

К.Н. Сафарова\*<sup>1</sup>, В.И. Махина<sup>2</sup>, К.Д. Дорогойкина<sup>1</sup>, А.П. Ребров<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

<sup>2</sup> — ГУЗ «Областная клиническая больница», Саратов, Россия

## АНЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АКСИАЛЬНЫМИ СПОНДИЛОАРТРИТАМИ НЕ АССОЦИИРОВАНА С УВЕЛИЧЕНИЕМ РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА (РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО КРОСС-СЕКЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

K.N. Safarova\*<sup>1</sup>, V.I. Makhina<sup>2</sup>, K.D. Dorogoykina<sup>1</sup>, A.P. Rebrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — State Educational Institution of Higher Professional Education «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskiy», Saratov, Russia

<sup>2</sup> — Saratov Regional Hospital, Saratov, Russia

## Anemia in Patients with Axial Spondyloarthritis is Not Associated with an Increase of Arterial Stiffness and Intima-Media Thickness (Results of a Single-Center Cross-Sectional Study)

### Резюме

**Цель** — изучение показателей ригидности сосудистой стенки и субклинического атеросклероза у пациентов с аксиальными спондилоартритами (аксСпА) без клинически манифестной кардиоваскулярной патологии в зависимости от наличия анемии. **Материал и методы.** Включены 102 пациента с аксСпА, возраст —  $37,7 \pm 9,8$  лет, длительность аксСпА —  $13,5 \pm 8,7$  лет, 66 (64,7%) мужчин. Рассчитаны индексы BASDAI, ASDAS-CPB, исследованы гемограмма, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень С-реактивного белка (СРБ). Исследование параметров артериальной ригидности проводили методами осциллографии и фотоплетизмографии, оценка толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) осуществляли в ходе ультразвукового исследования в В-режиме согласно стандартным протоколам. **Результаты.** В ходе анализа свойств пульсовой волны статистически значимых различий показателей ригидности сосудистой стенки у пациентов аксСпА с наличием и без анемического синдрома не обнаружено. У пациентов с анемией скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWVao) составила  $7,4 \pm 1,5$  м/с, индекс аугментации в аорте (Aix-ao) —  $19,1 \pm 13,7\%$ , индекс жесткости (SI) —  $8,2 \pm 1,7$  м/с, у пациентов без анемии —  $7,4 \pm 1,4$  м/с,  $17,3 \pm 10,6\%$  и  $8,8 \pm 2,0$  м/с, соответственно ( $p > 0,05$  для всех). Средние значения ТКИМ у пациентов с анемией составили  $0,70 \pm 0,13$  см, у пациентов без анемии —  $0,73 \pm 0,16$  ( $p > 0,05$ ). По результатам корреляционного анализа установлены взаимосвязи между Aix-ao, PWVao, SI, ТКИМ и возрастом пациентов ( $r=0,488$ ,  $r=0,516$ ,  $r=0,289$ ,  $r=0,461$ , соответственно,  $p < 0,05$ ), взаимосвязи между Aix-ao, PWVao и клиническим индексом активности BASDAI ( $r=0,243$ ,  $r=0,253$ , соответственно,  $p < 0,05$ ). Выявлены взаимосвязи между PWVao и Aix-ao ( $r=0,442$ ,  $p < 0,001$ ), SI ( $r=0,273$ ,  $p=0,011$ ) и ТКИМ ( $r=0,236$ ,  $p=0,034$ ). **Заключение.** В ходе настоящего исследования не подтверждено отрицательное влияние анемии на показатели ригидности сосудистой стенки и ТКИМ у пациентов с аксСпА. Полагаем, что это связано с потенциальным протективным эффектом анемии, обусловленным общеизвестными патофизиологическими паттернами — снижением вязкости крови и индукцией синтеза оксида азота. Требуется дальнейшее изучение взаимосвязей между уровнем гемоглобина и маркерами эндотелиальной дисфункции у пациентов с воспалительными заболеваниями позвоночника.

**Ключевые слова:** анемия, гемоглобин, атеросклероз, артериальная ригидность, толщина комплекса интима-медиа, анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

\*Контакты: Карина Николаевна Сафарова, e-mail: kn.safarova@yandex.ru

\*Contacts: Karina N. Safarova, e-mail: kn.safarova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>

## Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.05.2021 г.

Принята к публикации 28.07.2021 г.

