в 51% случаев – недостаточное снижение аортального диастолического давления. У больных АС регистрируется недостаточное снижение периферического систолического АД в ночные часы в 43% случаев, периферического диастолического АД – в 46% случаев.

Корреляционные взаимосвязи показателей артериальной ригидности и показателей функциональной активности АС представлены в таблице 13.

Корреляционные взаимосвязи показателей артериальной ригидности и показателей функциональной активности АС

Показатель	САД ао мин	САД ао ср	САД ао макс	ДАД ао мин	ДАД ао ср	Ср АД ао мин	Ср АД ао ср	PWV мин	PWV ср
Дыхательная экскурия, см	r=-0,34 p=0,02 8	r=-0,37 p=0,00 1	ND	r=-0,25 p=0,030	r=-0,31 p=0,006	r=-0,33 p=0,003	r=-0,33 p=0,003	r=-0,26 p=0,026	ND
Модифициро- ванный тест Шобера, см	ND	ND	r=-0,24 p=0,032	ND	ND	ND	ND	r=-0,298 p=0,010	r=-0,292 p=0,012

Примечание: минимальные, средние и максимальные показатели систолического, диастолического, среднего гемодинамического аортального давления (САД ао, ДАД ао, СрАД ао); PWV ао, м/с – скорость распространения пульсовой волны минимальная, средняя за сутки; p – статистическая значимость различий

Среднее значение амплификации пульсового давления (PPA) и индекс SEVR находилось в отрицательной корреляционной взаимосвязи с рентгеновской стадией сакроилиита (соответственно $r=-0,27$, $p=0,019$ и $r=-0,28$, $p=0,013$).

Так же были выявлены взаимосвязи индексов активности заболевания с показателями артериальной ригидности. Индекс BASDAI имел прямую корреляционную связь с минимальной СРПВ ($r=0,27$, $p=0,019$) и средней СРПВ ($r=0,29$, $p=0,01$), а также отрицательную корреляционную связь со временем распространения отраженной волны ($r=-0,35$, $p=0,002$), с максимальным значением индекса SEVR ($r=-0,28$, $p=0,014$). Индекс ASDAS-СРБ демонстрировал прямую корреляционную связь с минимальным PPA ($r=0,26$, $p=0,024$) и со средним PPA ($r=0,24$, $p=0,038$), а также отрицательно коррелировал с максимальным значением индекса SERW ($r=-0,24$, $p=0,039$).

Выявлены взаимосвязи некоторых лабораторных показателей с показателями центрального аортального давления. С-реактивный белок демонстрировал отрицательную взаимосвязь с амбулаторным индексом жесткости артерий ($r=-0,30$, $p=0,023$), средним значением индекса SEVR ($r=-0,33$, $p=0,01$), средним значением индекса аугментации в день ($r=-0,37$, $p=0,004$), максимальным значением аортального пульсового АД ($r=-0,27$, $p=0,037$), минимальной СРПВ ($r=-0,29$, $p=0,032$). Значение СОЭ отрицательно коррелировало с индексом аугментации приведенного к ЧСС 75 уд/мин ($r=-0,26$, $p=0,048$). Среднее значение СРПВ демонстрировало прямую корреляционную взаимосвязь с общим холестерином ($r=0,31$, $p=0,04$).

Таким образом, параметры суточного мониторинга центрального давления и артериальной ригидности взаимосвязаны с клиническими проявлениями, лабораторными показателями активности заболевания, а также общим холестерином и рентгенологической стадией сакроилиита.

3.3 Исследование генетических полиморфизмов некоторых цитокинов

Исследовано 100 пациентов, жителей Забайкальского края, европеоидной расы, с установленным диагнозом анкилозирующего спондилита. Контрольную группу составили 100 практически здоровых лиц. Определение ОНП генов осуществлялось методом ПЦР с использованием наборов для определения полиморфизмов в геноме человека НПФ «Литех» (ИЛ1 β -31ТС, ИЛ2-330TG, ИЛ4-589СТ, ИЛ6-174CG, ИЛ10-1082GA, ИЛ10-592СА, ИЛ10-819СТ, ФНО α -308GA) (Москва). При сравнении частот аллелей и генотипов по качественному бинарному признаку применяли критерий χ^2 . Отношение шанса события в одной группе к шансу события в другой группе оценивали по величине отношения шансов (OR) с расчетом 95% доверительного интервала (CI95%).

В ходе проведенного генетического анализа среди пациентов с анкилозирующим спондилитом и здоровых резидентов обнаружено, что распределение частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов соответствует закону Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

В соответствии с критериями включения все обследуемые нами пациенты с АС были HLA B27-позитивными. У лиц контрольной группы, напротив, HLA B27 не выявлен, данный генетический маркер был критерием исключения из контрольной группы.

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей, изучаемых полиморфизмов ИЛ1 β -31ТС, ИЛ2-330TG, ИЛ4-589СТ, ИЛ6-174CG, ИЛ10-1082GA, ИЛ10-592СА, ИЛ10-819СТ, ФНО α -308GA в исследуемых группах представлены в таблице 14.

Таблица 14

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей, изучаемых полиморфизма ИЛ1 β -31ТС, ИЛ2-330ТG, ИЛ4-589СТ, ИЛ6-174СG, ИЛ10-1082GА, ИЛ10-592СА, ИЛ10-819СТ, ФНО α -308GА в исследуемых группах

Полиморфизм	Аллели (P) Генотипы (%)	АС	КГ	OR (95%CI)	χ^2 ,(p)
ИЛ1β -31ТС	Аллель <i>C</i>	0,370	0,370	1,00(0,67- 1,50)	0,0001(1) 0,09(0,95)
	Аллель <i>T</i>	0,630	0,630	1,00(0,67-1,50)	
	Генотип <i>C/C</i>	13%	14%	0,92(0,41-2,07)	
	Генотип <i>C/T</i>	48%	46%	1,08(0,62-1,89)	
	Генотип <i>T/T</i>	39%	40%	0,96(0,54-1,69)	
ИЛ2-330ТG	Аллель <i>T</i>	0,585	0,605	0,92(0,62-1,37)	0,17(0,68) 2,98(0,23)
	Аллель <i>G</i>	0,415	0,395	1,09(0,73-1,62)	
	Генотип <i>T/T</i>	35%	43%	0,71(0,40-1,26)	
	Генотип <i>T/G</i>	47%	35%	1,65(0,93-2,91)	
	Генотип <i>G/G</i>	18%	22%	0,78(0,39-1,56)	
ИЛ4 -589СТ	Аллель <i>C</i>	0,685	0,735	0,78(0,51-1,21)	1,21(0,27) 1,56(0,46)
	Аллель <i>T</i>	0,315	0,265	1,28(0,83-1,97)	
	Генотип <i>C/C</i>	46%	52%	0,79(0,45-1,37)	
	Генотип <i>C/T</i>	45%	43%	1,08(0,62-1,90)	
	Генотип <i>T/T</i>	9%	5%	1,88(0,61-5,82)	
ИЛ6-174СG	Аллель <i>C</i>	0,595	0,545	1.23(0,83-1,82)	1,02(0,31) 1.09(0,58)
	Аллель <i>G</i>	0,405	0,455	1,82(0,55-1.21)	
	Генотип <i>C/C</i>	39%	32%	1.36(0,76-2.43)	
	Генотип <i>C/G</i>	41%	45%	0.85(0.48-1.49)	
	Генотип <i>G/G</i>	20%	23%	0,84(0,43-1,65)	
ИЛ10-819СТ	Аллель <i>C</i>	0,620	0,720	0,63(0,42-0,97)	4,52(0,03) 6,8(0,03)
	Аллель <i>T</i>	0,380	0,280	1,58(1,04-2,40)	
	Генотип <i>C/C</i>	38%	56%	0,48(0,27-085)	
	Генотип <i>C/T</i>	48%	32%	1,96(1,10-3,49)	
	Генотип <i>T/T</i>	14%	12%	1,19(0,52-2,73)	

Продолжение таблицы 14

Полиморфизм	Аллели (P) Генотипы (%)	АС	КГ	OR (95%CI)	χ^2 ,(p)
ИЛ10-1082 GA	Аллель G	0,540	0,545	0,98(0,66-1,45)	0,01(0,92)
	Аллель A	0,460	0,455	1,02(0,69-1,51)	
	Генотип G/G	31%	38%	0,73(0,41-1,32)	
	Генотип G/A	46%	33%	1,73(0,98-3,07)	
	Генотип A/A	23%	29%	0,73(0,39-1,38)	
ИЛ10-C592CA	Аллель C	0,620	0,700	0,70(0,46-1,06)	2,85(0,09)
	Аллель A	0,380	0,300	1,43(0,94-2,17)	
	Генотип C/C	48%	51%	0,89(0,51-1,54)	
	Генотип C/A	28%	38%	0,63(1,35-1,15)	
	Генотип A/A	24%	11%	2,56(1,18-5,55)	
ФНОα -308GA	Аллель G	0,915	0,820	2,36(1,28-4,37)	7,85(0,005)
	Аллель A	0,085	0,180	0,42(0,23-0,78)	
	Генотип G/G	85%	69%	2,55(1,27-5,09)	
	Генотип G/A	13%	26%	0,43(0,20-0,89)	
	Генотип A/A	2%	5%	0,39(0,07-2,05)	

Примечание: Статистически значимые различия при $p < 0.05$

Установлено, что частота аллеля С полиморфизма T31C гена ИЛ-1 β у пациентов с АС составляла 0,370, а для аллеля Т – 0,630, и не отличалась от контрольной группы ($\chi^2=0,0001$, $p=1$). Не наблюдалось различий распределения генотипов у пациентов и здоровых лиц ($\chi^2=0,09$, $p=0,95$).

Частоты аллелей и генотипов полиморфизма T330G гена ИЛ-2 у пациентов с АС у здоровых лиц также значимо не отличались между собой ($\chi^2=0,17$, $p=0,68$; $\chi^2=2,98$, $p=0,23$).

Полиморфные варианты гена ИЛ4-589CT не отличались от группы здоровых лиц. Так встречаемость аллеля С у пациентов с АС составляла 0,685, аллеля Т – 0,315, а в контрольной группе: аллеля С – 0,735, аллеля Т – 0,265 ($\chi^2=1,21$, $p=0,27$). При этом не обнаружено значимых различий частот генотипов полиморфизма

589СТ гена ИЛ-4 в группах пациентов АС (СС – 0,460, СТ – 0,450, ТТ – 0,090) и контроля (СС– 0,520, СТ – 0,430, ТТ – 0,050) ($\chi^2=1,56$, $p=0,46$).

Также не обнаружено значимых различий встречаемости аллелей полиморфизма С174G гена ИЛ-6 у больных АС (С – 0,595, G – 0,545), и в контрольной группе (С – 0,545, G – 0,455) ($\chi^2=1,02$, $p=0,31$). В соответствии с этим частоты генотипов полиморфизма данного гена у пациентов и в контрольной группе так же статистически значимо не отличались между собой ($\chi^2=1,09$, $p=0,58$).

Обнаружено, что в группе больных АС встречаемость полиморфных вариантов гена ИЛ10-819СТ отличалась от контрольной группы. Исследуемый полиморфизм гена ИЛ10-819СТ в исследуемой и контрольной группах соответствовал закону Харди-Вайнберга ($p>0,05$), данные представлены в таблицах 15 и 16.

Таблица 15

**Тест Харди-Вайнберга для случаев АС
при генотипирование гена ИЛ10-819СТ
(тест хи-квадрат, $df = 1$)**

Генотипы	Случаи	HWE	χ^2	p
	n = 100			
Генотип C/C	0,380	0,384	0,01	0,94
Генотип C/T	0,480	0,471		
Генотип T/T	0,140	0,144		

Примечание: HWE– тест Харди–Вайнберга

**Тест Харди-Вайнберга для контролей АС
при генотипирование гена ИЛ10-819СТ
(тест хи-квадрат, df = 1)**

Генотипы	Случаи	HWE	χ^2	p
	n = 100			
Генотип C/C	0,560	0,518	1,84	0,18
Генотип C/T	0,320	0,403		
Генотип T/T	0,120	0,078		

Примечание: HWE– тест Харди–Вайнберга

При этом среди больных АС значительно чаще (в 1,5 раза) регистрировался гетерозиготный генотип СТ (0,480) ИЛ10-819СТ по сравнению с группой контроля (0,320) ($\chi^2=8,17$, $p=0,02$). Из этого следует, что носительство генотипа СТ в 1,96 раз увеличивает шанс развития анкилозирующего спондилита (CI 95%:1.26-4.05).

Также различие между группами продемонстрировала частота распределения генотипов локуса С592А гена ИЛ-10. Было выявлено, что гомозиготный генотип АА встречался в 2,18 раза реже в контрольной группе (0,110), чем при АС (0,24). Это может говорить о том, что носительство генотипа АА в 2,56 раза может чаще встречаться при АС (CI95%: 1,18-5,55). В группе пациентов с АС и группе контроля распределение полиморфизма гена ИЛ10-592СА соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p>0,05$) (данные представлены в таблицах 17 и 18).

Таблица 17

**Тест Харди-Вайнберга для случаев АС
при генотипирование гена ИЛ10-592СА
(тест хи-квадрат, df = 1)**

Генотипы	Случаи	HWE	χ^2	p
	n = 100			
Генотип C/C	0,480	0,384	8,6	0,003
Генотип C/A	0,280	0,471		
Генотип A/A	0,240	0,144		

Примечание: HWE– тест Харди–Вайнберга

Таблица 18

**Тест Харди-Вайнберга для контролей АС
при генотипирование гена ИЛ10-592СА
(тест хи-квадрат, df = 1)**

Генотипы	Случаи	HWE	χ^2	p
	n = 100			
Генотип C/C	0,510	0,490	0,44	0,51
Генотип C/A	0,380	0,420		
Генотип A/A	0,110	0,090		

Примечание: HWE– тест Харди–Вайнберга

При изучении распределение мутации полиморфного локуса G1082A гена ИЛ-10 при сравнении групп достоверно значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$).

