



Оптимальный менеджмент коморбидных пациентов со спондилоартритами: фокус на сердечно-сосудистую безопасность

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., Е.Л. Лучихина, к.м.н., Е.И. Маркелова, к.м.н.

Адрес для переписки: Дмитрий Евгеньевич Каратеев, dekar@inbox.ru

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Маркелова Е.И. Оптимальный менеджмент коморбидных пациентов со спондилоартритами: фокус на сердечно-сосудистую безопасность. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (9): 20–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-9-20-27

Коморбидность и мультиморбидность характерны для ревматических заболеваний (РЗ) в целом. Коморбидности оказывают комплексное негативное влияние при РЗ. Они часто являются непосредственными причинами преждевременной смерти больных, могут способствовать тяжелому течению воспалительного процесса, снижают возможность выбора методов лечения. Спондилоартриты, такие как псориатический артрит (ПсА) и аксиальный спондилоартрит (аксСпА), также характеризуются частым развитием коморбидных состояний, в частности сердечно-сосудистой патологии. Этому способствует плейотропность эффектов ключевых провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 17А.

ИЛ-17А представляет собой универсальный провоспалительный цитокин Т-клеток. В то же время существуют данные о том, что ИЛ-17А участвует во многих других патологических процессах: ремоделировании костной ткани, развитии дисфункции эндотелия, формировании нестабильных атеросклеротических бляшек, ремоделировании желудочков сердца после ишемической атаки и др. Клинические данные подтверждают роль гиперпродукции ИЛ-17А в развитии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний. На примере препарата секукинумаб продемонстрировано, что ингибирование ИЛ-17А при ПсА и аксСпА сопровождается высоким уровнем сердечно-сосудистой безопасности и, вероятно, может способствовать снижению сердечно-сосудистого риска.

Наряду с общепринятыми методами коррекции традиционных факторов риска терапия ингибиторами ИЛ-17А, в частности секукинумабом, может быть перспективным направлением эффективного менеджмента пациентов с СпА и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: спондилоартриты, аксиальный спондилоартрит, псориатический артрит, коморбидность, сердечно-сосудистый риск, интерлейкин 17А, секукинумаб

Введение

При ревматических заболеваниях (РЗ) коморбидность и мультиморбидность наблюдаются часто, причем развитие или прогрессирование сопутствующей патологии нередко находится в патогенетической взаимосвязи с активностью воспалительного процесса. Именно поэтому РЗ фактически могут рассматриваться как факторы риска возникновения различных общетерапевтических заболеваний [1].

Сложность патогенеза РЗ приводит к множественным патогенетическим перекрестам с другой патологией, поскольку активация иммунных механизмов и воспаление являются универсальными реакциями на воздействие внешней среды [2].

Сосуществующие с РЗ коморбидные состояния оказывают комплексное негативное влияние на организм. На примере ревматоидного артрита (РА) показано [2], что к серьезным последствиям коморбидности относятся:



- коморбидные заболевания, в первую очередь сердечно-сосудистые – риск преждевременной смерти;
- коморбидные состояния, например метаболический синдром, ожирение, – риск торпидного течения воспалительного процесса и более тяжелого течения РЗ;
- коморбидные состояния – ограничения при выборе методов лечения, например наличие хронических инфекционных процессов может препятствовать назначению иммуносупрессивной терапии.

Наличие коморбидности и мультиморбидности имеет важное значение не только в ревматологической, но и в общей врачебной практике. Негативное влияние коморбидных состояний хорошо известно при самых разных заболеваниях.

Предложено несколько вариантов количественной оценки коморбидности. С этой целью наиболее широко используется индекс Charlson [3], разработанный М.Е. Charlson, профессором медицины, заведующей кафедрой общей внутренней медицины и председателем программы магистратуры в области клинической эпидемиологии и исследований служб здравоохранения в медицинском колледже Weill Cornell (Нью-Йорк, США) [4]. Исходя из оценки основных коморбидных состояний, а также возраста, с помощью данного индекса можно рассчитать прогноз риска смерти в ближайшие десять лет.

Мы использовали индекс Charlson для оценки влияния коморбидности на возможность назначения генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями в реальной клинической практике ревматологического отделения ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». Ретроспективный анализ данных 218 пациентов, среди которых преобладали больные РА (38%) и спондилоартритами (СпА) (37%), показал, что генно-инженерные биологические препараты в отсутствие сопутствующей патологии назначались в 81,8% случаев, при наличии таковой – индекс Charlson 1–2 и 3 балла и выше – в 55,3 и 36,3% случаев соответственно. Таким образом, коморбидность оказывает непосредственное влияние на применение биологической терапии у больных РЗ, что ограничивает возможность контроля активности заболевания [5].

