



Обзор

# Влияние противовоспалительной терапии аксиального спондилоартрита на сердечно-сосудистый риск

А.С. Гаффарова✉, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, А.В. Петров, А.А. Заяева

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия  
✉ anife.gaffarova96@yandex.ru

## Аннотация

Спондилоартриты (SpA) – группа воспалительных заболеваний суставов с поражением аксиального и периферического скелета, характеризующихся прогрессирующим течением и развитием внескелетных проявлений с поражением кожи (псориаз), глаз (uveitis, iridocyclitis) и воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона). Наиболее частым коморбидным состоянием и причиной смерти при SpA является сердечно-сосудистая патология (КВП).

В исследованиях показано снижение частоты развития КВП при уменьшении кумулятивной воспалительной нагрузки вследствие адекватной терапии SpA. Лечение SpA связано с использованием в качестве базисной терапии первой линии нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), известных неблагоприятным эффектом в отношении сердечно-сосудистого риска (КВР), преимущественно за счет увеличения риска артериальной гипертензии (АГ). Было показано, что использование НПВП у пациентов со SpA ассоциировано со снижением КВР за счет уменьшения активности заболевания, а ситуационное использование НПВП сопряжено с сокращением продолжительности жизни, при этом на фоне использования НПВП частота АГ увеличивалась на 12%.

Синтетические базисные противовоспалительные препараты сульфасалазин и метотрексат оказывают опосредованное позитивное воздействие на снижение КВР за счет уменьшения кумулятивного негативного эффекта воспаления, однако прямой эффект на снижение КВР не изучен. Ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  снижают лабораторную и клиническую активность SpA, также опосредованно уменьшая КВР. Показано, что интерлейкин-17 (ИЛ-17) участвует в индукции процессов атерогенеза, следовательно, ингибирование ИЛ-17 позволяет не только снизить активность SpA, но и напрямую дополнительно уменьшить КВР, что особенно актуально для пациентов со SpA с наличием традиционных факторов риска.

В целом адекватная противовоспалительная терапия SpA уменьшает КВР за счет снижения лабораторной и клинической активности заболевания, а генно-инженерные биологические препараты могут оказывать непосредственный протективный эффект за счет ингибирования атерогенеза.

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит, сердечно-сосудистая патология, нестероидные противовоспалительные препараты, базисные противовоспалительные препараты.

**Для цитирования:** Гаффарова А.С., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Петров А.В., Заяева А.А. Влияние противовоспалительной терапии аксиального спондилоартрита на сердечно-сосудистый риск. *Клинический разбор в общей медицине*. 2026; 7 (4): 73–78.

DOI: 10.47407/kr2026.7.4.00825

Review

## Effect of anti-inflammatory therapy of axial spondyloarthritis on cardiovascular risk

Anife S. Gaffarova✉, Vladimir A. Beloglazov, Igor A. Yatskov, Andrey V. Petrov, Anna A. Zayeva

Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia  
✉ anife.gaffarova96@yandex.ru

## Abstract

Spondyloarthritis (SpA) is a group of inflammatory joint diseases with axial and peripheral skeletal involvement, characterized by a progressive course and the development of extra-articular manifestations like psoriasis, eyes' pathology (uveitis, iridocyclitis) and inflammatory bowel disease (ulcerative colitis, Crohn's disease). The most frequent comorbid condition and cause of death in SpA is cardiovascular disease (CVD).

Studies have shown a decrease in the incidence of CVD with a decrease in cumulative inflammatory load due to adequate therapy of SpA. At the same time, treatment of SpA is associated with the use of NSAIDs as first-line basic therapy, known to have an adverse effect on cardiovascular risk (CVR), mainly due to an increase of arterial hypertension frequency. In studies, the use of NSAIDs in patients with SpA has been shown to be associated with a reduction in CVR by reducing of disease activity, and the on-demand usage of NSAIDs was associated with a reduction in life expectancy, despite a 12% increase of AH incidence due to NSAIDs use.

Conventional synthetic DMARDs as a sulfasalazine and methotrexate have an indirect positive effect on the reduction of CVR by reducing the cumulative negative effect of inflammation on CVR, the direct effect on the reduction of CVR has not been studied. TNF $\alpha$  inhibitors also reduce laboratory and clinical SpA activity, indirectly reducing CVR. It is shown that IL-17 is involved in induction of atherogenesis, therefore, IL-17 inhibition not only allows to reduce SpA activity, but also directly additionally reduces CVR, which is especially relevant for patients with SpA with traditional CVR factors.