Существенные различия между пациентами АС и здоровыми людьми обнаружались при исследовании частоты аллелей и генотипов полиморфизма G308A гена ФНО- α . Выявлено, что у больных АС в 1,23 раза чаще выявлялась аллель G с частотой 0,915, тогда как среди здоровых она составила 0,820 ($\chi^2 = 7,85$; $p = 0,005$). Распределение полиморфизма данного гена в группе пациентов с АС и

группе контроля также соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Данные представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19

**Тест Харди-Вайнберга для случаев АС
при генотипирование гена ФНО α -308GA
(тест хи-квадрат, $df = 1$)**

Генотипы	Случаи	HWE	χ^2	p
	n = 100			
Генотип G/G	0,850	0,837	0,64	0,42
Генотип G/A	0,130	0,156		
Генотип A/A	0,020	0,007		

Примечание: HWE– тест Харди–Вайнберга

Таблица 20

**Тест Харди-Вайнберга для контролей АС
при генотипирование гена ФНО α -308GA
(тест хи-квадрат, $df = 1$)**

Генотипы	Случаи	HWE	χ^2	p
	n = 100			
Генотип G/G	0,690	0,672	0,82	0,37
Генотип G/A	0,260	0,295		
Генотип A/A	0,050	0,032		

Примечание: HWE– тест Харди–Вайнберга

В результате наших исследований установлено, что среди больных АС чаще (в 1,23 раза) регистрировался гомозиготный генотип GG (0,850), по сравнению с группой контроля. По данным таблицы 14 можно наглядно видеть, что носительство аллеля G ($\chi^2=7,85$; $p=0,005$) и генотипа GG гена ФНО α -308GA ($\chi^2=7,28$; $p=0,03$) ассоциированы с развитием анкилозирующего спондилита у респондентов европеоидной расы, уроженцев Забайкальского края, включенных в наше исследование.

Для разработки модели вероятности развития артериальной ригидности у больных АС использовался метод бинарной логистической регрессии, данные представлены в таблице 19. В прогностическую модель вошли следующие показатели: ИЛ1 β -31ТС, возраст, рентгенологическая стадия изменений крестцово-подвздошных сочленений. Средний возраст включенных в данный анализ пациентов с АС составил 37,5 \pm 9,9 года, из них 88% мужчин, 12% - женщин. Длительность заболевания составила в среднем 5,6 \pm 4,2 года. В среднем у обследуемых пациентов ASDAS-СРБ составил 3,16 \pm 2,88, индексы BASDAI – 5,63 \pm 2,69 и BASFI – 1,51 \pm 2,54. СРБ в обследуемой группе составил 18,3 \pm 16,6 мг/мл, СОЭ – 21,8 \pm 4,5 мм/час.

Таблица 21

Значимость показателей в структуре прогностической модели

Модель	B	Средне-квадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp (B)
Возраст	0,142	0,044	10,184	1	0,001	1,152
Рентгенологическая стадия	0,485	0,271	3,196	1	0,074	1,625
ИЛ1 β -31ТС	-0,456	0,361	1,600	1	0,206	1,578
Константа	-9,078	2,248	16,300	1	0,000	0,000

На основании построения уравнения бинарной логистической регрессии был разработан условный коэффициент AP, имеющий вид: $AP = \frac{1}{1 + e^{9,078 - 0,142 \times \text{возраст} - 0,485 \times \text{рент.стадия} - 0,456 \times \text{ИЛ1}\beta \text{ (Т31С)}}$, где 1 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 0,4, 0,02 и 0,6 – нестандартизованные коэффициенты b ; возраст – число полных лет пациента, на момент исследования;

рент.стадия – рентгенологическая стадия изменения в крестцово-подвздошных изменениях (от 1 до 4 стадии); ИЛ1 β -31ТС – полиморфизм Т31С гена ИЛ-1 β , при выявлении генотипа С/Т, принимающий значение «1», генотипа С/С- значение «2», генотипа Т/Т- значение «3»; е – основание натурального логарифма (е ~2,72).

Пороговое значение определяющее точку с максимальной специфичностью и чувствительностью для созданной модели равно 0,24. Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,72, специфичность – 0,71. Площадь под ROC-кривой составляет 0,85 (СІ 95 %:0,74-0,95), р = 0,01. Стандартная ошибка составляет 0,053 (рис. 13). При значении АР 0,18 и более прогнозируется высокий риск, при значении АР менее 0,18 – низкий риск развития артериальной ригидности при анкилозирующем спондилите.

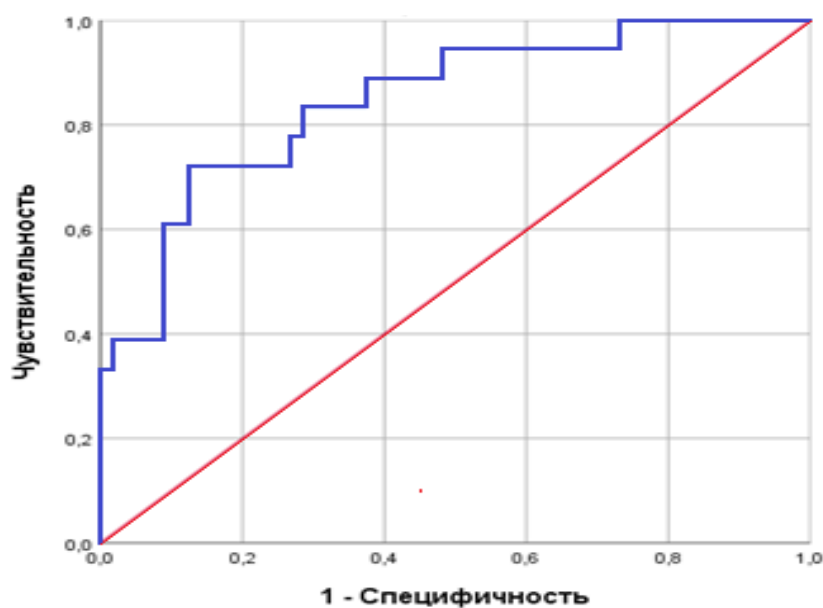


Рисунок 13. Графическое отображение площади под ROC-кривой, определенной для разработанной модели

Посредством генетического анализа нами показано, что носительство гомозиготного генотипа АА гена ИЛ10-592СА, аллели G и гомозиготного генотипа GG гена ФНО- α , гетерозиготного генотипа СТ ИЛ10-819СТ более чем в 2 раза чаще встречается у больных анкилозирующим спондилитом европеоидной расы. Носительство полиморфизма ИЛ10-819СТ и ИЛ10-1082GA и ФНО α

ассоциировано с развитием анкилозирующего спондилита. Носительство полиморфизма ИЛ1 β -31ТС, возраст и рентгенологическая стадия сакроилиита являлись прогностическими факторами развития артериальной ригидности у больных АС.

3.4 Клинические примеры

Клинический пример №1. Пациент А. 23 года

Жалобы на момент осмотра: боли воспалительного характера в шейном и поясничном отделах позвоночника, боли в левом плечевом суставе, в области ахилловых сухожилий, утренняя скованность в позвоночнике до 1-1,5 часов.

Anamnesis morbi: Впервые отмечает появление болей в поясничном отделе позвоночника с 19 летнего возраста, не обследовался, периодически применял мази с НПВП. С 20 лет отмечает усиление болевого синдрома в позвоночнике, появление болей в области ахилловых сухожилий. Принимал эпизодически НПВС, на фоне лечения уменьшение болевого синдрома, после прекращения данной терапии боли возобновлялись. В течение двух месяцев отмечал боли в левом плечевом суставе, утреннюю скованность в позвоночнике. Обратился к терапевту, при лабораторном исследовании выявлено повышение СОЭ до 24 мм/час, СРБ до 50 мг/л. Заподозрен диагноз анкилозирующего спондилита, пациент направлен на консультацию к ревматологу.

Проведена оценка по ЧРШ активности заболевания пациентом – 7 баллов; оценка ночной боли в спине, связанной с АС, за последнюю неделю – 6 баллов; оценка боли в спине, связанной с АС, в целом за последнюю неделю – 6 баллов.

Status praesens objectivus: Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски, чистые, лимфатические узлы не пальпируются, ногти не изменены. Рост 181 см, вес 76 кг, ИМТ- 23,2кг/м². Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 84 в мин. АД 120 и 62 мм рт ст. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание свободное, диурез достаточный.

Осанка и походка не изменены. Болезненность при пальпации левого плечевого сустава. Объем движений в суставах сохранен. Дыхательная экскурсия – 4 см. Болезненность при пальпации ахилловых сухожилий с обеих сторон, другие энтезисы при пальпации безболезненны. Индекс MASES – 2.

Результаты проведения функциональных проб, определяющих подвижность позвоночника:

- Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника - 14 см
- Расстояние от козелка до стены – 13,5 см
- Модифицированный тест Шобера – 3,5 см
- Максимальное расстояние между лодыжками – 112 см
- Ротация в шейном отделе позвоночника – 81 °

Индекс BASMI - 1.

Данные параклинических обследований:

Общий анализ крови: гемоглобин - 151 г/л, эритроциты - $4,96 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты- $6,24 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты- $315 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 39 мм/час, лейкоцитарная формула: нейтрофильные гранулоциты палочкоядерные – 2 %, нейтрофильные гранулоциты сегментоядерные – 66%, эозинофилы – 2%, моноциты - 6%, лимфоциты – 24 %.

Биохимия крови: креатинин - 85,6 мкмоль/л, глюкоза- 5,22 ммоль/л, СРБ-24,6 мг/л (норма менее 5 мг/л).

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС- 76 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца. Феномен ранней реполяризации желудочков.

Эхо КГ: патологии не выявлено

Обзорный снимок таза: двусторонний сакроилиит 1 стадия

Генетическое исследование HLAB27: выявлен

МРТ крестцово-подвздошных суставов: Двусторонний активный сакроилиит, данные представлены на рисунке 14.

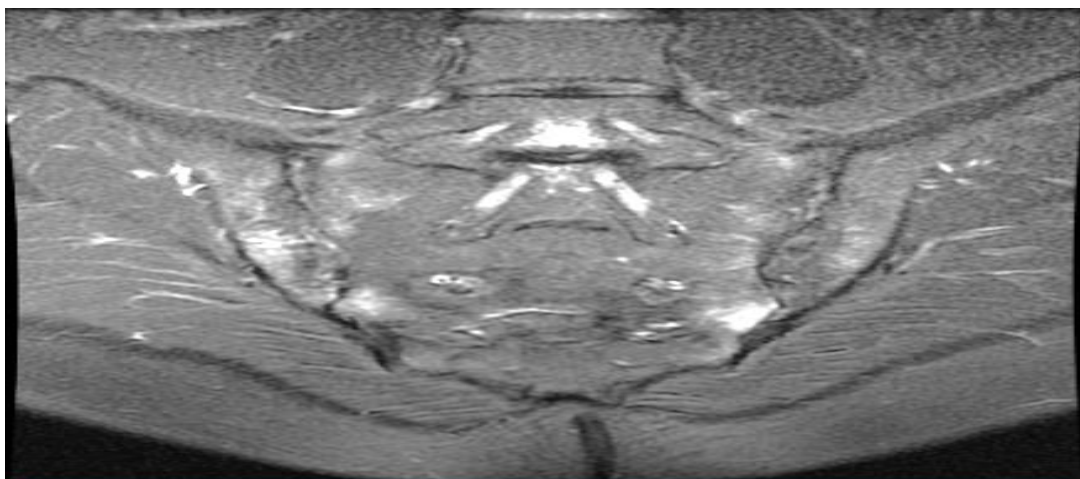


Рисунок 14. МРТ КПС Больного А, 23 лет в полукоронарной проекции (режим STIR T2). Отек костного мозга в виде участков высокоинтенсивного МР-сигнала в субхондральных отделах крестца с двух сторон.

В соответствии с диагностическими критериями ASAS и APP, на основании клинических, анамнестических и лабораторных данных выставлен диагноз:

Анкилозирующий спондилит (M45.0) аксиальный, с внеаксиальными проявлениями (энтезопатии MASES 2), HLA-B27 ассоциированный, активность высокая (ASDAS-СРБ - 4,6, BASDAI - 6,6), двусторонний сакроилиит активный, рентгенстадия 1, BASMI 1, BASFI-1,8, ФК - 1.

Генетический полиморфизм интерлейкинов ИЛ-10, ИЛ-1 β , ФНО- α :

ИЛ10-819СТ – генотип С/Т

ИЛ10-1082GA – генотип G/A

ИЛ10-592CA – генотип A/A

ФНО α -308GA – генотип G/G

ИЛ1 β -31TC - генотип С/Т

Следует отметить, что у пациента выявлено носительство гомозиготного генотипа AA гена ИЛ10-592CA, гомозиготного генотипа GG гена ФНО- α , гетерозиготного генотипа СТ ИЛ10-819СТ, которые, по данным нашего исследования в 2,18, 1,25 и 1,5 раза чаще встречались у больных АС, уроженцев Забайкальского края и ассоциированы с развитием данного заболевания.

Учитывая высокую активность воспалительного процесса было проведено прогнозирование повышения артериальной ригидности у данного пациента.

$$AP = \frac{1}{1 + e^{9,078 - 0,142 \times 23 - 0,485 \times 1 - 0,456 \times 1}} = 0,0075$$

Значение AP меньше 0,18, следовательно, в настоящее время прогнозируется низкий риск развития артериальной ригидности у данного пациента.

При проведении аппланационной тонометрии и суточного мониторинга АД у пациента данных за повышение AP не выявлено.

Аппланационная тонометрия: показатели артериальной ригидности и центрального аортального давления в пределах возрастной нормы, СРПВ – 5,4 м/с (рис 15).

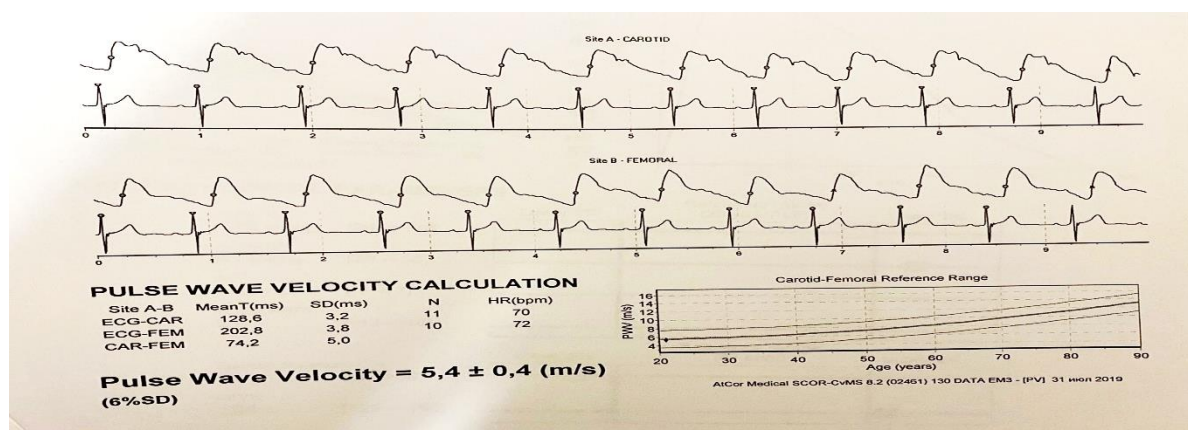


Рисунок 15. Данные аппланационной тонометрии больного А., 23 лет

Суточное мониторирование АД: показатели артериальной ригидности и центрального аортального давления в пределах нормы.

