

Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом

А.П. Ребров, И.З. Гайдукова, Д.А. Поддубный

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

Контакты: Андрей Петрович Ребров
andreyrebrov@yandex.ru

Contact: Andrei Petrovich Rebrov
andreyrebrov@yandex.ru

Поступила 22.12.2011

Анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева, является системным воспалительным заболеванием, характеризующимся поражением осевого скелета (позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений) с развитием у части пациентов периферического артрита и типичных системных проявлений (рецидивирующего увеита, аортита, апикального фиброза легких и т.д.) [1]. Распространенность АС в европейской популяции варьирует от 0,1 до 1,4% [1]. Если в первой половине XX в. считалось, что болезнь поражает исключительно опорно-двигательный аппарат, то уже к 50-м годам прошлого столетия стали появляться данные и о вовлечении в воспалительный процесс сердечно-сосудистой системы. Эта патология выявляется исключительно редко (в 0,5% случаев), что, вероятно, было обусловлено несовершенством инструментальных методов исследования в сочетании с тенденцией к длительному бессимптомному течению кардиоваскулярных нарушений при АС [2]. Постепенное совершенствование диагностических методов привело к тому, что эти нарушения стали выявляться все чаще, а к 80–90-м годам XX в. появились сообщения, что сердце и аорта при АС поражаются в 20,4–67,2% случаев [2, 3]. Последние же работы свидетельствуют о наличии структурных изменений сердца и сосудов не менее чем у 82% пациентов с АС [4]. В изучении кардиоваскулярной патологии при АС четко прослеживаются два основных направления. Первое появилось в начале 50-х годов XX в. и освещает поражение сердца и сосудов в рамках системности АС (аортит, клапанная патология и др.), второе начало развиваться относительно недавно и связано с изучением атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с АС. Развитие последнего направления связано с накоплением сведений о повышении общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в целом [5, 6] и АС в частности [6–9] по сравнению с общим популяционным уровнем. С учетом данных о воспалительной природе атеросклероза [10], нам представляется, что атеросклеротические и иммуновоспалительные изменения сердца и сосудов при АС взаимосвязаны и должны рассматриваться как единое целое. При такой точке зрения становится очевидным, что только комплексный подход к проблеме может стать основой снижения кардиоваскулярной летальности у больных АС. В настоящей рабо-

те анализируется литература, посвященная патологии сердца и сосудов у больных АС, представлены собственные данные по ремоделированию миокарда левого желудочка (ЛЖ) и изменению автономной регуляции ритма сердца при данном заболевании.

Сердечно-сосудистая смертность, классические и новые факторы сердечно-сосудистого риска у больных анкилозирующим спондилитом

Общая смертность при АС в 1,6–1,9 раза превышает популяционную, в то время как кардиоваскулярная летальность превышает общий популяционный уровень на 20–40% [7]. Причина повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при АС остается не до конца понятной. Среди основных возможных причин можно рассматривать как «накопление» классических факторов сердечно-сосудистого риска, обусловленное воздействием системного воспаления, генетической предрасположенностью и/или неблагоприятным воздействием лекарственных средств, так и непосредственное поражение сердечно-сосудистой системы аутоиммунного генеза. Нельзя исключить и сочетанное негативное влияние указанных выше факторов.

В 2006 г. С. Нап и соавт. [6] установили повышение сердечно-сосудистого риска у пациентов с АС по сравнению с общей популяцией. Немного позже (2010) М. Peters и соавт. [12] показали, 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. По данным выполненного в Швеции популяционного исследования [13], у больных АС (n=935) показано более частое, чем в популяции, развитие ИБС, гипертензии, сахарного диабета, атриовентрикулярных блокад. При наличии ИБС инфаркт миокарда чаще развивался у лиц с АС, чем без него [13].

По данным представленного S. Mathieu и соавт. метаанализа [14], включавшего 34 132 пациента с АС и 83 705 лиц контроля, установлено, что среди лиц группы контроля (n=82 745) инфаркт миокарда встречался в 4,6% случаев, у пациентов с АС (n=3279) — в 7,4% случаев. Авторы считают полученными результаты клинически значимыми, несмотря на статистическую недостоверность. При оценке классических факторов риска в описываемом исследовании было показано

увеличение толщины комплекса интима—медиа, снижение уровней триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с АС, также выявлена тенденция к повышению индекса атерогенности и повышению риска метаболического синдрома. При этом не отмечалось повышения уровня систолического и диастолического артериального давления (АД), гомоцистеинемии и повышения уровня липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), изменений уровня глюкозы и индекса массы тела (ИМТ), что авторы связывают с дизайном исследования и особенностями проанализированных работ.

