Участие традиционных и ассоциированных с анкилозирующим спондилитом факторов риска в формировании атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий

А.Я. Димитренко¹, В.О. Омельченко², Е.А. Летягина², М.А. Королев²

¹ Центр постдипломного медицинского образования, Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский государственный университет, 630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

² Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, 630117, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Аннотация

Введение. Анкилозирующий спондилит (АС) связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Известные риск-факторы могут недооценивать возможность наступления сердечно-сосудистых катастроф и не учитывают особенности течения воспалительных ревматических заболеваний. Для улучшения стратификации риска и своевременной профилактики необходимо изучение факторов, ассоциированных с поражением сердечно-сосудистой системы при АС.

Цель исследования: изучение факторов риска, ассоциированных с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий (БЦА) при АС.

Материал и методы. В исследование включены 32 больных АС (мужчины), которым выполнено общеклиническое обследование, выявлены традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, определена активность и функциональный статус заболевания. Для диагностики атеросклеротического поражения БЦА использована ультразвуковая доплерография с измерением толщины комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) и выявлением атеросклеротических бляшек.

Результаты. ТКИМ в группе составила 0,9 мм [0,7; 1,2], медиана возраста – 38,2 года [32,0; 43,5]. При применении половозрастных норм увеличение ТКИМ наблюдали у 80,6% пациентов. При проведении корреляционного анализа в структуре традиционных факторов риска значимые ассоциации ТКИМ продемонстрированы с возрастом ($r = 0,609$; $p < 0,0001$), индексом массы тела ($r = 0,439$; $p = 0,013$), уровнем глюкозы ($r = 0,528$; $p = 0,002$), триглицеридов ($r = 0,458$; $p = 0,010$) и общего холестерина ($r = 0,398$; $p = 0,027$). Преимущественно в группе с увеличенной ТКИМ встречалась высокая частота курения (6 из 16 против 14 из 16, $\chi^2 = 7,888$; $p = 0,009$) и распространенности артериальной гипертензии (4 из 16 против 10 из 16, $\chi^2 = 7,630$; $p = 0,009$). Статистически значимых различий и взаимосвязей ТКИМ с показателями активности заболевания не выявлено, также не была прослежена взаимосвязь с проводимой противоревматической терапией. Установлена значимая взаимосвязь между атеросклеротическим поражением БЦА больных АС с длительностью заболевания ($r = 0,370$; $p = 0,041$) и функциональным статусом, оцениваемым при помощи индекса BASFI ($r = 0,507$; $p = 0,004$).

Заключение. Исследование выявило высокую распространенность традиционных факторов сердечно-сосудистого риска среди больных АС, а также тесную взаимосвязь длительности заболевания и степени функциональных нарушений с атеросклеротическим поражением БЦА. Полученные результаты показывают, что необходима более тщательная оценка риска развития ССЗ у больных АС, а также использование дополнительных объективных критериев.

Ключевые слова:	анкилозирующий спондилит, комплекс «интима – медиа», атеросклероз, факторы риска.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Соответствие принципам этики:

информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (протокол № 107 от 27.02.2015).

Для цитирования:

Димитренко А.Я., Омельченко В.О., Лetyагина Е.А., Королев М.А. Участие традиционных и ассоциированных с анкилозирующим спондилитом факторов риска в формировании атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):117–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-117-124>.

Impact of traditional and ankylosing spondylitis-associated risk factors on the formation of atherosclerotic lesions in the brachiocephalic arteries

Anna Ya. Dimitrenko¹, Vitaly O. Omelchenko², Elena A. Letyagina², Maxim A. Korolev²

¹Center for Postgraduate Medical Education, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, 1, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

²Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Russian Academy of Sciences, 2, Timakova str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation

Abstract

Introduction. Ankylosing spondylitis (AS) is associated with an increased risk of cardiovascular diseases (CVD). Well-known cardiovascular risk scales underestimate the possibility of the onset of cardiovascular complications and do not take into account the peculiarities of inflammatory rheumatic diseases. To improve risk stratification and timely prevention, it is necessary to study the risk factors associated with damage to the cardiovascular system in AS.

Objective. To study the risk factors associated with carotid atherosclerotic lesions in ankylosing spondylitis.

Material and Methods. The study included 32 male patients with AS who underwent a general clinical examination. In these patients, traditional factors of cardiovascular risk were identified; the activity and functional status of the disease were determined. To identify atherosclerotic lesions of the carotid arteries, Doppler ultrasound was used to measure carotid intima-media thickness and to identify atherosclerotic plaques.

