

*На правах рукописи*



**Ивашченко Наталия Фёдоровна**

**АРТЕРИАЛЬНАЯ РИГИДНОСТЬ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ  
НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ  
У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Чита – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Аксенова Татьяна Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Раскина Татьяна Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, г. Кемерово.

**Шестерня Павел Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по научной работе, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, г. Красноярск.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск.

Защита диссертации состоится «07» февраля 2023 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.077.01

д.м.н., доцент 

**Мироманова Наталья Анатольевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание позвоночника и крестцово-подвздошных суставов из группы спондилоартритов, у ряда больных может протекать одновременно с поражением энтезисов и периферических суставов. [Насонов Е.Л., Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., 2017]. Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов развития болезни, этиология АС остается неясной; в патогенезе АС значительную роль играют иммунные клетки и цитокины. Чаще всего интерлейкины (ИЛ) вызывают интерес ученых, как маркеры воспалительного процесса [Мазуров В.И., 2020]. Важной отраслью научных знаний является поиск взаимосвязи между возникновением и прогрессированием системных заболеваний и поражением сердечно-сосудистой системы у носителей однонуклеотидных полиморфизмов против- и провоспалительных цитокинов [Eriksson J.K., 2017]. Одним из современных маркеров сердечно-сосудистого риска является повышение артериальной ригидности (АР) [Laurent S., 2006; Милягин В.А., 2009].

**Степень разработанности темы исследования.** В настоящее время общепризнана ассоциация АС с человеческим лейкоцитарным антигеном HLA-B27 [Dashti N., 2018]. Исследованы генетические полиморфизмы ряда ИЛ у лиц азиатской расы [Li L., 2017; Lu S., 2019; Zhu H., 2019]. Однако, в европейской популяции полиморфизмы генов ИЛ-1 $\beta$ , 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- $\alpha$ ) [Крылов М.Ю., 2022]. Чаще всего исследования ученых были направлены на изучение концентраций определенных цитокинов в зависимости от активности воспалительного процесса [Дубинина Т.В., 2017; Gonzalez-Lopez L., 2017]. Работы по артериальной ригидности при АС немногочисленны, в них получены зачастую разнонаправленные результаты. Ряд исследователей выявляли повышение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) при данной патологии и ее снижение на фоне терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  [Князева Л.А., 2019; Гуреева Н.А., 2012]. В других работах данная закономерность не зарегистрирована, однако предположена взаимосвязь АР с активностью системного воспаления, присущего АС [Гайдукова И.З., 2016; Mathieu S., 2013; Tam L.S., 2014; Berg I.J., 2015]. 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 АР 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 апplanationной 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 мониторинговании у больных с анкилозирующим спондилитом.

3. Выявить частоту аллелей и генотипов полиморфизмов интерлейкинов ИЛ1 $\beta$ -31TC, ИЛ2-330TG, ИЛ4-589CT, ИЛ6-174CG, ИЛ10-1082GA, ИЛ10-592CA, ИЛ10-819CT, ФНО $\alpha$ -308GA 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 ИЛ10-592CA, гомозиготного генотипа GG гена ФНО- $\alpha$ , гетерозиготного генотипа CT полиморфизма 819CT ИЛ-10, чем здоровые лица. Генотип CT гена ИЛ10-819CT, AA гена ИЛ10-592CA, аллель G и генотип GG гена ФНО $\alpha$ -308GA связаны с высоким риском развития анкилозирующего спондилита у лиц европеоидной расы. Носительство генотипа CC гена ИЛ10-819CT, аллели A и генотипа GA гена ФНО $\alpha$ -308GA снижают вероятность развития данной патологии.

Впервые определены прогностические факторы повышения артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом: носительство полиморфизма 31TC ИЛ1 $\beta$ , возраст и рентгенологическая стадия сакроилиита.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные данные о повышении основных показателей артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом в отсутствие 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 АС 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 ФНО $\alpha$ -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 $\beta$ -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 пациентов с АС. В работе использовались клинические, лабораторно-инструментальные, генетические и статистические методы исследования.

## **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 $\beta$  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.

Результаты исследования доложены на конгрессе ревматологов (Казань, 2016); XV межрегиональной научно-практической конференции «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2016); VII съезде ревматологов России (Москва, 2017); Европейском конгрессе по ревматологии EULAR (Мадрид, 2017); IV Евразийском форуме по ревматологии (Москва, 2018, победитель постерной сессии); Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2018, Казань 2020); Ежегодной научно-практической конференция ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, 2019); Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Афины, 2019); 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 кафедр пропедевтики внутренних болезней, поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также в практической деятельности терапевтического и кардиологического отделений стационара № 1 ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Читы.

### **Публикации**

По материалам выполненных исследований опубликовано 17 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из них 1 статья в журнале из перечня изданий, входящих в международную базу цитирования SCOPUS и Web of Science, 3 публикации в зарубежных журналах.