Параметры	Результат
САД ао ср	112,5 мм рт.ст.
ДАД ао ср	77,0 мм рт.ст.
Ср АД ао ср	91,0 мм рт.ст.
PWV мин	4,6 м/с
PWV ср	5,1 м/с
PWV макс	8,7 м/с
SERV ср к ЧСС	125,1%

Пациенту назначена терапия НПВП – в течение 4-х недель получал нимесулид 100 мг в сутки. Учитывая неэффективность данного препарата НПВП был заменен на эторикокиб 90 мг, который пациент получал в течение 6 недель. В дальнейшем, учитывая резистентность двух предшествующих НПВП, назначенных последовательно в полной терапевтической дозе с длительностью применения в

целом не менее 4-х недель и сохранение высокой активности заболевания, пациенту добавлена ГИБТ. Данная терапия была проведена препаратом ингибитором ФНО- α инфликсимабом в дозе 5 мг/кг внутривенно капельно. Пациенту показаны соблюдение здорового образа жизни, лечебная физкультура ежедневно 2 раза минимум по 30 минут, ограничение поваренной соли, динамическое наблюдение.

Клинический пример №2. Пациентка К. 38 лет

Жалобы на момент осмотра: боли воспалительного характера в области шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, утренняя скованность в позвоночнике, продолжительностью до 1-1,5 часов, ограничение движения в поясничном отделе позвоночника.

Anamnesis morbi: Впервые отмечает появление болей воспалительного характера в области шейного и поясничного отделов позвоночника в возрасте 35 лет. Самостоятельно и по назначению терапевта принимала различные НПВС (диклофенак, кеторол, нимесулид, мелоксикам) с умеренным положительным эффектом. В 37-летнем возрасте находилась на лечении в неврологическом отделении с диагнозом: Дорсопатия, остеохондроз шейного, поясничного отделов позвоночника. На фоне лечения отмечала кратковременное улучшение. В связи с усилением болевого синдрома направлена направлена в отделение терапии ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Чита, госпитализирована для дальнейшего обследования и лечения.

Status praesens objectivus: Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски и влажности, чистые, периферические лимфоузлы не пальпируются, ногтевые пластинки без изменений. Рост 161 см, вес 62 кг, ИМТ- 23,9кг/м². Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 80 ударов в минуту. АД 128 и 65 мм рт ст. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание свободное, диурез достаточный.

Оценка активности заболевания пациенткой по ЧРШ – 5 баллов; оценка ночной боли в спине, связанной с АС, за последнюю неделю – 6 баллов; оценка боли в спине, связанной с АС, в целом за последнюю неделю – 6 баллов.

Осанка и походка не изменены. Болезненности при пальпации суставов и энтезисов не выявлено. Объем движений в суставах сохранен. Дыхательная экскурсия – 4 см. Индекс MASES – 0.

Результаты проведения функциональных проб, определяющих подвижность позвоночника:

- Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника - 11 см
- Расстояние от козелка до стены – 14,5 см
- Модифицированный тест Шобера – 3,0 см
- Максимальное расстояние между лодыжками – 105 см
- Ротация в шейном отделе позвоночника – 65 °

Индекс BASMI - 2.

Данные параклинических обследований:

Общий анализ крови: гемоглобин - 141 г/л, эритроциты - $4,77 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты - $8,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты- $297 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 26 мм/час, лейкоцитарная формула: нейтрофильные гранулоциты палочкоядерные – 1 %, нейтрофильные гранулоциты сегментоядерные – 63%, эозинофилы – 1%, моноциты - 9%, лимфоциты – 26 %.

Биохимия крови: креатинин 83,6 мкмоль/л, глюкоза 4,9 ммоль/л, СРБ - 49,6 мг/л (норма менее 5 мг/л).

Генетическое исследование HLAB27: выявлен

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС – 80 в минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

Обзорный снимок таза: двусторонний сакроилиит 2 стадия

МРТ крестцово-подвздошных суставов: Субхондральные костные структуры с признаками отека костной ткани крестцово-подвздошных суставов, признаки двустороннего сакроилиита II стадии.

На основании клинических, анамнестических и лабораторных данных, в соответствии с диагностическими критериями ASAS и APP, выставлен диагноз:

Осн: Анкилозирующий спондилит (M45.0) аксиальный, HLA-B27 ассоциированный, активность высокая (ASDAS-СРБ - 4,1, BASDAI - 5,0), двусторонний сакроилиит активный, рентгенстадия 2, BASMI – 2, BASFI 2, ФК- II.

Назначена терапия эторикокибром 60 мг в сутки однократно после еды.

Генетический полиморфизм интерлейкинов ИЛ-10, ИЛ-1 β , ФНО- α :

ИЛ10-819СТ – генотип С/Т

ИЛ10-1082GA – генотип G/A

ИЛ10-592CA – генотип A/A

ФНО α -308 GA – генотип G/A

ИЛ1 β - 31TC- генотип T/T

Следует отметить, что у пациентки выявлено носительство гомозиготного генотипа AA ИЛ-10 (C592A) и гетерозиготного генотипа СТ ИЛ-10 (C819T), которые, по данным нашего исследования, в 2,18 и 1,5 раза чаще встречались у больных АС, уроженцев Забайкальского края и ассоциированы с развитием данного заболевания. Также у пациентки выявлена аллель G гена ФНО- α (G308A), ассоциированная с развитием АС.

В дальнейшем, учитывая высокую активность АС, пациентке проведено прогнозирование риска развития повышенной артериальной ригидности.

$$AP = \frac{1}{1 + e^{9,078 - 0,142 \times 38 - 0,485 \times 2 - 0,456 \times 3}} = 0,2$$

В данной формуле значение AP больше 0,18, что означает прогнозирование высокого риска развития артериальной ригидности у данной пациентки.

Эти данные подтверждены исследованием показателей центрального аортального давления и артериальной ригидности у пациентки.

Аппланационная тонометрия: показатели артериальной ригидности и центрального аортального давления выше возрастной нормы, СРПВ – 10,4 м/с (рис 16).

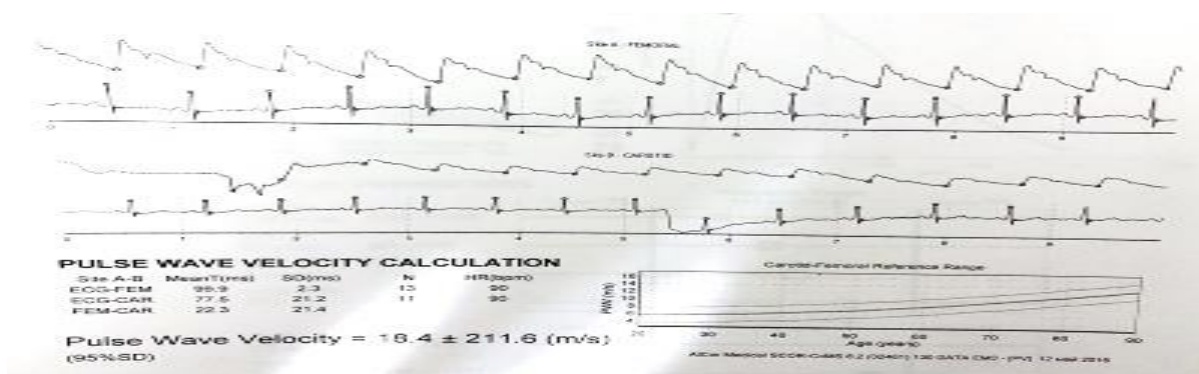


Рисунок 16. Данные аппланационной тонометрии у больной К., 38 лет

Суточное мониторирование АД: показатели артериальной ригидности и центрального аортального давления выше нормы.

Параметры	Результат
САД ао ср	126,5мм рт.ст.
ДАД ао ср	78,2 мм рт.ст.
Ср АД ао ср	91,8 мм рт.ст.
PWV мин	11,6 м/с
PWV ср	8,8 м/с
PWV макс	19,2 м/с
SERV ср к ЧСС	94,1%

По нашему мнению, высокие показатели артериальной ригидности могли быть обусловлены активным воспалительным процессом (СРБ 49,6 мг/л, СОЭ 26 мм/час) на момент обследования. Пациентке произведена коррекция базисной терапии АС, увеличение дозы эторикоксиба до максимальной с последующем контролем через 1 месяц. Учитывая сохранение высокой активности рассмотрен вопрос о переводе пациентки на ГИБТ (препаратом ингибитором ФНО- α инфликсимабом в дозе 5 мг/кг внутривенно капельно). Пациентке рекомендовано соблюдение здорового образа жизни, лечебная физкультура ежедневно 2 раза минимум по 30 минут, ограничение поваренной соли, динамическое наблюдение, регулярный самоконтроль АД, проведение суточного мониторирования АД с оценкой параметров центрального аортального давления и аппланационной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны не реже 1 раза в год с целью своевременной оценки и коррекции факторов риска артериальной гипертензии.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Прогрессирование АС связано, в первую очередь, с пролиферацией костной ткани, ростом синдесмофитов, анкилозированием позвоночника и суставов, однако большое значение имеют и внескелетные проявления, в том числе поражение сердечно-сосудистой системы. Традиционно к ним относили поражения клапанов аорты и нарушения проводимости. В последние годы показано повышение общего сердечно-сосудистого риска и риска развития инфаркта миокарда у данной категории больных [64, 105]. Это может быть обусловлено как высокой активностью воспаления, взаимосвязанного с гиперпродукцией цитокинов [124], так и с накоплением факторов сердечно-сосудистого риска. К числу последних относится повышенная артериальная ригидность.

Известно, что повышение жесткости артериального русла является независимым фактором кардиоваскулярного риска и ассоциируется с увеличением частоты инсульта, ИБС, расслаивающейся аневризмы аорты, общей смертности от сердечно-сосудистых событий и определяет прогноз в клинической практике [37, 39, 83].

Артериальную ригидность в целом и особенно ригидность аорты можно рассматриваться как следствие кумулятивного воздействия сердечно-сосудистых факторов риска на артериальную стенку в течение жизни. В отличие от уровня АД, гликемии или концентраций липидов, колеблющихся в течение длительного наблюдения, артериальная ригидность отражает истинное повреждение артериальной стенки. По сути, она интегрирует длительный эффект всех идентифицированных и не идентифицированных факторов риска. У больных артериальной гипертензией выявление повышенной артериальной ригидности позволяет избежать ошибочного отнесения пациента к группе низкого или среднего риска [23].

Увеличение СРПВ и центрального пульсового давления рассматриваются как независимые факторы риска возникновения кардиоваскулярной патологии, прежде всего инсультов [37, 38].

Методы исследования АР подразделяют на прямые, используемые исключительно в кардиохирургии, и косвенные, неинвазивные, широко применяемые в терапевтической практике. Методика не инвазивного исследования артериальной ригидности зависит от типа применяемого аппарата и может быть представлена прямой или объемной сфигмограммой, фотоплетизмограммой либо методом с использованием пьезоэлектрических датчиков [35, 78]. Данные методики не всегда демонстрируют сравнимые результаты [86]. Согласно консенсусу экспертов, золотым стандартом изучения АР признано исследование СРПВ и сопряженных с ней показателей на каротидно-феморальном сегменте методом аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor [108], данный метод применен в нашем исследовании.

В основе аппланационной тонометрии лежит регистрация пульсовой волны при «уплощении» артерии. Преобразование пульсовой волны на лучевой артерии в аортальную осуществляется благодаря трансформирующей обратной функции, валидизированной относительно инвазивного измерения центрального АД [35].

До настоящего времени артериальная ригидность у больных АС изучена недостаточно, в отечественной и зарубежной литературе имеются отдельные публикации, исследующие сосудистую жесткость в качестве независимого предиктора кардиоваскулярных осложнений, их результаты порой разнонаправленны. Так, в исследовании И.З. Гайдуковой и соавт не было обнаружено различий показателей ригидности стенки сосудов у пациентов с АС без сердечно-сосудистых заболеваний и у здоровых лиц, однако следует отметить, что в данном исследовании артериальная гипертензия не была критерием исключения, почти половина лиц контрольной группы являлись курильщиками табака [26]. В другом исследовании, включавшем 151 пациента с АС и 134 респондента контрольной группы у больных АС выявлено повышение индекса аугментации, являющегося одним из основных параметров АР, а также маркера дисфункции эндотелия асимметричного диметиларгинина [105].

Другие методики регистрации СРПВ демонстрируют её повышение у больных АС. Так, СРПВ на пальцах ног, определявшаяся на аппарате rOrmetre

(Axelite SaS, Франция), у 22 пациентов с АС была выше, чем в контрольной группе [109].

Имеется ряд работ по анализу артериальной ригидности на фоне ГИБТ, не обнаруживших значимых ее изменений на фоне терапии ингибиторами ФНО- α . Так не было отмечено изменения СРПВ, измеренной на аппарате SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия), на фоне 24-недельной терапии ингибиторами ФНО- α у 28 больных АС. Отсутствие изменений СРПВ, центрального пульсового давления и индекса аугментации на фоне терапии авторы связывают с сохраняющейся, несмотря на проводимую терапию, активностью воспалительного процесса [130]. Сходные данные были получены при использовании голимумаба у больных АС: СРПВ и толщина комплекса интима–медиа не снизились, а, напротив, даже несколько возросли на фоне 6- и 12-месячной терапии голимумабом, что авторы объясняют сохраняющимся неконтролируемым воспалением, несмотря на удовлетворительный клинический ответ [163]. Следует отметить, что в данной работе артериальная гипертензия не была критерием исключения. В других работах по данному вопросу когорты пациентов были немногочисленны и нет указания на сопутствующую АС патологию [85, 137].

В Российском исследовании, проведенном в 2019 году, напротив, показано положительное влияние голимумаба на сосудистую жесткость. У больных АС без сопутствующей кардиоваскулярной патологии фотоплетизмографическим методом обнаружено повышение индексов аугментации, жесткости и отражения по сравнению со здоровыми лицами. После 104 недель терапии голимумабом индекс аугментации снизился в 5 раз ($p < 0,001$), индекс жесткости артерий - в 1,3 раза ($p < 0,01$), индекс отражения - в 2 раза ($p < 0,05$) [13].