**Для цитирования:** Сафарова К.Н., Махина В.И., Дорогойкина К.Д. и др. АНЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АКСИАЛЬНЫМИ СПОНДИЛОАРТРИТАМИ НЕ АССОЦИИРОВАНА С УВЕЛИЧЕНИЕМ РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО КРОСС-СЕКЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ). Архивъ внутренней медицины. 2021; 1(4): 284-291. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-284-291

## Abstract

**Aim:** to study parameters of arterial stiffness and subclinical atherosclerosis in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) without clinically manifest cardiovascular pathology depending on the presence of anemia. **Material and methods.** 102 patients with axSpA (mean age —  $37.7 \pm 9.8$  years, axSpA duration —  $13.5 \pm 8.7$  years, 66 (64.7%) men) were included. The BASDAI index and C-reactive protein (CRP)-based ASDAS score were measured, the hemogram, the erythrocyte sedimentation rate (ESR), and the level of CRP were studied. Parameters of arterial stiffness were studied by oscillography and photoplethysmography, intima-media thickness (IMT) was evaluated by B-mode ultrasound according to standard protocols. **Results.** During analysis of pulse wave properties, no statistically significant differences in parameters of vascular wall stiffness were found in axSpA patients with and without anemia. Aortic pulse wave velocity (PWVao) in patients with anemia was  $7.4 \pm 1.5$  m/sec, aortic augmentation index (Aix-ao) was  $19.1 \pm 13.7\%$ , stiffness index (SI) was  $8.2 \pm 1.7$  m/sec; in patients without anemia —  $7.4 \pm 1.4$  m/sec,  $17.3 \pm 10.6\%$  and  $8.8 \pm 2.0$  m/sec, respectively ( $p > 0.05$  for all). IMT in patients with anemia was  $0.70 \pm 0.13$  cm, in patients without anemia —  $0.73 \pm 0.16$  cm ( $p > 0.05$ ). Correlation analysis was performed and significant correlations were noted between Aix-ao, PWVao, SI, IMT and age ( $r=0.488$ ,  $r=0.516$ ,  $r=0.289$ ,  $r=0.461$ , respectively,  $p < 0.05$ ); Aix-ao, PWVao and the BASDAI index ( $r=0.243$ ,  $r=0.253$ , respectively,  $p < 0.05$ ). Significant correlations between PWVao and Aix-ao ( $r=0.442$ ,  $p < 0.001$ ), SI ( $r=0.273$ ,  $p=0.011$ ) and IMT ( $r=0.236$ ,  $p=0.034$ ) were found. **Conclusion.** The present study did not confirm the negative effect of anemia on vascular wall stiffness parameters and IMT in patients with axSpA. We consider that potential protective effect of anemia, due to well-known pathophysiological patterns — a decrease in blood viscosity and the induction of nitric oxide synthesis, plays an important role. Further studies are required to assess relationship between hemoglobin levels and markers of endothelial dysfunction in patients with axSpA.

**Key words:** anemia, hemoglobin, atherosclerosis, arterial stiffness, intima-media thickness, ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis

## Conflict of interest

The authors declare that this work, its subject, subject and content do not affect competing interests. Source of financing

## Sources of funding

The authors claim that there is no funding for the study

Article received 13.05.2021.

Accepted for publication 28.07.2021

**For citation:** Safarova K.N., Makhina V.I., Dorogoykina K.D. et al. Respiratory rehabilitation for post-COVID-19 patients. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(4): 284-291. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-4-284-291

ASDAS — the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Aix-ao — индекс augmentation в аорте, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте, SI — индекс жесткости, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, аксСпА — аксиальный спондилоартрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок

## Введение

Аксиальные спондилоартриты (аксСпА) — группа хронических аутоиммунных заболеваний с преимущественным поражением осевого скелета (позвоночника и/или крестцово-подвздошных суставов), возможным вовлечением в патологический процесс периферических суставов, энтезисов, кожи (псориаз), кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), глаз (увеиты), сердца и аорты [1]. Формирование хронического аутовоспалительного статуса рассматривается в качестве ведущего предиктора раннего формирования и прогрессирования кардиоваскулярной патологии у пациентов с аксСпА. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при аксСпА увеличивается в 1,3-1,5 раза по сравнению с общей популяцией, при этом летальность в связи с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий превышает популяционные значения на 20-40% [2-4].

Анемический синдром выступает в качестве частой коморбидной патологии у пациентов с аксСпА [5-7].

Персистирующее системное воспаление, лежащее в основе нарушения метаболизма железа и дисфункции эритропоэза, также является ведущей причиной развития эндотелиальной дисфункции, увеличения артериальной жесткости, раннего развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистой стенки [8].

В ряде исследований [9-11] продемонстрировано увеличение показателей артериальной жесткости у пациентов с аксСпА по сравнению со здоровыми лицами. В тоже время, влияние анемии на процессы ремоделирования сосудистой стенки и показатели артериальной жесткости в целом изучены недостаточно, а данные о взаимосвязях анемического синдрома и поражения артериальных сосудов у пациентов с аксСпА на настоящий момент отсутствуют. В связи с этим, представляет практический интерес изучение параметров, указывающих на изменение жесткости артериальной стенки, у больных аксСпА с наличием и без анемии.

**Цель исследования** — изучение показателей ригидности сосудистой стенки и субклинического атеросклероза у пациентов с аксСпА без клинически манифестной кардиоваскулярной патологии в зависимости от наличия анемического синдрома.