Results. The carotid intima-media thickness (CIMT) in the group was 0.9 mm [0.7; 1.2]; the median age was 38.2 years [32.0; 43.5]. With the application of age and sex norms, an increase in CIMT was observed in 80.6% of patients. The correlation analysis of the structure of traditional risk factors demonstrated the significant associations of CIMT with age ($r = 0.609$, $p < 0.0001$), body mass index ($r = 0.439$, $p = 0.013$), glucose level ($r = 0.528$, $p = 0.002$), triglycerides ($r = 0.458$, $p = 0.010$), and total cholesterol ($r = 0.398$, $p = 0.027$). High rates of smoking (6 out of 16 against 14 out of 16, $\chi^2 = 7.888$, $p = 0.009$) and arterial hypertension (4 out of 16 against 10 out of 16, $\chi^2 = 7.630$, $p = 0.009$) were found mostly in the group with increased CIMT. No significant differences and relationships of CIMT with disease activity indicators and antirheumatic therapy were revealed. Significant relationships were found between the atherosclerotic lesions of the carotid arteries in patients with AS with the duration of the disease ($r = 0.370$, $p = 0.041$) and functional status assessed using the BASFI index ($r = 0.507$, $p = 0.004$).

Conclusions. The study revealed a high prevalence of traditional cardiovascular risk factors among patients with AS, as well as the significant associations of the duration of the disease and the degree of functional impairment with the formation of carotid atherosclerotic lesions. The results of the study suggest that a more thorough assessment of CVD risk, as well as the use of additional objective criteria, are necessary for patients with AS.

Keywords:

ankylosing spondylitis, complex intima-media, atherosclerosis, risk factors.

Conflict of interest:

the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure:

no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards:

informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 107 from 27.02.2015).

For citation:

Dimitrenko A.Ya., Omelchenko V.O., Letyagina E.A., Korolev M.A. Impact of traditional and ankylosing spondylitis-associated risk factors on the formation of atherosclerotic lesions in the brachiocephalic arteries. *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):117–124. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-117-124>.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – системное воспалительное заболевание, характеризующееся поражением осевого скелета (позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений), развитием у части пациентов периферического артрита и энтезитов [1]. АС чаще поражает мужчин (в соотношении 2 : 1), а его распространенность составляет от 0,1 до 1,4% от общей численности населения [2]. Кроме поражения опорно-двигательной системы, существует ряд внесуставных проявлений, таких как рецидивирующие увеиты, воспалительные заболевания кишечника, поражения сердечно-сосудистой системы и др. [3].

В структуру кардиоваскулярной патологии у пациентов с АС входят аортит, формирование аортальной недостаточности и нарушения проводимости, а также заболевания, связанные с атеросклерозом, такие как инфаркт миокарда и инсульт, особенности течения которых приводят к значительному увеличению смертности. Считается, что хроническое системное воспаление при ревматических заболеваниях ассоциировано с ускоренным формированием атеросклероза, в основе чего может лежать негативное влияние окислительного стресса и воспалительных цитокинов на функцию эндотелия [4]. Кроме того, продемонстрировано, что хроническое воспаление способствует гиперкоагуляции [5].

Существует проблема выявления предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) у молодых лиц. Имеющиеся рискометры (SCORE, Фрамингемская шкала [6]) рассчитаны на популяцию старше 30 лет и не учитывают особенности течения воспалительных ревматических заболеваний. Одним из доступных методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы является ультразвуковая диагностика брахиоцефальных артерий (БЦА) – выявление атеросклеротического поражения коррелирует с показателями смертности [7]. Использование данного метода может быть полезно для реклассификации пациентов в более высокие категории сердечно-сосудистого риска.

Для улучшения стратификации риска необходимо изучение факторов, ассоциированных с поражением сердечно-сосудистой системы при АС.

Цель исследования: изучение факторов риска, ассоциированных с атеросклеротическим поражением БЦА при АС.

Материал и методы

Дизайн исследования: ретроспективное одномоментное исследование. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Рос-

сийской академии наук. Все больные предварительно подписывали добровольное информированное согласие.

Критерии включения: мужчины в возрасте 20–50 лет с АС, диагностированным на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984). Критерии исключения: сопутствующие хронические заболевания в стадии декомпенсации, инфекционные заболевания (ВИЧ, туберкулез, вирусные гепатиты В, С), злокачественные заболевания в анамнезе.