Учитывая определённую разнонаправленность данных по артериальной ригидности у больных АС, имеющих в литературных источниках, необходимы были дополнительные исследования в этой области.

Нами проведена аппланационная тонометрия у 74 пациентов с анкилозирующим спондилитом, с целью исследование центрального аортального давления и параметров артериальной ригидности на аппарате SphygmoCor. В

данном случае из группы исключались пациенты с выраженными деформациями позвоночного столба в шейных и грудных отделах, так как, во-первых, исследование проводилось в положении лежа на спине, во-вторых, изменение анатомического строения может исказить результаты исследования. Все пациенты из обследуемой группы имели нормальные цифры периферического АД, артериальная гипертензия являлась критерием исключения из исследования.

В опубликованных нами ранее данных у пациентов с АС выявлено повышение показателей артериальной ригидности, таких как СРПВ, центральное систолическое давление, центральное диастолическое давление, центральное пульсовое давление [75, 160]. Была продемонстрирована взаимосвязь СРПВ с клиническими данными. Выявлена корреляционная взаимосвязь между рядом клинических параметров и показателями артериальной ригидности. Функциональный индекс BASMI демонстрировал прямую корреляционную взаимосвязь со СРПВ ($r=0,34$; $p=0,016$) и обратную – с временем начала отраженной волны ($r=-0,29$; $p=0,041$). СРПВ на каротидно-феморальном сегменте прямо коррелировала с расстоянием затылок–стена ($r=0,36$; $p=0,01$) и обратно – с тестом Шобера ($r=-0,54$; $p=0,0001$) [75].

В настоящем исследовании нами выявлено повышение СРПВ на каротидно-феморальном сегменте на 24,5% у пациентов с АС, по сравнению с контрольной группой. При проведении апplanationной тонометрии у пациентов с АС центральное систолическое давление было выше на 14,5% ($p=0,001$), центральное диастолическое – на 8,4% ($p=0,002$), центральное пульсовое – на 32,5% ($p=0,001$), среднее гемодинамическое – на 11,9% ($p=0,001$), по сравнению с контрольной группой [75]. Давление в точке раннего систолического пика, конечное систолическое давление и некоторые другие показатели артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом также были выше, чем у здоровых лиц [160].

Как мы показали ранее, СРПВ была взаимосвязана с клиническими показателями активности и показателями подвижности позвоночника. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь СРПВ с расстоянием от козелка до стены и

обратная с дыхательной экскурсией и модифицированным тестом Шобера. Индекс активности заболевания BASDAI демонстрировал положительную корреляционную связь со временем начала отраженной волны ($r=0,31$, $p=0,012$) [75]. Эти результаты согласуются с данными исследования Гайдуковой И.З. и соавт., в котором показана корреляционная взаимосвязь между индексом BASDAI и индексом BASMI и жесткостью сосудистой стенки [26].

В отличие от периферического АД, уровень центрального АД модулируется эластическими характеристиками крупных артерий, а также структурно-функциональным состоянием артерий среднего калибра и микроциркуляторного русла и, таким образом, является показателем, косвенно отражающим состояние всего сердечно-сосудистого русла. Наибольшее прогностическое значение имеет АД в восходящей и центральной частях аорты, или центральное АД. В случае увеличения жесткости (снижении эластичности) аорты отраженная волна не поглощается в достаточной мере и, как правило, в связи с более высокой скоростью пульсовой волны возвращается в период систолы, что приводит к увеличению центрального САД [12].

Расчет СРПВ при суточном мониторинге в программном обеспечении VPLab проводится с использованием времени распространения отраженной от бифуркации аорты пульсовой волны таким образом, чтобы оно совпадало с СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте. Данный расчет позволяет сравнивать показатели артериальной ригидности, полученные посредством VPLab с измерениями на SphygmoCor, имеются данные о высокой сопоставимости данных методов [149].

В проведенном нами анализе параметров суточного мониторинга давления на аппарате VPLab v.3.2 (ООО Петр Телегин, Россия) было показано повышение систолического и диастолического аортального давления минимального, среднего и максимального за сутки у больных АС по сравнению со здоровыми лицами [1, 55, 103]. В опубликованных ранее работах мы показали, что средняя и максимальная за сутки СРПВ у пациентов с АС были повышены по сравнению с контрольной группой. Было отмечено повышение систолического и

диастолического аортального давления минимального и среднего за сутки, систолического и диастолического аортального давления среднего за день по сравнению со здоровыми лицами. Показатели индекса эффективности субэндокардиального кровотока средние за сутки, день и ночь при анкилозирующем спондилите были снижены по сравнению с контрольной группой. Следует отметить что когорта пациентов с АС включенных в данное исследование, была без артериальной гипертензии [1, 103, 160].

В 2012 году Н.А. Гуреевой и соавт. проводилось исследование параметров жесткости артериального русла с помощью монитора АД VPLab у больных АС на фоне лечения инфликсимабом [22]. На фоне терапии инфликсимабом на протяжении 2 и 6 месяцев СРПВ снижалась, более выраженное снижение наблюдалось в группе с длительностью заболевания менее 5 лет. Сходную динамику демонстрировали индекс аугментации, индекс ригидности артерий и время распространения пульсовой волны. Результаты нашего исследования сопоставимы с данными Н.А. Гуреевой, нами также было зарегистрировано увеличение СРПВ и показателей центрального аортального давления при суточном мониторинговании у больных АС по сравнению со здоровыми лицами [55].

В клинической практике важна взаимосвязь функциональных показателей с активностью заболевания. При проведении контурного анализа пульсовой волны нами впервые установлено, что индекс активности заболевания BASDAI отрицательно коррелировал с временем начала отраженной волны, а индекса активности ASDAS - с центральным пульсовым давлением. При суточном мониторинговании АД выявлена прямая корреляционная взаимосвязь индекса активности ASDAS с минимальным значением амплификации пульсового давления и индекса BASDAI с минимальной и средней СРПВ за сутки [55].

Выявленные нами корреляции указывают на взаимосвязь процессов системного воспаления и артериальной ригидности при АС. Поскольку персистирующее иммунное воспаление приводит к формированию синдесмофитов и анкилозирования в крестцово-подвздошных суставах, выявление корреляционной взаимосвязи среднего значения амплификацией пульсового

давления и индекса *SERW* с рентгенологической стадией сакроилиита также, по нашему мнению, отражает роль воспалительного компонента в повышении артериальной ригидности [55, 57]. Необходимы дальнейшие проспективные исследования о взаимосвязи динамики морфологических изменений и показателей сосудистой жесткости.

Значимый вклад в патогенез кардиальных нарушений при АС вносит также значительная распространенность патологических суточных профилей аортального и периферического давления. Нами впервые показано, что профиль нон-диппер у больных АС являлся преобладающим при мониторинге как периферического, так и центрального давления, достигая 55% по систолическому и 51% по диастолическому аортальному давлению [55]. Отсутствие адекватного снижения давления в ночные часы может усугублять имеющиеся метаболические нарушения и увеличить нагрузку на миокард, что в дальнейшем может привести к значимым сердечно-сосудистым нарушениям. Наше исследование показало прямую корреляционную связь между выраженностью болевого синдрома в спине и недостаточным снижением периферического систолического АД, а также с недостаточным снижением аортального систолического давления [55].

При проведении ЭхоКГ у пациентов в рамках нашего исследования все показатели были в пределах допустимых значений. Нами были обнаружены взаимосвязь СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте с особенностью структурных изменений миокарда и аорты при ЭхоКГ у пациентов с АС. СРПВ напрямую коррелировала с толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,49$; $p=0,0059$) и индексом массы миокарда левого желудочка ($r=0,43$; $p=0,037$) [143].

Исследования других авторов выявляли как функциональные, так и структурные кардиальные нарушения у больных АС, в этих исследованиях АГ не была критерием исключения. В 2020 году у 20% молодых пациентов с АС без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе выявлены структурно-функциональные изменения сердца. По данным эхокардиографического исследования, у 72 (80%) пациентов выявлена нормальная геометрия левого желудочка (ЛЖ), у 18 (20%) — признаки ремоделирования миокарда ЛЖ. У 9

(50%) больных выявлено концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ, у 4 (22,2%) — концентрическая гипертрофия, у 5 (27,8%) — эксцентрическая гипертрофия [42]. Учитывая эти данные и изученные нами корреляционные взаимосвязи можно предположить, что, возможно, у больных с АС происходит постепенное ремоделирование ЛЖ

Таким образом, проведенное нами исследование показало повышение основных показателей центрального аортального давления и артериальной ригидности у больных АС, не имеющих анамнеза АГ. Данные изменения могут быть, в определенной мере, обусловлены процессом системного воспаления, а также вероятно аортитом и атеросклеротическим поражением. Следует отметить, что в настоящее время отсутствуют четкие эхокардиографические критерии аортита и не инвазивная его визуализация затруднительна [6]. В этом контексте представляется возможным рассмотреть повышение СРПВ у пациентов с АС в отсутствие АГ и атеросклероза и при наличии высокой активности заболевания, как возможные проявления воспалительного поражения аорты в рамках АС, требуется дальнейшие исследования в этом направлении.

В настоящее время установлена роль гена HLA-B27 и некоторых провоспалительных цитокинов как в возникновении АС, так и поддержании интенсивности системной и местной воспалительной реакции, в терапии данного заболевания широко применяются ингибиторы ФНО- α и ИЛ-17 [24]. Выявлена связь полиморфных маркеров генов ERAP1 и ИЛ-23R с риском развития АС [98]. Однако, распространенность АС у HLA-B27-позитивных людей составляет всего 1,3 %, что делает актуальным поиск других маркеров данной патологии. Изучение генетических полиморфизмов интерлейкинов представляется целесообразным, поскольку позволит определить подходы к генетическому картированию и персонализировать терапию данных пациентов [3, 4, 30].

Известно, что исследованный нами однонуклеотидный полиморфизм ФНО- α (G308A) играет роль в гиперпродукции ФНО- α , что запускает системное воспаление и прогрессирование заболевания. Генетические полиморфизмы ИЛ10-

592СА, ИЛ10-819СТ, в свою очередь, повышают продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [19].

В нашем исследовании все пациенты были HLA-B27- позитивными, лица контрольной группы – HLA-B27- негативными, что соответствовало критериям включения. В проведенный нами генетический анализ было включено 100 пациентов, жителей Забайкальского края, европеоидной расы, с установленным диагнозом анкилозирующего спондилита, а контрольную группу, в свою очередь, составили 100 практически здоровых лиц. Распределение частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов в нашем исследовании соответствовало закону Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Исследование полиморфизмов цитокинов в различных популяциях описано в нескольких работах, большинство работ выполнено на респондентах азиатской популяции, имеются единичные исследования европеоидов. В Болгарии в 2019 году было обследовано 80 пациентов с АС, было показано, что полиморфизмы ИЛ-12В могут влиять на восприимчивость и модулировать уровни продукции ИЛ-23 и ИЛ-12p40, а также вносить вклад в фенотип данного заболевания [113].

В 2020 г. российскими учеными с целью оценки концентрации IgA анти-CD74 у пациентов с анкилозирующим спондилитом, а также ее связи с активностью заболевания и носительством ряда генетических однонуклеотидных полиморфизмов был исследован ряд про- и противовоспалительных цитокинов, однако учитывая малое число пациентов ($n=48$) взятых в исследование, результаты распределения данных генотипов были статистически не значимыми [28].

В европейской популяции Красноярского края в 2021 году подтвердили наличие ассоциации между генотипом ТТ ОНП rs2569190 гена CD14 с АС, но не выявили статически значимых различий с другими серонегативными спондилоартритами. Исследование проводилось у 150 пациентов с АС и у 66 пациентов с другими спондилоартритами [7]. В качестве предиктора рентгенологического прогрессирования структурных изменений в грудном отделе позвоночника вероятно может выступать ассоциация полиморфизма rs7574865 гена STAT4 у больных анкилозирующим спондилитом [36].

Поскольку данные по распространенности однонуклеотидных полиморфизма интерлейкинов при АС немногочисленны, представлялось интересным рассмотреть изученность данного вопроса при других спондилоартритах. В 2019 году российскими учеными изучался полиморфизм С590Т (rs2243250) генов ИЛ-4 у 48 пациентов с псориатическим артритом. При изучении межгрупповых различий определено, что носительство генотипа СС при псориатическом артрите может оказывать влияние на клиническое течение псориатического процесса с частыми обострениями и вовлечением в патологический процесс волосистой части головы с площадью поражения более 30 %. Носительство генотипов СТ и ТТ при ПсА может иметь ассоциацию с феноменом Кебнера и метаболическими нарушениями в сравнении с таковым при псориазе. Определены различия в носительстве генотипов СС относительно СТ и ТТ ИЛ-4 (rs 2243250) у больных псориазом и ПсА [11].

В нашем исследовании не обнаружено значимых различий частот генотипов полиморфизма С589Т гена ИЛ-4 в группах пациентов АС. Барило А.А и соавторами также изучались концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови больных псориазом и ПсА средней степени тяжести, носителей различных генотипов полиморфизма С-597А гена ИЛ-10. В результате выявлено снижение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови при псориазе и ПсА средней степени тяжести в зависимости от наличия определенного генотипа полиморфизма С-597А гена ИЛ-10: при псориазе - у больных, имеющих генотипы СА и АА, при ПсА - у больных с генотипом СС [10]. В данном исследовании, как и в нашем, показано наличие связи полиморфизмов генов ИЛ-10 с развитием спондилопатий.

В 2018 году китайскими учеными был проведен мета-анализ для получения точной оценки ассоциации полиморфизмов рецептора интерлейкина-23 (ИЛ-23R), рецептора ИЛ-12 (ИЛ-1R2), β -ИЛ-12 (ИЛ-12B), ИЛ-10 и фактора некроза опухоли ФНО- α с восприимчивостью к анкилозирующему спондилиту. В мета-анализ было включено в общей сложности 13 917 случаев и 19 849 контрольных случаев в 43 приемлемых исследованиях. Были оценены семнадцать однонуклеотидных полиморфизмов в вышеупомянутых пяти генах цитокинов. Результаты

показывают, что девять SNP (rs11209026, rs1004819, rs10489629, rs11465804, rs1343151, rs11209032, rs1495965, rs7517847, rs2201841) ИЛ-23R связаны с восприимчивостью к АС у всех субъектов исследования в аллельной модели. Установлено, что стратификация по этнической принадлежности выявила значительную связь между семью полиморфизмами одного нуклеотида ИЛ-23R и восприимчивостью к АС у европейцев и американцев, но не у азиатов. Кроме того, полиморфизмы ИЛ10-819СТ и ФНО α -857СТ также придают восприимчивость к АС, особенно в азиатской популяции [89]. Данные нашего исследования сопоставимы с данными этого мета-анализа. Полиморфизм ИЛ-10-819СТ в нашем исследовании так же ассоциировался с АС, однако среди людей европеоидной расы, а не азиатской.