Материал и методы

В исследование включено 102 пациента с аксСпА (возраст — 37,7±9,8 лет, длительность аксСпА — 13,5±8,7 лет, 66 (64,7%) мужчин), находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в период с 2017 по 2020 гг. Критериями включения в исследование служили: соответствие аксСпА критериям Международного общества по изучению спондилоартритов (the Assessment of Spondyloarthritis International Society, 2009) [12], возраст ≥18 лет, подписанное информированное согласие

на участие в исследовании. В исследование не включали пациентов с ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность), неконтролируемой артериальной гипертензией, наличием атеросклеротических бляшек по данным дуплексного исследования сонных артерий, хронической болезнью почек 3-5 стадий, печеночной недостаточностью, вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, хроническими заболеваниями в фазе обострения (язвенная болезнь, холецистит), онкологическими и лимфопролиферативными заболеваниями, беременных.

Определяли стандартные показатели общего и биохимического анализа крови, концентрацию С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) определялась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2009) [13].

Таблица 1. Основные клинико-демографические показатели и характеристика проводимой медикаментозной терапии у пациентов с аксСпА, включенных в исследование  
Table 1. The main clinical and demographic parameters and characteristics of drug treatment in patients with axSpA included in the study

Показатель / Parameter	Все пациенты с аксСпА / All patients with axSpA (n=102)		p
	Без анемии / Without anemia (n = 50) M±SD / n (%)	С анемией / With anemia (n = 52) M±SD / n (%)	
Возраст, годы / Age, years	37,0±9,6	38,5±10,0	0,454
Мужчины / Men	40 (80)	26 (50)	0,002*
Длительность аксСпА, годы / Duration of axSpA, years	14,0±8,2	12,9±9,2	0,521
Позитивность по HLA-B27 / HLA-B27 positivity	19 (38)	32 (62)	0,04*
Курильщики / Smokers	16 (32)	18 (35)	0,468
ИМТ, кг/м² / BMI, kg/m²	24,8±6,4	24,8±4,9	0,97
Ожирение / Obesity	10 (20)	8 (15)	0,774
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/L	4,8±1,0	4,8±0,9	0,843
pСКФ, мл/мин/1,73м² / eGFR, ml/min/1.73 m²	88,4±14,7	86,6±17,8	0,579
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	18 (36)	14 (27)	0,323
BASDAI, баллы / BASDAI, points	4,7±2,2	5,6±2,1	0,038*
BASDAI >4	25 (52)	38 (81)	0,003*
ASDAS-СРБ, баллы / ASDAS-CRP, points	3,2±1,0	3,8±1,0	0,004*
ASDAS-СРБ <sup>3</sup> 2,1 / ASDAS-CRP <sup>3</sup> 2,1	39 (78)	46 (88)	0,015*
Терапия аксСпА / Therapy of axSpA			
НПВП / NSAIDs	46 (92)	49 (94)	0,713
Глюкокортикоиды / Glucocorticoids	21 (42)	31 (60)	0,075
БПВП, в том числе / DMARs, including:	24 (48)	35 (67)	0,048*
Метотрексат / Methotrexate	8 (33)	9 (26)	0,844
Сульфасалазин / Sulfasalazine	6 (25)	22 (62)	0,001*
Метотрексат + сульфасалазин / Methotrexate + sulfasalazine	2 (8)	1 (3)	0,614
Метотрексат/сульфасалазин + ГИБП / Methotrexate/sulfasalazine + bDMARDs	3 (13)	2 (6)	0,675
ГИБП / bDMARDs	5 (21)	1 (3)	0,109

**Примечание:** аксСпА — аксиальный спондилоартрит, HLA-B27 — human leukocyte antigen-B27, ИМТ — индекс массы тела, pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат, БПВП — базисный противовоспалительный препарат, ГИБП — генно-инженерный базисный препарат. \* — p < 0,05  
**Notes:** axSpA — axial spondyloarthritis, HLA-B27 — human leukocyte antigen-B27, BMI — body mass index, eGFR — estimated glomerular filtration rate, NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs, DMARs — disease-modifying antirheumatic drugs, bDMARDs — biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. \* — p < 0,05

Для определения активности аксСпА рассчитывали индексы BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) с использованием СРБ.

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Пациенты были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания, однако доля женщин и число пациентов, позитивных по HLA-B27, были выше среди больных аксСпА с анемией. У пациентов с анемией по сравнению с пациентами без анемического синдрома чаще проводилась терапия с использованием синтетических и/или биологических базисных противовоспалительных препаратов. Доля пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные препараты и системные глюкокортикоиды, статистически значимо не различалась.

Для оценки ригидности сосудистой стенки использовали метод осциллографии (артериограф Tensio-Clinic, «Тензиомед», Венгрия) с расчетом индекса аугментации в аорте (Aix-ao), индекса аугментации плечевой артерии, скорректированного на частоту сердечных сокращений (Aix-br) и скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWVao), а также метод фотоплетизмографии (аппарат АнгиоСкан, «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) с определением индекса жесткости (SI, stiffness index) и индекса отражения (RI, reflection index). Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) правой и левой общей сонной артерии оценивали при ультразвуковом исследовании в В-режиме на аппарате Acuson 128 XP/100 согласно стандартной методике [14]. Производили расчет среднего значения ТКИМ, увеличение ТКИМ  $\geq 0,9$  мм расценивали в качестве маркера субклинического атеросклероза.

