

## ПОВИШЕН СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ

И. ГРУЕВ И А. ТОНЧЕВА

*Клиника по вътрешни болести, НМТБ "Цар Борис III"*

## INCREASED CARDIOVASCULAR RISK IN ANKYLOSING SPONDILITIS

I. GRUEV AND A. TONCHEVA

*Clinic of Internal Diseases, NMTH "Tsar Boris III"*

**Резюме:** Анкилозиращият спондилит (АС) е системно възпалително заболяване, което обхваща гръбначния стълб, сакроилиачните стави и в по-малка степен периферните стави. АС предизвиква удебеляване на аортния корен и платната на аортната клапа, водещи до аортна регургитация. Проводните нарушения са по-често срещани при пациентите с АС. Редуцираното съотношение Е/А (съотношението между Е вълната на ранното диастолно пълнене и А вълната на предсърдното съкращение, измерени от доплеровия сигнал на диастолния кръвоток през митралната клапа) говори за нарушения в диастолното пълнене на лявата камера при пациентите с АС. Данните по отношение на ранната атеросклероза и нейните усложнения са все още недостатъчни и донякъде противоречиви, но все повече сочат повишен риск от атеросклероза и атеротромбоза при тези пациенти.

**Ключови думи:** анкилозиращ спондилит, сърдечно-съдов риск, атеросклероза

**Summary:** Ankylosing spondylitis (AS) is a systemic inflammatory disease, involving the spinal, sacro-iliac and, at a smaller extent, the peripheral joints. AS causes thickening of the aortic valve, leading to aortic regurgitation. Disturbances of cardiac conduction are more frequent among the AS patients. The reduction of the E/A ratio is a sign of left ventricular diastolic dysfunction in the AS patients. The data on early atherosclerosis and its complications in this patient group are still insufficient and sometimes controversial, but reveal increasingly that AS is associated with an increased cardio-vascular risk.

**Key words:** ankylosing spondylitis, cardio-vascular risk, atherosclerosis

Анкилозиращият спондилит (АС) е системно възпалително заболяване, което обхваща гръбначния стълб, сакроилиачните стави и в по-малка степен периферните стави. Характерно мускулноскелетно засягане е ентезитът – възпаление на залавното място на лигаментите и сухожилията за костта. Честотата на АС е приблизително 1 до 2 на 1000 с преобладаване на мъжкия пол – 3 до 4:1 [1, 2]. Приблизително 90% от болелите са носители на антигена HLA-B27. Етиологията на заболяването не е изяснена напълно, но се предполага, че неидентифицирана инфекция го отключва при генетично предразположените индивиди [1, 2]. В сравнение с ревматоидния артрит, данните за повишаване на сърдечно-

съдовия риск при пациентите с анкилозиращ спондилит са оскъдни и противоречиви [3]. Въпреки това все повече публикации през последните години демонстрират тенденцията, че болните с АС имат повишена сърдечно-съдова смъртност в сравнение с общата популация [1, 3, 4].

Засягането на аортната клапа при АС е било установено още през седемдесетте години на миналия век – през 1973 г. Bulkley и Roberts описват аутопсионните находки на 8 пациенти с АС, починали с картината на сърдечна недостатъчност поради тежка аортна инсуфициенция. Те намират дифузно удебеляване на аортната стена (дължащо се на цикатризация на адвентицията и интимална пролиферация) в областта на

аортния корен, обхващащо и платната на аортната клапа [5]. По-късно в ерата на трансторакалната и трансезофагеалната ехокардиография (ТЕЕ) при 5 до 13% от пациентите с АС се установява лека аортна регургитация [6, 7, 8], като по-малки студии докладват и по-високи степени на регургитацията (особено при използване на ТЕЕ) [9]. Описани са и случаи, при които аортната регургитация се диагностицира преди ставните прояви [10]. Лекостепенна дилатация на аортния корен също е описана от редица автори [11], но трябва да отбележим, че повечето от тях не са отчитали влиянието на възрастта, телесната повърхност и аортната регургитация.

