

# Влияние секукинумаба на развитие дисфункции миокарда у пациентов с анкилозирующим спондилитом

К.м.н. Л.И. Фейсханова, к.м.н. С.А. Лапшина

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** при анкилозирующем спондилите (АС) ранние субклинические изменения миокарда в большинстве своем остаются не диагностированными. Также не ясно и влияние генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) на эти изменения.

**Цель исследования:** установить взаимосвязь между приемом секукинумаба и изменениями в систолической и диастолической функциях миокарда у пациентов с АС.

**Материал и методы:** обследовано 69 пациентов с достоверным АС, из которых в 1-ю группу вошли 33 человека (средний возраст — 38,8±4,74 года, 63,6% мужчин), получавшие ингибитор интерлейкина-17 (ИЛ-17) секукинумаб, во 2-ю группу — 36 человек, не получавших ГИБТ, средний возраст — 42,5±11 года, 66,7% мужчин. Контрольная группа включала в себя 40 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Пациентам выполнялась тканевая доплерография сердца, трансторакальная эхокардиография, определение уровня матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в сыворотке крови. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы Statistica 10.0.

**Результаты исследования:** у лиц, страдающих АС, достоверно ( $p < 0,01$ ) выше индекс массы миокарда левого желудочка и фракция выброса по сравнению с контрольной группой, хотя в целом они не выходили за пределы нормы. Причем среди пациентов, не принимающих ГИБТ, показатели были наиболее высокими, диастолическая дисфункция диагностировалась только в этой группе — у 38,9%. На фоне применения секукинумаба выявлено усиление систолической функции миокарда. Анализ уровня ММП-9 в сыворотке крови пациентов с АС показал значимые ( $p < 0,001$ ) его различия по сравнению с контрольной группой. В группе пациентов, принимавших секукинумаб, подьем ММП-9 ассоциировался с ухудшением систолической функции правого желудочка и диастолической функции левого желудочка.

**Заключение:** для АС характерна высокая частота субклинического поражения сердца. Ингибирование ИЛ-17 способно уменьшать диастолическую дисфункцию, что подтверждается улучшением сократительной способности миокарда на фоне терапии секукинумабом.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, спондилеоартрит, диастолическая дисфункция миокарда, сократительная способность миокарда, секукинумаб, ингибитор интерлейкина-17, матричная металлопротеиназа, тканевая доплерография.

**Для цитирования:** Фейсханова Л.И., Лапшина С.А. Влияние секукинумаба на развитие дисфункции миокарда у пациентов с анкилозирующим спондилитом. РМЖ. 2020;11:49–53.

## ABSTRACT

Secukinumab effect on the myocardial dysfunction development in patients with ankylosing spondylitis

L.I. Feiskhanova, S.A. Lapshina

Kazan State Medical University, Kazan

**Background:** in ankylosing spondylitis (AS), early subclinical changes in the myocardium mostly remain undiagnosed. The impact of genetic engineering biological therapy (GEBT) on these changes is also unclear.

**Aim:** to establish the association between the secukinumab intake and changes in systolic and diastolic functions of myocardium in patients with AS.

**Patients and Methods:** 69 patients with confirmed AS were examined: the first group included 33 patients (average age 38.8±4.74, 63.6% of men) who received the interleukin 17 (IL-17) inhibitor — secukinumab, the second group — 36 patients who did not receive GEBT (average age 42.5±11 years, 66.7% of men). The control group included 40 healthy subjects, comparable in gender and age. Patients underwent tissue doppler echocardiography, transthoracic echocardiogram, and determination of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) level in blood serum. Statistical processing of results was performed using STATISTICA 10.0 software.