Статистический анализ выполнен в программе SPSS 26.0 (IBM SPSS Statistics, США). Проверка распределе-

ния признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью анализа гистограмм и критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, нормальным считалось распределение при  $p > 0,05$ . Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение и среднее квадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ), для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили ( $Me [Q1-Q3]$ ). Для оценки различия количественных признаков в двух независимых группах применяли t-критерий Стьюдента при нормальном распределении данных, критерий Манна–Уитни — при распределении признака, отличном от нормального. Для сравнения трех и более групп применяли критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки различий категориальных переменных использовался тест  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера. Корреляцию двух нормально распределенных количественных признаков изучали с помощью метода Пирсона, при отклонении распределения от нормального использовали метод Спирмена. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

Одобрение этического комитета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России на проведение исследования получено.

Результаты

Уровень снижения гемоглобина у пациентов с анемическим синдромом соответствовал анемии легкой степени в 49 (94%) случаях, средней степени — в 3-х (6%) случаях. У 15 (29%) пациентов выявлена анемия хронического заболевания (АХЗ), у 29 (56%) — комбинация АХЗ и железодефицитной анемии (ЖДА), у 8 (15%) пациентов констатировано наличие изолированной ЖДА.

Таблица 2. Основные гематологические параметры и традиционные маркеры воспаления у исследуемых пациентов с аксСпА  
Table 2. The main hematological parameters and traditional markers of inflammation in patients with axSpA included in the study

Показатель / Parameter	Все пациенты с аксСпА / All patients with axSpA (n=102)		p
	Без анемии / Without anemia (n = 50) M±SD / Me [Q1-Q3]	С анемией / With anemia (n = 52) M±SD / Me [Q1-Q3]	
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л / Red blood cells, 10 <sup>12</sup> /L	4,7±0,3	4,2±0,5	<0,001*
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	138 [134-149]	116 [107-120]	<0,001*
Гематокрит, % / Hematocrit, %	42,0±3,6	34,9±2,5	<0,001*
Средний объем эритроцита (MCV), фл / Mean corpuscular volume (MCV), fL	89 [87-95]	84 [78-89]	<0,001*
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг / Mean cellular haemoglobin content (MCH), pg	30,5 [29,1-31,9]	27,5 [25,2-30,1]	<0,001*
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), % / Red cell distribution width (RDW), %	13,5 [12,6-14,2]	15,1 [13,6-17,2]	<0,001*
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л / Platelets, 10 <sup>9</sup> /L	249 [218-301]	297 [250-371]	0,001*
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	10 [6-15]	17 [12-28]	<0,001*
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	9,5 [3,8-15,3]	16,9 [6,7-37,7]	0,003*

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок. \* —  $p < 0,05$   
Notes: ESR — erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein. \* —  $p < 0,05$

Лабораторная и клиническая активность системно-го воспаления согласно полученным значениям СРБ, СОЭ, индексов BASDAI и ASDAS-СРБ была статистически значимо выше у пациентов с анемией (табл.1, 2).

В ходе анализа свойств пульсовой волны статистически значимых различий показателей ригидности

сосудистой стенки у пациентов аксСпА с наличием и без анемического синдрома не обнаружено (табл. 3). Значения PWVao, превышающие 10 м/с, зарегистрированы у 3 (6%) пациентов без анемии и у 2 (4%) больных с наличием анемического синдрома (p=0,675). Средние показатели SI у пациентов с нормальным и сниженным

**Таблица 3.** Основные показатели артериальной ригидности и ТКИМ у пациентов аксСпА с наличием и без анемического синдрома  
**Table 3.** The main indicators of arterial stiffness and IMT in patients with axSpA with and without anemic syndrome

Параметр / Parameter	Все пациенты с аксСпА / All patients with axSpA (n=102)		p
	Без анемии / Without anemia (n = 50) M±SD	С анемией / With anemia (n = 52) M±SD	
Метод осциллографии / Oscillography			
САД, мм рт.ст. / SBP, mm Hg	130,3±16,0	129,1±19,2	0,729
ДАД, мм рт.ст. / DBP, mm Hg	75,4±12,2	75,0±14,1	0,896
МАР, мм рт.ст. / MAP mm Hg	93,7±13,0	93,1±15,4	0,837
PP, мм рт.ст. / PP, mm Hg	54,9±8,3	54,0±9,3	0,608
HR, уд./мин / HR, beat/min	72,1±10,7	73,4±11,3	0,564
SBPao, мм рт.ст. / SBPao, mm Hg	122,8±19,9	119,9±20,5	0,471
Aix-ao, %	17,3±10,6	19,1±13,7	0,455
Aix-br, %	-40,2±20,9	-36,6±27,1	0,455
PWVao, м/с / PWVao, m/sec	7,4±1,4	7,4±1,5	0,99
Метод фотоплетизмографии / Photoplethysmography			
SI, м/с / SI, m/sec	8,8±2,0	8,2±1,7	0,183
RI, %	60,6±15,0	54,3±16,7	0,069
Дуплексное исследование сонных артерий / Carotid ultrasound			
ТКИМ, см / IMT, cm	0,73±0,16	0,70±0,13	0,421

