

Акрамова Н.Т.

Магистр по специальности «Внутренние болезни» Ташкентской Медицинской Академии.

Саидрасулова Г.Б.

Магистр по специальности «Внутренние болезни» Ташкентской Медицинской Академии.

ИЗМЕНЕНИЯ В СЕРДЕЧНО СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ У БОЛЬНЫХ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ

Обзорная статья

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, поражения сердца и сосудов, аортальный клапан, митральный клапан, нарушение микроциркуляции, гипертрофия левого желудочка, синдром преждевременного сокращения желудочков, блокады сердца.

Абстракт. Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) в настоящее время занимают одно из ведущих мест среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности населения многих стран. По показателю заболеваемости СЗСТ у взрослых находятся на третьем месте среди всех статистических классов болезней [1]. Серонегативные спондилоартриты, в том числе анкилозирующий спондилоартрит (АС) являются одними из представителей аутоиммунных заболеваний.

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание позвоночника и крестцово-подвздошного сочленения, нередко протекающее с вовлечением в процесс периферических суставов, энтезисов, глаз, сердца [2]. При этом происходит не только поражение позвоночного столба и суставов, но и нередко наблюдается поражение сердечно -сосудистой системы. По анатомическому признаку клинически различают следующие типы поражения сердечно-сосудистой системы при АС [40,41,42,43]:

- 1. Поражение аорты и ее структур – аортит, периаортит, расслоение аорты с возможной необходимостью кардиохирургических вмешательств.*
- 2. Нарушение проводимости с вовлечением атриовентрикулярного (АВ)-узла и ножек пучка Гиса с вероятными последующими показаниями для установления кардиостимулятора.*
- 3. Вовлечение миокарда с возможным развитием дисфункции левого желудочка (ЛЖ).*

4. Пороки клапанов – аортальная недостаточность, митральная недостаточность и стеноз с возможным последующим протезированием клапанов.
5. Перикардит с угрозой тампонады сердца.

Key words: ankylosing spondylitis, heart and vascular lesions, aortic valve, mitral valve, microcirculation disturbance, left ventricular hypertrophy, premature ventricular contraction syndrome, heart block.

Abstract. Systemic diseases of the connective tissue (SDCT) are one of the actual problems among the causes of morbidity, disability and mortality in many countries. According to the incidence rate of SDCT in adults, they are in third place among all the statistical classes of diseases [1]. Seronegative spondylitis, including ankylosing spondylitis (AS) are among the representatives of autoimmune diseases.

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of the spine and sacroiliac joint, often occurring with the involvement of peripheral joints, entheses [2]. Actually, not only damage to the spinal column and joints occurs, but also damage to the cardiovascular system is often observed. According to the anatomical characteristic, the following types of damage to the cardiovascular system in AS are clinically distinguished [40,41,42,43]:

- 1. Damage to the aorta and its structures - aortitis, periaortitis, aortic dissection, with the possible need for cardiac surgery.*
- 2. Conductivity disorder involving the atrioventricular node (AVN) and the bundle with probable subsequent indications for the implant of a pacemaker.*
- 3. Myocardial involvement with the possible development of left ventricular dysfunction (LV).*
- 4. Valvular defects - aortic insufficiency, mitral regurgitation and stenosis with possible subsequent valve prosthetics.*
- 5. Pericarditis with the threat of cardiac tamponade.*

ВВЕДЕНИЕ. Анкилозирующий спондилоартрит является потенциально опасным инвалидизирующим заболеванием, имеющим разнообразные клинические проявления и часто требующий мультидисциплинарного терапевтического подхода, который должен координироваться ревматологом [39].

Распространенность АС сопоставима с распространенностью другого системного иммуновоспалительного заболевания – ревматоидного артрита и, по данным различных авторов, колеблется от 0,15 до 1,4% взрослого населения.

Заболевание развивается преимущественно в возрасте 20–30 лет, при этом у мужчин наблюдается в 2–3 раза чаще [3]. Установление диагноза в Узбекистане в отличие от стран Европы запаздывает в среднем на 9 лет [3]. Средняя длительность между появлением первых симптомов АС и постановкой диагноза в Узбекистане составляет $8,7 \pm 6,7$ года.

Когда учитывается что, кардиологические изменения начинаются до начала появления клинических симптомов АС, ранняя диагностика и лечение являются крайне важными . В литературных данных описываются несколько разных методов исследования, такие как: ЭКГ, ЭхоКГ, Допплерфлоуметрия и т.д. Пациенты которые находятся в высоком риске, должны пройти более сложных обследований [4,5].