**Results:** there was significantly ( $p < 0.01$ ) higher left ventricular mass index and ejection fraction in patients with AS compared to the control group, although they were generally within normal range. Moreover, the indicators were the highest among patients who did not receive GEBT, diastolic dysfunction was diagnosed only in this group (in 38.9%). In the setting of the secukinumab therapy, there was an increase in the systolic function of the myocardium. Analysis of the MMP-9 level in the blood serum of patients with AS showed significant ( $p < 0.001$ ) differences with the control group. In the group of patients receiving secukinumab, the elevation of MMP-9 level was associated with a deterioration of right ventricular systolic function and left ventricular diastolic function.

**Conclusion:** AS is characterized by a high frequency of subclinical cardiovascular disease. Inhibition of IL-17 can reduce diastolic dysfunction, which is confirmed by an improvement in myocardial contractility during secukinumab therapy.

**Keywords:** ankylosing spondylitis, spondylarthritis, diastolic dysfunction, myocardial contractility, secukinumab, interleukin 17 inhibitor, matrix metalloproteinase, tissue doppler echocardiography.

**For citation:** Feiskhanova L.I., Lapshina S.A. Secukinumab effect on the myocardial dysfunction development in patients with ankylosing spondylitis. RMJ. 2020;11:49–53.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Анкилозирующий спондилит (АС) представляет собой хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника и частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов. Прогрессирование заболевания связано с пролиферацией костной ткани, проявляющейся ростом синдесмофитов и процессом анкилозирования КПС, что определяет необратимые функциональные ограничения и высокий риск инвалидизации молодых пациентов [1, 2]. В настоящее время возможности терапии АС в плане торможения структурного прогрессирования существенно расширились за счет генно-инженерных биологических препаратов: ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 17, с некоторым преимуществом последних [3].

В то же время при данном заболевании не редкость и внескелетные проявления с поражением внутренних органов, в частности сердечно-сосудистой системы (ССС) [2, 4]. В реальной клинической практике в большинстве своем патологию выявляют на поздних стадиях, например в виде поражения аортального клапана, а субклинические ранние изменения (нарушения ритма сердца, дисфункция эндотелия, диастолическая дисфункция), способные приводить в дальнейшем к жизнеугрожающим состояниям, остаются недиагностированными [4, 5]. Тем более остается малоизученным влияние терапии основного заболевания на указанные изменения.

Существует мнение о влиянии хронического системного воспаления при ревматологических заболеваниях на автономную регуляцию деятельности сердца, основанное на наличии обратной корреляционной взаимосвязи между величиной основных показателей вариабельности сердечного ритма и уровнями острофазовых маркеров (СОЭ, С-реактивного белка, фибриногена) [5]. С другой стороны, повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и др.) происходит и при самих кардиоваскулярных заболеваниях, в частности при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, особенно у пациентов с коморбидной патологией [6]. В исследованиях при АС отмечена корреляционная связь между активностью заболевания и толщиной интимы, скоростью пульсовой волны сонных артерий [7], а также изменение жесткости сосудистой стенки, что может служить маркером поражения ССС у пациентов с АС [8].

При этом повышенный сывороточный уровень эндотелиального фактора роста сосудов (Vascular endothelial growth factor — VEGF) отмечен как предиктор рентгенологического прогрессирования спондилита у пациентов со спондилоартритами [9], а рентгенологическое прогрессирование обусловлено активацией зависимых от ИЛ-23 гамма-дельта клеток, продуцирующих ИЛ-17 [10]. Соответственно, можно предположить, что имеется взаимосвязь между указанными показателями и сосудистой дисфункцией. Так, описано, что зависимые от ИЛ-23 гамма-дельта клетки, продуцирующие ИЛ-17, аккумулируются в аортальном клапане у пациентов с АС [11]. Кроме того, повышенный уровень ИЛ-17 ассоциируется с высокой активностью системных васкулитов, болезни Бехчета [12, 13]. Интерес представляет работа, где ИЛ-17 рассматривается как проатерогенный биомаркер, поскольку у кардиологических пациентов его уровни были выше по сравнению со здоро-

вым контролем ( $p < 0,001$ ), и он коррелировал с уровнем общего холестерина сыворотки крови и триглицеридов [14]. Проатерогенные эффекты ИЛ-17 могут быть вызваны индукцией провоспалительных цитокинов или хемокинов эндотелиальными клетками или макрофагами. Продемонстрировано, что ИЛ-17 и ИЛ-23 обнаруживаются в атеросклеротических бляшках и ассоциируются с их повышенной уязвимостью, экспрессия ИЛ-17 в сонных артериях человека связана с фиброзным фенотипом с более низким содержанием макрофагов и высоким содержанием гладкомышечных клеток [15].