Нарушения в проводната система на сърцето могат да възникнат при пациентите с АС, като резултат от поствъзпалителна фиброза на миокарда. Споменатото проучване на Bulkley и Roberts установява проводни нарушения при 6 от 8 пациенти и доказва, че удебеляването и фиброзата на аортния корен обхващат и мембранозния септум [5]. Заболяемостта от проводни нарушения сред пациентите с АС варира между 2 и 20% в различните проучвания [1, 12, 13]. Най-чест е AV блок I степен, но се срещат и по-високи степени на атрио-вентрикуларен блок, както и ляв и десен бедрен блок. Интересен е фактът, че проводните нарушения са по-чести при носители на антигена HLA-B27, дори и при отсъствие на клинично проявено ревматологично заболяване [12, 13].

При АС е била установена и диастолна дисфункция на миокарда. Ехокардиографско проучване на Crowley и сътр., проведено при 59 пациенти с АС и без клинично изявено сърдечно заболяване, намират Е/А (съотношението между Е вълната на ранното диастолно пълнене и А-вълната на предсърдното съкращение, измерени от доплеровия сигнал на диастолния кръвоток през митралната клапа) < 0.9 при 7 пациенти, удължени времена на децелерация и изоволуметрична релаксация при 2-ма и рестриктивен тип на кръвотока при 3-ма болни [14]. Подобни резултати по отношение на абнормното съотношение Е/А при 88 пациенти с АС сравнени с 31 здрави конт-

роли е докладвано от Yildirim и сътр. [15]. Трябва да отбележим, че авторите не са отчели влиянието на аортната регургитация върху съотношението Е/А. При използването на тъканен доплер за установяване на по-ранните нарушения в диастолното пълнене Caliskan и сътр. не установяват съществени различия между 40 пациенти с АС и 35 здрави контроли [16] при отсъствие на сигнификантна аортна регургитация.

Ускорената атеросклероза при АС се обсъжда от години в научната литература. Много фактори, като тютюнопушене, променен липиден профил (и то главно понижен HDL), хипертония, повишени нива на фибриногена и тромбоцитите и хиперкоагулоабилитет, биха могли да обяснят повишения кардиоваскуларен риск. Намаленото ниво на физическа активност, наличието на антиген HLA-B27 и особено хроничното възпаление също играят роля [1,17]. Анализирайки голяма база данни, водещите специалисти в областта на ССЗ при пациенти с ревматични заболявания Mary Roman и Jane Salmon намират по-ранна изява на застойната сърдечна недостатъчност и на периферносъдовата болест, но не и на ИБС, при пациенти с АС, сравнени с общата популация [1]. Caliskan и сътр. обаче, като оценяват чрез трансторакален доплер кръвотока в лявата предна десцендентна коронарна артерия при 40 пациенти с АС, намират сигнификантно понижен коронарен резерв. Степента на това нарушение корелира с тежестта на заболяването, стойностите на CRP и TNF- $\alpha$  [16]. През 2008 г. Hollan и сътр. установяват, че АС е независим предиктор (по-силен от повечето традиционни рискови фактори) за извършване на аорто-коронарен байпас в по-млада възраст [18]. През 2010 г. Peters и сътр. констатират повишен риск от миокарден инфаркт (МИ) при пациенти с АС, сравнени с общата популация [19]. Трябва да отбележим, че резултатите от това проучване се оспорват от едни от водещите специалисти – Michael Nurmohamed, поради съмнения в правилната селекция на пациентите [20]. През 2011 г. Matheu и сътр., анализирайки 8 проучвания, обхващащи 3279 пациенти с АС и 82745 контроли, установяват повишена, макар и