Увеличение частоты аортитов у больных с АС впервые упоминается в 1930 году. В настоящее время, хорошо известно что АС связано не только с аортальной патологией, но с такими кардиологическими осложнениями такие как: левожелудочковая диастолическая дисфункция, перикардит и нарушение проводимости (блокада АВ узла или блокады ветвей), и редко митральная недостаточность, сердечная недостаточность и кардиомегалия [6,7,8].

Нарушения ритма и проводимости

Одной из самых частых сердечной патологии при АС является нарушение проводимости, которые в общем превалируют над другими кардиологическими патологиями как недостаточность клапанов [9]. Встречаемость нарушения проводимости сердца при раннем АС составляет 3% (при длительности заболевания <15 лет) и при поздних стадиях заболевания (длительность заболевания >30 лет) 9% [10]. Однако, хороших эпидемиологических данных до сих пор не существует. Тем не

менее, мы изучали несколько исследований, которых стоит упомянуть. Вовлечение сердца в виде нарушение проводимости или аортальной недостаточности установлено у 5-10% больных с АС [11,12]. Нарушение проводимости сначала может быть периодическим, но со временем становится постоянным [13]. В своих исследованиях Diket al. определили статически значимая высокая распространенность больных АС с АВ блокадой первой степени, а также связь этого вида блокады с длительностью активности заболевания [14]. А. Yildirir и соавторы продемонстрировали, что расчет дисперсии Q-T на ЭКГ дает ценную информацию о возможном развитии аритмии [5]. Таким образом, пациенты с повышенным риском развития аритмии могут быть направлены для более детального обследования в оценке кардиальных признаков ревматического заболевания [15].

По литературным данным, имеется две самые распространенные теории нарушения проводимости у больных с АС: воспаление в межжелудочковой перегородке приводящее к повреждению стенки перегородки, а также аномалии в сосудах АВ узла, приводящие к дисфункции узла [14]. Конечно же выше указанные процессы могут происходить одновременно, согласно литературным данным, имеются случаи о течении АВ блокады вместе с предсердными и желудочковыми экстрасистолами [5,14]. Иногда встречается распространение аортита в межжелудочковую перегородку, вызывая АВ блокады 2-ой и 3-ей степени и пучковые блокады [16].

Первые сообщения о связи между нарушением проводимости и HLA-B27 и АС было отмечено Weed ом в 1966 году [17]. В своих наблюдательных исследованиях Diket al. сообщают что, высокое число нарушения проводимости наблюдается у больных с положительной HLA-B27, и даже у пациентов без ревматологических признаков АС [14]. Анатомическое место нарушения АВ проводимости при АС в основном находится в участке над пучком Гисса, как указано Бергфельдтом в

электрофизиологическом исследовании 12 больных со спонтанным полным сердечным блоком и HLA-B27 связанной болезнью (8 с АС). Из них, 10 имели надузловую АВ блокады 2й или 3й степени и у 3 пациентов было нарушение функции синусного узла и у 6 было пучковые блокады или блокады ствола. Следует отметить что, у пациентов с положительной HLA-B27 в 95% случаях АВ блокада 3й степени (полная блокада) находится внутри АВ узла [18].

Была определена значительная взаимосвязь анкилозирующего спондилоартрита и нарушения проводимости у 223 больных с установленным пейсмейкером, так же, как и с высоким риском тяжелой брадиаритмий в других ревматических заболеваниях, которые также характеризуются наличием HLA-B27 антигена [19]. В своем исследовании Bergfeldt сообщил что, пациенты с тяжелыми брадиаритмиями, связанные с Спа составляли большую часть группы мужчин с постоянным пейсмейкером, в котором высокая частота аортальной регургитации и всех видов брадиаритмий: 20 пациентов с Спа имели полную блокаду сердца (71%), которая в основном протекала периодически и без явных клинических признаков. По заключению Bergfeldt возникновение сердечной блокады в подгруппе пациентов может быть связано с HLA-B27 антигеном. В своих исследованиях Alvesetal. определили что у 22,5% больных с АС имеется синусовая брадикардия, которая хорошо переносится больными. Кроме этого, наблюдалось укорочение атриовентрикулярной проводимости, которое не связано с синдромом Волфа-Паркинсона-Уайта.