### **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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В данной работе представлены результаты обследования 100 пациентов с АС и 100 здоровых лиц контрольной группы. Исследование проведено на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», на базе ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Читы.

Исследование соответствовало стандартам GCP и принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА (№ 74 от 06.11.2015 г.). Все включенные в исследование до его начала подписали информированное согласие. Исследование одномоментное поперечное, в параллельных группах.

*Критерии включения в клиническую группу:* диагноз АС, верифицированный в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России, 2013 и критериями ASAS, 2009, уроженцы Забайкальского края, европеоидной расы, HLA- B27 позитивные.

*Критерии исключения из клинической группы:* возраст старше 60 лет и младше 18 лет; артриты другой этиологии, системные заболевания соединительной ткани; острые инфекции; хроническая обструктивная болезнь лёгких тяжёлой степени; хроническая почечная и печеночная недостаточность, гипертоническая болезнь и симптоматические АГ, сосудистые заболевания головного мозга (ишемический инсульт, геморрагический инсульт), ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий), сахарный диабет, ИМТ >30,0 кг/м<sup>2</sup>, нарушение функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, беременность, лактация, синдром обструктивного апноэ сна.

*Критерии включения в контрольную группу:* отсутствие АС, АГ и ассоциированных с ней заболеваний, отсутствие патологических отклонений от общепринятых нормативов при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании, HLA-B27 негативные, уроженцы Забайкальского края, европеоидной расы.

*Критерии исключения из контрольной группы:* все критерии исключения из клинической группы, любая патология с нарушением функции органов и систем.

**Общеклиническое обследование** включало максимально полный сбор анамнеза, физикальное обследование, активность заболевания оценивалась по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), проведены функциональные пробы подвижности позвоночника, оценка боли по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ). Всем больным проводилось комплексное лабораторное и инструментальное исследование: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, рентгенография отделов позвоночника и крестцово-подвздошных суставов (КПС) с оценкой рентгенологической стадии по методике Kellgren, ЭКГ. При необходимости проводились эхокардиография и магнитно-резонансная томография КПС.

Обследовано 100 пациентов с АС, 88 мужчин, 12 женщин, средний возраст составил 37,5±9,9 года, средний индекс массы тела 24,01±4,3 кг/м<sup>2</sup>. Длительность АС составила от 0,5 до 15 лет, в среднем 5,63±4,2 года, основные клинико-лабораторные характеристики представлены в таблице 1.

74 больным с АС и 40 лицам контрольной группы проведены аппланационная тонометрия с контурным анализом пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте при помощи прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия).

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов с АС (М±σ)**

Параметры	АС, n=100
Офисное систолическое АД (САД), мм рт. ст.	120,7±10,1
Офисное диастолическое АД (ДАД), мм рт. ст.	69,2±9,9
Оценка активности по ЧРШ, баллы	5,7±3,5
С-реактивный белок (СРБ), мг/мл	18,3±16,6
Холестерин общий, ммоль/л	4,74±1,20
Индекс ASDAS-СРБ	3,16±1,57
Индекс BASDAI	6,03±1,69
Рентгеновская стадия сакроилиита, годы	2,22±1,40

Примечание: М – среднее значение, σ – стандартное отклонение

Суточное мониторирование АД выполнено на аппарате BPLab v.3.2. («Петр Телегин», Россия), позволяющем анализировать показатели периферического и центрального аортального давления, а также показатели жесткости сосудов. Методы исследования АР не проводились пациентам с выраженными структурно-функциональными изменениями в позвоночнике.

Определение однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов (ИЛ1β-31ТС, ИЛ2-330ТG, ИЛ 4-589СТ, ИЛ 6-174СG, ИЛ10-1082GА, ИЛ10-592СА, ИЛ 10-819СТ, ФНОα-308GА), комплекса гистосовместимости HLA В27 осуществлялось методом ПЦР-РВ (ООО Тест-ген, Россия) всем пациентам с АС и лицам контрольной группы. Анализу подвергалась геномная ДНК, полученная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ТестГен», затем проводилась ее амплификация с детекцией в режиме реального времени.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0. и программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license № Z125-3301-14, США). Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, значений эксцесса и асимметрии. При нормальном распределении данные представляли, как среднее значение (М) и стандартное отклонение(σ), для сравнения групп применяли критерия Стьюдента. В случае отклонения от нормального распределения данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%), использовали критерии Манна-Уитни (U) и Колмогорова – Смирнова. Статистически значимыми принимали различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проведен с использованием ранговой корреляции Спирмена и γ-корреляции (для качественных признаков). При сравнении частот аллелей и генотипов по качественному бинарному признаку применяли критерий  $\chi^2$ . Использовали величину отношения шансов (OR) с расчетом 95% доверительного интервала (CI95%). Для создания модели прогнозирования развития АР использовалась бинарная логистическая регрессия. Информативность разработанной модели определена путем построения ROC-кривой.



## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 1. Аппланационная тонометрия с контурным анализом пульсовой волны

У больных 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 (CMP) так же было выше на 11,9% ( $p < 0,001$ ), по сравнению с контрольной группой. Данные представлены на рисунке 1.

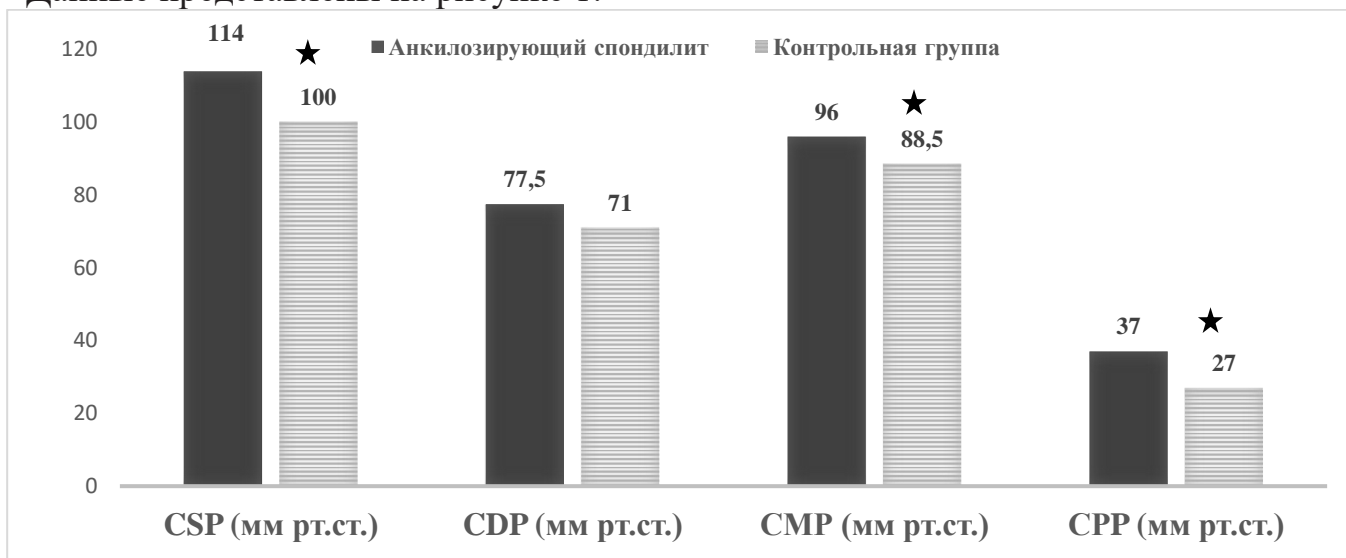


Рисунок 1. Показатели центрального аортального давления у пациентов АС при проведении аппланационной тонометрии. Примечание: CSP – центральное систолическое давление, мм рт. ст.; CDP – центральное диастолическое давление, мм рт.ст; CPP – центральное пульсовое давление, мм рт.ст.; CMP – среднее гемодинамическое давление, мм рт. ст.; Примечание:★ – статистическая значимость различий.

СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте в исследуемой группе была выше на 24,5% ( $p = 0,0001$ ) по сравнению с контрольной группой. У 18 пациентов (24,32%) СРПВ была выше возрастной нормы, определенной программным обеспечением SphygmoCor, эти пациенты составили группу с повышенной АР. Индекс ASDAS-СРБ в данной группе составил  $3,2 \pm 0,9$ , что соответствовало высокой активности заболевания. Рентгенологическая стадия изменений в КПС в группе пациентов с повышенной АР составила  $3,05 \pm 1,1$  и была выше на 60% ( $p = 0,003$ ) по сравнению пациентами с АС, имеющими нормальные показатели сосудистой жесткости.

Индекс времени центрального напряжения, индекс времени центральной диастолы, давление аугментации, индекс аугментации, давление в точке раннего систолического пика, конечное систолическое давление у больных АС были выше по сравнению со здоровыми лицами (рис 2.)