При другом заболевании из группы спондилоартритов, псориатическом артрите, продемонстрирована роль ИЛ-17 в ухудшении функции эндотелия и потенциальном повышении риска сердечно-сосудистых событий [16]. При этом ингибирование ИЛ-17 в эксперименте показывает положительное влияние на вазодилатацию, уменьшение жесткости эндотелия, подавление прогрессирования атеросклероза и тенденцию к снижению VEGF, а также металлопротеиназ [17].

Соответственно, снижение уровня ИЛ-17 представляется перспективным в отношении кардиоваскулярного благополучия у пациентов со спондилоартритами [17]. Так, на фоне 52 нед. терапии секукинумабом (ингибитором ИЛ-17А) у пациентов с псориазом улучшение кожных проявлений коррелировало с уменьшением воспалительной реакции сосудистой стенки аорты [18].

**Цель исследования:** установить взаимосвязь между приемом секукинумаба и изменениями в систолической и диастолической функциях миокарда у пациентов с АС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 69 пациентов с достоверным АС (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям, 1984 г.). В 1-ю группу вошли 33 пациента, получавших секукинумаб в стандартной дозе не менее 3 мес. на момент обследования. 2-ю группу составили 36 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, основным параметрам заболевания с 1-й группой и не получавших генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ) (табл. 1). Контрольная группа включала в себя 40 практически здо-

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с АС, участвовавших в исследовании

Параметр		1-я группа	2-я группа
Средний возраст, лет		38,8 $\pm$ 4,74	42,5 $\pm$ 11
Пол:	мужской	21 (63,6%)	24 (66,7%)
	женский	12 (36,4%)	12 (33,3%)
Длительность заболевания, годы		13,5 $\pm$ 6,89	13,4 $\pm$ 6,31
Активность по ASDAS, баллы, Ме [Q1; Q3]		2 [1,7; 3,7]	3,15 [2,4; 3,7]
Функциональный индекс BASFI, баллы, Ме [Q1; Q3]		4,5 [3; 5,5]	5,65 [3,95; 6,45]

**Примечание.** ГИБТ — генно-инженерная базисная терапия, ASDAS — шкала активности анкилозирующего спондилита (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), BASFI — Басовский функциональный индекс анкилозирующего спондилита (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index).

ровых лиц: 26 мужчин и 14 женщин (средний возраст —  $40,5 \pm 13,3$  года), соответствующих по возрасту и полу первым двум группам.

В исследование не включались пациенты с такими верифицированными хроническими сопутствующими заболеваниями, как сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия 2–3 стадии, кардиомиопатии, клапанные пороки сердца. До включения в исследование пациенты подписывали информированное согласие установленной формы.

Обследование пациентов с АС проводили согласно рекомендациям Международного общества по оценке спондилоартритов (Assessment of SpondyloArthritis International Society — ASAS), Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism — EULAR) и Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АС (болезнь Бехтерева) 2018 г.

Всем пациентам проводились стандартные лабораторные и инструментальные диагностические исследования, включавшие в себя общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию и/или магнитно-резонансную томографию позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений (в 1-й и 2-й группах). Кроме того, нами выполнялась тканевая доплерография сердца на ультразвуковом аппарате GE Vivid E9 (GE Healthcare, Израиль), трансторакальная эхокардиография, а также определение уровня матриксной металлопротеиназы (ММП) -9 в сыворотке крови.