Наиболее значимым фактором риска развития кардиоваскулярной патологии при АС они считают снижение уровня ХС ЛПВП. Известно, что снижение уровня ХС ЛПВП на 1% сопровождается повышением кардиоваскулярной летальности на 2% [15]. Существует множество механизмов, посредством которых ЛПВП осуществляют свое антиатерогенное действие. Они участвуют в процессах обратного транспорта ХС (из атеросклеротической бляшки в печень), уменьшают окисление ЛПНП, снижая степень их атерогенности, и обладают противовоспалительными действиями (подавляют выработку молекул адгезии эндотелиальными клетками) [15]. Снижение уровня ХС ЛПВП коррелирует с активностью воспаления [15–19]. Так, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) более 30 мм/ч сочетается со снижением содержания ТГ на 3,8% и ХС ЛПВП — на 5,7%, что сопровождается уменьшением концентрации аро-А1, который обладает противовоспалительным действием [15–18]. Повышение острофазовых показателей (уровень С-реактивного белка — СРБ, — СОЭ) ассоциируется не только с наличием дислипидемии, но и с неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом в целом [19]. У пациентов с АС отмечается повышение СОЭ и уровня СРБ, что ассоциируется с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [19].

Увеличение частоты факторов сердечно-сосудистого риска при АС показано и во многих других работах. Так, по данным Н. Divecha и соавт. [20], пациенты с АС чаще курят и имеют больший ИМТ по сравнению с контролем. При анализе сопоставимых по курению и ИМТ групп в данной работе, как и в опубликованных ранее исследованиях, определялись более высокие значения СРБ, интерлейкина 6 и фибриногена у лиц с АС. Эти данные позволяют предположить, что неблагоприятный кардиоваскулярный профиль пациентов с АС может быть связан не только с классическими факторами риска, но и с системным воспалением [19]. Большинство авторов считают, что у пациентов с воспалительными заболеваниями воспаление может рассматриваться как основной пусковой фактор атерогенеза, поскольку воспалительный процесс играет ведущую роль в формировании нестабильности атеросклеротической бляшки, изменении соотношения тромбогенных и фибринолитических факторов, развитии повреждения и дисфункции эндотелия и других механизмах, способствующих атеротромбозу [10].

В то же время не следует забывать, что аутоиммунный процесс при АС приводит не только к «накоплению» факторов кардиоваскулярного риска, раннему атеросклерозу, развитию ИБС, но и к развитию внесуставных проявлений с вовлечением сердца и сосудов (увелит, аортит, периаортит, эндокардит, миокардит, перикардит, поражение клапанного аппарата сердца и др.) [2].

Аортит у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Аортит представляет собой внесуставное проявление АС, характеризующееся наличием воспалительных изменений аорты, которые приводят к фиброзу, расширению восходящего отдела и дуги аорты, сужению и облитерации *vasa vasorum* и периваскулярной инфильтрации [21–23]. Вовлечение аорты чаще проявляется воспалительными изменениями адвентиции и дегенеративными/атеросклеротическими изменениями комплекса интима—медиа [21–23]. Расширение корня аорты является наиболее частой причиной формирования относительной аортальной недостаточности у больных АС [21–23]. Первично локализующийся в аорте процесс зачастую распространяется на субаортальную область и переднюю створку митрального клапана, приводя к формированию субаортального гребня и митральной недостаточности. Распространение воспалительных и склеротических изменений на межжелудочковую перегородку приводит к нарушению проводимости, вплоть до развития атриовентрикулярных блокад высоких степеней, требующих оперативного вмешательства. Среди пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу таких атриовентрикулярных блокад, больные АС встречались в 15 раз чаще, чем в общей популяции [21–24]. Установлена значимая взаимосвязь между наличием АС и аортитом, в то время как взаимосвязь аортита с носительством HLA-B27 в отсутствие АС показана не была [25].