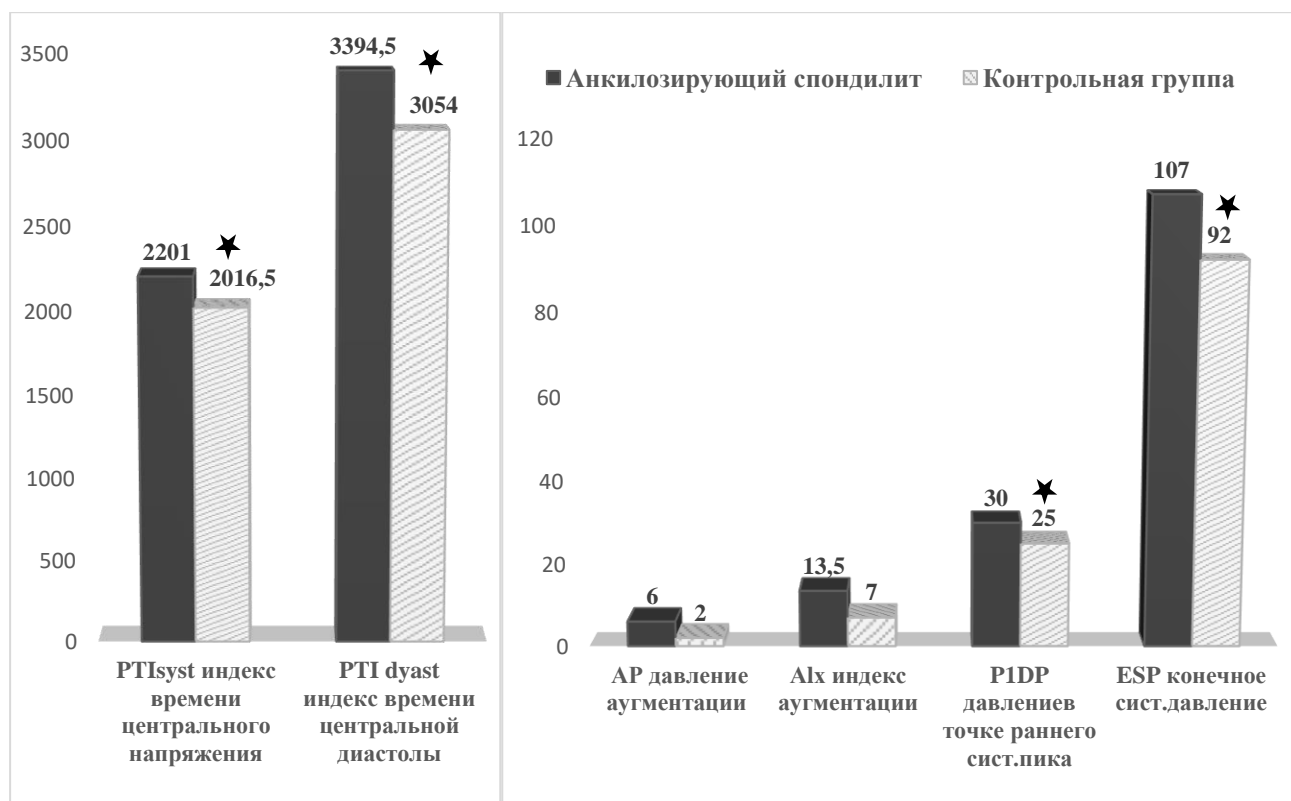


Рисунок 2. Показатели AP у пациентов AC при проведении апланационной тонометрии. Примечание:★ – статистическая значимость различий.

Индекс BASDAI демонстрировал положительную корреляционную связь со временем начала отраженной волны ( $r=0,31$ ,  $p=0,012$ ). Была выявлена взаимосвязь индекса активности ASDAS-CРБ с центральным пульсовым давлением ( $r=0,34$ ,  $p=0,013$ ). CSP было в прямой корреляционной связи с общим холестерином ( $r=0,32$ ,  $p=0,038$ ) и обратной корреляционной связи с дыхательной экскурсией ( $r=-0,23$ ,  $p=0,042$ ). СРПВ на каротидно-феморальном сегменте прямо коррелировала с толщиной межжелудочковой перегородки ( $r=0,49$ ;  $p=0,0059$ ), с индексом массы миокарда левого желудочка ( $r=0,43$ ;  $p=0,037$ ) и расстоянием от козелка до стены ( $r=0,3$ ;  $p=0,03$ ) и находилась в обратной зависимости с дыхательной экскурсией ( $r=-0,40$ ,  $p=0,0003$ ) и модифицированным тестом Шобера ( $r=-0,41$ ,  $p=0,0002$ ).

## 2. Суточное мониторирование центрального аортального давления

Офисные и среднесуточные цифры САД и ДАД в группах значимо не различались между собой. Систолическое аортальное (ao) давление минимальное за сутки у больных AC 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 на рисунке 3.