Проводилось общеклиническое обследование больных, включающее в себя сбор анамнеза, осмотр, измерение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровней С-реактивного белка (СРБ), глюкозы, показателей липидного профиля, определялись активность и функциональный статус заболевания (BASDAI, ASDAS, BASFI, BASMI).

С целью выявления атеросклеротического поражения сосудов было использовано измерение толщины комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) с помощью триплексного сканирования в В-режиме с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и импульсно-волновой доплерографией БЦА. Исследование выполнялось на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimensional (производитель GE). Применялся линейный датчик с частотой 712 МГц. Проводилось измерение ТКИМ по задней стенке общей сонной артерии (ОСА). При выявлении атеросклеротической бляшки, определяемой как локальное утолщение КИМ более 1,5 мм, измерение ТКИМ не выполнялось. В случае меньших значений ТКИМ измерялась по стандартной методике с точностью до 0,1 мм. В расчетах использовано максимальное значение, измеренное в правой и левой ОСА.

Деление пациентов на группы по степени поражения БЦА проводилось на основании рекомендованного порогового значения ТКИМ, равного 0,9 мм. В процессе формирования исследуемой группы пациентов с атеросклеротическими бляшками не выявлено.

В качестве противоревматической терапии у всех пациентов применялись лечебная физкультура, нестероидные противовоспалительные средства в максимальной суточной дозе, сульфасалазин для коррекции периферических проявлений (артриты, энтезиты).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием методов описательной статистики (непрерывные величины представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов [Me (Q_1 ; Q_3)], дискретные – в виде частот), χ^2 Пирсона, непараметрических методов оценки межгрупповых различий (критерий Манна – Уитни), корреляционного анализа Спирмена.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 32 больных АС. Медиана возраста составила 38 лет [32,0; 43,5], медиана

длительности заболевания 14 лет [7,5; 19,5]. Преобладала умеренная и высокая активность заболевания при умеренной степени выраженности функциональных нарушений (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы ($n = 32$)

Table 1. Clinical characteristics of study group ($n = 32$)

Показатели Parameters	Me (Q_1 ; Q_3)
ТКИМ, мм	0,9 [0,7; 1,2]
CIMT, mm	
Возраст, лет	38,2 [32,0; 43,5]
Age, years	
Длительность заболевания, лет	14,2 [7,5; 19,5]
Duration of disease, years	
BASDAI	3,39 [2,10; 4,45]
ASDAS	2,99 [2,10; 3,66]
BASFI	3,14 [1,1; 4,8]
BASMI	3,75 [1,0; 6,0]
СРБ, мг/л	24,1 [4,9; 35,2]
CRP, mg/L	
СОЭ, мм/ч	22,1 [9,0; 35,5]
ESR, mm/h	

Примечание: n – число больных, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, BASDAI – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита, ASDAS – индекс активности анкилозирующего спондилита, BASFI – функциональный индекс анкилозирующего спондилита, BASMI – Батский метрологический индекс анкилозирующего спондилита.

Note: n – the number of patients, CIMT – carotid intima-media thickness, CRP – c-reactive protein, ESR – erythrocyte sedimentation rate, BASDAI – the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI – the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASMI – the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

Подтвержденность повышенному риску ССЗ у пациентов с ревматическими заболеваниями объясняется не только классическими факторами риска, но и наличием хронического системного воспаления. В многочисленных исследованиях была показана роль воспаления в патогенезе и прогрессировании атеросклероза [8]. Раннее развитие атеросклероза связывают с эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом в сосудистых эндотелиальных клетках, накоплением макрофагов, продукцией провоспалительных цитокинов и многими другими механизмами, вовлеченными в атерогенный процесс [9]. Ультразвуковое измерение ТКИМ БЦА позволяет выявить атеросклеротическое поражение сосудов, которое имеет высокую прогностическую ценность для сердечно-сосудистых событий. Было показано, что абсолютное увеличение ТКИМ на 0,1 мм увеличивает риск будущего инфаркта миокарда на 10–15%, а риск инсульта – на 13–18% [7]. Соответственно, использование данного маркера в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий у пациентов с ревматическими заболеваниями может иметь высокую ценность. По-

скольку течение воспалительного процесса при аутоиммунных заболеваниях может действовать независимо или синергически с традиционными факторами риска в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений, актуальным является изучение факторов, ассоциированных с особенностями течения АС.