Ранее, в 2016 году в Китае, был проведен другой мета-анализ, который показал, что носительство полиморфизма гена ФНО α -857СТ может быть ассоциировано с восприимчивостью к анкилозирующему спондилиту, особенно в азиатской популяции [113]. В китайской популяции Хань изучались полиморфизмы гена ФНО α -308GA. У 260 исследованных ханьцев было выявлено, что аллель G и генотип, GG ФНО- α -308GA чаще встречались у пациентов с хорошим ответом на лечение анти-ФНО- α препаратами (96,55% против 73,53%, $p=0,0032$; 93,10% против 47,06%, $p=0,0015$). Однако, в данном исследовании не было установлено очевидного превосходства в прогнозировании терапевтического ответа на традиционные препараты при лечении АС в зависимости от носительства того или иного генотипа. В результате выявлено, что полиморфизм ФНО α -308 может обуславливать клинические особенности течения заболевания, но не влиять на развитие АС в данной азиатской популяции [169]. Данные нашего исследования показывают, что аллели G и гомозиготного генотипа GG гена ФНО- α ассоциировались с развитием анкилозирующего спондилита у пациентов европеоидной расы [19].

Результаты по изучению частоты носительства однонуклеотидных полиморфизмов ФНО α -308, полученные в результате нашего исследования и опубликованные нами в 2021 году [19] сопоставимы с данными, представленными

в работе сотрудников ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2022 году [63]. Авторами обследованы жители Москвы и Московской области, этническая и расовая принадлежность респондентов не указана. В данной работе гомозиготный генотип GG гена ФНО- α выявлялся у 86% пациентов с АС, по данным нашего исследования – в 85%. Учеными ФГБНУ НИИР дополнительно было отмечено, что носительство минорного аллеля -308A гена ФНО- α в 2,1 раза повышает риск развития, ассоциированного с АС энтезита, в то же время не было выявлено статистически значимых ассоциаций -308GA полиморфизма с наличием артрита и коксита [63].

Интересным представляется проследить взаимосвязь показателей AP с исследованными полиморфизмами, но в связи с небольшим количеством лиц в группе с повышенной AP метод соотношения шансов применить не удалось. Мы использовали многофакторный анализ с построением регрессионной модели. В построенную нами прогностическую модель вошли такие показатели, как ИЛ1 β -31ТС, возраст, рентгенологическая стадия изменений крестцово-подвздошных сочленений. На основании построения уравнения бинарной логистической регрессии был разработан условный коэффициент AP, при значении данного коэффициента более 0,18 прогнозируется высокий риск артериальной ригидности у больных АС, при значении AP менее 0,18 – низкий риск. Поскольку образование синдесмофитов и морфологические изменения в КПС являются однонаправленным процессом, представляется важным то, что в нашей прогностической модели фигурирует рентгенологическая стадия сакроилиита, отражающая скорость и степень морфологических изменений КПС.

В клинических примерах нами показана прогностическая значимость модели, так у пациента 23 лет коэффициент AP составил 0,0075 и исследование не выявило данных за ригидность, СРПВ была 5,4 м/с, а у пациентки 38 лет коэффициент AP составил 0,2 и исследование выявило данные за повышение ригидности - СРПВ составила 10,4 м/с. Важно отметить, что оба пациента, представленные в клинических примерах являлись носителями гомозиготного генотипа AA гена ИЛ10-523СА, гетерозиготного генотипа СТ ИЛ10-819СТ, а

также аллеля G гена ФНО α - 308GA, которые ассоциированы, по данным нашего исследования, с анкилозирующим спондилитом.

В нашем исследовании посредством аппланационной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны у больных анкилозирующим спондилитом с отсутствием артериальной гипертензии отмечалось повышение основных показателей артериальной ригидности. Выявлены взаимосвязи между индексами активности заболевания, показателями липидограммы и функциональными пробами, характеризующими подвижность позвоночника с центральным давлением и другими показателями сосудистой жесткости. Было показано наличие более чем у половины больных анкилозирующим спондилитом недостаточного снижения АД в ночное время, прямо взаимосвязанное с выраженностью воспалительной боли в спине. Впервые установлено, что больные АС европеоидной расы, уроженцы Забайкальского края, являются носителями гомозиготного генотипа AA гена ИЛ10-592CA, аллели G и гомозиготного генотипа GG гена ФНО- α , гетерозиготного генотипа СТ полиморфизма 819СТ ИЛ10 чаще, чем здоровые лица. Научные данные, полученные в нашем исследовании могут быть востребованы для разработки персонифицированной тактики обследования и ведения пациентов с анкилозирующим спондилитом, а также ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений данного заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте у пациентов с анкилозирующим спондилитом увеличена на 24,5% по сравнению со здоровыми лицами. Повышенная артериальная ригидность выявлена у 24,3% нормотензивных больных анкилозирующим спондилитом, эти пациенты имеют высокую активность заболевания и более высокую рентгенологическую стадию изменений крестцово-подвздошных суставов. При апplanationной тонометрии отмечается повышение систолического, диастолического, пульсового давления в аорте, давления и индекса аугментации, индекса времени центрального напряжения, давления в точке раннего систолического пика, конечного систолического давления и некоторых других показателей артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом по сравнению со здоровыми лицами.

2. У больных анкилозирующим спондилитом индекс активности заболевания BASDAI демонстрирует прямую связь с временем начала отраженной волны; индекс активности ASDAS-СРБ – с центральным пульсовым давлением. Центральное систолическое давление находится в прямой корреляционной связи с общим холестерином и обратной корреляционной связи с дыхательной экскурсией. Выявлены корреляционные взаимосвязи скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте с функциональными пробами, характеризующими подвижность позвоночника.

3. При суточном мониторинговании систолическое и диастолическое минимальное, среднее и максимальное за сутки аортальное давление у больных анкилозирующим спондилитом выше по сравнению со здоровыми лицами. Скорость распространения пульсовой волны минимальная, средняя и максимальная за сутки у пациентов с анкилозирующим спондилитом превышает показатели здоровых лиц на 10,9%, 21,3% и 26,8% соответственно. Средний индекс эффективности субэндокардиального кровотока за сутки в обследуемой группе ниже на 14,2%, максимальный за сутки – на 13,7% по сравнению с контрольной группой.

4. У 55% пациентов АС выявлено недостаточное снижение аортального систолического давления, взаимосвязанное с выраженностью болевого синдрома и общим холестерином; в 51% случаев – недостаточное снижение аортального диастолического давления. У больных анкилозирующим спондилитом регистрируется недостаточное снижение периферического систолического артериального давления в ночные часы в 43% случаев, периферического диастолического артериального давления – в 46 % случаев.

5. У больных АС европеоидной расы проживающих на территории Забайкальского края, носительство гомозиготного генотипа АА гена ИЛ10-592СА встречалось в 2,18 раза чаще, гомозиготного генотипа GG гена ФНО α – в 1,23 раза чаще, гетерозиготного генотипа СТ ИЛ10-819СТ – в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе. Генотип СТ гена ИЛ10-819СТ, АА гена ИЛ10-592СА, аллель G и генотип GG гена ФНО α -308GA ассоциированы с развитием анкилозирующего спондилита у лиц европеоидной расы. Носительство генотипа СС гена ИЛ10-819СТ, аллели А и генотипа GA гена ФНО α -308GA снижают вероятность развития данной патологии.

6. Носительство полиморфизма T31C ИЛ-1 β , возраст и рентгенологическая стадия сакроилиита являются прогностическими факторами повышения артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом. У больных анкилозирующим спондилитом европеоидной расы не отмечено взаимосвязи носительства полиморфизмов генов ИЛ4-589СТ, ИЛ6-174СG и ФНО α -308GA с повышением артериальной ригидности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс генетического обследования пациентов с анкилозирующим спондилитом с целью дифференциальной диагностики показано включение генов ИЛ-10 (в позициях С592А и С819Т) и ФНО α -308GA, как ассоциированных с данным заболеванием, а также ИЛ1 β -31ТС, ассоциированного с повышением артериальной ригидности при анкилозирующем спондилите.

2. Пациентам с установленным диагнозом анкилозирующего спондилита рекомендован расчет коэффициента артериальной ригидности. Данная формула имеет следующий вид: $AP = \frac{1}{1 + e^{9,078 - 0,142 \times \text{возраст} - 0,485 \times \text{рент.стадия} - 0,456 \times \text{ИЛ1}\beta \text{ (Т31С)}}$, где 1 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 0,4, 0,02 и 0,6 – нестандартизованные коэффициенты b ; возраст – число полных лет пациента, на момент исследования; рент.стадия – рентгенологическая стадия изменения в крестцово-подвздошных суставах; ИЛ1 β -31ТС – полиморфизм Т31С гена ИЛ-1 β . При значении AP 0,18 и более прогнозируется высокий риск, при значении AP менее 0,18 – низкий риск развития артериальной ригидности при анкилозирующем спондилите.

3. Пациентам с анкилозирующим спондилитом и высоким риском развития артериальной ригидности целесообразно проведение суточного мониторинга АД с оценкой параметров сосудистой жесткости и проведение аппланационной тонометрии с контурным анализом пульсовой волны не реже 1 раза в год с целью своевременной оценки и коррекции факторов риска артериальной гипертензии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В целях разработки персонифицированной тактики обследования и ведения пациентов с анкилозирующим спондилитом, а также ранней диагностики кардиальных осложнений этого заболевания планируется продолжение изучения генетических аспектов во взаимосвязи с особенностями клинического течения и сердечно-сосудистой коморбидностью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АР– артериальная ригидность
- АС– анкилозирующий спондилит
- ао – аортальный; в аорте
- ВЗК– воспалительные заболевания кишечника
- ВП– внескелетные проявления
- ГИБТ– генно-инженерная базисная терапия
- ДАД – диастолическое АД
- ДАД ао– диастолическое аортальное давление
- ИВ – индекс времени: процент времени, когда превышены нормативные значения САД и ДАД в дневные или ночные часы
- ИК – индекс курения
- ИЛ – интерлейкин
- ИМТ – индекс массы тела
- КПС – крестцово-подвздошные суставы.
- ЛЖ – левый желудочек
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты
- ОНП – однонуклеотидные полиморфизмы
- ПсА – псориатический артрит
- ПАД ао – пульсовое аортальное давление.
- САД – систолическое АД
- САД ао – систолическое аортальное давление
- САА - сывороточный белок амилоида А
- СВР – системная воспалительная реакция
- СКВ – системная красная волчанка
- СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
- СрАД ао – среднее гемодинамическое аортальное давление

СРБ– С-реактивный белок
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СпА – спондилоартриты
ССР – сердечно-сосудистый риск
ТФР–традиционные факторы риска
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
ЧСС – число сердечных сокращений
ЧРШ- числовая рейтинговая шкала
ЦАД– центральное аортальное давление
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ-эхокардиографическое исследование сердца
ASAS - Assessment of SpondyloArthritis international Society
(Международного Общества по Спондилоартритам)
ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AP– давление аугментации
Alx –индекс аугментации
AT1 –время первого пика волны давления
BASDAI– Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI –Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI– Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
CSP – central systolic pressure (центральное систолическое давление)
CDP– central diastolic pressure (центральное диастолическое давление)
CMP– central hemodynamic pressure (центральное гемодинамическое
давление)
CPP– central pulse pressure (центральное пульсовое давление)
CIMT – Carotid intimal medial thickness
ED –продолжительность периода изгнания
ESP – конечное систолическое давление
HLA B27 –Human Leukocyte Antigen B27
MASES –Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score

MHC – Major Histocompatibility Complex

MPsyst – среднее систолическое аортальное давление

MPdyast – среднее диастолическое аортальное давление

P1Dp – давление в точке раннего систолического пика

PTIsyst – индекс времени центрального напряжения

PTIdyast – индекс времени центральной диастолы

PWV – pulse wave velocity

SEVR- (Subendocardial viability ratio) – индекс эффективности
субэндокардиального кровотока

Th–Т-хелпер

T2 – время второго пика волны давления

Tr – время начала отраженной волны

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова Т.А. Центральное аортальное давление и артериальная ригидность у больных анкилозирующим спондилоартритом при суточном мониторинге / Т.А. Аксенова, Н.Ф. Иващенко, С.Ю. Царенок // Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2016. – № 3. – С. 52-59. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2016-god/centralnoe-aortalnoe-davlenie-i-arterialnaja-rigidnost-u-bolnyh-ankilozirujushhim-spondiloartritom-pri-sutochnom-monitorirovanii/593/10.pdf> (дата обращения: 28.09.2021).
2. Алиахунова М.Ю. Состояние тромбоцитарно-сосудистого гемостаза и цитокинового статуса у больных анкилозирующим спондилоартритом / М.Ю. Алиахунова, С.К. Нуритдинова // Терапия. – 2015. – № 10 (2). – С. 35-37.
3. Аллельный профиль HLA-B*27 у больных с анкилозирующим спондилитом / М.А. Логинова, И.В. Парамонов, И.А. Гусева [и др.]. – DOI 10.2411/0206-4952–2019-12001 // Иммунология. – 2019. – Т. 40, № 2. – С. 5-8.
4. Амичба М.М. Анкилозирующий спондилит: этиология, клиническая картина / М.М. Амичба, М.Н. Новомлинская // Авиценна. – 2020. – № 70. – С. 29-31.
5. Анкилозирующий спондилит в практике клинициста / Е.А. Бондаренко, Е.Г. Черкесова, В.С. Петрова, М.В. Левкина // Лекарственный вестник. – 2019. – Т. 13, № 4 (76). – С. 52-57.
6. Аортит при анкилозирующем спондилите: возможности диагностики и лечения / А.А. Годзенко, А.Г. Бочкова, О.В. Мухортова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51 (4). – С. 451-455.
7. Ассоциация полиморфизма rs2569190 гена CD14 с анкилозирующим спондилитом / В.С. Мордовский, Е.В. Капустина, С.Ю. Никулина [и др.]. – DOI 10.26787/nydha–2686-6838–2021–23–2-60-68 // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 60-68.
8. Ахунова Р.Р. Комплексный подход к терапии анкилозирующего спондилита с позиции международной классификации функционирования / Р.Р.