In general, adequate anti-inflammatory therapy of SpA reduces CVR by reducing the laboratory and clinical activity of the disease, and biologic DMARDs can have a direct protective effect by inhibiting atherogenesis.

**Keywords:** axial spondyloarthritis, cardiovascular disease, non-steroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs.

**For citation:** Gaffarova A.S., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Petrov A.V., Zayeva A.A. Effect of anti-inflammatory therapy of axial spondyloarthritis on cardiovascular risk. *Clinical review for general practice*. 2026; 7 (2): 73–78 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.4.00825

Спондилоартриты (СпА) – группа хронических воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением позвоночника и периферических суставов. СпА включают различные фенотипы: аксиальный спондилоартрит (аксСпА; дорентгенологический аксСпА и анкилозирующий спондилит – АС), псориатический артрит (ПсА), СпА, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, и реактивный артрит [1–3].

Пациенты с АС имеют повышенный риск сердечно-сосудистой патологии (КВП) и смертности по сравнению с общей популяцией, что связано с сочетанием персистенции воспаления, наличием традиционных факторов риска и неблагоприятными эффектами терапии [4, 5]. Показана ассоциация между КВП при аксСпА и персистенцией воспаления, проявляющейся повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) [отношение рисков (ОР) 1,03], активностью АС по индексам ASDAS >2,1 (ОР 1,014) и BASDAI >4 (ОР 1,019).

Изучение ассоциаций СпА и факторов сердечно-сосудистого риска (КВР) и больших сердечно-сосудистых событий (ССС) имеет большую значимость в связи с увеличением смертности, связанной с КВП, на 20–40% у пациентов с аксСпА по сравнению с общей популяцией [6, 7]. Модифицируемые факторы риска, такие как артериальная гипертензия (АГ), курение, дислипидемия, сахарный диабет и ожирение, составляют более 50% всех случаев сердечно-сосудистой смерти у пациентов со СпА [2, 8–10], что обуславливает особую необходимость в их минимизации для пациентов с аксСпА.

Дополнительно контроль КВР для пациентов со СпА усложняется особенностями лечения СпА с необходимостью применения в качестве терапии первой линии нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), для которых доказана роль в повышении КВР [7]. В то же время именно НПВП позволяют контролировать активность воспалительного процесса, что снижает персистенцию воспаления и, опосредованно, КВР. Терапия СпА включает использование синтетических и биологических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), данные о влиянии которых на КВР мало изучены и противоречивы [7, 8].

Сложная взаимосвязь между факторами риска КВП, методами лечения, особенностями течения заболевания и повышенной смертностью у пациентов со СпА требует дальнейшего изучения.

Целью данного обзора является определение влияния проводимой противовоспалительной терапии на КВР у пациентов с аксСпА.

### НПВП, КВР и аксСпА: как найти консенсус?

НПВП – это группа препаратов с анальгетическим, антипиретическим и противовоспалительным эффектами [9]. НПВП широко используются в клинической практике для снижения выраженности суставного синдрома при воспалительной патологии суставов в качестве симптоматической и патогенетической терапии. Механизм действия НПВП преимущественно ассоциирован с ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ), существующей в виде двух изоформ и участвующей в инициации продукции простагландинов. ЦОГ-1 выполняет функцию образования простагландинов в

физиологических условиях и экспрессируется постоянно, а ЦОГ-2 индуцируется только при развитии патологических процессов в поврежденной ткани. ЦОГ катализирует метаболизм арахидоновой кислоты для продукции медиаторов воспаления. НПВП являются блокаторами двух изоформ ЦОГ с различной степенью селективности [9–11].

При отсутствии противопоказаний НПВП являются базисными препаратами первой линии для лечения аксСпА. Статистически значимых различий в эффективности отдельных представителей данной группы препаратов в исследованиях не показано. НПВП продемонстрировали пользу в отношении снижения воспаления и активности как на дорентгенологической стадии аксСпА, так и при наличии необратимых рентгенологических изменений [12, 13].

Несмотря на доказанную эффективность НПВП относительно снижения выраженности воспаления и клинической активности аксСпА, при назначении препаратов данной группы необходимо учитывать соотношение риск-польза в плане контроля аксСпА и КВП. Как известно, исходный КВР при наличии у пациента хронического воспалительного заболевания суставов выше популяционного, а снижение активности воспаления на фоне адекватной терапии позволяет уменьшить и КВР [10–12].