В литературе приведен один клинический случай, пациент, 22 летняя мужчина обращается к врачу с жалобами на боли в нижней части спины, усиливающиеся при физической нагрузке в течении 1,5 лет. Пациент в течении несколько месяцев принимал нестероидные противовоспалительные препараты без никаких улучшений. Его первоначальные Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

(BASDAI) и Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) были 4,8 и 2 соответственно. Рентгенограмма костей таза показала двусторонний сакроилеит 3-й степени и HLA-B27 был положительным. Диагноз АС был поставлен на основе критерий модифицированной Нью Ёркской Классификации. Был назначен адалимумаб в терапевтической дозе и через 6 месяцев основные жалобы не стали беспокоить больного. Однако 2 месяца назад у больного было синкопальное состояние; во время госпитализации на ЭКГ обнаружили полную атриовентрикулярную блокаду после установки DDD-Rпейсмекера эхокардиограмма и лабораторные анализы стали нормальными. Через некоторое время BASDAI был 0,4 и BASMI был 2 и жалобы больного отсутствовали [21].

При сравнительном анализе данных ЭКГ – мониторинга по данным Малых И.А., отмечено достоверное увеличение частоты выявления наджелудочковых экстрасистол у больных АС по сравнению с группой здоровых и больных РеА. В группе здоровых лиц и больных РеА не отмечалось парных наджелудочковых экстрасистол и эпизодов наджелудочковой тахикардии, однако данные нарушения ритма наблюдались у больных АС [22].

У лиц с АС парные наджелудочковые экстрасистолы зарегистрированы в 23,9% случаев, а эпизоды наджелудочковой тахикардии 15,5% случаев [22]. Еще одним частым нарушением ритма при спондилоартритах является фибрилляция предсердий (ФП). Она встречается с частотой 7,1 случай на 1000 пациентов. При АС по сравнению с контрольной группой – 5,5 случаев на 1000 пациентов [23].

В исследовании Малых И.А., при изучении желудочковых аритмий отмечено достоверное увеличение частоты выявления желудочковых экстрасистол у больных АС по сравнению с группой здоровых и больных РеА, а также в группе РеА по сравнению со здоровыми лицами. При анализе частоты и характера желудочковых аритмий показано, что нарушения ритма были зарегистрированы у больных АС. Парные

желудочковые экстрасистолы наблюдались в 7,0% случаев у больных АС. Политопные желудочковые экстрасистолы у 21,1% больных АС. В группе АС желудочковые аритмии высоких градаций встречались в 15,5% случаев, эпизоды аллоритмии в 1,4% случаев. Частота выявления желудочковой тахикардии в группе АС составила 5,6%. Отмечено достоверное увеличение суточного количества желудочковых экстрасистол и средних значений максимальных градаций желудочковых экстрасистол у больных АС по сравнению с группами здоровых и больных РеА [22].

Нарушения проводимости, по данным ЭКГ и холтеровского мониторинга, встречались у 30,9% пациентов с АС. В 18,3% случаев выявлена неполная блокада правой ножки пучка Гиса, в 1,4% случаев – синоаурикулярная блокада, у 2,8% больных была отмечена блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса и у 8,5% больных атриовентрикулярная блокада 1 степени. Таким образом, у больных серонегативными спондилоартритами регистрировались наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма, нарушения проводимости. Необходимо отметить, что у больных АС наблюдались наиболее выраженные нарушения ритма, в данной группе больных достоверно чаще регистрировались наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма, отмечалось увеличение суточного количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол [22].

Результаты корреляционного анализа выявили взаимосвязь суточного количества наджелудочковых экстрасистол с такими показателями, как длительность заболевания АС, параметром диастолической функции (Е/Алж). Отмечена корреляционная взаимосвязь суточного количества и максимальных градаций желудочковых экстрасистол с такими показателями, как ТЗС, ТМЖП, ММЛЖ, 2Н/Д, Елж, Е/Алж, длительность заболевания АС, уровень сывороточного СРБ [22].

Таким образом, из вышеизложенного следует, что количество наджелудочковых аритмий у обследованных больных может быть обусловлено нарушением диастолической функции ЛЖ, длительностью заболевания АС. Тяжесть и количество желудочковых аритмий взаимосвязаны с такими факторами, как гипертрофия ЛЖ, нарушение диастолической функции ЛЖ, а также наличием воспалительного процесса, маркером которого является уровень СРБ [22].