Аортит чаще выявляется на поздних стадиях болезни, что может быть связано с особенностями методов исследования, применяемых для диагностики данной патологии в рутинной практике (эхокардиография — ЭхоКГ, аортография), с их помощью его можно обнаружить только при появлении выраженных и уже необратимых структурных изменений (дилатация и утолщение стенки аорты). Внедрение в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), позволяющих выявить ранние воспалительные изменения аорты, возможно, будет способствовать своевременной диагностике и изменит наше представление об аортите как позднем проявлении болезни. Справедливость данного предположения косвенно подтверждает клинический случай ранней диагностики аортита (с распространением воспалительного процесса на субаортальную область) при помощи МРТ с контрастным усилением гадолинием. При электрокардиографии (ЭКГ) у больного выявлялась атриовентрикулярная блокада I степени. Показательно, что, несмотря на наличие активного аортита, изменения на ЭхоКГ отсутствовали. Все проявления болезни (клинические симптомы, изменения на МРТ и ЭКГ) купировались на фоне применения адалимумаба [26].

Периаортит у пациентов с анкилозирующим спондилитом

В настоящее время появляется все больше данных о том, что развитие периаортита весьма характерно для АС [27]. Если первоначальные сведения о наличии данной патологии были единичными и в основном опирались на данные секционного материала, то с внедрением в широкую практику МРТ, спиральной компьютерной томографии (КТ) и ПЭТ выявление периаортита у пациентов с АС не является редкостью. Под периаортитом понимают ре-

троперитонеальный фиброз, воспалительное аневризматическое расширение аорты и перианевризматический ретроперитонеальный фиброз, а также сочетание этих изменений [28–32]. Ретроперитонеальный фиброз характеризуется формированием соединительной ткани вокруг аорты и подвздошных артерий. В наиболее тяжелых случаях формирующаяся грануляционная ткань может приводить к сдавлению мочеточников, артериальных, венозных или лимфатических стволов, провоцируя боли в животе, спине, олигурию, венозную и артериальную недостаточность нижних конечностей, лимфостаз. Парадоксальное усиление боли после физических упражнений у пациентов с АС также требует исключения ретроперитонеального фиброза. Гистологически при периаортите выявляются воспалительные изменения и фиброз [33, 34]. В фиброзной ткани преобладают коллаген I типа, фибробласты и миофибробласты, особенностью которых является отсутствие клеточных маркеров, типичных для других фиброзирующих заболеваний (ALK1, catenin, desmin). Воспалительные элементы в основном представлены лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами и единичными эозинофилами. Воспалительные инфильтраты располагаются преимущественно периваскулярно и образованы В-лимфоцитами, причем в периферических зонах преобладают CD4+ и CD8+ лимфоциты. Васкулит сосудов забрюшинного пространства также не является редкостью при гистологическом исследовании [33, 34]. Предполагается, что основой патогенеза ретроперитонеального фиброза является атипичная иммунная реакция, направленная на жировую ткань у лиц, предрасположенных к аутоиммунным болезням. Из представленных A. Afeltra и соавт. [35] 18 случаев ретроперитонеального фиброза у лиц со спондилоартритами (из них 12 имели АС) HLA-B27 выявлен лишь у 50% пациентов, в то

время как при АС без ретроперитонеального фиброза HLA-B27 встречается в 80–90% случаев. Таким образом, периаортит четко ассоциируется с наличием АС, в то время как связь с носительством HLA-B27 не столь очевидна. В то же время D. Martorana и соавт. [36] установлена четкая ассоциация между периаортитом при различных аутоиммунных болезнях (АС, системная красная волчанка и др.) и носительством HLA DRB1*03.

Интересно, что аортит и периаортит могут сочетаться с поражением коронарных артерий. Описаны случаи аневризмы грудной аорты и 3 случая аневризм коронарных артерий у пациентов с АС [37–41]. В одном из них при патологогистологическом исследовании восходящей аорты выявлен фиброз с острыми и хроническими воспалительными изменениями, распространяющимися и на периваскулярную жировую клетчатку. Воспалительные изменения аорты и коронарных артерий могут ассоциироваться с атеротромбозом и быть одним из факторов, способствующих повышению кардиоваскулярной летальности у пациентов с АС.