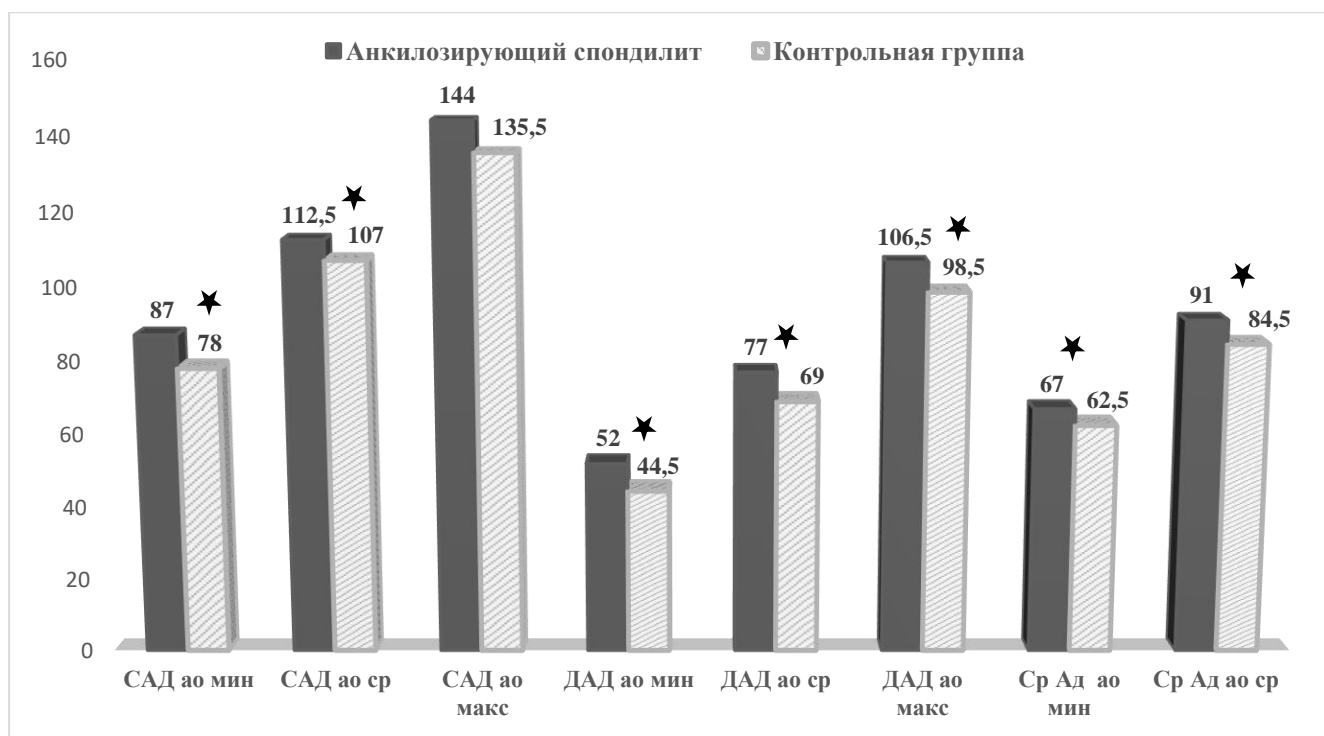


Рисунок 3. Показатели центрального аортального давления у пациентов АС при проведении суточного мониторинга АД: минимальные, средние и максимальные показатели систолического, диастолического и среднего гемодинамического аортального давления (САД ао, ДАД ао, СрАД ао, соответственно); Примечание: ★ – статистическая значимость различий.

СРПВ средняя за сутки у пациентов с АС была выше на 21,3 % ( $p=0,092$ ) показателя контрольной группы, максимальная СРПВ – на 26,8% ( $p=0,04$ ), а минимальная в свою очередь на 10,9% ( $p=0,0001$ ), данные представлены на рисунке 4.

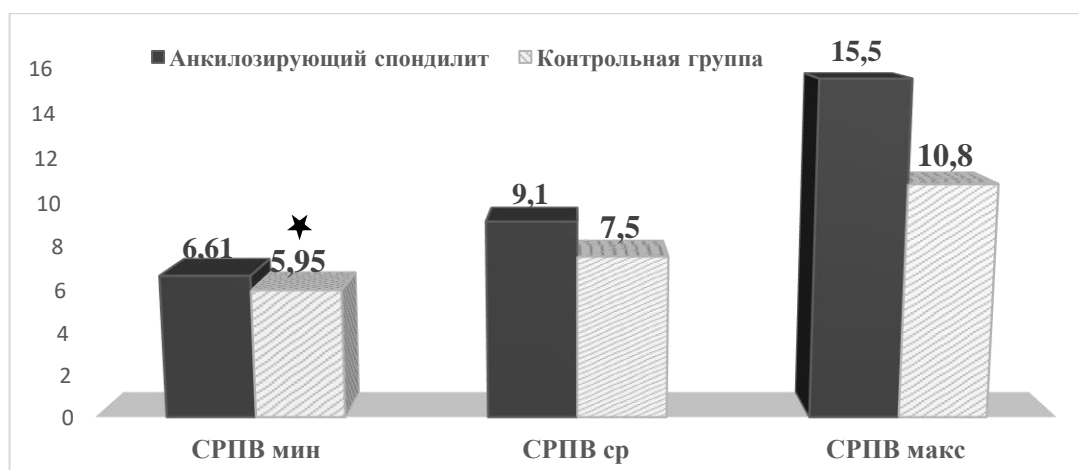


Рисунок 4. Показатели СРПВ у пациентов АС при проведении суточного мониторинга АД: минимальные, средние и максимальные показатели (СРПВ мин, СРПВ ср, СРПВ макс, соответственно); Примечание: ★ – статистическая значимость различий.