Тканевая доплерография, деформации и скорости деформации миокарда могут выявить субклиническую дисфункцию миокарда, когда традиционные эхокардиографические параметры оказываются в пределах нормы. Известно, что трансторакальная эхокардиография недостаточно информативна при диагностике диастолической дисфункции по сравнению с тканевой доплерографией сердца в связи с тем, что при стандартной эхокардиографии влияет наличие преднагрузки, а при тканевой этого влияния нет [19, 20]. Поэтому в условиях отсутствия верифицированного поражения миокарда в исследуемых группах нами был использован этот диагностический метод для выявления возможных ранних патологических изменений в мышце сердца.

В ходе тканевой доплерографии нами проводились стандартные вычисления:  $e'L$  — пиковая скорость движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу,  $e'S$  — пиковая скорость движения перегородки в раннюю диастолу,  $e'R$  — пиковая скорость движения кольца трикуспидального клапана в раннюю диастолу,  $S'L$  — пиковая систолическая скорость движения кольца митрального клапана,  $S'S$  — пиковая систолическая скорость движения межжелудочковой перегородки,  $S'R$  — пиковая систолическая скорость движения кольца трикуспидального клапана,  $E/e'$  левого желудочка — отношение скорости ранней фазы трансмитрального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана,  $E/e'$  правого желудочка — отношение скорости ранней фазы транстрикуспидального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Материалы исследования были подвергнуты *статистической обработке* с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись

в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2013. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft.Inc, Россия). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро — Уилка. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна — Уитни. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела — Уоллиса. Сравнение номинальных данных проводилось с помощью точного критерия Фишера. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем статистической значимости принималась величина 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении трансторакальной эхокардиографии были получены следующие результаты (табл. 2). В случае выявления различий при сравнении всех групп с помощью критерия Краскела — Уоллиса для более точного описания наблюдаемых тенденций был использован критерий Манна — Уитни, позволяющий оценить различия показателей при сравнении групп попарно. При этом было обнаружено, что у лиц, страдающих АС, достоверно выше индекс массы миокарда левого желудочка по сравнению с контрольной группой (1-я группа,  $p=0,008$ , 2-я группа,  $p=0,002$ ). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении фракции выброса. Несмотря на то, что во всех исследуемых группах она не выходила за рамки нормы, в 1-й и 2-й группах она была достоверно выше ( $p=0,02$ ,  $p=0,002$  соответственно).

В ходе исследования было проведено сравнение показателей тканевой доплерографии между группами (табл. 3). Установлены статистически значимые различия:  $e'L$  в 1-й группе и контрольной были выше по сравнению с показателем 2-й группы ( $p=0,01$  и  $p=0,002$  соответственно);  $e'S$  у пациентов, принимавших секукинумаб, выше по сравнению с контрольной группой ( $p=0,002$ ).

**Таблица 2.** Сравнение показателей трансторакальной эхокардиографии в исследуемых группах по критерию Краскелла — Уоллиса

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа	p
ИММ	85 [81; 100]	93 [81,3; 114,2]	79,5 [72; 86,5]	0,002
ОТС	0,41 [0,37; 0,43]	0,38 [0,33; 0,41]	0,39 [0,35; 0,42]	>0,05
КДР	4,8 [4,7; 4,9]	4,8 [4,7; 4,9]	4,8 [4,7; 5,1]	>0,05
ФВ	63 [62; 64]	64,5 [63; 66]	60 [59,5; 64,5]	0,003