Исходя из полученных результатов, были сформированы две группы – с нормальной величиной ТКИМ (16 человек) и с увеличенной ТКИМ (16 человек), согласно стандартному критерию 0,9 мм (табл. 2). При применении половозрастных норм, разработанных на основе популяционного исследования С.К. Малютиной и соавт. [10], общее количество пациентов с увеличенной ТКИМ возросло до 80,6 %, а в группе с нормальной ТКИМ достигло 56,25% (9 из 16 пациентов). Среди традиционных факторов риска наибольшую ассоциацию с ТКИМ продемонстрировал возраст ($r = 0,609$; $p < 0,0001$). Медиана возраста больных с увеличенной ТКИМ составила 42 года [38; 47] против 34 лет [30,5; 40,5] в группе с нормальной ТКИМ, $p < 0,01$.

Таблица 2. Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска при анкилозирующем спондилите

Table 2. Incidence of main cardiovascular risk factors in ankylosing spondylitis

Показатели Parameters	Нормальная ТКИМ Normal CIMT	Увеличенная ТКИМ Enlarged CIMT	У-критерий, p U-test, p
ТКИМ, мм	0,67 [0,6; 0,7]	1,15 [0,9; 1,3]	$p < 0,0001$
CIMT, mm			
Курение, n Smoking, n	6/16	14/16	$\chi^2 = 7,880$, $p = 0,009$
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	4,55 [3,75; 5,02]	5,17 [4,68; 5,94]	$p = 0,075$
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/L	2,9 [2,3; 3,41]	3,32 [2,62; 3,97]	$p = 0,155$
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/L	1,23 [1,07; 1,34]	1,23 [0,99; 1,46]	$p = 0,649$
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	0,82 [0,65; 0,98]	1,17 [0,85; 1,51]	$p = 0,030$
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	5,23 [4,85; 5,58]	5,81 [5,38; 6,21]	$p = 0,020$
СРБ, мг/л CRP, mg/L	32,29 [5,03; 37,36]	22,05 [5,16; 28,28]	$p = 0,836$
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	25,37 [9; 39]	18,75 [9; 32,5]	$p = 0,268$
Артериальная гипертензия, n Arterial hyperten- sion, n	4/16	10/16	$\chi^2 = 7,630$, $p = 0,002$
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mmHg	121,25 [120; 130]	124,37 [120; 130]	$p = 0,177$

Окончание табл. 2
End of table 2

Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%) Coronary heart disease, <i>n</i> (%)	1/16	1/16	$p = 1,0$
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	24,71 [21,55; 27,35]	27,14 [23,6; 30,3]	$p = 0,72$
BASDAI	3,09 [2,03; 3,85]	3,69 [2,45; 5,3]	$p = 0,133$
BASFI	2,07 [0,55; 2,60]	4,2 [2,50; 5,35]	$p = 0,002$
ASDAS	3,13 [1,70; 3,99]	2,84 [2,10; 3,50]	$p = 0,397$
Возраст, лет Age, years	34 [30,5; 40,5]	42 [38; 47]	$p = 0,003$
Длительность заболевания, лет Duration of disease, years	11,18 [5; 16]	17,18 [13; 23]	$p = 0,029$

Примечание: *n* – число больных, ТКМ – толщина комплекса интима-медиа, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ИМТ – индекс массы тела, BASDAI – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита, ASDAS – индекс активности анкилозирующего спондилита, BASFI – функциональный индекс анкилозирующего спондилита.

Note: *n* – the number of patients, CIMT – carotid intima-media thickness, LDL cholesterol – cholesterol of low-density lipoproteins, HDL cholesterol – cholesterol of high-density lipoproteins, CRP – C-reactive protein, ESR – erythrocyte sedimentation rate, BMI – body mass index, BASDAI – the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASFI – the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.

Индекс массы тела (ИМТ) является одним из используемых методов оценки ожирения. Увеличение ИМТ было отмечено у 17 человек (53,1%), что было больше, чем в общей популяции [11]. В группе с нормальной ТКМ увеличение ИМТ выявлено у 8 из 16 обследуемых пациентов, в группе с увеличенной ТКМ у 9 из 16 ($p = 0,72$). Помимо этого отмечена значимая корреляция ИМТ с ТКМ ($r = 0,439$; $p = 0,013$). Роль жировой ткани при АС не была широко исследована, но некоторые результаты позволяют предположить связь между избытком жировой ткани и воспалением при АС. Было показано, что предожирение ассоциировано с высокой активностью заболевания у пациентов с АС, что, в свою очередь, приводит к ухудшению функционального состояния и значительному снижению качества жизни по сравнению со здоровыми людьми [12]. Накопление белой жировой ткани при избыточной массе тела и ожирении сопровождается генерализованным изменением уровня циркулирующих в крови адипокинов (IL-1 β , IL-6, TNF α , лептин, адипонектин и др.). Считается, что дисфункция жировой ткани и дисрегуляция адипокинов являются важным фактором повышения риска развития у людей с ожирением ряда сопутствующих заболеваний (инсулинорезистентность, диабет 2-го типа, гипертония,