Результаты нашего исследования наряду с результатами многих других исследований подчеркивают значимость оценки коморбидности у больных СпА. Роль сопутствующей патологии при СпА, которыми часто страдают лица молодого возраста, до сих пор недооценивается, хотя ее значение не менее важно, чем при РА и других РЗ.

Коморбидные состояния при спондилоартритах и их значение

К группе СпА относят пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА), включая анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксСпА, а также с периферическими СпА, наиболее частым и типичным представителем которых является псориатический артрит (ПсА).

Распространенность коморбидности среди лиц, страдающих СпА, весьма значительна и выше, чем в общей популяции. Так, в международном исследовании ASAS-COMOSPA с участием 3984 больных СпА из 22 стран четырех континентов установлено, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (АГ) – 34%, гиперхолестеринемия – 27%, остеопороз – 13% и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – 11% [6]. Авторы исследования также отметили широкую распространенность курения – 29% случаев. Коморбидность приводит к более выраженным функциональным нарушениям, ухудшению качества жизни, повышенному риску нетрудоспособности и смерти [7, 8].

Согласно рекомендациям экспертов Европейской лиги против ревматизма, в отношении регистрации, скрининга и профилактики сопутствующих заболеваний при хронических воспалительных РЗ в клинической практике СпА относятся к заболеваниям, требующим специального контроля над коморбидными состояниями [9]. При СпА, так же как при РА и многих других РЗ, на первом месте по значимости стоят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и острый инфаркт миокарда (ОИМ), инсульт и разнообразную цереброваскулярную патологию, заболевания периферических сосудов и венозную тромбоземболию. Это связано с повышением риска смертельного исхода от ССЗ, занимающего ведущее место в структуре общей смертности [10].

Доказано, что у больных ПсА увеличен риск развития ССЗ по сравнению с общей популяцией [11]. Метаанализ 11 крупных исследований продемонстрировал, что у пациентов с ПсА по сравнению с общей популяцией риск развития ССЗ выше на 43%, ОИМ, цереброваскулярных заболеваний, сердечной недостаточности – на 68% [12]. Датское общенациональное исследование, в которое был включен 34 371 пациент с легкой формой псориаза и 2621 – с тяжелой, в том числе 607 больных ПсА, показало, что заболеваемость ССЗ и смертность от них возрастает у лиц с псориазом и ПсА, при этом указанные риски сопоставимы с таковыми при сахарном диабете [4].

В рамках российского исследования РЕМАРКА [14] при оценке традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (ТФР) у пациентов с ранним ПсА (медиана возраста – 36 (27–46) лет, медиана длительности заболевания – 5 (3–7) месяцев) у 44% была выявлена АГ, у 56% – абдоминальное ожирение, у 64% – факт курения, у 56% – дислипидемия. Сочетание трех и более ТФР ССЗ обнаружено у 48% пациентов. При ультразвуковом исследовании сонных артерий атеросклеротические бляшки обнаружены у 32% больных, увеличение толщины комплекса «интима – медиа» более 0,9 мм также у 32%.

Несмотря на более молодой возраст пациентов с аксСпА, коморбидные состояния у них встречаются часто и отягощают течение болезни. У стра-



дающих АС повышен риск возникновения множественных сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые, неврологические, легочные, желудочно-кишечные, эндокринные, гематологические и психические. Однако чаще всего наблюдаются АГ и язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта [15]. Китайские исследователи при наблюдении за 4794 больными АС в возрасте от 18 до 45 лет обнаружили, что даже в такой молодой популяции риск развития ИБС примерно в полтора раза выше по сравнению с общей популяцией, при этом риск возростал по мере увеличения продолжительности патологии [16].

Кластерный анализ коморбидных состояний у пациентов с аксСпА показал, что наиболее распространенными коморбидными кластерами были те, в которых доминировали АГ/ИБС и депрессия/тревожность. Кроме того, кластеры депрессии/тревожности и фибромиалгии/синдрома раздраженного кишечника были связаны с более низкими показателями качества жизни [17].

В крупном международном исследовании установлено, что коморбидные заболевания при СпА отрицательно влияли на физическую функцию, работоспособность и качество жизни [18], поэтому их важно учитывать в повседневной клинической практике.