Ахунова, Г.Р. Ахунова. – DOI 10.20514/2226-6704-2020-10-1-5-9 // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – № 10 (1). – С. 5-9.

9. Балабанова Р.М. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010-2014 год / Р.М. Балабанова, Т.В., Дубинина, Ш.Ф. Эрдес. – DOI 10.14412/1995-4484-2016-266-270 // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54 (3). – С. 266-270.

10. Барило А.А. Анализ уровня IL-10 в сыворотке крови больных псориазом и псориазическим артритом, носителей различных генотипов полиморфизма С-597А гена L10 / А.А. Барило, М.В. Смольникова, С.В. Смирнова. – DOI 10.1234/XXXX-XXXX-2016-4-3-5 // Медицинская генетика. – 2016. – № 15 (4). – С. 3-5.

11. Барило А.А. Частота распределения генотипов полиморфизма IL4 (rs 2243250) при псориазе и псориазическом артрите / А.А. Барило, М.В. Смольникова, С.В. Смирнова. – DOI 10.18699/VJ19.464 // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2019. – № 23 (1). – С. 75-80.

12. Беловол А.Н. Антигипертензивная терапия: фокус на центральное аортальное давление / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Лики Украины. – 2010. – № 8 (144). – С. 71-77.

13. Влияние голимумаба на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность при анкилозирующем спондилите / Л.А. Князева, Н. Дамьянов, Л.И. Князева [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484– 2019-312-317 // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57 (3). – С. 312-317.

14. Влияние различных схем противовоспалительной терапии анкилозирующего спондилита на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы / Ю.М. Кляшева, Е.Н. Кузьмина, Д.А. Бобрикова [и др.] // Радиология – 2020: материалы XIV Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов, г. Красногорск, 16-18 сентября 2020 г. – Красногорск: МЕДИ Экспо, 2020. – С. 104. – ISBN 978-5-906484-56-7.

15. Гайдукова И.З. Риск появления ишемической болезни сердца у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и псориазическим

артритом по результатам десятилетнего проспективного наблюдения (исследование Прогресс) / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров. – DOI 10.17650/1818-8338–2016-10-3–26-31 // Клиницист. – 2016. – № 10 (3). – С. 26-29.

16. Галушко Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России / Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов // Альманах клинической медицины. – 2018. – № 1. – С. 32-39.

17. Галушко Е.А. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы / Е.А. Галушко, А.В. Гордеев. – DOI 10.14412/1995-4484-2015-299-307 // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 3. – С. 299-307.

18. Гендерные особенности развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с анкилозирующим спондилитом / Л.И. Фесханова, А.А. Нигматьянова, Ю.М. Бойчук [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 8 (9). – С. 144-146.

19. Генетические полиморфизмы интерлейкина -10 и фактора некроза опухоли-альфа у больных анкилозирующим спондилитом / Н.Ф. Иващенко, Т.А. Аксенова, В.В. Горбунов [и др.]. – DOI 10.52485/19986173_2021_4_69 // Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2021. – № 4. – С. 69-76. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2021-god/geneticheskie-polimorfizmy-interlejkina-10-i-faktora-nekroza-opuholi-alfa-u-bolnyh-ankilozirujushhim-spondilitom> (дата обращения: 01.10.2021).

20. Горбунов В.В. Параметры аортального давления, уровень цитокинов и их взаимосвязь с минеральной плотностью костной ткани у женщин с ИБС и остеопорозом / В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок, Т.А. Аксенова. – DOI 10.25694/URMJ.2019.10.24 // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 10 (178). – С. 118-123.

21. Гржибовский А.М. Анализ биомедицинских данных с использованием пакета статистических программ SPSS: учебное пособие / А.М. Гржибовский, Т.Н. Унгурияну. – Архангельск: Изд-во СГМУ, 2017. – 293 с. – ISBN 978-5-91702-255-0.

22. Гуреева Н.А. Изменения параметров жесткости артериального русла у больных болезнью Бехтерева на фоне лечения инфликсимабом / Н.А. Гуреева, И.И.

Горяйнов, М.А. Степченко // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 4. – С. 94-95.

23. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов, Д.В. Небиеридзе. – DOI 10.26442/SG28874 // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5-26.

24. Долгосрочная эффективность и безопасность нетакимаба при лечении анкилозирующего спондилита: результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого клинического исследования III фазы BCD-085-5/ASTERA / В.И. Мазуров, Ш.Ф. Эрдес, И.З. Гайдукова [и др.]. – DOI 10.14412/1996-7012–2020-4-39-49 // Современная ревматология. – 2020. – № 14 (4). – С. 39-49.

25. Егудина Е.Д. Энтезит - ключ к диагнозу спондилоартрита, акцент на псориатический артрит / Е.Д. Егудина, С.А. Триполка. – DOI 10.14412/1996-7012–2020-3-79-86 // Современная ревматология. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 79-86.

26. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты многоцентрового исследования) / И.З. Гайдукова, А.Л. Маслянский, О.Л. Полянская [и др.]. – DOI 10.17650/1818-8338-2015-9-3-28-33 // Клиницист. – 2015. – Т 9, № 3. – С. 28-33.

27. Заболеваемость болезнями костномышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина, А.Б. Демина [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2018-15-21 // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (1). – С. 15-21.

28. IgA антитела к CD74, генетические полиморфизмы и воспалительная активность при анкилозирующем спондилите / В.И. Мазуров, И.З. Гайдукова, Е.А. Василенко [и др.]. – DOI 10.47360/1995-4484–2020-658-662 // Научно-практическая ревматология. – 2020. – № 58 (6). – С. 658-662.

29. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит / С.А. Лапшина, Т.В.

Дубинина, В.В. Бадюкин [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484– 2016-1S-75-79 // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № S1. – С. 75-79.

30. Интерлейкины и HLAB27 как генетические предикторы при анкилозирующем спондилите / Н.Ф. Иващенко, Т.А. Аксенова, С.Ю. Царенок [и др.]. – DOI 10.52485/19986173_2020_4_153 // Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2020. – № 4. – С. 153-161. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-4-za-2020-god/interlejkiny-ihlab27-kak-geneticheskie-prediktory-pri-ankilozirujushhem-spondilite/950/20.pdf> (дата обращения: 02.11.2022).

31. Кардиоваскулярный риск при ревматоидном артрите / В.О. Омельченко, М.А. Королев, Т.И. Поспелова, В.И. Коненков // Клиническая медицина. – 2018. – № 96 (6). – С. 491-497.

32. Клинико-диагностическая значимость аутоантител к CD74 при аксиальных спондилоартритах / Д.А. Кузнецова, С.В. Лапин, И.З. Гайдукова [и др.]. – DOI 10.18821/0869-2084-2018-63-5-297-301 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – № 63 (5). – С. 297-301.

33. Клиническая ревматология (руководство для практических врачей) / под ред. В.И. Мазурова. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2001. – 416 с.

34. Клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева) / Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». – Москва, 2013. – 21 с. – URL: [https://rheumatolog.ru/experts /klinicheskie-rekomendacii](https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii) (дата обращения: 16.05.2022).

35. Контурный анализ центральной и периферической пульсовой волн у здоровых людей и больных артериальной гипертензией / И.В. Милягин, Е.Д. Филичкин, К.В. Шпынев [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 15 (1). – С. 78-85.

36. Крылов М.Ю. Ассоциация полиморфизма rs7574865 гена STAT4 с синдесмофитами позвоночника у больных анкилозирующим спондилитом / М.Ю.

Крылов, Ш.Ф. Эрдес. – DOI 10.47360/1995-4484– 2021-152-157 // Научно-практическая ревматология. – 2021. – № 59 (2). – С. 152-157.

37. Лукьянов М.М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // Сердце. – 2001. – № 9 (3). – С. 156-159.

38. Макарова М.А. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Макарова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 109-117

39. Махина В.И. Ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с анкилозирующим спондилитом / В.И. Махина, А.П. Ребров // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – № 16 (3). – С. 743-747.

40. Медико-экономический анализ влияния инвалидизации, ассоциированной с ревматическими заболеваниями, на экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы / А.М. Лиля, Р.О. Древаль, О.В. Инамова [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – № 14 (4). – С. 18-25.

41. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями / А.Л. Маслянский, Н.Э. Звартау, Е.П. Колесова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 21 (2). – С. 168-180.

42. Поддубный Д.А. Гипертрофия и ремоделирование левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом: роль дисфункции эндотелия / Д.А. Поддубный, А.П. Ребров // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 7. – С. 73-77.

43. Поддубный Д.А. Кардиоваскулярный риск у больных анкилозирующим спондилитом: роль системного воспаления и дисфункции эндотелия / Д.А. Поддубный, А.П. Ребров // Региональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 5. – С. 71-76.

44. Поражение сердца при анкилозирующем спондилите / А.А. Годзенко, А.Г. Бочкова, Ю.О. Корсакова [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484– 2009-1144 // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 47 (4). – С. 4-10.

45. Раймуев К.В. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита / К.В. Раймуев, А.М. Ищенко, М.Е. Малышев. – DOI 10.17816/mechnikov201810319–27 // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. X, № 3. – С. 19-27.
46. Раскина Т.А. Костно-мышечные потери у больных анкилозирующим спондилитом / Т.А. Раскина, И.И. Григорьева, О.С. Малышенко. – DOI 10/14412/1996-7012–2019-4-104-109 // Современная ревматология. – 2019. – № 13 (4). – С. 104-109.
47. Ребров А.П. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом / А.П. Ребров, И.З. Гайдукова, Д.А. Поддубный // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 2. – С. 100-105.
48. Ревматические заболевания: 3 т. Т. 2. Заболевания костей и суставов / под ред. Дж.Х. Клиппела [и др.]; пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 511-520. – ISBN 978-5-9704-2837-5.
49. Региональные особенности течения анкилозирующего спондилита / У.А. Якубова, О.В. Бугрова, Н.П. Сетко, К.А. Нагорнова // Медицина и высокие технологии. – 2018. – № 4. – С. 17-28.
50. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией / В. Williams, G. Mancina, W. Spiering [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23 (12). – С. 143-228.
51. 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.]. – DOI 10.14412/19 95-4484– 2017-344-350 // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (4). – С. 344-350.
52. Сагитова Э. Приверженность лечению больных анкилозирующим спондилитом / Э. Сагитова, Г. Багирова // Врач. – 2019. – Т. 30, № 11. – С. 63-66.
53. Саенко А.В. МРТ в ранней диагностике сакроилеитов // Ремедиум Приволжье. – 2016. – № 2 (142). – С. 34.
54. Сахарова К.В. Сывороточный амилоид А как маркер активности анкилозирующего спондилита / К.В. Сахарова, М.В. Черкасова, Ш.Ф. Эрдес. – DOI

10.14412/1996-7012– 2021-6-72-75 // Современная ревматология. – 2021. – № 15 (6). – С. 72-75.

55. Скорость распространения пульсовой волны и другие показатели артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом при суточном мониторинговании / Т.А. Аксенова, Н.Ф. Иващенко, В.В. Горбунов [и др.]. – DOI 10.26442/2075-1753_2018.9.76-81 // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 9. – С. 76-81.

56. Смирнов А.В. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза / А.В. Смирнов, Ш.Ф. Эрдес. – DOI 10.14412 /1995-4484– 2015-175-181 // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53 (2). – С. 175-181.

57. Современный взгляд на проблему дисфункции эндотелия как фактора развития сердечно-сосудистой патологии у больных анкилозирующим спондилитом / В.В. Горбунов, Т.А. Аксенова, Ю.В. Скобова [и др.]. – DOI 10.52485/19986173_2018_3_99 // Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2018. – № 3. – С. 99-106. – URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_35728873_41367013.pdf (дата обращения: 02.09.2022).

58. Сосудисто-реологические свойства крови при анкилозирующем спондилите / Е.Д. Егудина, О.В. Синяченко, М.В. Ермолаева [и др.]. – DOI 10.22141/1608-1706.1.18.2017.95594 // Травма. – 2017. – № 1. – С. 80-86.

59. Сочетание анкилозирующего спондилита и ревматоидного артрита: клинические наблюдения и обзор литературы / А.А. Годзенко, Е.В. Черемушкина, А.Е. Димитрева [и др.]. – DOI 10.14412/1996- 7012– 2021-4-72-80 // Современная ревматология. – 2021. – № 15 (4). – С. 72-80.

60. Спондилоартриты: современная терминология и определения / Ш. Эрдес, А.П. Ребров, Т.В. Дубинина [и др.]. – DOI 10.26442/ 00403660.2019.05.000208 // Терапевтический архив. – 2019. – № 91 (5). – С. 84-88.

61. Сравнительная характеристика системной воспалительной реакции при анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите / Д.В. Иванов, Е.Ю.

Гусев, Л.А. Соколова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2012. – № 11 (2). – С. 82-85.

62. Страхов А.В. Особенности цитокинового профиля у пациентов с анкилозирующем спондилитом / А.В. Страхов, Л.Н. Шилова, А.В. Александров // Вестник ВолгГМУ. – 2015. – № 3 (55). – С. 62-64.

63. Участие полиморфизмов генов TNF, CRP и SAA1 в формировании предрасположенности к развитию анкилозирующего спондилита и его клинических проявлений / М.Ю. Крылов, И.А. Гусева, К.В. Сахарова. – DOI 10.47360/1995-4484–2022-64-71 // Научно-практическая ревматология. – 2022. – № 60 (1). – С. 64-71.

64. Участие традиционных и ассоциированных с анкилозирующим спондилитом факторов риска в формировании атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий / А.Я. Димитренко, В.О. Омельченко, Е.А. Летягина, М.А. Королев. – DOI 10.29001/2073-8552– 2020-35-1-117-124 // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – № 35 (1). – С. 117-124.

65. Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с аксиальными спондилоартритами / Е.А. Василенко, И.З. Гайдукова, Р.Р. Самигуллина [и др.]. – DOI 10.18565/therapy.2019.8.81-88 // Терапия. – 2019. – № 8. – С. 81-88.

66. Фейгенбаум Х. Эхокардиография / Х. Фейгенбаум: пер. с англ. под редакцией В.В. Митькова. – 5-е изд. – Москва: Видар, 1999. – 511 с. – ISBN 5-88429-039-X (в пер.).