Нарушение микроваскулярного кровообращения при АС.

В своих исследованиях Батко и соавт [24] изучали микроциркуляторных параметров больных с АС. По результатам их исследования, АС ассоциирован с ненормальной микроваскулярной морфологией: повышенное число расширений петель, пушистые, в виде монет и древовидные капилляры, а также прекапиллярный отек отмечался у больных по сравнению со здоровыми. Тем не менее, выявлено что базальное кровообращение не зависит от активности АС. Никаких капилляроскопических различий не были выявлены между пациентами как с активной болезнью так и неактивной болезнью. А после лечения ингибиторами ФНО наблюдался улучшение в микроциркуляторном кровообращении [24].

Итак, противовоспалительная терапия может оказывать некоторое защитное действие при атеросклеротических нарушениях микроциркуляции [24].

Исследования воспалительных механизмов кардиоваскулярного риска зачастую фокусируются на макроваскулярную дисфункцию и болезни самого. Хотя они очень важны при развитии ИМ или инсульта, но многочисленные хронические состояния связаны с микроваскулярным нарушением, которые могут играть ключевую роль при развитии сердечной недостаточности, когнитивных нарушений и сосудистых деменций [25,26]. Более того, имеются сообщения о том, что

микровакулярные нарушения могут привести к СС заболеваниям даже при отсутствии обструктивных заболеваний эпикардальных венечных артерий [27]. Поэтому, обнаружение глубоко нарушенного микровакулярного кровообращения связанного с эндотелиальной дисфункцией и патологии морфологий микрососудов могут привести к ряду долговременным клиническим последовательностям.

Поражение аортального клапана

К типичным клапанным изменениям относятся ранний фиброз, утолщение, втянутость и закругленность края створок [28]. Другие находки включали утолщение корня аорты, увеличение жесткости корня аорты и расширение сосудов. Эти изменения со временем приводит к аортальной недостаточности [29].

Поражение корня аорты и патологии клапанов при АС связано с длительностью заболевания [6]. Один из первичных патологических объяснений о клапанной патологии при АС даны Bulkley ом и Roberts ом когда они изучали аутопсийных материалов 8 больных АС, по мнению их расширение корня аорты происходит из-за фиброзных разрастаний вдоль интимы [28], В более глубоких исследованиях наблюдалась, что клеточный воспалительный процесс, который приводит к эндоартериту корня аорты и клапанов и который поддерживается агрегацией тромбоцитов, приводит к утолщению ткани, а также к недостаточностью аортального клапана из-за стимуляции фибробластнойгиперактивности [6,16]. В своем исследовании Roldan et al [16] исследовали корня аорты и клапанов с помощью трансторакальной эхокардиографии (ТТЭ) у пациентов с АС и обнаружили патологии корня и клапанов у 82% больных с АС по сравнению с контрольной группой. В исследовании с помощью мониторинга в течении >39 мес, они обнаружили 25 пациентов (24%), у которых развились новые патологии корня аорты и клапанов, в то время существующие недостаточности клапанов заметно ухудшилось у 12%, и у 20% больных патологии решены. Была проведена

замена клапана у 20 % больных, у тех которых была сердечная недостаточность.

Аортит

По данным Bulkley и Roberts [28] при исследовании стенки аорты обнаружены очаговые повреждения мышечных и эластических структур внутренней и адвентициальной оболочки и облитеративная болезнь сосудов, подобно при сифилитическому аортите [28]. Сегодня диагноз аортита при АС довольно редко тем не менее точная распространенность не известно [29].

Субаортальный фиброз.

Под термином «субаортального выступа» понимают фиброз основной части передней митральной створки при АС, который описан как специфичный индикатор поражения субаортальных структур при АС [16,28].

Субаортальный фиброзный вал или значительное утолщение было отмечено у 11 из 36 больных со спондилоартритами (СпА), однако не в контроле по возрастной группе 29 мужчин [30]. В этом исследовании была проведена трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) в группе 36 пациентов со СпА (25 АС, 9 пациентов со синдромом Рейтера, и 2 с воспалительными заболеваниями кишечника и спондилитом), в котором ни один пациент не имел клинический или лабораторный признак аортальной регургитации или блокады сердца. Подгруппа больных сосубаортальным фиброзным валом или утолщением створок (11 пациентов) имели значительно большую длительность заболевания и у них высокая частота встречаемости повышенной эхо-плотности корня аорты. Авторы пришли к выводу, что значительная часть больных со СпА имеют поражение корня аорты до появления клинических признаков аортальной регургитации [30].