На сегодняшний день разными группами экспертов разработаны разные варианты чек-листов для оценки коморбидных состояний при аксСпА [19, 20]. Реальную значимость этих методов еще предстоит установить.

Таким образом, становится общепринятым, что оценка коморбидных состояний при СпА должна внедряться в клиническую практику. Другим важным аспектом является возможность вторичной профилактики прогрессирования коморбидной патологии с помощью современной патогенетической терапии.

Патогенез спондилоартритов и коморбидность

Считается, что симптоматика СпА развивается как следствие активации воспалительных путей, вызванных дисбиозом кишечника, механическим стрессом и генетическими факторами [21]. Патогенетически близкие процессы происходят в коже при псориазе, кишечнике, суставах и энтезисах, что подчеркивает

близость механизмов, лежащих в основе всех СпА, несмотря на значительное клиническое разнообразие. В коже стрессированные кератиноциты высвобождают ДНК. Это стимулирует дендритные клетки, которые запускают дифференцировку Т-хелперов (Th) 1 и 17. Активированные Th1- и Th17-лимфоциты в свою очередь высвобождают интерлейкин (ИЛ) 12, 17 и 22, а также фактор некроза опухоли (ФНО), которые способствуют пролиферации кератиноцитов и развитию воспаления. В кишечнике наблюдается микробный дисбиоз, который может вызвать воспаление в подвздошной кишке и стимулировать Th17 к высвобождению ИЛ-23, участвующего в активации Т-лимфоцитов. При травме или биомеханическом стрессе в месте прикрепления сухожилия (энтезис) высвобождается ИЛ-23, который активирует Th17 и индуцирует выброс цитокинов, таких как ИЛ-22 и ФНО, что приводит к воспалению, эрозированию и аномальному формированию кости. ИЛ-22 и другие факторы стимулируют дифференцировку мезенхимальных клеток в остеобласты, образующие энтезофиты в периферических энтезах и суставах и синдесмофиты в позвоночнике [22].

Исследования различного дизайна подтвердили, что ось цитокинов ИЛ-23/ИЛ-17 играет важнейшую роль в патогенезе СпА. Особый вариант ремоделирования костной ткани (костный фенотип), который имеет место при ПсА и АС, – потеря костной массы, появление костных эрозий и даже остеолиза, и в то же время новообразование периостальной и энтезиальной костей с формированием остеофитов/синдесмофитов, вероятно, является результатом совместного воздействия этих цитокинов на кость. За последние годы появилось все больше доказательств, что семейство ИЛ-17, а именно ИЛ-17А, может рассматриваться как ключевое при СпА [23].

ИЛ-17А представляет собой универсальный провоспалительный цитокин Т-клеток, синтез которого может модулироваться элементами как врожденного, так и приобретенного иммунитета. ИЛ-17А стимулирует хроническое пролиферативное воспаление и активно влияет на метаболизм костной ткани. Многогранное воздействие ИЛ-17А на разные популяции иммунных и неиммунных клеток может обуславливать развитие коморбидных состояний параллельно с основным заболеванием (рис. 1) [21].