Показатели индекса эффективности субэндокардиального кровотока (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 приведенное к ЧСС 75 уд/мин среднесуточное значение – на 10,9% ( $p=0,0001$ ). Систолическое аортальное давление среднее в дневные часы у пациентов с АС превышало значения здоровых лиц на 7,12% ( $p=0,0011$ ), диастолическое аортальное среднее за день – на 15,3% соответственно ( $p=0,0001$ ). В дневные часы гемодинамическое аортальное давление при АС было выше на 8,1% ( $p=0,0011$ ), а пульсовое аортальное давление на 9,3% ( $p=0,035$ ) по сравнению с контролем.

У 55% пациентов с АС выявлено недостаточное снижение аортального систолического давления, в 51% случаев – недостаточное снижение аортального диастолического давления. У больных АС регистрируется недостаточное снижение периферического САД в ночные часы в 43% случаев, периферического ДАД – в 46% случаев. 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 САД 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 ( $\gamma=0,38$ ,  $p=0,031$ ).

Показатели АР были взаимосвязаны с показателями функциональной активности АС (дыхательная экскурсия, тест Шобера). Среднее значение амплификации пульсового давления (РРА) и индекс SEVR находились в отрицательной корреляционной взаимосвязи с рентгеновской стадией сакроилиита (соответственно  $r = -0,27$ ,  $p=0,019$  и  $r = -0,28$ ,  $p=0,013$ ).

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 SEVR ( $r = -0,28$ ,  $p=0,014$ ). Индекс ASDAS-СРБ демонстрировал прямую корреляционную связь с минимальным РРА ( $r=0,26$ ,  $p=0,024$ ) и со средним РРА ( $r=0,24$ ,  $p=0,038$ ), а также отрицательно коррелировал с максимальным значением SEVR ( $r = -0,24$ ,  $p=0,039$ ).

СРБ демонстрировал отрицательную связь с амбулаторным индексом жесткости артерий ( $r=-0,30$ ,  $p=0,023$ ), средним значением SEVR ( $r=-0,33$ ,  $p=0,01$ ), средним значением индекса аугментации за день ( $r=-0,37$ ,  $p=0,004$ ), максимальным значением аортального пульсового АД ( $r=-0,27$ ,  $p=0,037$ ), минимальной СРПВ ( $r=-0,29$ ,  $p=0,032$ ). Среднее значение СРПВ демонстрировало прямую корреляционную взаимосвязь с общим холестерином ( $r=0,31$ ,  $p=0,04$ ).

### **3. Исследование генетических полиморфизмов некоторых цитокинов**

В ходе проведенного генетического анализа среди пациентов с АС и здоровых резидентов обнаружено, что распределение частот аллелей и генотипов всех исследуемых полиморфизмов соответствует закону Харди–Вайнберга ( $p>0,05$ ) (табл. 2.)

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей, изучаемых полиморфизма некоторых цитокинов в исследуемых группах

Полиморфизм	Аллели (Р) Генотипы (%)	АС	КГ	OR (95%CI)	$\chi^2$ , (p)
<b>ИЛ-1<math>\beta</math></b> (Т31С)	Генотип C/C	13%	14%	0,92(0,41-2,07)	0,09(0,95)
	Генотип C/T	48%	46%	1,08(0,62-1,89)	
	Генотип T/T	39%	40%	0,96(0,54-1,69)	
<b>ИЛ-2</b> (Т330G)	Генотип T/T	35%	43%	0,71(0,40-1,26)	2,98(0,23)
	Генотип T/G	47%	35%	1,65(0,93-2,91)	
	Генотип G/G	18%	22%	0,78(0,39-1,56)	
<b>ИЛ-4</b> (С589Т)	Генотип C/C	46%	52%	0,79(0,45-1,37)	1,56(0,46)
	Генотип C/T	45%	43%	1,08(0,62-1,90)	
	Генотип T/T	9%	5%	1,88(0,61-5,82)	
<b>ИЛ-6</b> (С174G)	Генотип C/C	39%	32%	1,36(0,76-2,43)	1.09(0,58)
	Генотип C/G	41%	45%	0,85(0,48-1,49)	
	Генотип G/G	20%	23%	0,84(0,43-1,65)	
<b>ИЛ-10</b> (С819Т)	Генотип C/C	38%	56%	0,48(0,27-085)	<b>6,8(0,03)</b>
	Генотип C/T	48%	32%	1,96(1,10-3,49)	
	Генотип T/T	14%	12%	1,19(0,52-2,73)	
<b>ИЛ-10</b> (G1082A)	Генотип G/G	31%	38%	0,73(0,41-1,32)	3,54(0,17)
	Генотип G/A	46%	33%	1,73(0,98-3,07)	
	Генотип A/A	23%	29%	0,73(0,39-1,38)	
<b>ИЛ-10</b> (С592А)	Генотип C/C	48%	51%	0,89(0,51-1,54)	<b>6,43(0,04)</b>
	Генотип C/A	28%	38%	0,63(1,35-1,15)	
	Генотип A/A	24%	11%	2,56(1,18-5,55)	
<b>ФНО-<math>\alpha</math></b> (G308A)	Генотип G/G	85%	69%	2,55(1,27-5,09)	<b>7,28(0,03)</b>
	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  $p < 0.05$