В другом не инвазивном исследовании 35 АС пациентов без клинических признаков поражения сердца с помощью ТТЭ в основном,

никаких ненормальных увеличенных аортальных размеров предполагающие расширения аорты не обнаружены [31]. Тем не менее, у 2 пациента были увеличенные аортальные размеры больше чем 4,2 см в области клапана (в норме ≤ 4 см).

Трансэзофагеальная эхокардиография (ТЭЭ) даст возможность более детально исследовать корня аорты и подклапанных структур. С помощью этого метода болезни корня аорты и клапанная патология были даже более чаще у 44 пациента с АС (82%) по сравнению с 30 здоровыми контролями по возрастной и гендерной группе. Утолщение корня аорты, повышенная жесткость и расширение наблюдалось у 61%, 61% и 25% соответственно. Утолщение клапана (41% аортального и 34% митрального клапана) проявлялось в основном (74%) как узловатость створок аортального клапана и базальное утолщение передней митральной створки образуя характерный субаортальный вал. Клапанная регургитация наблюдался почти у половины больных и 40% больных имели умеренные поражения. Кроме длительности АС, патология корня аорты и клапанов не были связаны ни с активностью, ни с тяжестью или лечением АС. Многие авторы пришли к выводу что, патология корня аорты и клапанная патология, которые чаще всего характерны для АС, не связаны с клинической активностью болезни, может разрешиться или прогрессировать со временем и ассоциированы со клинически важной заболеваемостью. Кроме этого, использование ТЭЭ способствует более ранней диагностики поражения сердца при АС [31].

При изучении связи аортальной недостаточности (АН) со спондилоартритами и HLA-B27 выявлено что спондилоартриты связаны с изолированной АН и HLA-B27 не связано с АН при отсутствии спондилита.

Патологии миокарда

До настоящего время не известно, что возникают ли кардиологические изменения при АС вторично вследствие при первичном

поражении кардиомиоцитов или вторично из-за поражения аорты и клапанов. Функция левого желудочка (ЛЖФ) пациентов с АС исследовалась в некоторых исследованиях, были частые сообщения о дефектах в систолической и диастолической функции [12,18,20]. Brewerton и его соавт [32] исследовали биопсийных материалов миокардиальной ткани 28 пациентов с АС, которые не имели ишемическую болезнь, клапанную патологию или гипертензию и наблюдалось легкое увеличение диффузной интерстициальной соединительной ткани; однако, не определялись ни воспалительные изменения или ни амилоид. Кроме того, не было гипертрофии в исследуемых сердцах. В своем исследовании Riberio et al [33], где проверялась систолическая функция сердца, определили систолические дисфункции различной степени у 5 больных с заметными нарушениями сокращения из 28 пациентов, когда Brewerton et al определили это у 16 из 30 пациентов [32].

В исследовании Ergun et al выявилось, что состояние миокардиальной диастолической функции нарушено у молодых пациентов с АС и эти нарушения были связаны с активностью заболевания [34]. Другие исследования, посвященные к изучению состояния миокарда дали подобные результаты. В исследовании Малых [22], по данным ультразвукового дуплексного сканирования у больных АС наблюдаются явления ремоделирования каротидных сосудов, проявляющиеся увеличением ТИМ, наличием атеросклеротических бляшек, в том числе со стенозом сонных артерий. По данным эхокардиографии отмечено ремоделирование ЛЖ, проявляющиеся увеличением полости, гипертрофией стенок и повышением массы миокарда. Наблюдается нарушение скоростных и временных параметров диастолической функции ЛЖ [22].

Были проведены исследования для определения разницы кардиоваскулярных проявлений между больными с АС с или без кифоза.

Имеются сообщения о том, что ограничение расширения грудной клетки, вызванное костовертебральным анкилозом суставов, является наиболее распространенной особенностью торакальных проявлений у пациентов с АС [35,36]. Кроме того, экструзия органов брюшной полости, вызванная сгибанием тела и сжатие диафрагм краем ребер, может привести к уменьшению полости грудной клетки [37,38]. Итак, уменьшение грудной клетки, вызванное кифозом в группе больных АС с кифозом способствовало дополнительным кардиоваскулярным изменениям по сравнению с группой АС. Таким образом, основным результатом у больных с кифозом АС было статистически увеличенное число сердечно-сосудистых осложнений, включая более быстрый пульс, напряжение ЛЖ и диастолическую дисфункцию ЛЖ.