атеросклероз и др.). Поскольку адипонектин действует как инсулин-сенситизирующий гормон в мышцах и печени, более низкие уровни адипонектина способствуют периферической резистентности к инсулину при ожирении. Повышенный уровень циркулирующего лептина при ожирении приводит к резистентности к гипоталамическому лептину, снижает анорексигенные и энергетические затраты и еще больше способствует формированию ожирения [13]. Учитывая вышесказанное, можно было предположить формирование нарушения толерантности к глюкозе в исследуемых группах. Медиана уровня глюкозы у больных с увеличенной ТКМ составила 5,81 ммоль/л [5,38; 6,21], в группе с нормальной ТКМ – 5,23 ммоль/л [4,85; 5,57], $p = 0,02$, что не выходит за границы нормы. Но поскольку углубленного изучения углеводного обмена не проводилось, возможно только косвенное суждение о нарушении толерантности к глюкозе, основанное на показателях уровня глюкозы натощак, что требует более подробного изучения. Однако в исследовании была продемонстрирована значимая ассоциация уровня глюкозы с ТКМ ($r = 0,528$; $p = 0,002$).

Частота курения была значимо больше у больных с увеличением ТКМ (14 из 16 случаев против 6 из 16, $p = 0,009$). Курение является хорошо известным фактором риска как развития аутоиммунных заболеваний, так и ускоренного формирования атеросклероза. Оно приводит к увеличению экспрессии генов, ответственных за воспаление, изменяет цитокиновый баланс, индуцирует апоптоз и повреждение ДНК [14]. Было показано, что у курящих пациентов отмечается более высокая активность заболевания по сравнению с некурящими и ранее курящими. Также было отмечено негативное влияние курения на эффективность и скорость ответа терапии анти-ФНО препаратами [15].

Гипертония является одним из наиболее распространенных ССЗ и выявляется, по некоторым оценкам, у 50% больных с инсультом и ишемической болезнью сердца в общей популяции [16]. Среди исследованных пациентов артериальная гипертония чаще встречалась в группе с увеличением ТКМ и наблюдалась в 62,5% случаев против 25% при нормальной ТКМ ($p = 0,009$). Несмотря на наличие артериальной гипертонии, уровень систолического артериального давления в большинстве случаев был в пределах нормы, что обусловлено высокой приверженностью к приему гипотензивной терапии (иАПФ, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики) (92,8%). В метаанализе, проведенном P. Ungprasert и соавт., продемонстрирован статистически значимый повышенный риск развития ишемической болезни сердца среди пациентов с АС, который составил 41% [5]. Однако в настоящем исследовании диагноз ишемической болезни сердца верифицирован лишь в 6% случаев, что требует дальнейшего изучения и более обширной выборки.

При воспалительных артритах описано такое явление, как «липидный парадокс», когда снижение общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистого

риска [17]. В ходе обследования у пациентов с АС показаны значимые корреляции ТКИМ с общим холестерином ($r=0,398$; $p=0,027$) и триглицеридами ($r=0,458$; $p=0,010$). Также прослежена корреляция показателей активности заболевания (ASDAS) с ЛПНП ($r=0,396$; $p=0,025$). Однако отклонения от нормы липидного профиля не было продемонстрировано. При индивидуальном анализе выявлено 7 пациентов с дислипидемией, что составило 21,8% от исследуемой группы.

При анализе факторов, ассоциированных с АС, также были обнаружены значимые различия и взаимосвязи. Кроме традиционных факторов риска рассматривают влияние так называемых «нетрадиционных» факторов.

Независимым фактором сердечно-сосудистого риска и формирования атеросклеротического поражения является высокая лабораторная активность заболевания, выражаемая в уровне СОЭ и СРБ, наличии внеаксиальных и внескелетных проявлений [18]. Для оценки активности заболевания применялись индексы BASDAI и ASDAS. Несмотря на то, что в группах преобладала умеренная и высокая клиническая активность, а также высокая лабораторная активность, значимых различий и взаимосвязей с ТКИМ не было показано. Не была прослежена и взаимосвязь с проводимой противоревматической терапией.