**Примечание:** САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, МАР — среднее артериальное давление, PP — пульсовое давление; HR — частота сердечных сокращений, SBPao — центральное давление в аорте, Aix-ao — индекс аугментации в аорте, Aix-br — индекс аугментации плечевой артерии, скорректированный на частоту сердечных сокращений, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте, SI — индекс жесткости, RI — индекс отражения, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа  
**Notes:** SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, MAP — mean arterial pressure, PP — pulse pressure; HR — heart rate, SBPao — central systolic blood pressure, Aix-ao — aortic augmentation index, Aix-br — HR-corrected brachial augmentation index, PWVao — aortic pulse wave velocity, SI — stiffness index, RI — reflection index, IMT — intima-media thickness

**Таблица 4.** Взаимосвязи между Aix-ao, PWVao, SI, ТКИМ и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, индексами активности аксСпА и лабораторными параметрами  
**Table 4.** Relationships between Aix-ao, PWVao, SI, TCIM and traditional cardiovascular risk factors, axSpA activity indices and laboratory parameters

Параметр / Parameter	Aix-ao		PWVao		SI		ТКИМ / IMT	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Возраст / Age	0,488	<0,001*	0,516	<0,001*	0,289	0,007*	0,461	<0,001*
Длительность аксСпА / axSpA duration	0,199	0,045*	0,156	0,116	0,336	0,002*	0,167	0,135
САД / SBP	0,032	0,752	0,355	<0,001*	0,192	0,077	0,219	0,05
ДАД / DBP	0,305	0,002*	0,434	<0,001*	0,318	0,003*	0,211	0,059
BASDAI	0,243	0,018*	0,253	0,013*	0,003	0,981	0,179	0,117
ASDAS-СРБ / ASDAS-CRP	0,075	0,467	0,131	0,204	0,074	0,51	0,069	0,548
Гемоглобин / Hemoglobin	-0,131	0,189	0,024	0,815	0,095	0,386	0,158	0,159
Гематокрит / Hematocrit	-0,083	0,437	0,17	0,111	0,125	0,289	0,125	0,3
СОЭ / ESR	0,034	0,736	0,129	0,197	0,026	0,811	-0,199	0,077
СРБ / CRP	-0,022	0,834	0,131	0,201	0,103	0,358	-0,106	0,36

**Примечание:** Aix-ao — индекс аугментации в аорте, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте, SI — индекс жесткости, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок. \* — p < 0,05  
**Notes:** Aix-ao — aortic augmentation index, PWVao — aortic pulse wave velocity, SI — stiffness index, IMT — intima-media thickness, SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, ESR — erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein. \* — p < 0,05

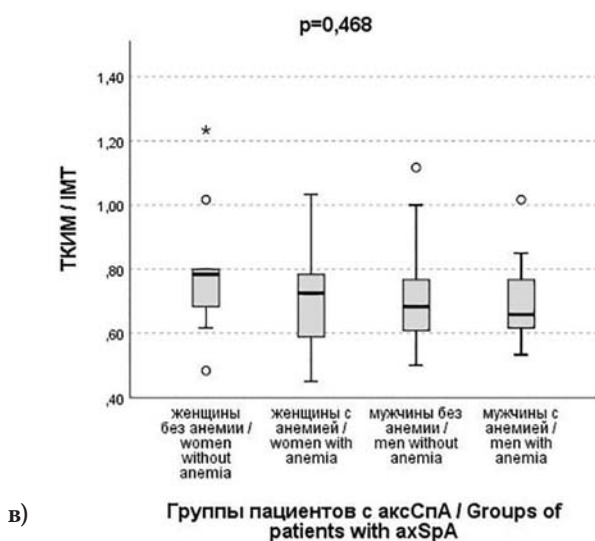
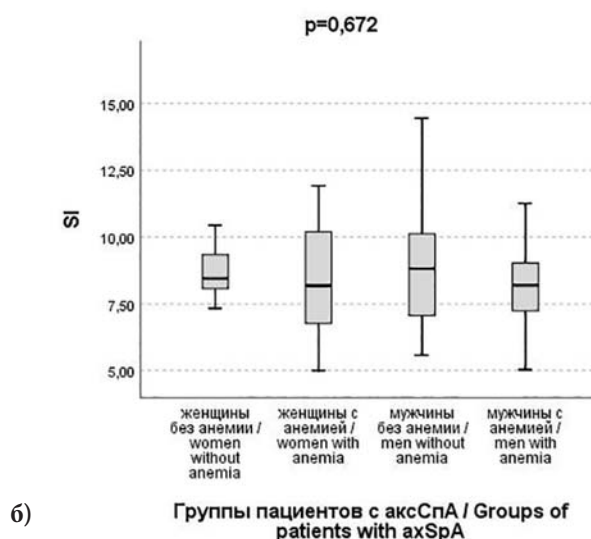
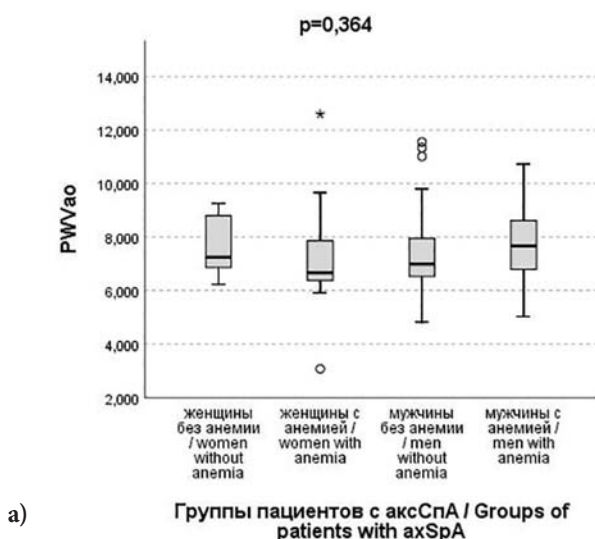
уровнем гемоглобина превышали референсный диапазон значений, при этом доля пациентов с увеличенным показателем  $SI > 8$  м/с среди больных аксСпА с наличием и без анемии составила 56% и 60%, соответственно ( $p=0,714$ ). Увеличение ТКИМ  $\geq 0,9$  мм отмечено у 8 (16%) больных аксСпА без анемии и у 4 (8%) пациентов с анемией ( $p=0,312$ ).