67. Фейсханова Л.И. Влияние длительности заболевания на развитие кардиальной патологии при анкилозирующем спондилите / Л.И. Фейсханова, Э.Г. Акрамова, А.А. Нигматьянова. – DOI 10.35177/1994-5191-2019-3-21-23 // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 21-23.

68. Фейсханова Л.И. Влияние секукинумаба на развитие дисфункции миокарда у пациентов с анкилозирующим спондилитом / Л.И. Фейсханова, С.А. Лапшина // РМЖ. – 2020. – Т. 28, № 11. – С. 49-53.

69. Фейсханова Л.И. Ранние признаки дисфункции миокарда у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом / Л.И. Фейсханова,

Д.И. Абдулганиева. – DOI 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K632 // Клиницист. – 2020. – № 15 (3-4). – С. 632.

70. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита / А.А. Годзенко, А.Г. Бочкова, О.А. Румянцева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (2). – С. 169-176.

71. Черенцова И.А. Особенности течения анкилозирующего спондилита на разных стадиях у мужчин и женщин / И.А. Черенцова, Э.Н. Оттева. – DOI 10.14412/1996-7012-2019-2-73-79 // Современная ревматология. – 2019. – № 13 (2). – С. 73-79.

72. Шилов М.В. Интерлейкин-10 и острые респираторные вирусные инфекции / М.В. Шилов, В.В. Иванов // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2011. – № 1. – С. 101-106.

73. Шостак Н.А. Аортит в практике ревматолога / Н.А. Шостак // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2017. Конгресс с международным участием: сборник тезисов, 8-10 октября 2017 г., г. Санкт-Петербург / под редакцией В.И. Мазурова. – Санкт-Петербург: Человек и его здоровье, 2017. – С. 261. – ISBN 978-5-9908987-6-9.

74. Шостак Н.А. Спондилоартриты: некоторые аспекты патогенеза и диагностики / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк. – DOI 10.17650 /1818-8338–2019-13-3-4-10-14 // Клиницист. – 2019. – № 13 (3-4). – С. 10-14.

75. Эластические свойства артерий и центральное аортальное давление у больных анкилозирующим спондилитом / Т.А. Аксенова, Н.Ф. Иващенко, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок. – DOI 10.14412/1995-4484– 2019-647-650 // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57 (6). – С. 647-650.

76. Якубова У.А. Ассоциация полиморфизмов генов ERAP1 и IL23R с анкилозирующим спондилитом / У.А. Якубова, О.В. Бугрова, К.А. Нагорнова. – DOI 10.14412/1996-7012– 2020-3-39-44 // Современная ревматология. – 2020. – № 14 (3). – С. 39-44.

77. Якубова У.А. Клинические проявления анкилозирующего спондилита в зависимости от генетических особенностей и микроэлементного статуса

пациентов / У.А. Якубова // Медицина будущего: от разработки до внедрения: сборник материалов IV Международного молодежного научно-практического форума, 16-17 апреля, 2020 г. – Оренбург: Изд-во ОрГМУ, 2020. – С. 305.

78. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods / J. Baulmann, U. Schillings, S. Rickert [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0b013e3282f314f7 // J. Hypertens. – 2008. – № 26 (3). – P. 523-528.

79. Added value of anti-CD74 autoantibodies in axial spondyloarthritis in a population with low HLA-B27 prevalence / N.R. Ziade, I. Mallak, G. Merheb [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2019.00574 // Front Immunol. – 2019. – № 10. – P. 574.

80. Alvarez-Navarro C. ERAP1 structure, function and pathogenetic role in ankylosing spondylitis and other MHC-associated diseases / C. Alvarez-Navarro, J.A.L. de Castro // Mol. Immunol. – 2014. – № 57. – P.12-21.

81. Ambulatory Arterial Stiffness Index as a Predictor of Cardiovascular Mortality in the Dublin Outcome Study / E. Dolan, L. Thijs, Y. Li [et al.]. – DOI 10.1161/01.HYP.0000200699.74641 // Hypertension. – 2006. – Vol. 47. – P. 365-370.

82. Ankylosing spondylitis and HL-A27 / D.A. Brewerton, F. D. Hart, A. Nicholls [et al.]. – DOI 10.1016/s0140-6736 (73)91360-3 // Lancet. – 1973. – № 1 (7809). – P. 904-907.

83. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? / M.J.L. Peters, I. Visman, M.M.J. Nielen [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2009.110593 // Ann Rheum Dis. – 2010. – № 69 (3). – P. 579-581.

84. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments / Wei Zhu, Xuxia He, Kaiyuan Cheng [et al.]. – DOI 10.1038/s41413-019-0057-8 // Bone Research. – 2019. – № 7 (22). – P. 1-16.

85. Anti-TNF-alpha therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS a 24-week follow-up / E. Capkin, M. Karkucak, A. Kiris [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/ker434 // Rheumatology (Oxford). – 2012. – № 51 (5). – P. 910-914.

86. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques / N. A. Jatoi, A. Mahmud, K. Bennett [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0b013e32833057e8 // *Hypertens.* – 2009. – № 27 (11). – P. 2186-21891.
87. Assessment of subclinical atherosclerotic cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis / E. Hatipsoylu, I. Seng̈, T. Kaya [et al.]. – DOI 10.14744/AnatolJCardiol.2019.13367 // *Anatol J Cardiol.* – 2019. – № 22. – P. 185-191.
88. Association between 3 IL-10 Gene Polymorphisms and Cardiovascular Disease Risk: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis / Y. Xuan, L. Wang, H. Zhi. – DOI 10.1097/MD.0000000000002846 // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – № 5 (6). – P. 2846.
89. Association between cytokine gene polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a systematic review and meta-analysis / Yi Xia, Yan Liang, Shi Guo [et al.]. – DOI 10.1136/postgradmedj-2018-135665 // *Postgrad Med J.* – 2018. – № 94 (1115). – P. 508-516.
90. Association of adipokines, interleukin-6, and tumor necrosis factor-concentrations with clinical characteristics and presence of spinal syndesmophytes in patients with ankylosing spondylitis: A cross-sectional study / L. Gonzalez-Lopez, S. Nichte, A. Fajardo-Robledo [et al.]. – DOI 10.1177/0300060517708693 // *Journal of International Medical Research.* – 2017. – № 45 (3). – P. 1024-1035.
91. Association of common C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms with baseline plasma CRP levels and fenofibrate response: The GOLDN study / J. Shen, D.K. Arnett, L.D. Parnell [et al.]. – DOI 10.2337/dc07-1687 // *Diabetes Care.* – 2008. – № 31 (5). – P. 910-915.
92. Association of cytokine and matrix metalloproteinase profiles with disease activity and function in ankylosing spondylitis / D.L. Matthey, J.C. Packham, N.B. Nixon [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2012. – № 3 (5). – P. 14-19.
93. Association of different tumor necrosis factor alpha promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals / T. Höhler, T.

Schäper, P.M. Schneider [et al.]. – DOI 10.1002/1529-0131 // Schneider Arthritis Rheum. – 1998. – № 41 (8). – P. 1489-1492.

94. Association of IL-10-1082A/G polymorphism with cardiovascular disease risk: Evidence from a case-control study to an updated meta-analysis / S. Lu, J. Zhong, K. Huang [et al.]. – DOI 10.1002/mgg3.888 // Mol Genet Genomic Med. – 2019. – № 7 (11). – P. 888.

95. Association of IL-1A and IL-1B polymorphisms with ankylosing spondylitis among the Chinese Han population: a case-control study / L. Li, B. Shi, W. Zheng [et al.] // Oncotarget. – 2017. – № 8 (17). – P. 28278-28284.

96. Association of interleukin-2 and interferon- γ single nucleotide polymorphisms with Juvenile systemic lupus erythematosus / S. Harsini, V. Ziaee, F. Tahghighi [et al.]. – DOI 10.1016/j.allergol.2015.12.005 // Allergol Immunopathol (Madr). – 2016. – № 44 (5). – P. 422-426.

97. Association of the interleukin-10 -592A/C, -1082G/A and -819T/C gene polymorphisms with type 2 diabetes: a meta-analysis / J. Li, S. Wu, M. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2013.03.072 // Gene. – 2013. – № 521 (2). – P. 211-216.

98. Biological and genetic evaluation of IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis patients / H. Deveci, A. Cagliyan Turk, Z. Cansel Ozmen [et al.]. – DOI 10.5114/ceji.2019.92805 // Cent Eur J Immunol. – 2019. – № 44 (4). – P. 433-439.

99. Brown M.A. Genetics of ankylosing spondylitis / M.A. Brown. – DOI 10.1097/BOR.0b013e3283364483 // Curr. Opin. Rheumatol. – 2010. – № 22. – P. 126-132.

100. Cardiac conduction disturbances in patient's with ankylosing spondylitis: results from a 5-year follow-up cohort study / K. Bengtsson, E. Klingberg, A. Deminger [et al.]. – DOI 10.1136/rmdopen-2019-001053 // RMD Open. – 2019. – № 5. – P. 1-5.

101. Chatzikyriakidou A. What is the role of HLA-B27 in spondyloarthropathies? / A. Chatzikyriakidou, P.V. Voulgari, A.A. Drosos // Autoimmun. Rev. – 2011. – № 10. – P. 464-468.

102. C-reactive protein polymorphisms influence serum CRP-levels independent of disease activity in ankylosing spondylitis / T.A. Claushuis, M.K. de Vries, M.A. van der Weijden [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2015. – № 33 (2). – P. 159-165.
103. Daily monitoring parameters of arterial stiffness and central aortic pressure in patients with ankylosing spondylitis / T. Aksenova, N. Ivashhenko, S. Tsarenok [et al.] // *European Journal of heart failure.* – 2019. – Vol. 21, suppl. S1. – P. 570.
104. Davis J. The Relationship Between Precision-Recall and ROC Curves / J. Davis, M. Goadrich // *Proc. Of 23 International Conference on Machine Learning, Pittsburgh, PA, 2006.*
105. Disease activity in ankylosing spondylitis and associations to markers of vascular pathology and traditional cardiovascular disease risk factors: a cross-sectional study / I.J. Berg, D. Heijde, H. Dagfinrud. – DOI 10.3899/jrheum.141018 // *Rheumatol.* – 2015. – № 4. – P. 645-653.
106. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas [et al.]. – DOI 10.1016/0002-9149(86)90771-x // *Am J Cardiol.* – 1986. – № 57 (6). – P. 450-458
107. Epigenetic and gene expression analysis of ankylosing spondylitis-associated loci implicate immune cells and the gut in the disease pathogenesis / Z. Li, K. Haynes, D. Pennisi [et al.]. – DOI 10.1038/gene.2017.11 // *Genes and Immunity.* – 2017. – № 18 (3). – P. 135-143.
108. EULAR recommendations for cardiovascular disease riskmanagement in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders:2015/2016 update / R. Agca, S.C. Heslinga, S. Rollefstad // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – № 76. – P. 17-28.
109. Evaluation of Central Aortic Blood Pressure and Pulse Wave Velocity in subjects with Ankylosing Spondylitis compared with healthy controls / R.C. Becerra, D. Cardona-Miller, E. Cardona-Munoz [et al.]. – DOI 10.1097/01.hjh.0000549060.86862.99 // *J Hypertens.* – 2018. – № 36. – P. 259.

110. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehl254 // Eur. Heart J. – 2006. – № 27. – P. 2588-2605.
111. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L.M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie [et al.]. – DOI 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0 // J Hypertens. – 2012. – № 30 (3). – P. 445-448.
112. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis / M. Breban, J. Tap, A. Leboime [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2016-211064 // Ann Rheum Dis. – 2017. – № 76 (9). – P. 1614-1622.
113. Genetic association between TNF- α -857 C/T polymorphism and ankylosing spondylitis susceptibility: evidence from a meta-analysis / Yong Li, Hong-Bo Tang, Jing Bian [et al.]. – DOI 10.1186/s40064-016-3603-5 // SpringerPlus. – 2016. – № 5. – P. 1930.
114. Genetic variations in the IL-12B gene in association with IL-23 and IL-12p40 serum levels in ankylosing spondylitis / M. Ivanova, I. Manolova, L. Miteva [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-018-4204-0 // Rheumatol Int. – 2019. – № 39 (1). – P. 111-119.
115. Hanson A. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis / A. Hanson, M. Brown. – DOI 10.10116/j.rdc.2017.04.006 // Rheum.Dis.Clin.North Am. – 2017. – № 43 (3). – P. 401-414.
116. Hideaki S. Method for and Evaluation of the Indirect Measurement of Arterial Stiffness Index. – URL: <http://www.osachi.jp/English/Technology/detail/ASI.html> (дата обращения: 05.11.2022).
117. HLA-B27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis / N. Dashti, M. Mahmoudi, S. Aslani [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2018.05.092 // Gene. – 2018. – № 670. – P. 15-21.
118. HLA-B27 subtypes and tumor necrosis factor α promoter region polymorphism in Iranian patients with ankylosing spondylitis / M.H. Nicknam, M. Mahmoudi, A.A. Amirzargar // Cytokine Netw. – 2009. – № 20 (1). – P. 17-20

119. Hreggvidsdottir H.S. Inflammatory pathways in spondyloarthritis / H.S. Hreggvidsdottir, T. Noordenbos, D.L. Baeten // *MolImmunol.* – 2014. – № 57 (1). – P. 28-37.
120. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related / I. Cortes, J. Hadler, J.P. Pointon [et al.]. – DOI 10.1038/ng.2667 // *Nature Genetic.* – 2013. – № 45. – P. 730-738.
121. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells / T. Aarvak, M. Chabaud, P. Miossec [et al.] // *J Immunol.* – 1999. – № 162. – P. 1246-1251.
122. IL-23R mutation is associated with ulcerative colitis: A systemic review and meta-analysis / L. Peng, Y. Wang, F. Zhu [et al.]. – DOI 10.18632/oncotarget.13607 // *Oncotarget.* – 2017. – № 8 (3). – P. 4849-4863.
123. In Situ Analysis of interleukin-6 Expression at Different Sites of Zygapophyseal Joints from Patients with Ankylosing Spondylitis in Comparison to Controls / J. Bleil, R. Maier, U. Syrbe. [et al.]. – DOI 10.3109/03009742.2014.1000371 // *Scand JR heumatol Actionc.* – 2015. – № 44 (4). – P. 296-301.
124. In vivo peripheral bloodproinflammatory T cells in patients with ankylosing spondylitis / L. Limon-Camacho, M.I. Vargas-Rojas, J. Vazquez-Mellado [et al.] // *J Rheumatol.* – 2012. – № 6 (2). – P. 10-13.
125. Increased prevalence of subclinical coronary atherosclerosis in young patients with ankylosing spondylitis / P. Ozdowska, L. Wardziak, M. Kruk [et al.]. – DOI 10.20452/pamw.4300 // *Polish Archives of Internal Medicine.* – 2018. – № 128 (7-8). – P. 455-460.
126. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study / S.M. Szabo, A.R. Levy, S.R. Rao [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – № 63. – P. 3294-3304.
127. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosig spondylitis / Y. Mei, F. Pan, J. Gao [et al.] // *Clin.Rheumatol.* – 2011. – № 5. – P. 6-8.