Хроническое воспаление вызывает фиброз и ossификацию, в результате чего формируются синдесмоты, приводящие к анкилозированию и ограничению функциональных возможностей, что обычно усугубляется с течением заболевания [19]. При обследовании была выявлена положительная корреляция между стадией заболевания и величиной ТКИМ ($r=0,370$; $p=0,041$). При этом ТКИМ коррелирует со степенью функциональных ограничений, оцениваемых при помощи индексов BASFI ($r=0,507$; $p=0,004$) и BASMI

($r=0,325$; $p=0,075$), однако индекс BASMI оказался статистически незначимым. Помимо этого, показана прямая корреляция степени функциональных ограничений (BASFI) с продолжительностью заболевания ($r=0,350$; $p=0,049$) и возрастными особенностями ($r=0,432$; $p=0,014$). С учетом наличия межгрупповых различий по возрасту при коррекции на возраст различия по параметрам сохранялись. Полученные данные подтверждают взаимосвязь активности заболевания и функционального статуса пациентов.

Заключение

Изучение особенностей формирования и механизмов развития атеросклеротического процесса у больных АС заслуживает более пристального внимания. Выявлена высокая распространенность традиционных факторов риска у больных АС, среди которых наибольшую значимость продемонстрировали возраст, уровень глюкозы крови, артериальная гипертензия и курение. Принято считать, что воспалительная активность и формирование атеросклероза имеют общие патогенетические механизмы. Тем не менее в данном исследовании не удалось выявить выраженных корреляций ТКИМ с маркерами активности, что требует дополнительного анализа. Наиболее тесную взаимосвязь с атеросклеротическим поражением БЦА продемонстрировали длительность заболевания и степень функциональных нарушений, что оставалось значимым и после коррекции на возраст. Это говорит о том, что функциональный статус больных АС зависит и от активности патологического процесса. Таким образом, чтобы избежать формирования ускоренного атеросклероза, необходима модификация традиционных факторов риска и контроль активности заболевания для уменьшения темпа прогрессирования функциональных ограничений.

Литература

1. Ребров А.П., Гайдукова И.З., Поддубный Д.А. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;51(2):100–105.
2. Zambrano-Zaragoza J.F., Agraz-Cibrian J.M., González-Reyes C., Durán-Avelar Ma. de J., Vibanco-Pérez N. Ankylosing spondylitis: from cells to genes. *International Journal of Inflammation*. 2013;501653:16. DOI: 10.1155/2013/501653.
3. Hung Y.M., Chang W.P., Wei J.C., Chou P., Wang P.Y. Midlife ankylosing spondylitis increases the risk of cardiovascular diseases in males 5 years later: a national population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3596. DOI: 10.1097/MD.0000000000003596.
4. Gupta N., Saigal R., Goyal L., Agrawal A., Bhargava R., Agrawal A. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *International Journal of Rheumatology*. 2014; 839135:5. DOI: 10.1155/2014/839135.
5. Ungprasert P., Srivali N., Kittanamongkolchai W. Risk of coronary artery disease in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Transl. Med.* 2015;3(4):51. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.02.05.
6. Rueda-Gotor J., Llorca J., Corrales A., Blanco R., Fuentevilla P., Portilla V. et al. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016;34(5):885–892.
7. Skare T.L., Verceze G.C., de Oliveira A.A., Perreto S. Carotid intima-media thickness in spondyloarthritis patients. *Sao Paulo Med. J.* 2013;131(2):100–105.
8. Омелеченко В.О., Королев М.А., Поспелова Т.И., Коненков В.И. Кардиоваскулярный риск при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина*. 2018;96(6):491–497.
9. Arida A., Protogerou A.D., Kitas G.D., Sfikakis P.P. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):1890. DOI: 10.3390/ijms19071890.
10. Малютин С.К., Рябиков А.Н., Палехина Ю.Ю., Шахматов С.Г., Рябиков М.Н., Гусева В.П. Поло- и возрастоспецифические референсные критерии толщины интимы-медии сонных артерий в типичной Российской популяции. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015;5:64–65. <https://rucont.ru/efd/503001>.
11. Травникова Н.Ю., Рагино Ю.И., Ковалькова Н.А., Воевода М.И. Абдоминальное ожирение, метаболический синдром и нарушение функции внешнего дыхания. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015;35(5):41–46.
12. Toy S., Ozbag D., Altay Z. The effects of pre-obesity on quality of life, disease activity, and functional status in patients with ankylosing spondylitis. *North. Clin. İstanb.* 2017;4(1):52–59. DOI: 10.14744/nci.2017.27122.
13. Forný-Germano L., De Felice F.G., do Nascimento Vieira M.N. The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2019;12:1027. DOI: 10.3389/fnins.2018.01027.