статистически незначима, честота на МИ при пациентите с АС. Авторите свързват тази тенденция с понижените нива на HDL холестерола и системното възпаление [3]. Най-убедителни данни в полза на повишената заболяемост от ССЗ при пациенти с АС дават резултатите на Shelagh Szabo и сътр., публикувани през 2011 г. Авторите сравняват 8616 болни от АС с общата популация. Данните са взети от здравния регистър на канадската провинция Квебек. След уеднаквяване по пол и възраст се установяват следните стойности за релативния риск при пациентите с АС, сравнени с общата популация (при 95% доверителен интервал) – 1,58 за аортна клапна болест, 1,58 за неаортна клапна болест, 1,37 – за исхемична болест на сърцето, 1,34 – за застойна сърдечна недостатъчност, 1,36 – за мозъчно-съдова болест, 1,34 – за друга сърдечно-съдова болест и 1,25 – за хоспитализация по повод сърдечно- или мозъчно-съдова болест [21].

Малък брой проучвания изследват дебелината на интима-медия (*intima-media thickness* – IMT) при пациенти с анкилозиращ спондилит, като данните са противоречиви. Matheu и сътр. намират статистически значима разлика в дебелината на интима-медия между пациенти с АС и здрави контроли. Те установяват позитивна връзка на IMT с тютюнопушенето и хипертонията, но не и с CRP (С-реактивния протеин) [22]. Проучването на Malesci и сътр. установяват разлика в дебелината на IMT, но тя не е статистически значима. Авторите констатираят също по-честа изява на метаболитен синдром при пациентите с АС в сравнение със здрави контроли [23]. Choe и сътр. обаче не установяват сигнификантна разлика по отношение на IMT между млади пациенти с АС и здрави контроли [24].

В заключение можем да обобщим че:

1. АС предизвиква задебеляване на аортния корен и платната на аортната клапа, водещи до аортна регургитация.

2. Проводните нарушения са по-често срещани при пациентите с АС.

3. Редуцираното съотношение Е/А говори за нарушения в диастолното пълнене на лявата камера при пациентите с АС.

4. Данните по отношение на ранната атеросклероза и нейните усложнения са все още недостатъчни и донякъде противоречиви, но все повече сочат повишен риск от атресклероза и атеротромбоза при тези пациенти.

Ето защо АС, наред с ревматоидния (РА) и псориатичния артрит (ПсА), беше включен в препоръките на EULAR за скрининг и профилактика на сърдечно-съдовите заболявания: „Пациентите с РА, ПсА и АС имат повишен кардиоваскуларен риск, като за РА този риск е поне двойно над обичайния и е потенциално съизмерим с този при захарен диабет тип 2, един клинично утвърден сърдечно-съдов рисков фактор” [25].

В становището са дадени и следните практически насоки:

1. РА, ПсА и АС трябва да бъдат приети като нови, клинично значими сърдечно-съдови рискови фактори.

2. Калкулацията на сърдечно-съдовия риск според Фрамингамската и Европейската система за оценка на риска (SCORE) трябва да бъде адаптирана към повишения риск при болните с възпалителни ревматични заболявания, като се използва съответен коефициент на умножение.

3. Ежегоден скрининг по отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори трябва да се провежда при всички пациенти с РА и да се обмисли за тези с ПсА и АС.

4. На пациентите с възпалителни ревматични заболявания трябва да бъдат дадени препоръки за промяна в начина на живот, включващи указания за диета, спирание на тютюнопушенето, физически упражнения и такива за контрол на стреса.

5. Да се обмисли лечението със статини и/или антихипертензивни средства според съществуващите местни ръководства или при липса на такива – според стойностите на адаптирания за пациенти с възпалителни ставни заболявания (BC3) 10-годишен риск според Фрамингамската или SCORE система.

6. Агресивно потискане на възпалението се препоръчва за допълнително понижаване на сърдечно-съдовия риск при пациенти с BC3 [25].