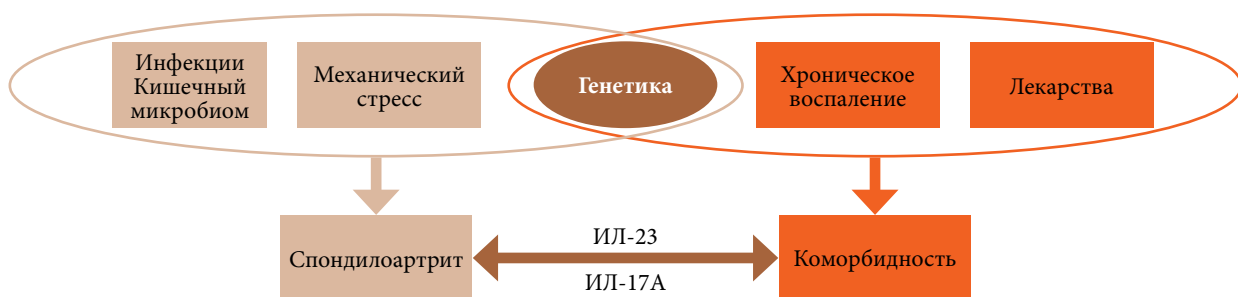


Рис. 1. Связь между патогенезом спондилоартритов и коморбидных состояний



ИЛ-17 и сердечно-сосудистая патология

ИЛ-17А участвует в процессах повреждения миокарда. Повышение сывороточных уровней ИЛ-17А и ИЛ-18 ассоциировано с развитием ИБС (ОИМ и нестабильной стенокардией) [24]. Однако такая связь была выявлена не во всех исследованиях [25]. Может представлять интерес работа, в которой было обнаружено повышение сывороточного уровня ИЛ-17А у пациентов с ИБС и периодонтитом [26], особенно в свете рассмотрения дисбиоза/микробной контаминации ротовой полости как триггера аутоиммунных расстройств. В ходе компактного российского исследования установлена корреляционная связь между риском возникновения значимых сердечно-сосудистых событий, уровнем С-реактивного белка (СРБ) и носительством различных аллелей генов ИЛ-17А и ИЛ-17F [27]. В эксперименте показано, что ИЛ-17А участвует в ремоделировании желудочков сердца после ишемической атаки, способствуя развитию желудочковых аритмий [28]. В достаточно крупном (n = 502) исследовании с использованием коронарной ангиографии продемонстрировано, что комбинация сывороточных уровней ИЛ-17 и ИЛ-12 в сочетании с некоторыми ТФР позволяет оценить тяжесть поражения коронарных артерий [29]. Кроме того, установлено, что Th17-лимфоциты, для которых характерна продукция ИЛ-17, могут служить характерным признаком повреждения миокарда в острой фазе миокардита [30].

ИЛ-17А вовлечен в патогенез атеросклероза. Эта связь признана двусторонней. Ряд проатерогенных факторов, включая холестерин (ХС), модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и жирные кислоты, могут влиять на экспрессию ИЛ-17 как прямо, так и косвенно через цитокины, которые стимулируют секрецию ИЛ-17 [31, 32]. В то же время гиперпродукция ИЛ-17 может выполнять потенциально проатерогенную роль [33]. По-видимому, ИЛ-17А оказывает преимущественно провоспалительное воздействие на атерогенез, хотя в литературе представлены частично противоречивые результаты (главным образом в эксперименте). Несколько исследователей указали на проатерогенную роль ИЛ-17А посредством регуляции количества аортальных макрофагов, Th1-связанных цитокинов и экспрессии аортальных хемокинов. У людей экспрессия ИЛ-17А была связана с повышенным воспалением и уязвимостью бляшек при атеросклеротических поражениях. Более того, ИЛ-17 оказывал провоспалительный, протромботический, дестабилизирующий бляшки эффект. В частности, показано, что цитокин семейства ИЛ-17, а именно ИЛ-17С из клеток гладкой мускулатуры, играет стимулирующую атерогенез роль посредством рекрутирования провоспалительных Т-клеток в ткани аорты [34–36]. Сывороточные уровни ИЛ-17 и ИЛ-23 положительно коррелировали с уровнями ХС (p < 0,001), ЛПНП (p < 0,001) и триглицеридов (p < 0,05) [37]. В эксперименте ИЛ-17А значительно повышал нестабильность атеросклеро-

тических бляшек с накоплением липидов, Т-клеток и одновременным уменьшением числа гладкомышечных клеток. В условиях *in vitro* ИЛ-17А способствовал апоптозу макрофагов в присутствии окисленных ЛПНП. Кроме того, ИЛ-17А повышал экспрессию хемокинов MCP-1 и CXCL-10 в бляшках, регулировал накопление тучных клеток и макрофагов, а также апоптоз в бляшках [38].

ИЛ-17 существенно влияет на функцию эндотелия сосудов. В эксперименте показано, что ИЛ-17 активирует RhoA/Rho-киназу – один из важнейших ферментов, участвующих в регуляции специфических клеточных функций, таких как гладкомышечное сокращение или эндотелиальная секреция [39], что приводит к эндотелиальной дисфункции и гипертензии [40]. Более того, активация Th17-лимфоцитов и синтез ИЛ-17 индуцировали старение эндотелиальных клеток посредством активации сигнального пути NF-κB/p53/Rb и влияния на эндотелиальные прогениторные клетки [41, 42].

В исследовании, включавшем 210 больных с ОИМ, повышенные уровни сывороточных ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-17А независимо коррелировали с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events – MACE) [43].