Изменения клапанного аппарата сердца у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Поражение клапанного аппарата сердца чаще всего проявляется аортальной недостаточностью, которая может быть как относительной, связанной с аортитом и расширением корня аорты, так и связанной с фиброзными изменениями створок самого клапана [4, 42]. Несколько реже встречается митральная недостаточность. Сочетанные пороки сердца при АС являются редкостью. Макроскопическое исследование при аортальной недостаточности у пациентов с АС чаще всего выявляет расширение клапанного кольца и утолщение створок клапанов. Фиброз створок

может быть как равномерным (от основания до края), так и располагаться в виде отдельных «узлов». Гистологическое исследование пораженных клапанов выявляет воспалительные и дегенеративные изменения: пролиферацию клеток интимы, локальные инфильтраты, в основном представленные мононуклеарными клетками в области комплекса интима–медиа и фиброзным утолщением адвентиции, возможна неоваскуляризация створок клапанов [4, 21]. В большинстве случаев формирование аортального порока происходит в течение многих лет, и шум аортальной регургитации может выслушиваться задолго до появления признаков недостаточности кровообращения, хотя описаны единичные случаи быстрого формирования аортальной недостаточности [27]. Наиболее чувствительным методом выявления клапанной патологии сердца является чреспищеводная ЭхоКГ. С.А. Roldan и соавт. [4] при использовании этого метода показали наличие изменений корня аорты и створок митрального и аортального клапанов у 82% пациентов с АС с наличием аортальной регурги-

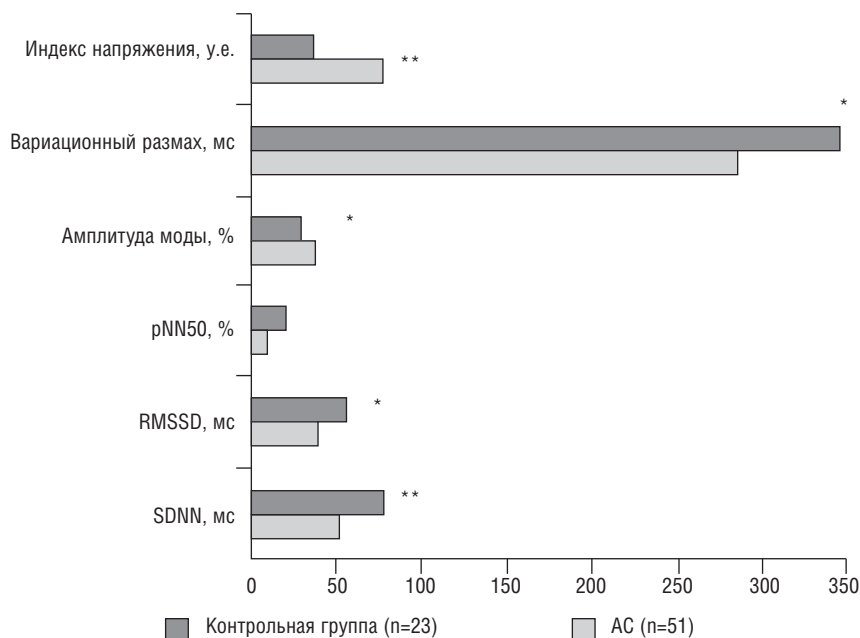


Рис. 1. Вариабельность сердечного ритма у больных АС без сердечно-сосудистой патологии (временная область).

pNN50 – отношение числа пар нормальных интервалов R–R, в которых интервалы различаются более чем на 50 мс, к общему числу нормальных интервалов R–R; SDNN – среднеквадратическое отклонение нормальных интервалов R–R; RMSSD – квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных нормальных интервалов R–R. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

тации в 50% случаев. Авторами было установлено, что частота изменений корня аорты и клапанного аппарата сердца при АС увеличивается со временем и ассоциируется с другими видами кардиоваскулярной патологии [4]. Полученные данные указывают на необходимость активного инструментального поиска клапанных изменений у пациентов с АС.

Ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Применение ЭхоКГ у пациентов с АС дает возможность выявить изменения не только эндокарда, перикарда, клапанного аппарата сердца, но и геометрии сердца [43], что позволяет обнаружить наличие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). Такие изменения необходимо учитывать при оценке статуса больного, поскольку увеличение массы миокарда ЛЖ ведет к диастолической дисфункции и способствует неполноценной коронарной перфузии. F. Brunner и соавт. [43] в своей работе не только констатировали наличие диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с АС, выявляемой чаще, чем в общей популяции, но и установили взаимосвязь таких изменений с артериальной гипертензией (АГ).

Нами выполнена стандартная трансторакальная ЭхоКГ у 102 больных АС без манифестной сердечно-сосудистой патологии (за исключением АГ I–II стадий), без нарушений ритма, проводимости, пороков сердца, а также сопутствующих заболеваний в стадии обострения (комплекс Acuson 128 XP/10). Использовались М-модальный, двухмерный (В) режим, режимы импульсной и постоянно-волновой доплерографии в стандартных ЭхоКГ-позициях [44].

В соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography и European Association of Echocardiography (2005/2006) критериями ГЛЖ считали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) более 115 г/м^2 у мужчин и 95 г/м^2 у женщин. В зависимости от значений ИММЛЖ и относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ выделяли следующие типы гипертрофии и геометрического ремоделирования ЛЖ: 1) нормальная геометрия (ИММЛЖ $\leq 115/95 \text{ г/м}^2$, ОТС $\leq 0,42$); 2) концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ $\leq 115/95 \text{ г/м}^2$, ОТС $> 0,42$); 3) концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ $> 115/95 \text{ г/м}^2$, ОТС $> 0,42$); 4) эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ $> 115/95 \text{ г/м}^2$, ОТС $\leq 0,42$).

Признаки ремоделирования/гипертрофии миокарда ЛЖ были выявлены у 53 (52%) обследованных пациентов, а собственно гипертрофии — у 41 (40,2%). Среди пациентов с АС, страдающих АГ, изменения геометрии ЛЖ встречались с закономерной высокой частотой: 76,7% больных имели концентрическое ремоделирование или ГЛЖ, а только гипертрофия отмечена у 60% обследованных, причем преобладал концентрический ее тип. Установлена меньшая частота измененной геометрии ЛЖ у пациентов с АС, не имевших АГ: 41,7% больных имели концентрическое ремоделирование или гипертрофию, только гипертрофия отмечена у 31,9% пациентов, причем преобладал эксцентри-

ческий ее тип. Пациенты с концентрической ГЛЖ и концентрическим ремоделированием имели большие уровни систолического, диастолического и среднего АД по сравнению с пациентами с нормальной геометрией. У пациентов с эксцентрической ГЛЖ уровень АД был сопоставим с тем же показателем у пациентов без гипертрофии/ремоделирования и, в то же время, был достоверно ниже, чем у пациентов с концентрическими изменениями геометрии. Таким образом, концентрическое ремоделирование и ГЛЖ развиваются преимущественно у пациентов с АГ, тогда как эксцентрический тип ГЛЖ у больных АС не ассоциируется с повышенным уровнем АД. Эти данные позволяют предполагать наличие дополнительных, негемодинамических, факторов развития гипертрофии миокарда ЛЖ у больных АС. Наиболее вероятными кандидатами на эту роль являются персистирующее системное воспаление и эндотелиальная дисфункция [44].

Нарушение автономной регуляции сердечного ритма у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Следует отметить, что изменение геометрии сердца, изменения со стороны клапанного аппарата сердца, аортит и периаортит, нарушения ритма и проводимости, как правило, выявляются на поздних стадиях болезни и свидетельствуют о развитии поздних, в большинстве случаев необратимых, структурных изменений сердечно-сосудистой системы. В последние годы появились работы, демонстрирующие негативное влияние системного воспаления на вегетативную регуляцию деятельности сердца, заключающееся в снижении вариабельности сердечного ритма (ВСР) [45–48]. Данный показатель может изменяться на ранних (доклинических) стадиях кардиоваскулярной патологии. Это имеет особенно большое значение у пациентов с системными воспалительными заболеваниями, поскольку сниженная ВСР независимо ассоциируется с увеличением риска ИБС и риска смерти от кардиоваскулярных причин даже при отсутствии у пациентов на момент исследования кардиоваскулярной патологии [45]. Более того, при наличии системного воспаления и сниженной ВСР риск развития инфаркта миокарда и смерти был выше, нежели при наличии каждого из этих факторов по отдельности, что говорит о синергизме их влияния на прогноз [45–48].