Список литератур

1. О.М Фоломеева, Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес. Распространенность ревматических заболеваний среди взрослого населения России и США. Научно-практическая Ревматология. №4, 2008. Стр 4-13
2. Агабабова Э.Р. Спондилоартриты как объект перспективных научных исследований в ревматологии. Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. М., Медицина, 2001: 74-82.
3. Болезнь Бехтерева // Википедия. [2019—2019]. Дата обновления: 05.11.2019. URL: <https://ru.wikipedia.org/?oldid=103144535>
4. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Oto A, Kes S. Echo-cardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2002;21(2):129-134.
5. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, Aytemir K, Kabakci G, Ovunc K, Nazli N, et al. QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2000;39(8):875-879.

6. Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, Boki K, Votteas V, Sfikakis PP, Tzelepis GE. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(3):216-221.
7. Gould BA, Turner J, Keeling DH, Hickling P, Marshall AJ. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(2):227-232.
8. Bergfeldt L, Allebeck P, Edhag O. Mortality in pacemaker-treated patients. A follow-up study of the impact of HLA B27 and associated rheumatic disorders. *Acta Med Scand.* 1987;222(4):293-299
9. Kazmierczak J, Peregud-Pogorzelska M, Biernawska J, Przepiera-Bedzak H, Goracy J, Brzosko I, Plonska E, et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in patients with ankylosing spondylitis. *Angiology.* 2007;58(6):751-756.
10. KHAN MA: Ankylosing spondylitis: Clinical features. In KLIPPEL JH and DIEPPE PA(Eds.): *Rheumatology*, 2nd ed., 1998: 6.16.1–6.16.10
11. Dik VK, Peters MJL, Dijkmans PA, Van Der Weijden MAC, De Vries MK, Dijkmans BA, et al. The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2010;39:38-41.
12. Crowley JJ, Donnelly SM, Tobin M, FitzGerald O, Bresnihan B, Maurer BJ, Quigley PJ. Doppler echo-cardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol.* 1993;71(15):1337-1340.
13. Alexandra Villa-Forte* and Brian F. Mandell. Cardiovascular Disorders and Rheumatic Disease. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(9):809–817.
14. V. K. Dik, M. J. L. Peters, P. A. Dijkmans et al., “The relationship between disease-related characteristics and conduction disturbances in

ankylosing spondylitis,”Scandinavian Journal of Rheumatology, vol. 39, no. 1, pp. 38–41, 2010.

15. Е.Д.Егудина И.Ю.Головач. КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ. ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ. №73 (3) 2018
16. ROLDAN SA, CHAVEZ J, WIEST PW, QU ALLSCR, CRAWFORD MH: Aortic root disease and valve disease associated with ankylosing spondylitis. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1397-404
17. WEED CL, KULANDER BG, MASSARELLA JA, DECKER JL: Heart block in ankylosing spondylitis. Arch Intern Med 1966; 117: 800-6
18. O'NEILL TW, BRESNIHAN B: The heart in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1992; 51: 705-6.
19. Bergfeldt L., Edhag O., Vedin L., et al: Ankylosing spondylitis: Important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Am J Med 73:187-191, 1982.
20. Alves MG, Espirito-Santo J, Queiroz MV, Madeira H, Macieira-Coelho E. Cardiac Alterations in Ankylosing Spondylitis. Angiology. 1988 Jul;39(7 Pt 1):567-71.
21. Juan Pablo Restrepo, María Del Pilar Molina. Complete heart block in ankylosing spondylitis. Rev Bras Reumatol 2012;52(5):800-803
22. Малых И.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных анкилозирующим спондилоартритом. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Тюмень 2007, стр 16-19
23. Bengtsson K., Forblad-d'Elia H., Lie E. et al. (2018) Risk of cardiac rhythm disturbances and aortic regurgitation in different spondyloarthritis subtypes in comparison with general population: a register-based study from Sweden. Ann. Rheum. Dis., 77(4): 541–548.
24. Bogdan Batko, Pawel Maga, Karol Urbanski, Natalia Ryszawa-Mrozek, Agata Schramm-Luc, Mateusz Koziej, Tomasz Mikolajczyk, Eilidh

McGinnigle, Marta Czesnikiewicz-Guzik, Piotr Ceranowicz & Tomasz J. Guzik. Microvascular dysfunction in ankylosing spondylitis is associated with disease activity and is improved by anti-TNF treatment.