Повышение КВР на фоне использования НПВП прежде всего ассоциировано с дисбалансом гомеостаза простагландинов, что приводит к увеличению агрегационной способности тромбоцитов и дестабилизации атеросклеротических бляшек [13]. Впервые повышение КВР на фоне применения НПВП было показано для рофекоксиба, который был исключен из продажи в связи с повышением частоты инфаркта миокарда (ИМ) на фоне его использования [7]. В последующих исследованиях было продемонстрировано, что повышение КВР не является коксиб-специфическим феноменом и увеличение КВР наблюдается в случае использования всех представителей НПВП, а абсолютный риск КВП не превышает 1–2 событий на 1000 пациенто-лет. Среди НПВП с более высоким риском серьезных ССС связаны коксибы и диклофенак, а наименьшее повышение КВР показано для напроксена [14].

Следует отметить, что в канадском исследовании смертности от АС отсутствие приема НПВП было одним из факторов, связанных с увеличением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Следовательно, НПВП, контролируя активность воспалительного процесса, снижают КВР, а у пациентов с аксСпА, не принимающих НПВП, при активном воспалении активируется и прогрессирует атерогенез [14].

В исследовании на проспективной продольной когорте пациентов с АС постоянное использование НПВП после коррективы по демографическим и клиническим характеристикам было связано с увеличением риска возникновения АГ на 12% при последующем наблюдении по сравнению с непостоянным приемом или отсутствием использования НПВП, что подтверждает негативный эффект НПВП, ассоциированный с развитием АГ, у пациентов с АС [14].

В систематическом обзоре и метаанализе М. Dubreuil и соавт. общая заболеваемость ИМ и инсультом при АС составила 2,6 и 1,9% соответственно. В популяционном

когортном исследовании скорректированные по возрасту показатели заболеваемости ИМ и инсультом среди лиц с АС в возрасте 50–59 лет составили 4,4 случая на 1000 человеко-лет [95% доверительный интервал (ДИ) 2,6–6,2] и 3,0 на 1000 человеко-лет (95% ДИ 1,5–4,4) соответственно [15].

В исследовании показано, что постоянное использование НПВП было связано с повышенным риском возникновения АГ при последующем наблюдении по сравнению с непостоянным использованием или отсутствием использования НПВП.

Несмотря на то что пациенты с АС с рентгенологическими изменениями имеют более выраженные необратимые структурные повреждения и как следствие более высокие значения индекса количественной оценки рентгенографических изменений при АС (Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, mSASSS), а также используют большее количество НПВП, имея более высокий риск ССС, некоторые исследования, проведенные на пациентах с воспалительными ревматическими заболеваниями, показали, что долгосрочное применение некоторых противовоспалительных препаратов позволяет уменьшить риск ССС в связи со снижением выраженности воспаления на фоне приема НПВП. Кроме того, использование коксибов не было связано с повышением риска сосудистой смертности среди пациентов с АС [16].

Использование диклофенака при СпА было связано с увеличением риска ИМ в 2–3 раза по сравнению с отдаленным использованием любого НПВП. Использование напроксена не увеличивало риск ИМ при спондилите или остеоартрите, хотя эффекты должны быть дополнительно изучены для разных подтипов спондилита. Эти результаты показывают, что использование диклофенака увеличивает риск ИМ у пациентов со СпА. Следовательно, у пациентов с наличием факторов КВР ИМ можно предотвратить, отдав предпочтение напроксену [13, 16, 17].

Вопрос о пользе НПВП и риске развития КВЗ у пациентов остается открытым и должен быть рассмотрен индивидуально для каждого конкретного пациента, учитывая наличие сопутствующей КВП, традиционных факторов КВР и лабораторную и клиническую активность СпА.

### Влияние базисной противовоспалительной терапии на КВР у пациентов с аксСпА

Сульфасалазин (СФ) относится к классу болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов. СФ является пролекарством, при деградации которого образуются активные метаболиты сульпиридин и 5-аминосалициловая кислота (5-АСК) [18, 19]. Противовоспалительные свойства 5-АСК связаны с ингибированием синтеза лейкотриенов и липоксигеназа. Точка приложения СФ связана с его применением при поражении периферических суставов как внеаксиальном проявлении аксСпА, что закреплено в рекомендациях Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) 2022 г. [2]. По некоторым данным, СФ эффективен только на ранней клинической стадии СпА. Несмотря на частое использование данного препарата у пациентов с АС при поражении периферических суставов, влияние СФ на КВР мало изучено [19, 20].