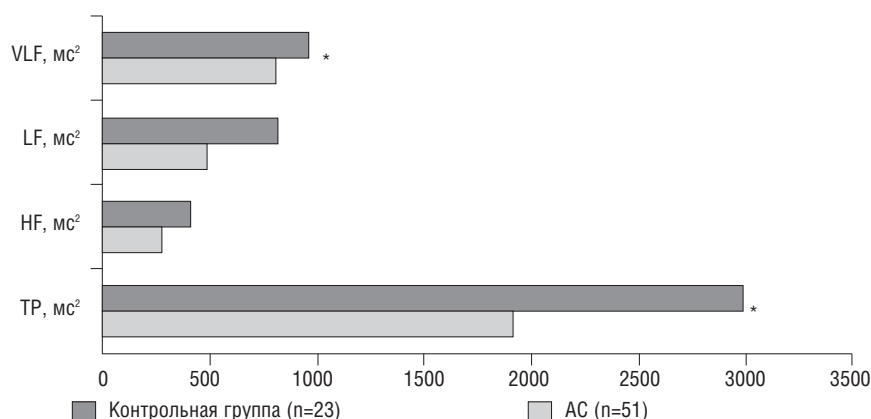


Рис. 2. Вариабельность сердечного ритма у больных АС без сердечно-сосудистой патологии (частотная область).

HF – мощность высокочастотного компонента спектра (в диапазоне 0,15–0,4 Гц);

LF – мощность низкочастотного компонента спектра в диапазоне 0,04–0,15 Гц. * $p < 0,05$;

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Данные о ВСП у пациентов с АС противоречивы. В ранней работе А. Yildirig и соавт. [48] не было выявлено различий по показателям ВСП между больными АС (94 пациента) и здоровыми лицами. В то же время в работах J. Kazmierczak и соавт. [49], Р. Borgman и соавт. [50], Е.В. Каа [51] было показано, что ряд показателей ВСП у пациентов с АС достоверно ниже соответствующих показателей у здоровых лиц. Оценка ВСП может иметь особое значение у пациентов с артритами, поскольку в 52-недельном исследовании с участием 33 пациентов (25 с ревматоидным артритом и 8 с псориатическим артритом) было установлено, что лица со снижением парасимпатической составляющей ВСП и общей мощности спектра хуже «отвечают» на терапию биологическими агентами [52].

Нами обследован 51 пациент (все мужчины) в возрасте $35,4 \pm 7,3$ года с достоверным диагнозом АС (модифицированные Нью-Йоркские критерии 1984 г.) [53]. У всех пациентов осуществлялся скрининг основных классических кардиоваскулярных факторов риска. Анализ ВСП во временной и частотной областях осуществлялся с использованием 5-минутных фрагментов ЭКГ, регистрировавшихся в состоянии покоя [54, 55]. В группу контроля включены 23 практически здоровых мужчины в возрасте $35,7 \pm 11,5$ года, которые были сопоставимы по всем основным кардиоваскулярным факторам риска с группой больных АС. Основные показатели ВСП как во временной (SDNN, RMSSD, коэффициент вариации, вариационный размах; рис. 1), так и частотной (общая мощность спектра — TP, мощность очень низкочастотного компонента — VLF; рис. 2) областях были значимо ниже у больных АС по сравнению с показателями здоровых лиц [53]. Корреляционный анализ выявил наличие статистически достоверной обратной взаимосвязи между величиной основных показателей ВСП и уровнями острофазовых показателей (СОЭ, СРБ, фибриногена) [53]. Это го-

ворит о наличии значимого влияния персистирующего системного воспаления на автономную регуляцию деятельности сердца, заключающегося в снижении парасимпатической и/или усилении симпатической активности и ведущего к снижению ВСП у больных АС [53]. Выявленное снижение ВСП может являться одним из факторов, ответственных за повышение кардиоваскулярного риска при данном заболевании.