Роль ИЛ-17А в возникновении ССЗ у больных псориазом и ПсА рассматривалась в целом ряде исследований. Так, в эксперименте гиперэкспрессия ИЛ-17А в коже вызывала системную эндотелиальную дисфункцию, сосудистый окислительный стресс, артериальную гипертензию и увеличивала частоту смертей [44]. В клинических исследованиях показано, что уровни ИЛ-17А были значительно выраженными как в псориазических элементах, так и в атеросклеротических бляшках. Эти данные свидетельствуют о том, что ИЛ-17А может быть решающим звеном в развитии псориаза и атеросклероза, а воспалительные реакции, индуцированные ИЛ-17А, вносят основной вклад в патогенез коморбидного псориаза [45].

Взаимодействие гиперпродукции ИЛ-17А при спондилоартритах и сердечно-сосудистых рисках представлено на рис. 2.



Рис. 2. Гиперпродукция ИЛ-17А при спондилоартритах и сердечно-сосудистые риски



Ингибирование ИЛ-17А – подход к оптимальному менеджменту больных спондилоартритами и коморбидностью

Общепринятыми методами коррекции ТФР ССЗ у больных СпА признаны нормализация массы тела, повышение двигательной активности, диетотерапия, применение статинов, контроль АГ, коррекция нарушений углеводного обмена, отказ от курения. На основании указанных выше эпидемиологических данных и патогенетических схем представляется обоснованным включение в комплекс мер по вторичной профилактике сердечно-сосудистых катастроф препаратов, нейтрализующих ИЛ-17А, особенно с учетом того, что некоторые общепринятые методы, например аэробные упражнения, могут быть с трудом выполнимы пациентами с СпА и выраженными функциональными нарушениями. В пользу такой гипотезы свидетельствуют результаты ряда исследований, проведенных преимущественно на модели псориаза.

В экспериментах блокирование нейтрализующими антителами ИЛ-17 снижало нестабильность атеросклеротических бляшек [38] и выраженность сосудистого фенотипа с дисфункцией эндотелия и развитием АГ [44].

Клинические исследования при псориазе показали, что ингибиторы ИЛ-17А эффективно уменьшали псориазические поражения, а также симптомы атеросклероза у пациентов как с псориазом, так и с атеросклерозом [45].

По мнению E. Trovato и соавт., появление моноклональных антител, ингибирующих ИЛ-17 и ИЛ-23, позволило не только изменить терапевтический подход к псориазу, но и собрать большое количество данных, подтверждающих их эффективность в качестве терапии первой линии у пациентов с сопутствующими ССЗ и метаболическим синдромом [46]. Более того, некоторые авторы обосновывают подход лечения атеросклероза с помощью ингибирования провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-17А [47].

Секукинумаб

Наиболее изученным препаратом из группы ингибиторов ИЛ-17А, несомненно, является секукинумаб (СЕК). Это полностью человеческое моноклональное антитело к ИЛ-17А на основе иммуноглобулина G1κ. В крупном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) фазы III секукинумаба при псориазическом артрите FUTURE 1 продемонстрировано, что у больных со средним возрастом около 49 лет был достаточно низкий риск развития инсульта и ОИМ – 0,6 и 0,3 на 100 пациенто-лет соответственно [48]. В исследовании FUTURE 2 при сроке наблюдения 52 недели среди 299 пациентов с ПсА, получавших СЕК, отмечен лишь один случай развития ОИМ у больного с гиперлипидемией и АГ [49]. При этом данный больной продолжил получать СЕК с благоприятным исходом.

В объединенном анализе результатов пяти исследований СЕК при ПсА FUTURE 1–5 был выявлен низкий риск наступления MACE – 0,4 на 100 пациенто-лет. Аналогичные результаты получены при проведении постмаркетингового наблюдения. В течение пяти последовательных периодических отчетных периодов (с декабря 2014 г. по декабрь 2018 г.) по безопасности частота серьезных инфекций, злокачественных новообразований и MACE составляла 1,4, 0,3, и 0,2 на 100 пациенто-лет соответственно [50, 51].

Таким образом, терапия СЕК при ПсА практически не сопровождается повышением сердечно-сосудистого риска, что может подтверждать возможность их коррекции на фоне применения данного препарата.

Достаточно много клинических данных получено в отношении псориаза. Объединенные данные рандомизированных контролируемых испытаний фазы III, таких как FIXTURE (NCT01358578), ERASURE (NCT01365455) и SCULPTURE (NCT01406938) (n = 3010), свидетельствуют, что лечение СЕК уменьшало уровень СРБ [52]. Кроме того, отмечена тенденция к снижению массы тела и уровня мочевого кислоты в течение 52 недель. В РКИ CARIMA в группе СЕК по сравнению с группой плацебо наблюдалось клинически значимое увеличение поток-опосредованной дилатации через год терапии [53]. Таким образом, была продемонстрирована потенциальная способность СЕК снижать факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний благодаря улучшению эндотелиальной функции.