По результатам корреляционного анализа получены статистически значимые взаимосвязи между Aix-ao, PWVao, SI, ТКИМ и возрастом пациентов, между Aix-ao, PWVao и клиническим индексом активности BASDAI. Взаимосвязи между показателями ригидности сосудистой стенки, ТКИМ и традиционными лабораторными маркерами воспаления, и уровнем гемоглобина не установлены (табл. 4). Установлены взаимосвязи между PWVao и Aix-ao ( $r=0,442$ ,  $p < 0,001$ ), SI ( $r=0,273$ ,  $p=0,011$ ) и ТКИМ ( $r=0,236$ ,  $p=0,034$ ).

## Обсуждение

Насколько нам известно, это первое исследование, в котором произведена попытка оценки взаимосвязи между уровнем гемоглобина и ригидностью

сосудистой стенки, субклиническим атеросклерозом у пациентов с аксСпА. Определение ТКИМ и параметров артериальной ригидности, увеличение которых ассоциировано с последующим развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, является важным инструментом для стратификации кардиоваскулярного риска и подбора адекватной базисной противовоспалительной терапии у пациентов с аксСпА. Накопленные к настоящему моменту данные четко демонстрируют высокую встречаемость субклинического атеросклероза среди пациентов с аксСпА. Так, по данным метаанализа Yuan Y. и соавт. [15] ТКИМ у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) была статистически значимо выше, чем у здоровых лиц группы контроля (стандартизованная разность средних [95% доверительный интервал (ДИ)] = 0,725 [0,443–1,008],  $p < 0,001$ ). По результатам систематического обзора и метаанализа Bai R. и соавт. [11] с общим числом исследуемых 2882 (1535 пациентов с АС и 1347 здоровых лиц) выявлено статистически достоверное увеличение PWVao у пациентов с АС по сравнению с лицами группы контроля (средневзвешенная разница [95% ДИ] = 0,910 [0,464–1,356],  $p < 0,001$ ). Полученные в ходе



**Рисунок 1.** Сравнение показателей ригидности сосудистой стенки и ТКИМ у пациентов с аксСпА с наличием и без анемии в зависимости от пола  
а) Сравнение PWVao у пациентов в исследуемых подгруппах; б) Сравнение SI у пациентов в исследуемых подгруппах; в) Сравнение ТКИМ у пациентов в исследуемых подгруппах

**Figure 1.** Comparison of arterial stiffness parameters and IMT in patients with axSpA with and without anemia, depending on gender  
а) Comparison of PWVao in patient subgroups  
б) Comparison of SI in patient subgroups  
в) Comparison of IMT in patient subgroups

**Примечание:** PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте (м/с), SI — индекс жесткости (м/с), ТКИМ — толщина комплекса интимомедиа (см)

**Notes:** PWVao — aortic pulse wave velocity (m/sec), SI — stiffness index (m/sec), IMT — intima-media thickness (cm)

нашего исследования значения ТКИМ и показателей ригидности сосудистой стенки у пациентов с аксСпА согласуются с данными литературы.