Помимо упомянутого выше изучения ВСП и применения МРТ, КТ, ПЭТ для диагностики ранних, доклинических изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с артритами в настоящее время предложено использовать маркеры повреждения и дисфункции эндотелия, а для диагностики субклинического атеросклероза — дуплексное исследование сонных артерий [56–59]. В нашем обзоре мы не будем останавливаться на данном вопросе, так как эта тема весьма обширна и должна освещаться отдельно.

Заключение

У пациентов с АС установлено увеличение частоты традиционных факторов риска (дислипидемия, курение, метаболический синдром и др.), повышение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ и др.), наличие системного воспалительного процесса с развитием аортита, периаортита, поражения клапанного аппарата сердца, а также ремоделирование миокарда ЛЖ и снижение ВСП. Выявленные изменения ассоциируются с повышением кардиоваскулярной заболеваемости и смертности при АС. Учитывая хронический характер и возможную бессимптомность сердечно-сосудистой патологии у пациентов с АС, задачей врачей, работающих с данной группой больных (в первую очередь, ревматологов), является активный поиск патологии сердечно-сосудистой системы с использованием всех доступных диагностических процедур с целью оценки кардиоваскулярного риска с последующей коррекцией факторов риска и проводимого медикаментозного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Braun J., Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369(9570):1379–90.
- Пронин Ю.Ф., Анохин В.Н., Чеканов В.С. Поражение сердца и аорты при анкилозирующем спондилоартрите. *Ревматология* 1988;2:34–9.
- Lautermann D. Ankylosing spondylitis-cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6 Suppl. 28):11–5.
- Roldan C.A., Chavez J., Wiest P.W. et al. Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1397–404.
- Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31.
- Han C., Robinson D.W. Jr., Hackett M.V. et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33(11):2167–72.
- Kaprove R.E., Little A.H., Graham D.C., Rosen P.S. Ankylosing spondylitis; survival in men with and without radiotherapy. *Arthr Rheum* 1980;23:57–61.
- Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:174–6.
- Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkman B.A., Nurmohamed M.T. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthr Rheum* 2004;34(3):585–92.
- Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
- Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R., Miranda-Filloo J.A. et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:358–65.
- Peters M.J., Visman L., Nielsen M.M. et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 2010;69(3):579–81.
- Szabo S.M., Levy A.R., Rao S.R. et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: A population-based study. *Arthr Rheum* 2011;63(11):3294–304.
- Mathieu S., Gossec L., Dougados M. et al. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Arthr Care Res* 2011;63(4):557–63.
- Davidson M.H., Toth P.P. High-density lipoprotein metabolism: potential therapeutic targets. *Am J Cardiol* 2007;100:32–40.
- Choy E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460–9.
- Van Halm V.P., van Denderen J.C., Peters M.J. et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1473–7.