Комбинированный анализ исследований СЕК по показаниям псориаз, ПсА и АС, включавший 12 637 пациентов, продемонстрировал, что частота серьезных нежелательных явлений при наблюдении в течение пяти лет была низкой, без каких-либо идентифицируемых закономерностей по разным нозологиям [54]. Частота оппортунистических инфекций составляла < 0,2 на 100 пациенто-лет, злокачественных новообразований – ≤ 1 на 100 пациенто-лет, серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – < 0,7 на 100 пациенто-лет без явного увеличения с течением времени. Таким образом, СЕК продемонстрировал благоприятный профиль безопасности в течение пяти лет лечения по трем показаниям.

Анализ ТФР ССЗ, в который было включено 9197 пациентов с псориазом, ПсА и акСпА из 19 клинических исследований, показал, что все традиционные параметры сердечно-сосудистого риска оставались стабильными у получавших СЕК в течение года, при этом на фоне терапии быстро снижались такие лабораторные факторы риска, как уровень СРБ и индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам (p < 0,01 для всех показателей) [55]. При этом снижение сохранялось в течение как минимум года терапии СЕК по всем показаниям.



Высокая сердечно-сосудистая безопасность может быть следствием специфичного ингибирования ИЛ-17А, а не просто уменьшения воспалительной активности.

Так, при лечении СпА ингибиторами ФНО получены данные о возможном негативном их влиянии на риск развития ССЗ. Согласно результатам метаанализа 23 исследований, при воспалительных заболеваниях кишечника на фоне применения ингибиторов ФНО повышались масса тела, индекс массы тела и количество жировой ткани [56]. В ретроспективном исследовании с участием 450 больных акСпА установлено, что, несмотря на снижение воспалительной активности, при применении ингибиторов ФНО не наблюдалось значимого уменьшения сердечно-сосудистого риска [57].

Заключение

Представленные данные позволяют сделать вывод, что ИЛ-17А является не только ключевым провоспалительным цитокином в патогенезе СпА, но и одним из важнейших факторов развития коморбидных состояний в целом и сердечно-сосудистой патологии в частности.

Ингибитор ИЛ-17А секукинумаб демонстрирует достаточно высокий уровень сердечно-сосудистой безопасности и, вероятно, может способствовать снижению сердечно-сосудистых рисков. В связи с этим целесообразно обсудить включение терапии ингибиторами ИЛ-17А, в частности секукинумабом, в программу эффективного менеджмента пациентов с СпА и сопутствующими ССЗ наряду с общепринятыми методами коррекции традиционных факторов риска. 🌟

Литература

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013; 51 (6): 609–622.
2. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Палеев Ф.Н. Ревматоидный артрит в клинике внутренних болезней. Практическое пособие для врачей. М.: УМИ, 2022.
3. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chronic. Dis. 1987; 40 (5): 373–383.
4. <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci#creator-insights>. Дата обращения 27.04.2023.
5. Karateev D., Hamhoeva H., Luchihina H., Tangieva A. Impact of comorbidity on the use of biological and targeted therapy in rheumatic diseases in the clinical practice. Ann. Rheum. Dis. 2019; 78 (Suppl. 2): A1037.
6. Moltó A., Etcheto A., van der Heijde D., et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. Ann. Rheum. Dis. 2016; 75 (6): 1016–1023.
7. Bakland G., Gran J.T., Nossent J.C. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. Ann. Rheum. Dis. 2011; 70 (11): 1921–1925.
8. Moltó A., Dougados M. Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2018; 32 (3): 390–400.
9. Baillet A., Gossec L., Carmona L., et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. Ann. Rheum. Dis. 2016; 75 (6): 965–973.
10. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur. Heart J. 2021; 42 (34): 3227–3337.
11. Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A., Nurmohamed M.T. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Semin. Arthritis Rheum. 2004; 34 (3): 585–592.
12. Polachek A., Touma Z., Anderson M., Eder L. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2017; 69 (1): 67–74.
13. Ahlehoff O., Gislason G.H., Charlot M., et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. J. Intern. Med. 2011; 270 (2): 147–157.
14. Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Коротаева Т.В. и др. Распространенность традиционных кардиоваскулярных факторов риска, субклинического атеросклероза сонных артерий, коронарного кальциноза у пациентов с ранним псориатическим артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 184–188.
15. Kang J.H., Chen Y.H., Lin H.C. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. Ann. Rheum. Dis. 2010; 69 (6): 1165–1168.
16. Huang Y.P., Wang Y.H., Pan S.L. Increased risk of ischemic heart disease in young patients with newly diagnosed ankylosing spondylitis – a population-based longitudinal follow-up study. PLoS One. 2013; 8 (5): e64155.
17. Zhao S.S., Radner H., Siebert S., et al. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis. Rheumatology (Oxford). 2019; 58 (10): 1746–1754.