SCIENTIFIC REPORTS | (2018) 8:13205 | DOI:10.1038/s41598-018-31550-y

25. De Silva, T. M. & Faraci, F. M. M. Dysfunction and Cognitive Impairment. *Cell Mol Neurobiol* 36, 241–258, <https://doi.org/10.1007/s10571-015-0308-1>(2016).
26. Waddingham, M. T. & Paulus, W. J. Microvascular Paradigm in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Quest for Proof of Concept. *Circ Heart Fail* 10, <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004179>(2017)
27. Faccini, A., Kaski, J. C. & Camici, P. G. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases. *Eur Heart J* 37, 1799–1806, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw018>(2016).
28. BULKLEY BH, ROBERTS WC: Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation* 1973; 48: 1014-27
29. D. Lautermann, J. Braun. Ankylosing spondylitis – Cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 28):S11-S15
30. LABRESH KA, LALLY EV, SHARMA SC, HOGJR: Two-dimensional echocardiographic detection of preclinical aortic root abnormalities in rheumatoid variant diseases. *Am J Med* 1985; 78: 908-12
31. ARNASON JA, PATEL AK, RAHKO PS, SUNDSTROM WR: Transthoracic and transesophageal echocardiographic evaluation of the aortic root and subvalvular structures in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1996; 23: 120–3
32. Brewerton DA, Gibson DG, Goddard DH, Jones TJ, Moore RB, Pease CT, Revell PA, et al. The myocardium in ankylosing spondylitis. A

clinical, echocardiographic, and histopathological study. *Lancet*. 1987;1(8540):995-998

33. Ribeiro P, Morley KD, Shapiro LM, Garnett RA, Hughes GR, Goodwin JF. Left ventricular function in patients with ankylosing spondylitis and Reiter's disease. *Eur Heart J*. 1984;5(5):419-422.
34. Suleyman Ercan• Fatih Goktepe• Bunyamin Kisacik• Yavuz Pehlivan• Ahmet Mesut Onat• Fethi Yavuz• Hayri Alici• Vedat Davutog̃lu. Subclinical cardiovascular target organ damage manifestations of ankylosing spondylitis in young adult patients. *Mod Rheumatol* (2013) 23:1063–1068 DOI 10.1007/s10165-012-0791-x.
35. Lee-Chiong TL (1998) Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis and relapsing polychondritis. *Clin Chest Med* 19: 747–758
36. Ragnarsdottir M, Geirsson AJ, Gudbjornsson B (2008) Rib cage motion in ankylosing spondylitis patients: a pilot study. *Spine J* 8:505–509
37. Vanderschueren D, Decramer M, Van Den Daele P, Dequeker J (1989) Pulmonary function and maximal transrespiratory pressures in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 48:632–635
38. Sampaio-Barros PD, Cerqueira EM, Rezende SM et al (2007) Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 26:225–230
39. Общероссийская Общественная Организация «Ассоциация Ревматологов России». Клинические рекомендации по диагностике и лечению Анкилозирующего спондилоартрита (Болезни Бехтерева). Стр 1.
40. Brunner F., Kunz A., Weber U. et al. (2006) 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.*, 25: 24–29.
41. Eriksson J.K., Jacobsson L., Bengtsson K., Askling J. (2017) Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how

do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.*, 76(2): 364–370.

42. Ozkan Y. (2016) Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *Clin. Med. Res.*, 8(6): 427–430

43. Yang D.H. (2012) Ankylosing Spondylitis and Cardiac Abnormalities. *J. Cardiovasc. Ultrasound*, 20(1): 23–24.

Информация об авторах:

1. Акрамова Нигора Турдикуловна. Магистр кафедры Терапии Ташкентской Медицинской Академии. Тел: +99897 723 43 67.
Email: akramovanigoraturdikulovna@gmail.com.

Адрес: Узбекистан. г.Ташкент. Чиланзар-5-48-14. Почтовый индекс: 100179

2. Саидрасулова Гулизебо Бахтиёр кизи. Магистр кафедры Терапии Ташкентской Медицинской Академии. Тел: +99897 433 09 34.
Email: zebogul92@gmail.com

Адрес: Узбекистан. г.Ташкент. Олмазор тумани. Камаринисо 1-А,
69