128. Interleukin-10-1082A/G polymorphism and inflammatory bowel disease susceptibility: a meta-analysis based on 17,585 subjects / H. Zhu, X. Lei, Q. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.cyto.2012.09.009 // Cytokine. – 2013. – № 61 (1). – P. 146-153.
129. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? / J.K. Eriksson, L. Jacobsson, K. Bengtsson [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2016-209315 // Ann Rheum Dis. – 2017. – № 76. – P. 364-370.
130. Karkucac M. Arterial Stiffness and Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Therapy in Ankylosing Spondylitis: Results with Long-Term Two Year-Follow-U / M. Karkucac, E. Capkin, A. Kiris. – DOI 10.5606/Arch Rheumatol.2014.4261 // Arch Rheumatol. – 2014. – № 29 (4). – P. 250-256.
131. Kellgren J.H. The epidemiology of chronic rheumatism / J.H. Kellgren, M.R. Jeffrey, J. Ball // Blackwell Scientific Publications. – 1963. – № 1. – P. 326-327.
132. Khan M.A. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known // Curr. Rheumatol. Rep. – 2013. – № 15. – P. 362-370.
133. Li Z. Progress of genome-wide association studies of ankylosing spondylitis / Z. Li, M. Brown. – DOI 10.1038/cti.2017.49 // Clin. Transl. Immunol. – 2017. – № 6 (12). – P. 163.
134. Liu X.L. Association between IL-4 gene polymorphisms, IL-4 serum levels, and ankylosing spondylitis / X.L. Liu, J.K. Ren, Y.L. Su. – DOI 10.4238/gmr15048898 // Genet Mol Res. – 2016. – № 15 (4).
135. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis / I. Cambré, D. Gaublomme, A. Burssens [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-018-06933-4 // Nat Commun. – 2018. – № 9 (1). – P. 4613.
136. Nagy G. Mechanisms of vascular comorbidity in autoimmune diseases / G. Nagy, N. Németh, E.I. Buzás. – DOI 10.1097/BOR.0000000000000483 // Curr. Opin. Rheumatol. – 2018. – № 30 (2). – P. 197-206.
137. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treatment for 6 and 12 months /

S. Mathieu, B. Pereira, M. Couderc [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kes272 // Rheumatology (Oxford). – 2013. – № 52 (1). – P. 204-209.

138. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study / N.N. Haroon, J.M. Paterson, P. Li [et al.]. – DOI 10.7326/M14-2470 // Ann Intern Med. – 2015. – № 163 (6). – P. 409-416.

139. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions / V. Ranganathan, E. Gracey, M. Brown [et al.]. – DOI 10.1038/nrrheum.2017.56 // Nat. Rev. Rheumatol. – 2017. – № 13 (6). – P. 359-367.

140. Pokhai G.G. Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: does deficiency correspond to disease activity? / G.G. Pokhai, S. Bandagi, A. Abrudescu. – DOI 10.1016/j.rbr.2014.03.027 // Rev Bras Reumatol. – 2014. – № 54 (4). – P. 330-334.

141. Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis / B. Mugnier, N. Balandraud, A. Darque [et al.]. – DOI 10.1002/art.11168 // Arthritis Rheum. – 2003. – № 48 (7). – P. 1849-1852.

142. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / M.R. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jew041 // J Am Soc Echocardiogr. – 2015. – № 28 (1). – P. 1-39.

143. Relationship between echocardiographic parameters and pulse wave velocity in patients with ankylosing spondylitis disease / T. Aksenova, N. Ivashhenko, V. Gorbunov [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.2297 // European Journal of Heart Failure. – 2021. – № 23, suppl. S2. – P. 274-275.

144. Reveille J.D. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLAB27 in the United States / J.D. Reveille, M.H. Weisman // Am. J. Med. Sci. – 2013. – № 345. – P. 431-436.

145. Reveille J.D. The genetic basis of ankylosing spondylitis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2008. – № 18. – P. 332-341.

146. Reveille J.D. The genetic basis of spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – № 70. – P. 144-150.
147. Revisiting the arthritogenic peptide theory: Quantitative not qualitative changes in the peptide repertoire of HLA-B27 allotypes / R.B. Schittenhelm, L.K.S. Tc, P.G. Wilmann [et al.] // *Arthritis Rheuma.* – 2015. – № 67. – P. 702-713.
148. Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritis subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden / K. Bengtsson, H. Forsblad-d'Elia, E. Lie [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2017-212189 // *Ann Rheum Dis.* – 2018. – № 77. – P. 541-548.
149. Rogoza. A. Central aortic blood pressure and augmentation index: comparison between Vasotens and SphygmoCor technology / A. Rogoza, A. Kuznetsov // *Research Reports in Clinical Cardiology.* – 2012. – № 3. – P. 27-33.
150. Romanova E.N. TNF- α , IL-10, and eNOS gene polymorphisms in patients with influenza A/H1N1 complicated by pneumonia / E.N. Romanova, A.V. Govorin // *Ter Arkh.* – 2013. – № 85 (3). – P. 58-62.
151. Serum IL-6 and IL-23 Levels and Their Correlation with Angiogenic Cytokines and Disease Activity in Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and SAPHO Syndrome / H. Przepiera-Będzak, K. Fischer, M. Brzosko. – DOI 10.1155/2015/785705 // *Mediators of inflammation.* – 2015. – № 6. – P. 1-7.
152. Sieper J. The Assessment of Spondylo Arthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis / J. Sieper, M. Rudwaleit, X. Baraliakos. – DOI 10.1136/ard.2008.104018 // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2009. – № 68, suppl. 2. – P. 1-44.
153. Simone B. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis / D. Simone, H. Al Mossawi, P. Bowness. – DOI 10.5114/ceji.2019.92805 // *Rheumatology (Oxford).* – 2018. – № 57, suppl. 6. – P. 4-9.
154. Sorrentino R. HLA-B27 and antigen presentation: at the crossroads between immune defense and autoimmunity / R. Sorrentino, R.A. Bockmann, M.T. Fiorillo // *Mol. Immunol.* – 2014. – № 57. – P. 22-27.

155. SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis. Part II. Validation and Final Selection / M. Rudwaleit, D. van der Heijde, R. Landewe [et al.]. – DOI 10.1136/ard.2009.108233 // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – № 68 (6). – P. 777-783.

156. Supervised group exercise in axial spondyloarthritis: patients' satisfaction and perspective on evidence-based enhancements / B. Hilberdink, F. van der Giesen, T. VlietVlieland [et al.]. – DOI 10.1002/acr.23892 // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2020. – № 72 (6). – P. 829-837.

157. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases / A. Aikaterini, A.D. Protogerou, D.G. Kitas [et al.]. – DOI 10.3390/ijms19071890 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – № 19. – P. 1-6.

158. Targeting Inflammation to Prevent Cardiovascular Disease in Chronic Rheumatic Diseases: Myth or Reality / E. Bartoloni, A. Alunno, V. Valentini [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2018.00177 // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2018. – № 5 (177). – P. 1-8.

159. The -308.1 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor gene is associated with ankylosing spondylitis independent of HLA-B27 / F. McGarry, R. Walker, R. Sturrock, M. Field // *J Rheumatol.* – 1999. – № 26. – P. 1110-1116.

160. The data of central aortic pressure and pulse wave velocity in patients with ankylosing spondylitis / T. Aksenova, N. Ivashhenko, S. Tsarenok [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2914 // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2017. – № 76 (2). – P. 1311.

161. The early phases of ankylosing spondylitis: emerging insights from clinical and basic science / A. Watad, C. Bridgewood, T. Russell [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2018.02668.eCollection2018 // *Front Immunol.* – 2018. – № 16 (9). – P. 2668.

162. The effect of IL-4 and MTHFR gene variants in ankylosing spondylitis / S. Yigit, A. Inanir, S. Tural [et al.]. – DOI 10.1007/s00393-014-1403-2 // *Zeitschrift für Rheumatologie.* – 2015. – № 74. – P. 60-66.

163. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis – a randomized, placebo-controlled pilot trial / L.S. Tam, Q.

Shang, K.L. Lee [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology / ket469 // Rheumatology (Oxford). – 2014. – № 53 (6). – P. 1065-1074.

164. The interleukin 10 -819C/T polymorphism and cancer risk: a HuGE review and meta-analysis of 73 studies including 15,942 cases and 22,336 controls / Z. Yu, Q. Liu, C. Huang [et al.]. – DOI 10.1089/omi.2012.0089 // OMICS. – 2013. – № 17 (4). – P. 200-214.

165. The polymorphism rs3024505 proximal to IL-10 is associated with risk of ulcerative colitis and Crohns disease in a Danish case-control study / V. Andersen, A. Ernst, J. Christensen [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2350-11-82 // BMC Med Genet. – 2010. – Vol. 11. – P. 82.

166. The relationship between C-reactive protein rs3091244 polymorphism and ankylosing spondylitis / A. Akbal, H. Resorlu, F. Gokmen [et al.]. – DOI 10.1111/1756-185X.1261918 // Int J Rheum Dis. – 2016. – № 19 (1). – P. 43-48.

167. The relationship between CRP gene polymorphism (rs2794521, rs3091244), ASDAS-CRP and ASDAS-ESR in ankylosing spondylitis / M. Kasapoğlu Aksoy, L. Altan, O. Görükmez [et al.]. – DOI 10.1080/14397595.2019.1639916 // Mod Rheumatol. – 2020. – № 30 (4). – P. 715-720.

168. Time trends in incidence, clinical features, and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis over three decades: a population-based study / K.A. Wright, C.S. Crowson, C.J. Michet [et al.]. – DOI 10.1002/acr.22512 // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2015. – № 67. – P. 836-841.

169. TNF- α -308 polymorphism determines clinical manifestations and therapeutic response of ankylosing spondylitis in Han Chinese / Hai-Jun Ma, Qing-Feng Yin, Yin Wu [et al.]. – DOI 10.1016/j.medcli.2017.04.023 // Med Clin (Barc). – 2017. – № 149 (12). – P. 517-522.

170. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in ankylosing spondylitis / A. Fraile, A. Nieto, Y. Beraún [et al.]. – DOI 10.1111/j.1399-0039.1998.tb02978.x // Tissue Antigens. – 1998. – № 51 (4 Pt 1). – P. 386-390.

171. Uchanska-Ziegler B. Structural and dynamic features of HLA-B27 subtypes / B. Uchanska-Ziegler, A. Ziegler, P. Schmieder // Curr. Opin. Rheumatol. – 2013. – № 25. – P. 411-418.

172. Ward M.M. Lifetime risks of valvular heart disease and pacemaker use in patients with ankylosing spondylitis / M.M. Ward. – DOI 10.1161/JAHA.118.010016 // Journal of the American Heart Association. – 2018. – № 7 (20). – P. 1-8.

173. Wypasek E. Association of the C-reactive protein gene (CRP) rs1205 C>T polymorphism with aortic valve calcification in patients with aortic stenosis / E. Wypasek, D. Potaczek, A. Undas. – DOI 10.3390/ijms161023745 // Int J Mol Sci. – 2015. – № 16 (10). – P. 23745-23759.

174. Xu Y. Association between C-reactive protein gene variant and treatment efficacy of etanercept in ankylosing spondylitis patients receiving hip arthroplasty / Y. Xu, W. Jiang, H. Zhang. – DOI 10.1002/jcla.23343 // J Clin Lab Anal. – 2020. – № 34 (8). – P. 23343.

175. Zierhut M. Classification of Uveitis – Current Guidelines / M. Zierhut, C. Deuter, P. Murray. – DOI 10.17925/EOR.2007.00.00.77 // European ophthalmic review. – 2007. – P. 77-78.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 .BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Батский индекс активности АС)

Для определения индекса BASDAI пациент самостоятельно отвечает на 9 вопросов:

1. Как бы Вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю?

Не было					Очень выраженная					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

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

Не было					Очень выраженная					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

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

Не было					Очень выраженная					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

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

Не было					Очень выраженная					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

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

Не было					Очень выраженная					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

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

Не было					2 часа и больше					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Расчет индекса BASDAI проводится по формуле

$$\text{BASDAI} = (\text{п.1} + \text{п.2} + \text{п.3} + \text{п.4} + (\text{п.5} + \text{п.6})/2)/5$$

Если индекс BASDAI > 4, активность АС считается высокой [34].

Приложение 2. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

Пациент самостоятельно отвечал на 10 вопросов:

Могли ли Вы надеть носки или колготки без посторонней помощи или использования приспособлений, в течение последней недели?

*Без всякого труда.
сделать это*

Не в состоянии

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

2. Могли ли Вы нагнуться вперед, чтобы поднять ручку с пола без использования приспособлений, в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

3. Могли ли Вы дотянуться рукой до высоко расположенной полки без посторонней помощи или использования приспособлений, в течение последней недели?

*Без всякого труда
это*

Не в состоянии сделать

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

4. Могли ли Вы встать со стула без помощи рук и без посторонней помощи, в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5. Могли ли Вы встать с пола из положения лежа на спине без посторонней помощи, в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6		8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	--	---	---	----

6. Могли ли Вы стоять без дополнительной опоры в течение 10 минут, не ощущая дискомфорта, в течение последней недели?

Без всякого труда

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

7. Могли ли Вы подняться вверх на 12-15 ступенек, не опираясь на перила или трость (опираясь одной ногой на каждую ступеньку), в течение последней недели?

Без всякого труда.

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

8. Могли ли Вы повернуть голову и посмотреть за спину, не поворачивая туловище, в течение последней недели?

Без всякого труда.

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

9. Могли ли Вы заниматься физически активными видами деятельности (например, физическими упражнениями, спортом, работой в саду), в течение последней недели?

Без всякого труда.

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

10. Могли ли Вы поддерживать активность в течение всего дня (дома или на работе), в течение последней недели?

Без всякого труда.

Не в состоянии сделать это

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Индекс BASFI рассчитывался как среднее значение суммы 10-ти показателей. Функциональные нарушения считаются выраженными при счете BASFI > 4 [34].