18. Nikiphorou E., Ramiro S., van der Heijde D., et al. Association of comorbidities in spondyloarthritis with poor function, work disability, and quality of life: results from the assessment of SpondyloArthritis International Society Comorbidities in Spondyloarthritis Study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2018; 70 (8): 1257–1262.
19. Castañeda S., González C., Villaverde V., et al. Development and feasibility of 4 checklists for the evaluation of comorbidity in patients with rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: GECOAI Project. *Reumatol. Clin. (Engl. ed)*. 2022; 18 (2): 114–123.
20. González C., Curbelo Rodríguez R., Torre-Alonso J.C., et al. Recommendations for the management of comorbidity in patients with axial spondyloarthritis in clinical practice. *Reumatol. Clin. (Engl. ed)*. 2018; 14 (6): 346–359.
21. López-Medina C., Molto A. Comorbidity management in spondyloarthritis. *RMD Open*. 2020; 6 (2): e001135.
22. Ocampo D.V., Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1665.
23. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Патогенетическая терапия спондилоартритов на современном этапе. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (8): 8–15.
24. Jafarzadeh A., Esmaeeli-Nadimi A., Nough H., et al. Serum levels of interleukin (IL)-13, IL-17 and IL-18 in patients with ischemic heart disease. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2009; 9 (2): 75–83.
25. Oliveira D.C., Oliveira C.G.C., Mendes E.B. Jr., et al. Circulating interleukin-17A in patients with acute and chronic coronary syndromes. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2021; 11 (6): 704–709.
26. Qi Y., Feng W., Song A., et al. Role of serum IL-23/IL-17 axis in the relationship between periodontitis and coronary heart disease. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 2013; 33 (2): 185–191.
27. Василенко Е.А., Мазуров В.И., Гайдукова И.З. и др. Влияние интерлейкина-17 на патогенез и риски развития сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах. *РМЖ*. 2020; 11: 39–42.
28. Chang S.L., Hsiao Y.W., Tsai Y.N., et al. Interleukin-17 enhances cardiac ventricular remodeling via activating MAPK pathway in ischemic heart failure. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2018; 122: 69–79.
29. Liu S., Wang C., Guo J., et al. Serum cytokines predict the severity of coronary artery disease without acute myocardial infarction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 896810.
30. Blanco-Domínguez R., Sánchez-Díaz R., de la Fuente H., et al. A novel circulating microRNA for the detection of acute myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (21): 2014–2027.
31. Gong F., Liu Z., Liu J., et al. The paradoxical role of IL-17 in atherosclerosis. *Cell. Immunol.* 2015; 297 (1): 33–39.
32. Markin A.M., Markina Y.V., Bogatyreva A.I., et al. The role of cytokines in cholesterol accumulation in cells and atherosclerosis progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (7): 6426.
33. Allam G., Abdel-Moneim A., Gaber A.M. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 106: 1412–1418.
34. Butcher M., Galkina E. Current views on the functions of interleukin-17A-producing cells in atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (5): 787–795.
35. Akhavanpoor M., Akhavanpoor H., Gleissner C.A., et al. The two faces of interleukin-17A in atherosclerosis. *Curr. Drug Targets.* 2017; 18 (7): 863–873.
36. Butcher M.J., Waseem T.C., Galkina E.V. Smooth muscle cell-derived interleukin-17C plays an atherogenic role via the recruitment of proinflammatory interleukin-17A+ T cells to the aorta. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36 (8): 1496–1506.
37. Manti S., Leonardi S., Panasiti I., et al. Serum IL-10, IL-17 and IL-23 levels as "biomoral bridges" between dyslipidemia and atopy. *Cytokine*. 2017; 99: 43–49.
38. Wang B., Hou X., Sun Y., et al. Interleukin-17A influences the vulnerability rather than the size of established atherosclerotic plaques in apolipoprotein E-deficient mice. *Open Life Sci.* 2022; 17 (1): 1104–1115.
39. Тарасова О.С., Гайнуллина Д.К. Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (5): 383–394.
40. Nguyen H., Chiasson V.L., Chatterjee P., et al. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2013; 97 (4): 696–704.
41. Zeng L., Zhang C., Cai G., et al. Aging-related endothelial progenitor cell dysfunction and its association with IL-17 and IL-23 in HFmrEF patients. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022; 2022: 2281870.
42. Zhang L., Liu M., Liu W., et al. Th17/IL-17 induces endothelial cell senescence via activation of NF- κ B/p53/Rb signaling pathway. *Lab. Invest.* 2021; 101 (11): 1418–1426.
43. Guo J., Hu Z., Ren L., et al. Circulating tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-17A estimates increased major adverse cardiac event risk in acute myocardial infarction patients. *J. Clin. Lab. Anal.* 2023; 37 (5): e24853.
44. Karbach S., Croxford A.L., Oelze M., et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (12): 2658–2668.
45. Wang Y., Zang J., Liu C., et al. Interleukin-17 links inflammatory cross-talks between comorbid psoriasis and atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 835671.