**Примечание.** ИММ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер левого желудочка, ФВ — фракция выброса.

**Таблица 3.** Сравнение показателей тканевой доплерографии в исследуемых группах по критерию Краскелла – Уоллиса

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа	p
e'L	14 [9,5; 14]	10,5 [8,3; 13]	13 [11; 15,5]	0,0007
e'S	11 [9; 11]	8,1 [7; 12]	10 [8,5; 11]	0,01
e'R	13 [12; 16]	12,4 [12,3; 13]	14 [11; 14,5]	>0,05
S'L	11 [9; 13]	12 [10; 13]	11 [9; 14,5]	>0,05
S'S	10 [9; 10]	9 [8; 11]	9 [8; 9]	0,02
S'R	16 [15; 18]	15 [12; 17]	14 [12; 15,5]	0,0002
E/e' ЛЖ	6,5 [5,4; 6,7]	7 [6; 8]	6,5 [6; 8]	>0,05
E/e' ПЖ	4,1 [3,8; 5,2]	4 [3,3; 4,3]	4 [3,5; 5]	>0,05

**Примечание.** e'L – пиковая скорость движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу; e'S – пиковая скорость движения перегородки в раннюю диастолу; e'R – пиковая скорость движения кольца трикуспидального клапана в раннюю диастолу; S'L – пиковая систолическая скорость движения кольца митрального клапана; S'S – пиковая систолическая скорость движения межжелудочковой перегородки; S'R – пиковая систолическая скорость движения кольца трикуспидального клапана; E/e' ЛЖ – отношение скорости ранней фазы трансмитрального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана; E/e' ПЖ – отношение скорости ранней фазы транстрикуспидального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана.

нению со 2-й и контрольной группами ( $p=0,009$  и  $p=0,049$  соответственно), а во 2-й группе ниже, чем в контрольной ( $p=0,03$ ); параметры S'S, S'R в 1-й группе оказались выше, чем в контрольной ( $p=0,008$ ,  $p=0,001$  соответственно).

Достоверные различия количественных параметров были подкреплены сравнением частоты выявления диастолической дисфункции в исследуемых группах. Оказалось, что диастолическая дисфункция диагностировалась только во 2-й группе: из 36 человек — у 14 (38,9%), что статистически значимо отличается от двух других групп ( $p<0,0001$ ).

Анализ уровня ММП-9 в сыворотке крови исследуемых лиц выявил значимые его различия в группах. Как в 1-й, так и во 2-й группе он был выше, чем в группе контроля: 176,26 [165,7; 186,03], 170,66 [131,01; 190,44], 103,85 [74,32; 120,56] нг/мл соответственно ( $p<0,001$ ).

Корреляционный анализ показал, что в группе пациентов, принимавших секукинумаб, отмечается обратная связь средней силы между S'R и уровнем ММП-9 ( $r=-0,53$ ,  $p=0,02$ ), между E/e' ЛЖ и уровнем ММП-9 ( $r=-0,49$ ,  $p=0,04$ ), а также прямая связь средней силы между конечным диастолическим размером левого желудочка и ММП-9 ( $r=0,58$ ,  $p=0,01$ ). Во 2-й группе корреляционной связи не обнаружено.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что воспалительная реакция в организме способствует увеличению массы миокарда [6, 14]. Повышение провоспалительных цитокинов ассоциируется с прогрессированием атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и хронической сердечной не-

достаточности [6, 7, 15]. Так, высокие концентрации ИЛ-17 опосредуют изменения в кровеносных сосудах, печени, сердечной и скелетных мышцах. Воздействие ИЛ-17 на сосудистые и сердечные клетки может способствовать повышению риска сердечно-сосудистых событий, которые происходят у всех пациентов с воспалительными заболеваниями [15]. Проведенное исследование, действительно, показало, что у пациентов с АС индекс массы миокарда левого желудочка достоверно выше, чем в контрольной группе, причем среди пациентов, не принимающих ГИБТ, он оказался наиболее высоким, что соотносится с воспалительным фактором, описанным выше. Увеличение массы миокарда у пациентов с АС в нашем исследовании ожидаемо сопровождается увеличением фракции выброса по сравнению с таковой в группе контроля. Однако следует отметить, что у всех исследуемых лиц этот параметр не выходил за пределы нормы, поэтому говорить о значимом влиянии АС на фракцию выброса можно лишь в сравнительном контексте.