Однако целью настоящего исследования являлась оценка возможной взаимосвязи между уровнем гемоглобина и наличием субклинического атеросклероза у пациентов с аксСпА. На настоящий момент значение анемии в процессах ремоделирования сосудистой стенки остается предметом дискуссий, а результаты исследований подчас являются противоречивыми. С одной стороны, известно, что ЖДА и АХЗ ассоциированы с развитием окислительного стресса [16], а персистирующее системное воспаление вносит самостоятельный вклад в дисфункцию работы антиоксидантных систем на фоне гиперпродукции активных форм кислорода [17]. Сочетанное влияние данных факторов приводит к нарушению эндотелиальной функции, являющемуся ключевым патологическим паттерном, лежащим в основе развития атеросклероза [18]. В исследовании Schwarz C. и соавт. продемонстрирована отрицательная взаимосвязь между уровнем гемоглобина и PWVao ( $r=-0,31$ ,  $p=0,01$ ) у пациентов, находящихся на гемодиализе [19]. В тоже время, Hsu H. и соавт. [20] сообщают о прямой взаимосвязи концентрации гемоглобина и артериальной ригидности у диализных пациентов, при этом уровень гемоглобина  $>109$  г/л был значимо ассоциирован с увеличением PWVao  $>10$  м/с. По результатам Kishimoto S. и соавт. [21], полученным в ходе обследования 807 мужчин с наличием и без сердечно-сосудистых заболеваний, установлено, что как снижение, так и увеличение гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов ассоциировано с нарушением эндотелиальной функции, увеличением плече-лодыжечной скорости распространения пульсовой волны (baPWV) и ТКИМ плечевой артерии. По мнению Kishimoto S. и соавт. диапазон значений гематокрита 42,0–49,4%, гемоглобина 147–168 г/л и количество эритроцитов  $4,82-5,24 \times 10^6$ /мкл являются оптимальными целевыми уровнями для адекватной эндотелиальной функции и состояния сосудистой стенки. По результатам популяционного исследования Gutenberg Health Study (GHS) [22] с общим числом 13724 включенных лиц, продемонстрирована независимая ассоциация более высоких значений гематокрита с повышением SI у пациентов обоих полов, при этом у мужчин гематокрит выступал независимым предиктором увеличения SI даже в отсутствии факторов сердечно-сосудистого риска. Аналогичные результаты продемонстрированы в крупном китайском исследовании Sun P. и соавт. [23]: у исследуемых пациентов отмечалось значимое нарастание baPWV и Aix-br при увеличении концентрации гемоглобина и количества эритроцитов. Группой японских исследователей [24] были получены данные, которые свидетельствуют о потенциально протективной роли небольшого снижения уровня гемоглобина — у лиц женского пола, имеющих анемию легкой степени, регистрировались более низкие значения baPWV, чем у женщин с нормальным и повышенным уровнем гемоглобина.

Интересно, что в ходе настоящего исследования, несмотря на существенно более высокую воспалительную активность аксСпА у пациентов с анемией (табл. 1, 2), не удалось установить значимых различий изучаемых маркеров ремоделирования сосудистой стенки по сравнению с пациентами без анемического синдрома. Вероятно, негативное влияние высокоактивного системного воспаления, регистрируемого у больных с анемией, частично нивелировалось относительным улучшением реологических свойств кровотока в результате уменьшения вязкости крови, а также индуцированным гипоксией увеличением продукции оксида азота [25]. Безусловно, требуется дальнейшее изучение маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с аксСпА и анемией для определения взаимосвязей с параметрами артериальной ригидности и субклинического атеросклероза. Стоит также отметить, что в нашем исследовании доля женщин среди пациентов с анемией была выше по сравнению с больными без анемического синдрома — 50% и 20% соответственно ( $p=0,002$ ). Однако, в ходе анализа подгрупп по гендерному признаку, значимые различия между показателями артериальной ригидности и ТКИМ у мужчин и женщин в зависимости от наличия анемии также не установлены (рис.1).

## Заключение

В ходе настоящего исследования не подтверждено наличие взаимосвязи между анемией и ригидностью сосудистой стенки, ТКИМ у пациентов с аксСпА. Возможно, что снижение гемоглобина не привело к дополнительному увеличению ригидности сосудистой стенки в связи с потенциальным протективным эффектом анемии, обусловленным общеизвестными патофизиологическими паттернами — снижением вязкости крови и индукцией синтеза оксида азота, являющегося эндогенным вазодилататором и обладающего мощным антиатерогенным действием. Требуется дальнейшее изучение взаимосвязей между уровнем гемоглобина и маркерами эндотелиальной дисфункции у пациентов с воспалительными заболеваниями позвоночника.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Сафарова К.Н.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

**Дорогойкина К.Д.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>): концепция и дизайн исследования, получение данных

**Махина В.И.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-7063>): концепция и дизайн исследования, получение данных

**Ребров А.П.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>): концепция и дизайн исследования, получение данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

**Author Contribution:**

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication  
**Safarova K.N.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, writing articles, approving the final version of the publication  
**Makhina V.I.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-7063>): research concept and design, obtaining data  
**Dorogoykina K.D.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>): research concept and design, obtaining data  
**Rebrov A.P.** (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>): research concept and design, obtaining data, analyzing and interpreting data, approving the final version of the publication