46. Trovato E., Rubegni P., Prignano F. Place in therapy of anti-IL-17 and 23 in psoriasis according to the severity of comorbidities: a focus on cardiovascular disease and metabolic syndrome. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2022; 22 (12): 1443–1448.
47. Ji E., Lee S. Antibody-based therapeutics for atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (11): 5770.
48. Mease P.J., McInnes I.B., Kirkham B., et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (14): 1329–1339.
49. McInnes I.B., Mease P.J., Kirkham B., et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 386 (9999): 1137–1146.
50. Deodhar A., McInnes I., Baraliakos X., et al. Secukinumab demonstrates a consistent safety profile in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis over long term: updated pooled safety analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (Suppl. 1): 722.
51. Blair H.A. Secukinumab: a review in psoriatic arthritis. *Drugs.* 2021; 81 (4): 483–494.
52. Gerdes S., Pinter A., Papavassilis C., Reinhardt M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34 (3): 533–541.
53. Von Stebut E., Reich K., Thaçi 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.
54. Gottlieb A.B., Deodhar A., McInnes I.B., et al. Long-term safety of secukinumab over five years in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: update on integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Acta Derm. Venereol.* 2022; 102: adv00698.
55. Merola J.F., McInnes I.B., Deodhar A.A., et al. Effect of secukinumab on traditional cardiovascular risk factors and inflammatory biomarkers: post hoc analyses of pooled data across three indications. *Rheumatol. Ther.* 2022; 9 (3): 935–955.
56. Mazhar F., Battini V., Pozzi M., et al. Changes in anthropometric parameters after anti-TNF α therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BioDrugs.* 2020; 34 (5): 649–668.
57. Kwon O., Park M.C. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on risk of cardiovascular disease in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2022; 24 (1): 141.

Optimal Management of Comorbid Patients with Spondyloarthritis: Focus on Cardiovascular Safety

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof., E.L. Luchikhina, PhD, E.I. Markelova, PhD

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

Comorbidity and multimorbidity are typical for rheumatic diseases (RD) in general. Comorbidities have a complex negative impact on the patient with RD: they are often a direct cause of the premature death of patients, they may contribute to the severe course of the inflammatory process, comorbidities reduce choice of treatment options. Spondyloarthritis, such as psoriatic arthritis (PsA) and axial spondyloarthritis (axSpA), is also characterized by the frequent presence of comorbid conditions, in particular, cardiovascular diseases. Pleiotropic effects of pro-inflammatory cytokines such as interleukin 17A (IL-17A) promote these processes.

IL-17A is a versatile pro-inflammatory T cell cytokine. At the same time, there is evidence that IL-17 involved in many other pathological processes: bone tissue remodeling, the development of endothelial dysfunction, formation of the unstable atherosclerotic plaques, heart ventricle remodeling after ischemic attack, etc. Clinical data confirm the role of hyperproduction of IL-17A in the development of cardiovascular diseases. On the example of Secukinumab IL-17A inhibition in PsA and axSpA, it has been shown that this treatment is associated with a high level of cardiovascular safety, and it is likely may help reduce cardiovascular risk.

Therapy with IL-17A inhibitors, in particular, Secukinumab, in combination with generally accepted methods of correction of traditional cardiovascular risk factors, may be a promising direction in the management of patients with SpA and concomitant cardiovascular diseases.

Key words: spondyloarthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, comorbidity, cardiovascular risk, interleukin 17A, secukinumab