Такой показатель тканевой доплерографии, как пиковая скорость движения различных областей в раннюю диастолу (e'L, e'S, e'R), характеризует диастолическую функцию миокарда, и его снижение является ранним маркером нарушения этой функции. Нами выявлено, что у пациентов с АС, не использовавших секукинумаб, оказались наиболее низкими пиковые скорости движения кольца митрального клапана и перегородки в раннюю диастолу по сравнению с таковыми в двух других группах. Иными словами, у этих лиц обнаруживаются ранние доклинические признаки диастолической дисфункции миокарда (напомним, у всех пациентов отсутствовали клинические признаки сердечной недостаточности). Это подтверждается сравнением не только количественных параметров, но и частоты распространения диастолической дисфункции, определяемой рядом показателей и соотношений (например, E/e'), которая была достоверно выше во 2-й группе.

В 1-й группе исследуемых лиц было выявлено повышение систолической скорости движения перегородки и кольца трикуспидального клапана S'S и S'R по сравнению с группой контроля. Подобные изменения трактовались как усиление систолической функции на фоне применения секукинумаба. Учитывая то, что у этих пациентов не было других возможных факторов, способствующих повышению систолической функции (различные гемодинамические нарушения, пороки и т. п.), был сделан вывод о том, что применение секукинумаба сопровождается достоверным усилением сократительной функции миокарда, причем в большей степени правого желудочка и межжелудочковой перегородки. Как известно, ревматические заболевания склонны приводить к различным кардиологическим нарушениям. В частности, для спондилоартритов характерна высокая частота субклинического поражения миокарда, в т. ч. с развитием диастолической дисфункции [4, 5, 8, 15, 17]. На фоне этого особенно привлекательным выглядит возможность секукинумаба усиливать сократимость миокарда у пациентов с АС.

Уровень ММП был выше у лиц с АС. Это объясняется воспалительным характером заболевания, вовлечением в патологический процесс соединительной ткани. Действительно, ИЛ-17 также участвует в процессе ангиогенеза, синтезе металлопротеиназ и С-реактивного белка [15]. Соответственно, активность АС может сопровождаться повышением уровня ММП-9. У пациентов

1-й группы увеличение уровня ММП-9 сопровождается снижением систолической скорости движения кольца трикуспидального клапана, отношения скорости ранней фазы трансмитрального кровотока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана, а также расширением конечного диастолического размера левого желудочка. Судя по всему, в этой группе пациентов подъем уровня ММП, будучи маркером разрушения соединительной ткани, ассоциируется с ухудшением систолической функции правого желудочка и диастолической функции левого желудочка.

## Выводы

Для АС характерна высокая частота субклинического поражения ССС в виде диастолической дисфункции миокарда, что определяет целесообразность проведения углубленного обследования (тканевой доплерографии) таким пациентам, особенно с высокой активностью основного заболевания и кардиоваскулярными рисками. Уровень ММП-9 может служить маркером дисфункции миокарда у пациентов с АС.

Ингибирование ИЛ-17 как ключевого цитокина в патогенезе АС способно уменьшать диастолическую дисфункцию, а значит, и прогрессирование сердечной недостаточности. Это подтверждается улучшением сократительной способности миокарда на фоне терапии секукинумабом.

## Литература

1. Эрдеc Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):84–88. [Erdes Sh.F., Rebrov A.P., Dubinina T.V. et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Therapeutic archive*. 2019;91(5):84–88 (in Russ.).]
2. Эрдеc Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657–660. [Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G. et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Scientific and practical rheumatology*. 2015;53(6):657–660 (in Russ.).]
3. Гайдюкова И.З., Ребров А.П., Лапшина С.А. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):474–485. [Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Lapshina S.A. et al. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological drugs for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Expert group for the study of spondyloarthritis at the Russian public organization "Association of rheumatologists of Russia". *Scientific and practical rheumatology*. 2017;55(5):474–485 (in Russ.).]
4. Гайдюкова И.З., Ребров А.П., Хондкряян Э.В. и др. Артериальная гипертензия у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева) и псориатическим артритом. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5):495–504.

[Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Khondkarian E.V. et al. Arterial hypertension in patients with ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease) and psoriatic arthritis. *Arterial hypertension*. 2016;22(5):495–504 (in Russ.).]

5. Поддубный Д.А., Гайдюкова И.З., Ребров А.П. Вариабельность ритма сердца у больных анкилозирующим спондилитом (болезнью Бехтерева). *Терапевтический архив*. 2009;81(6):56–61. [Poddubny D.A., Gaidukova I.Z., Rebrov A.P. heart rate Variability in patients with ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease). *Therapeutic archive*. 2009;81(6):56–61 (in Russ.).]
6. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263–271.
7. Hatipsoylu E., Şengül İ., Kaya T. et al. Assessment of Subclinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(4):185–191.
8. Гайдюкова И.З., Ребров А.П., Хондкряян Э.В., Апаркина А.В. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. *Современная ревматология*. 2016;10(3):41–46. [Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Khondkarian E.V., Aparkina A.V. Vascular wall stiffness in patients with ankylosing spondylitis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Modern rheumatology*. 2016;10(3):41–46 (in Russ.).]
9. Poddubny D., Conrad K., Haibel H. et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2137–2143.
10. Schett G., Lories R.J., D'Agostino M.A. et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017;13:731–741.
11. Reinhardt A., Yevsa T., Worbs T. et al. Interleukin-23-dependent  $\gamma/\delta$  T cells produce Interleukin-17 and accumulate in the enthesis, aortic valve, and ciliary body in mice. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2476–2486.
12. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68–86. [Nasonov E.L. New opportunities for pharmacotherapy of immuno-inflammatory rheumatic diseases: focus on interleukin 17 inhibitors. *Scientific and practical rheumatology*. 2017;55(1):68–86 (in Russ.).]
13. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. *Современная ревматология*. 2019;13(1):19–25. [Beketova T.V. International recommendations for the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. *Modern rheumatology*. 2019;13(1):19–25 (in Russ.).]
14. Cătană C.S., Cristea V., Miron N., Neagoe I.B. Is interleukin-17 a proatherogenic biomarker? *Roum Arch Microbiol Immunol*. 2011;70(3):124–128.
15. Caiazzo G., Fabbrocini G., Di Caprio R. et al. Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. *Front Immunol*. 2018;9:1668.
16. Beringer A., Miossec P. Systemic Effects of IL-17 in Inflammatory Arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(8):491–501.
17. Von Stebut E., Boehncke W.-H., Ghoreschi K. et al. IL-17A in psoriasis and beyond: cardiovascular and metabolic implications. *Front Immunol*. 2020;10:3096.
18. Von Stebut E., Reich K., Thaç D. et al. Impact of Secukinumab on endothelial dysfunction and other cardiovascular disease parameters in psoriasis patients over 52 weeks. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1054–1062.
19. Какучая Т.Т. Тканевой доплер, деформация и скорость деформации миокарда в оценке функции миокарда — концептуальные технические основы и применение в клинике. *Креативная кардиология*. 2008;(1):73–93. [Kakuchaya T.T. Tissue Doppler, deformation and rate of myocardial deformation in the assessment of myocardial function-conceptual technical bases and application in the clinic. *Creative cardiology*. 2008;1:73–93 (in Russ.).]
20. Шахнович П.Г., Захарова А.И., Черкашин Д.В. и др. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен или вид сердечной недостаточности? *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015;3(51):54–57. [Shakhnovich P.G., Zakharova A.I., Cherkashin D.V. et al. Diastolic myocardium dysfunction: echocardiographic phenomenon or type of heart failure? *Bulletin of the Russian military medical academy*. 2015;3(51):54–57 (in Russ.).]