**Список литературы / References:**

1. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В., и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019; 91(5): 84–8. doi:10.26442/00403660.2019.05.000208  
 Erdes S.F., Rebrov A.P., Dubinina T.V. et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. Ter Arkh. 2019; 91(5): 84–8. doi:10.26442/00403660.2019.05.000208 [in Russian].
2. Mathieu S., Pereira B., Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: An updated meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2015; 44: 551–5. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.10.007.
3. 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. Arthritis Rheum. 2011; 63: 3294–304. doi:10.1002/art.30581.
4. Tomáš L., Lazúrová I., Pundová L., et al. Acute and long-term effect of infliximab on humoral and echocardiographic parameters in patients with chronic inflammatory diseases. Clin Rheumatol. 2013; 32: 61–6. doi:10.1007/s10067-012-2091-4.
5. Niccoli L., Nannini C., Cassarà E., et al. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF $\alpha$  drugs and therapy-induced changes. Int J Rheum Dis. 2012; 15: 56–61. doi:10.1111/j.1756-185X.2011.01662.x.
6. Сафарова К.Н., Дорогойкина К.Д., Ребров А.П. Является ли анемия клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами? Альманах клинической медицины. 2019; 47(5): 410–18. doi:10.18786/2072-0505-2019-47-037.  
 Safarova K.N., Dorogoykina K.D., Rebrov A.P. Is anemia a clinical marker of NSAIDs-induced upper gastrointestinal lesions in patients with spondyloarthritis? Almanac of Clinical Medicine. 2019; 47(5): 410–18. doi:10.18786/2072-0505-2019-47-037 [in Russian].
7. Zviahina O V., Shevchuk S V., Kuvikova IP, Segeda IS. Anemia in patients with ankylosing spondylitis, association with the activity of the inflammatory process and the severity of the disease. Wiad Lek. 2020; 73: 715–21. doi:10.36740/WLek202004117.
8. Prati C., Demougeot C., Guillot X., et al. Vascular involvement in axial spondyloarthropathies. Jt Bone Spine. 2019; 86: 159–63. doi:10.1016/j.jbspin.2018.05.003.
9. Bodnár N., Kerekes G., Seres I., et al. Assessment of Subclinical Vascular Disease Associated with Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol. 2011; 38: 723–9. doi:10.3899/jrheum.100668.
10. Гайдуклова И.З., Ребров А.П., Хондкарян Э.В. и др. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Современная ревматология. 2016; 10(3): 41–46. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-41-46.
- Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Khondkaryan E.V. et al. Vessel wall stiffness in ankylosing spondylitis patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Modern Rheumatology Journal. 2016;10(3):41-46. doi:10.14412/1996-7012-2016-3-41-46 [in Russian].
11. Bai R., Zhang Y., Liu W., et al. The Relationship of Ankylosing Spondylitis and Subclinical Atherosclerosis: A Systemic Review and Meta-Analysis. Angiology. 2019; 70: 492–500. doi:10.1177/0003319718814309.
12. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X., et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68:ii1–44. doi:10.1136/ard.2008.104018.
13. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009; 150: 604. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
14. Touboul P.-J., Hennerici M.G., Meairs S., et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). Cerebrovasc Dis. 2012; 34: 290–6. doi:10.1159/000343145.
15. Yuan Y., Yang J., Zhang X., et al. Carotid intima-media thickness in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and updated meta-analysis. J Atheroscler Thromb. 2019; 26: 260–71. doi:10.5551/JAT.45294.
16. Paino I.M.M., Miranda J.C., Marzocchi-Machado C.M., et al. Phagocytosis, oxidative burst, and produced reactive species are affected by iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases in elderly. Biol Trace Elem Res. 2009; 129: 116–25. doi:10.1007/s12011-008-8303-8.
17. Arida A., Protogerou A.D., Kitas G.D. et al. Systemic inflammatory response and atherosclerosis: The paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases. Int J Mol Sci. 2018; 19: 1–27. doi:10.3390/ijms19071890.
18. Gimbrone M.A., García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. Circ Res. 2016; 118: 620–36. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
19. Schwarz C.P., Koppelstaetter C., Amann E., Mayer G. Impact of anemia on aortic pulse wave velocity in hemodialysis patients. Kidney Blood Press Res. 2009; 32: 210–6. doi:10.1159/000227274.
20. Hsu H.-C., Robinson C., Norton G.R., et al. The Optimal Haemoglobin Target in Dialysis Patients May Be Determined by Its Contrasting Effects on Arterial Stiffness and Pressure Pulsatility. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2020; 13: 385–95. doi:10.2147/IJNRD.S285168.
21. Kishimoto S., Maruhashi T., Kajikawa M., et al. Hematocrit, hemoglobin and red blood cells are associated with vascular function and vascular structure in men. Sci Rep. 2020; 10: 11467. doi:10.1038/s41598-020-68319-1.
22. Arnold N., Gori T., Schnabel R.B., et al. Relation between Arterial Stiffness and Markers of Inflammation and Hemostasis — Data from the Population-based Gutenberg Health Study. Sci Rep. 2017; 7: 1–10. doi:10.1038/s41598-017-06175-2.
23. Sun P., Jia J., Fan F., et al. Hemoglobin and erythrocyte count are independently and positively associated with arterial stiffness in a community-based study. J Hum Hypertens. 2021; 35: 265–73. doi:10.1038/s41371-020-0332-6.
24. Kawamoto R., Tabara Y., Kohara K., et al. A slightly low hemoglobin level is beneficially associated with arterial stiffness in Japanese community-dwelling women. Clin Exp Hypertens. 2012; 34: 92–8. doi:10.3109/10641963.2011.618202.
25. Chirinos J.A., Segers P., Hughes T., Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 1237–63. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.012.