## Библиография

1. Roman, M. J. et J. E. Salmon. Cardiovascular manifestation of Rheumatologic Diseases. – *Circulation*, **116**, 2007, 2346-2355.
2. Lawrence, R. C., S. G. Helmick et F. C. Aметt. Estimates of prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. – *Arthritis Rheumatism*, **41**, 1998, 778-799.
3. Mathieu, S. et al. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. – *Arthritis Care Res.*, **63**, 2011, № 4, 557-563.
4. Peters, M. J. et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondyloarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. – *Semin Arthritis and Rheumat.*, **34**, 2004, 585-592.
5. Bulkley, B. H. et W. C. Roberts. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation: description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. – *Circulation*, **58**, 1973, 1014-1027.
6. O'Neill, T. W. et al. Echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. – *Ann. Rheum. Dis.*, **12**, 51, 652-654.
7. Yildirim, A. et al. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. – *Clin. Rheumatol.*, **21**, 2002, 129-143.
8. Brunner, F. 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.*, **25**, 2005, 24-29.
9. Arnason, J. A. et al. Transthoracic and transeophageal echocardiographic evaluation of the aortic root and subvalvular structures in ankylosing spondylitis. – *J. Rheumatol.*, **23**, 1996, 120-123.
10. Kinsella, T. D., J. G. Johnson et R. I. Sutherland. Cardiovascular manifestations of ankylosing spondylitis. – *Can. Med. Assoc. J.*, **111**, 1974, 1309-1311.
11. Thomas, D. et al. Early detection of aortic dilatation in ankylosing spondylitis using echocardiography. – *Aust. N.Z. J. Med.*, **12**, 1982, 10-13.
12. Peeters, A. J. et al. Heart conduction disturbance: an HLA-B27 associated disease. – *Ann. Rheum. Dis.*, **50**, 1991, 348-350.
13. Bergfeldt, L. et E. Möller. Complete heart block: another HLA B27 associated disease manifestation. – *Tissue Antigens.*, **21**, 1983, 385-390.
14. Crowley, J. J. et al. Doppler echocardiographic evidence of left ventricular diastolic dysfunction in ankylosing spondylitis. – *Am. J. Cardiol.*, **71**, 1993, 1337-1340.
15. Yildirim, A. et al. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. – *Clin. Rheumatol.*, **21**, 2002, 129-143.
16. Caliskan, M. et al. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis*. December 12, 2006. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.003. Available at: <http://www.atherosclerosis-journal.com/article/PIIS0021915006006733/fulltext>. – Accessed October, **25**, 2007.
17. Levi, M., T. van der Poll et H. R. Buller. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. – *Circulation*, **109**, 2004, 2698-2704
18. Hollan, I. et al. Spondyloarthritis: a strong predictor of early coronary artery bypass grafting. – *Scand J. Rheumatol.*, **37**, 2008, № 1, 18-22.
19. Peters, M. J. L. et al. Ankylosing spondylitis : a risk factor for myocardial infarction. – *Ann. Rheum. Dis.*, **69**, 2010, 579-581.
20. Nurmohamed, M. Re: Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction. – *Ann. Rheum. Dis.* Published. Online July 14, 2010.
21. Szabo, S. et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in individuals with ankylosing spondylitis: A population-based study. – *Arthritis Rheum.*, **10**, 2011, 21834064.
22. Mathieu, S., H. Joly et G. Baron. Trend towards increased arterial stiffness or intima media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. – *Rheumatology*, **47**, 2008, № 8, 1203-1207.
23. Malesci, D., A. Niglio, G. A. Mennillo. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. – *Clin. Rheumatol.*, **26**, 2007, № 5, 710-714.
24. Choe, J. Y., M-Y. Lee, I. Rheem. No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. – *Joint Bone Spine*, **75**, 2008, № 5, 548-553.
25. EULAR Task Force CARDIOVASCULAR RISK MANAGEMENT SHOULD BE MANDATORY IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND OTHER TYPES OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASE. Annual European Congress of Rheumatology Of the European League Against Rheumatism Paris, France, 11-14 June 2008.

Постъпила – 03.08.2010 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

И. Груев  
Клиника по вътрешни болести  
НМТБ "Цар Борис III"

✉ Address for correspondence:

I. Gruev