Посредством генетического анализа нами показано, что носительство гомозиготного генотипа AA гена ИЛ10-592CA, аллели G и гомозиготного генотипа GG гена ФНО- $\alpha$ , гетерозиготного генотипа СТ ИЛ10-819СТ более чем в 2 раза чаще встречается у больных АС европеоидной расы. Носительство полиморфизма ИЛ10-819СТ и ИЛ10-1082GA и ФНО $\alpha$  ассоциировано с развитием АС. Носительство генотипа СС гена ИЛ10-819СТ, аллели А и генотипа GA гена ФНО $\alpha$ -308GA снижают вероятность развития данной патологии.

В разработку модели оценки вероятности развития АР у больных АС вошли носительство однонуклеотидного полиморфизма ИЛ-1 $\beta$  (Т31С), возраст, рентгенологическая стадия изменений КПС.

На основании построения уравнения бинарной логистической регрессии был разработан условный коэффициент АР, 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 КПС

(от 1 до 4 стадии); ИЛ1 $\beta$ -31ТС – полиморфизм Т31С гена ИЛ-1 $\beta$ , при выявлении генотипа СТ, принимающий значение «1», генотипа СС- значение «2», генотипа ТТ– значение «3»;  $e$  – основание натурального логарифма ( $e \sim 2,72$ ).

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),  $p=0,01$ . Стандартная ошибка составляет 0,053 (рис.5). При значении АР 0,18 и более прогнозируется высокий риск, при значении АР менее 0,18 – низкий риск развития артериальной ригидности при АС.

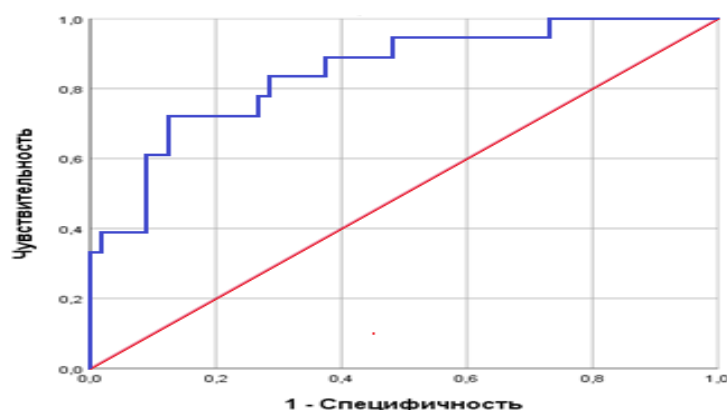


Рисунок 5. Графическое отображение площади под ROC-кривой, определенной для разработанной модели

## 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 аппланационной 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 $\alpha$  – 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 $\alpha$ -308GA ассоциированы с развитием анкилозирующего спондилита у лиц европеоидной расы. Носительство генотипа СС гена ИЛ10-819СТ, аллели А и генотипа GA гена ФНО $\alpha$ -308GA снижают вероятность развития данной патологии.

6. Носительство полиморфизма Т31С ИЛ-1 $\beta$ , 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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -308GA, ассоциированных с данным заболеванием, а также ИЛ1 $\beta$ -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 $\beta$ -31ТС – полиморфизм Т31С гена ИЛ-1 $\beta$ . 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 мониторирования 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.

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

### **Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки РФ:**

1. Аксенова Т.А. Центральное аортальное давление и артериальная ригидность у больных анкилозирующим спондилоартритом при суточном мониторировании / 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> (дата обращения: 01.11.2022).

2. Современный взгляд на проблему дисфункции эндотелия как фактора развития сердечно-сосудистой патологии у больных анкилозирующим спондилитом / В.В. Горбунов, Т.А. Аксенова, Н.Ф. Иващенко [и др.] // Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2018. – № 3. – С. 99-106. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2018-god/sovremennyj-vzgljad-na-problemu-disfunkcii-jendotelija-kak-faktora-razvitija-serdechno-sosudistoj-patologii-u-bolnyh-ankilozirujushhim-spondilitom> (дата обращения: 02.10.2022).