14. Nagy G., Németh N., Buzás E.I. Mechanisms of vascular comorbidity in autoimmune diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018;30(2):197–206. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000483.
15. Glintborg B., Højgaard P., Hetland M.L., Krogh N.S., Kollerup G., Jensen J. et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor- α inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology*. 2016;55(4):659–668. DOI: 10.1093/rheumatology/kev392.
16. Moltó A., Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2018;5:62. DOI: 10.3389/fmed.2018.00062.
17. Rollefstad S., Ikdahl E., Hisdal J., Kvien T.K., Pedersen T.R., Semb A.G. Association of chest pain and risk of cardiovascular disease with coronary atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases. *Front. Med. (Lausanne)*. 2015;2:80. DOI: 10.3389/fmed.2015.00080.
18. Tsui F.W., Tsui H.W., Akram A., Haroon N., Inman R.D. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *Appl. Clin. Genet.* 2014;7:105–115. DOI: 10.2147/TACG.S37325.
19. Ghasemi-Rad M., Attaya H., Lesha E., Vegh A., Maleki-Miandoab T., Nosair E. et al. Ankylosing spondylitis: A state of the art factual backbone. *World J. Radiol.* 2015;7(9):236–252. DOI: 10.4329/wjr.v7.i9.236.

References

1. Rebrov A.P., Gaidulova I.Z., Poddubnyi D.A. Cardiovascular disease in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(2):100–105 (In Russ.).
2. Zambrano-Zaragoza J.F., Agraz-Cibrian J.M., González-Reyes C., Durán-Avelar Ma. de J., Vibanco-Pérez N. Ankylosing spondylitis: from cells to genes. *International Journal of Inflammation*. 2013;501653:16. DOI: 10.1155/2013/501653.
3. Hung Y.M., Chang W.P., Wei J.C., Chou P., Wang P.Y. Midlife ankylosing spondylitis increases the risk of cardiovascular diseases in males 5 years later: a national population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3596. DOI: 10.1097/MD.0000000000003596.
4. Gupta N., Saigal R., Goyal L., Agrawal A., Bhargava R., Agrawal A. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *International Journal of Rheumatology*. 2014; 839135:5. DOI: 10.1155/2014/839135.
5. Ungprasert P., Srivali N., Kittanamongkolchai W. Risk of coronary artery disease in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Transl. Med.* 2015;3(4):51. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.02.05.
6. Rueda-Gotor J., Llorca J., Corrales A., Blanco R., Fuentevilla P., Portilla V. et al. Carotid ultrasound in the cardiovascular risk stratification of patients with ankylosing spondylitis: results of a population-based study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016;34(5):885–892.
7. Skare T.L., Verceze G.C., de Oliveira A.A., Perreto S. Carotid intima-media thickness in spondyloarthritis patients. *Sao Paulo Med. J.* 2013;131(2):100–105.
8. Omelchenko V.O., Korolev M.A., Pospelova T.I., Kononov V.I. Cardiovascular risk for rheumatoid arthritis. *Clinical Medicine*. 2018;96(6):491–497 (In Russ.).
9. Arida A., Protogerou A.D., Kitas G.D., Sfrikakis P.P. Systemic Inflammatory Response and Atherosclerosis: The Paradigm of Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(7):1890. DOI: 10.3390/ijms19071890.
10. Malyutina S.K., Ryabikov A.N., Palekhina Y.Y., Shakhmatov S.G., Ryabikov M.N., Guseva V.P. Sex- and age-specific reference criteria for the intima-media thickness of carotid arteries in a typical Russian population. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2015;5:64–65 (In Russ.). <https://rucont.ru/efd/503001>.
11. Travnikova N.Y., Ragino Y.I., Kovalkova N.A., Voevoda M.I. Abdominal obesity, metabolic syndrome and respiratory function disturbance. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;35(5):41–46 (In Russ.).
12. Toy S., Ozbag D., Altay Z. The effects of pre-obesity on quality of life, disease activity, and functional status in patients with ankylosing spondylitis. *North. Clin. İstanb.* 2017;4(1):52–59. DOI: 10.14744/nci.2017.27122.
13. Forny-Germano L., De Felice F.G., do Nascimento Vieira M.N. The role of leptin and adiponectin in obesity-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.* 2019;12:1027. DOI: 10.3389/fnins.2018.01027.
14. Nagy G., Németh N., Buzás E.I. Mechanisms of vascular comorbidity in autoimmune diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2018;30(2):197–206. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000483.
15. Glintborg B., Højgaard P., Hetland M.L., Krogh N.S., Kollerup G., Jensen J. et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor- α inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology*. 2016;55(4):659–668. DOI: 10.1093/rheumatology/kev392.
16. Moltó A., Nikiphorou E. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2018;5:62. DOI: 10.3389/fmed.2018.00062.
17. Rollefstad S., Ikdahl E., Hisdal J., Kvien T.K., Pedersen T.R., Semb A.G. Association of chest pain and risk of cardiovascular disease with coronary atherosclerosis in patients with inflammatory joint diseases. *Front. Med. (Lausanne)*. 2015;2:80. DOI: 10.3389/fmed.2015.00080.
18. Tsui F.W., Tsui H.W., Akram A., Haroon N., Inman R.D. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *Appl. Clin. Genet.* 2014;7:105–115. DOI: 10.2147/TACG.S37325.
19. Ghasemi-Rad M., Attaya H., Lesha E., Vegh A., Maleki-Miandoab T., Nosair E. et al. Ankylosing spondylitis: A state of the art factual backbone. *World J. Radiol.* 2015;7(9):236–252. DOI: 10.4329/wjr.v7.i9.236.