В национальном популяционном ретроспективном когортном исследовании H.W. Tam и соавт. [21] с участием 20 536 пациентов (60% мужчин; 48,6% пациентов с АС в возрасте от 18 до 39 лет) 6,4% пациентов набрали  $\geq 2$  баллов по шкале индекса коморбидности Чарльсона (ИКЧ). У пациентов с АС был статистически значимо более высокий риск развития ССЗ по сравнению с пациентами без АС (ОР=1,72; 95% ДИ 1,46–2,02;  $p < 0,01$ ). Риск КВП у пациентов с АС статистически достоверно увеличивался с возрастом. У пациентов старше 65 лет риск КВП был в 11,63 раза выше, чем у пациентов в возрасте от 18 до 39 лет. Риск КВП был выше при более высоких показателях ИКЧ (ИКЧ = 1: ОР 1,62, 95% ДИ 1,50–1,76,  $p < 0,01$ ; ИКЧ  $\geq 2$ : ОР 1,71, 95% ДИ 1,52–1,92,  $p < 0,01$ ). Пациенты с АГ и гиперлипидемией имели повышенный риск КВП. Применение как НПВП, так и СФ было ассоциировано с более низким риском КВП, но только применение НПВП привело к статистически значимым различиям для целекоксиба, эторикоксиба, напроксена, диклофенака и для СФ. Целекоксиб оказывал протективный эффект на развитие КВП у пациентов с АС при назначении высокой кумулятивной установленной суточной дозы (УСД) (ОР 0,39; 95% ДИ 0,20–0,77;  $p < 0,01$ ). СФ в высокой кумулятивной УСД также снижал риск КВП у пациентов с АС (ОР 0,44; 95% ДИ 0,20–0,98;  $p < 0,05$ ). Протективный эффект целекоксиба и СФ в отношении КВП у пациентов с АС имел дозозависимый характер, но только применение СФ в дозе  $\geq 0,5$  УСД привело к статистически значимым различиям (ОР 0,65; 95% ДИ 0,43–0,998;  $p < 0,05$ ). Базисная противовоспалительная терапия снижает выраженность симптомов артрита и позволяет пациентам увеличить физическую активность, что оказывает дополнительный позитивный эффект в отношении КВП [19].

Метотрексат (МТХ) – БПВП, эффективно применяемый для снижения активности хронических заболеваний суставов [22, 23]. Механизм действия МТХ связан с ингибированием пуринов, хемотаксиса и адгезии воспалительных клеток и образования лимфотоксина. Относительно целесообразности назначения МТХ при аксСпА рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR) 2019 г. и EULAR 2022 г. [2, 3] значительно расходятся: в первом случае указано, что препарат может быть использован при внеаксиальном поражении, в то время как в рекомендациях EULAR МТХ не включен в алгоритмы ведения пациентов с аксСпА [24]. Оценка влияния МТХ на КВР у пациентов с аксСпА не проводилась. В исследовании A.A. Mangoni и соавт. [25] было показано, что у пациентов с РА отмечалось значимо более низкое суточное периферическое и центральное артериальное давление (АД) через 8 мес после начала применения МТХ. В исследовании A.N. Georgiadis и соавт. [26] на регистре КОВИО с наблюдением пациентов с РА для сравнения влияния терапии синтетическими БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) на развитие АГ статистически значимых различий выявлено не было. В исследовании I. Navarro-Millán и соавт. [27] было показано снижение уровня триглицеридов и повышение содержания липопротеидов высокой плотности. При сравнении влияния МТХ и этанерцепта на липидный профиль различий не было выявлено. Помимо вышеуказанного, МТХ оказывал позитивный эффект на по-

казатели гликемии: зарегистрировано достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина ( $Hb_{A1c}$ ) [23–25].

Если рассматривать конечные точки, представленные ССС, у пациентов с РА при использовании МТХ отмечалось достоверное уменьшение числа ССС. В исследовании G. Ozen и соавт. [28] было продемонстрировано, что прием МТХ был ассоциирован с уменьшением числа ССС, в том числе ИМ, инсульта, сердечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти.

При ПсА показано достоверное уменьшение числа ССС при применении противовоспалительной терапии (МТХ или ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  – иФНО- $\alpha$ ) при ПсА (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,91). У 4140 пациентов с РА ( $n=3167$ ), ПсА ( $n=412$ ) и АС ( $n=561$ ) длительное использование МТХ не было значительно связано с риском манифестации ССС (ОР 1,08; 95% ДИ 0,9–1,29) по сравнению с пациентами, которые никогда не получали МТХ. Наоборот, задержка назначения МТХ в качестве базисной противовоспалительной терапии было связано со значительным увеличением риска ССС (ОР 1,28; 95% ДИ 1,07–1,53) [29, 30].