18. Kang E., Choi S., Lee S., Park Y. Atherogenic lipid profile in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl. II):399.
19. Buckley D.I., Fu R., Freeman M. et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:483–95.
20. Divecha H., Sattar N., Rumley A. et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)* 2005;109(2):171–6.
21. Bulkley B.H., Roberts W.C. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* 1973;48:1014–27.
22. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 1997;127:621–9.
23. Ansell B.M., Bywaters E.G.L., Doniach I. The aortic lesion of ankylosing spondylitis. *Br Heart J* 1958;20:507–15.
24. Bergfeldt L., Edhag O., Vedin L. et al. Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men. *Am J Med* 1982;73:187–91.
25. Johnsen K., Mähönen M., Lunde P. Prevalence estimation and follow-up of aortic regurgitation subjects in a Norwegian Sami population. *Scand Cardiovasc J* 2009;43:176–80.
26. Li Looi J., Pui K., Hart H. et al. Valvulitis and aortitis associated with ankylosing spondylitis: early detection and monitoring response to therapy using cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Rheum Dis* 2011;14:56–8.
27. Palazzia C., Salvaranib C., D'Angelo S. et al. Aortitis and periaortitis in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2011;78(5):451–5.
28. Vaglio A., Palmisano A., Corradi D. et al. Retroperitoneal fibrosis: evolving concepts. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:803–17.
29. Gilkeson G.S., Allen N.B. Retroperitoneal fibrosis. A true connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:23–38.
30. Vaglio A., Corradi D., Manenti L. et al. Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis: a prospective study. *Am J Med* 2003;114:454–62.
31. Corradi D., Maestri R., Palmisano A. et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney Int* 2007;72:742–53.
32. Zen Y., Onodera M., Inoue D. et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1833–9.
33. Mitchinson M.J. Chronic periaortitis and periarteritis. *Histopathology* 1984;8:589–600.
34. Parums D.V. The spectrum of chronic periaortitis. *Histopathology* 1990;16:423–31.
35. Afeltra A., Gentilucci U.V., Rabitti C. et al. Retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis: which links? *Semin Arthr Rheum* 2005;35:43–8.
36. Martorana D., Vaglio A., Greco P. et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: another clue to an autoimmune origin. *Arthr Rheum* 2006;55:126–30.
37. Kawasuji M., Hetzer R., Oelert H. et al. Aortic valve replacement and ascending aorta replacement in ankylosing spondylitis: report of three surgical cases and review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982;30:310–4.
38. Seo J.W., Park I.A., Yoon D.H. et al. Thoracic aortic aneurysm associated with aortitis—case reports and histological review. *J Korean Med Sci* 1991;6:75–82.
39. Juan A., Ibanez M., Saez de Ibarra J.I. et al. Dissection of the ascending aorta in a patient with HLA-B27 associated ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2008;35:713–6.
40. Foffa I., Festa P.L., Ait-Ali L. et al. Ascending aortic aneurysm in a patient with bicuspid aortic valve, positive history of systemic autoimmune diseases and common genetic factors: a case report. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:34.
41. Takagi H., Mori Y., Umeda Y. et al. Abdominal aortic aneurysm with arteritis in ankylosing spondylitis. *Vasc Surg* 2003;38:613–6.
42. Bulkley B.H., Roberts W.C. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* 1973;48:1014–27.
43. Brunner F., Kunz A., Weber U. et al. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population? *Clin Rheumatol* 2006;25:24–9.
44. Поддубный Д.А., Ребров А.П. Гипертрофия и ремоделирование левого желудочка у больных анкилозирующим спондилитом: роль дисфункции эндотелия. *Регионар кровообр микроциркул* 2007;74(7):73–8.
45. Dekker J.M., Crow R.S., Folsom A.R. et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation* 2000;102(11):1239–44.
46. Sloan R.P., McCreath H., Tracey K.J. et al. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol Med* 2007;13(3–4):178–84.
47. Madsen T., Christensen J.H., Toft E., Schmidt E.B. C-reactive protein is associated with heart rate variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007;12(3):216–22.
48. Yildirim A., Aksoy S., Calguneri M. et al. No evidence of cardiac autonomic involvement in ankylosing spondylitis, as assessed by heart rate variability. *Clin Rheum* 2001;20(3):185–8.
49. Kazmierczak J., Peregud-Pogorzelska M., Biernawska J. et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis. *Angiology* 2007;58(6):751–6.
50. Borman P., Gokoglu F., Kocaoglu S., Yorgancioglu Z.R. The autonomic dysfunction in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and electrophysiological study. *Clin Rheum* 2008;27(10):1267–73.
51. Kaya E.B., Okutucu S., Aksoy H. et al. Evaluation of cardiac autonomic functions in patients with ankylosing spondylitis via heart rate recovery and heart rate variability. *Clin Res Cardiol* 2010;99:803–8.
52. Holman A.J., Hg E. Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis. *Autonom Neurosci Bas Clin* 2008;143(1):58–67.
53. Поддубный Д.А., Гайдукова И.З., Ребров А.П. Вариабельность сердечного ритма у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева). *Тер арх* 2009;6:56–62.
54. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных кардиографических систем. *Вестн аритмол* 2001;24:65–87.
55. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996;93(5):1043–65.
56. Поддубный Д.А., Ребров А.П. Дисфункция эндотелия и ремоделирование миокарда у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева). *Регионарн кровообр микроциркул* 2007;6(2):46–52.
57. Поддубный Д.А., Ребров А.П. Дисфункция эндотелия у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева). *Клин мед* 2007;7:66–9.
58. Sari I., Okan T., Akar H. et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2006;45:283–6.
59. Mathieu S., Joly H., Baron G. et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1203–7.