Информация о вкладе авторов

Димитренко А.Я. – разработка концепции и дизайна исследования, отбор пациентов в исследование, получение, анализ и интерпретация данных, ведение электронной базы данных, сбор и анализ литературных данных, подготовка текста статьи.

Омельченко В.О. – разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка, проверка критически важного интеллектуального содержания, подготовка текста статьи.

Летягина Е.А. – разработка концепции и дизайна исследования, отбор пациентов в исследование, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации статьи.

Королев М.А. – разработка концепции и дизайна исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Information on author contributions

Dimitrenko A.Ya. – development of the concept and design of the study, selection of patients, obtaining, analyzing and interpreting data, maintaining the electronic database, collecting and analyzing literature data, and preparing the text of the article.

Omelchenko V.O. – development of the concept and design of the study, data analysis and interpretation, statistical processing, verification of critical intellectual content, and preparing the text of the article.

Letyagina E.A. – development of the concept and design of the study, selection of patients, verification of critical intellectual content, and final approval of the article for publication.

Korolev M.A. – development of the concept and design of the study, verification of critical intellectual content, and final approval of the article for publication.

Сведения об авторах

Димитренко Анна Яковлевна, ординатор-терапевт, Центр постдипломного медицинского образования, Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский государственный университет. ORCID 0000-0002-8243-6259.

E-mail: annadimitrenko1@yandex.ru.

Омельченко Виталий Олегович, врач-ревматолог, врач-терапевт, младший научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6606-7185.

E-mail: v.o.omelchenko@gmail.com.

Летягина Елена Алексеевна, канд. мед. наук, врач-ревматолог, врач-терапевт, заведующая ревматологическим отделением клиники, старший научный сотрудник лаборатории патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6275-2924.

E-mail: elena_letyagina@list.ru.

Королев Максим Александрович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией патологии соединительной ткани, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4890-0847.

E-mail: kormax@bk.ru.

Димитренко Анна Яковлевна, e-mail: annadimitrenko1@yandex.ru.

Information about the authors

Anna Ya. Dimitrenko, Internal Medicine Resident, Center for Postgraduate Medical Education, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0002-8243-6259.

E-mail: annadimitrenko1@yandex.ru.

Vitaly O. Omelchenko, Rheumatologist, Internist, Junior Research Scientist, Laboratory of Connective Tissue Disease, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6606-7185.

E-mail: v.o.omelchenko@gmail.com.

Elena A. Letyagina, M.D., Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Internist, Head of the Rheumatology Department of the RICE Clinic; Senior Research Scientist, Laboratory of Connective Tissue Disease, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6275-2924.

E-mail: elena_letyagina@list.ru.

Maxim A. Korolev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Head of the Laboratory of Connective Tissue Disease, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4890-0847.

E-mail: kormax@bk.ru.

Anna Ya. Dimitrenko, e-mail: annadimitrenko1@yandex.ru.

Received May 14, 2019

Поступила 14.05.2019