3. Скорость распространения пульсовой волны и другие показатели артериальной ригидности у больных анкилозирующим спондилитом при суточном мониторировании / 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.

4. 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. – Т. 57 (6). – С. 647-650.

5. Интерлейкины и HLAB27 как генетические предикторы при анкилозирующем спондилите / Н.Ф. Иващенко, Т.А. Аксенова, С.Ю. Царенок [и др.] // 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> (дата обращения: 28.09.2022).

6. Генетические полиморфизмы интерлейкина-10 и фактора некроза опухолей альфа у больных анкилозирующим спондилитом / Н.Ф. Иващенко, Т.А. Аксенова, В.В. Горбунов [и др.]. – DOI 10.52485 /19 986 173\_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: 07.08.2022).

### **Прочие публикации:**

7. Контурный анализ центральной пульсовой волны и эластические свойства артерий у больных анкилозирующим спондилоартритом (предварительные результаты) / Н.Ф. Иващенко, Т.А. Аксенова, О.Н. Маккавеева, С.Ю. Царенок // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № 54, приложение 1. – С. 115 (тезисы докладов конференции «Салиховские чтения. Спондилоартриты в XXI веке», г. Казань, Татарстан).

8. Генетические маркеры кардиоваскулярного риска у больных анкилозирующим спондилоартритом / А.А. Мудров, Н.Ф. Иващенко, А.С. Емельянов [и др.] // Медицина завтрашнего дня: материалы XV межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 19-22 апреля 2016 г., г. Чита / ответственный за выпуск Д.М. Серкин. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2016. – С.14.

9. Аксенова Т.А. Суточное мониторирование центрального аортального давления у больных анкилозирующим спондилоартритом / Т.А. Аксенова, Н.Ф. Иващенко, С.Ю. Царенок // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (2 прил.1). – С. 7 (тезисы VII съезда ревматологов, г. Москва, 24-28 апреля 2017 г.).

10. Сосудистая жесткость и атерогенез при анкилозирующем спондилите: клиничко-лабораторные взаимосвязи / Т.А. Аксенова, Н.Ф. Иващенко, С.Ю. Царенок [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (3, прил.2). – С. 8-9 (тезисы IV Евразийского конгресса ревматологов, г. Москва, 26-28 сентября 2018 г.).

11. Иващенко Н.Ф. Оценка артериальной ригидности и центрального аортального давления у больных с анкилозирующим спондилоартритом / Н.Ф. Иващенко // Новые технологии – в практику здравоохранения. Российский национальный конгресс кардиологов 2018 (с международным участием): материалы конгресса, 25-28 сентября 2018 г., г. Москва. – Москва, 2018. – С. 221.

12. Иващенко Н.Ф. Профили центрального аортального и периферического давления у больных анкилозирующим спондилитом / Н.Ф. Иващенко, Т.А. Аксенова, С.Ю. Царенок // Современная ревматология. – 2019. – № 13, S 1. – С. 17 (тезисы Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой «Современная ревматология – эволюция взглядов: pro et contra», г. Москва, 24-26 октября 2019 г.).

13. Параметры ригидности артерий у больных анкилозирующим спондилитом / Т.А. Аксенова, Н.Ф. Иващенко, В.В. Горбунов, С.Ю. Царенок // Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения. Российский национальный конгресс кардиологов 2020: материалы конгресса, 29 сент.-1 окт. 2020 г., г. Казань. – Казань, 2020. – С. 544.

14. Кардиоваскулярные заболевания при анкилозирующем спондилите (обзор литературы) / Н.Ф. Иващенко, Т.А. Аксенова, Ю.В. Скобова, В.Г. Плотникова // VIII съезд терапевтов Забайкальского края: сборник научных трудов, 24-25 сентября 2020 г., г. Чита / под редакцией Н.В. Ларёвой. – Чита, 2020. – С. 30-33. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-27-9.

### Издания в иностранных журналах:

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

16. 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.

17. 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. – Vol. 23, suppl. S2. – P. 274-275.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АР – артериальная ригидность

АС – анкилозирующий спондилит

ДАД – диастолическое АД

КПС – крестцово-подвздошные суставы

САД – систолическое АД

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

СРБ – С-реактивный белок

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

CSP – central systolic pressure (центральное систолическое давление)

CDP – central diastolic pressure (центральное диастолическое давление)

СМР – central hemodynamic pressure (центральное гемодинамическое давление)

СРР – central pulse pressure (центральное пульсовое давление)

HLA B27 – Human Leukocyte Antigen B27

SEVR – индекс эффективности субэндокардиального кровотока