Исходя из результатов исследований, можно предположить, что использование МТХ связано со снижением КСР и при аксСпА в результате снижения лабораторной и клинической активности заболевания.

Поскольку СФ и МТХ оказывают противовоспалительный эффект, можно предположить, что снижение воспаления играет важную протективную роль в отношении КВП. Роль синтетических БПВП может быть недооценена за счет краткосрочного периода наблюдений (до 5 лет), в то время как индукция развития КВП может иметь отсроченный характер. В доступной литературе очевиден дефицит информации относительно кардиоваскулярного профиля безопасности БПВП, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований для определения роли БПВП в защите или развитии КВП у пациентов с аксСпА.

### ГИБП и КВР

ГИБП являются препаратами второй линии терапии при аксСпА и назначаются в случае регистрации неэффективности НПВП в течение 4 нед от начала применения при аксиальной форме заболевания, а при периферическом поражении – при отсутствии ответа на эскалацию терапии в виде назначения синтетических БПВП, а также постоянной необходимости локальной инъекционной терапии глюкокортикостероидами [31]. Критерием неэффективности НПВП и БПВП является сохранение высокой активности (ASDAS  $\geq 2,1$  и BASDAI  $\geq 4$ ) при использовании двух различных НПВП в течение 4 нед. На сегодняшний день для лечения аксСпА рекомендованы два класса ГИБП – иФНО- $\alpha$  и ингибиторы интерлейкина-17 (ИЛ-17) [2, 3, 32].

### Ингибиторы ФНО- $\alpha$ и КВР

Из иФНО- $\alpha$  на сегодняшний день синтезировано пять представителей: моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$  – адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, растворимый фрагмент рецептора ФНО этанерцепт и пегилированный Fab-фрагмент моноклональных антител против ФНО $\alpha$  цертулизумаба пегол. Данные препараты продемонстрировали сильную и сравнимую эффективность при актив-

ном аксСпА и существенное улучшение клинических симптомов (ответ ASAS40 фиксируется у 40–50% пациентов, улучшение по BASDAI на 50% – у 50–60% пациентов), а также полную регрессию активного воспаления по данным магнитно-резонансной томографии.

ФНО- $\alpha$  – провоспалительный цитокин, участвующий не только в патогенезе аксСпА, но и в инициации и прогрессировании атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки [31–33]. ФНО- $\alpha$  рассматривается как связующее звено между воспалением, дислипидемией и метаболическим синдромом. Активность заболевания и воспаление при СпА потенциально способствуют увеличению частоты гиперхолестеринемии у пациентов со СпА. КВП более распространена у пациентов мужского пола. Учитывая участие ФНО- $\alpha$  в воспалении и атеросклерозе, применение иФНО- $\alpha$  может потенциально привести к снижению КВР при аксСпА. В ранних исследованиях было показано, что иФНО- $\alpha$  уменьшают субклинический атеросклероз при аксСпА [33], при этом атеросклероз рассматривался в качестве суррогатного критерия.

В исследовании О.С. Kwon и соавт. включено 450 пациентов с аксСпА, средний возраст – 36,4 $\pm$ 13,0 года, из них пациентов мужского пола – 343 (76,2%) [33]. Пациенты были разделены на две группы: с использованием иФНО- $\alpha$  – 233 (51,8%) [адалимумаб – 142 (60,9%), этанерцепт – 61 (26,2%) и инфликсимаб – 30 (12,9%)] и не подвергавшихся воздействию иФНО- $\alpha$  – 217 (48,2%). Пациенты исходно не имели различий в отношении факторов КВР. Уровень СРБ на момент включения был значимо выше в группе иФНО- $\alpha$  (5,1 [1,1; 15,8] мг/л против 3,3 [0,8; 10,5] мг/л;  $p=0,038$ ).

Случайные ССС возникли у 20 пациентов (ИМ – у 12 пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения – у 8 пациентов) в течение 2868 человеко-лет наблюдения (частота встречаемости – 6,97 на 1000 человеко-лет). КВП встречались реже в группе иФНО- $\alpha$  (2,6% против 6,5%;  $p=0,046$ ), несмотря на большую продолжительность наблюдения. В одномерном анализе в группе, подвергшейся воздействию иФНО- $\alpha$ , ОР для КВП составил 0,35 (95% ДИ 0,13–0,93;  $p=0,034$ ) по сравнению с группой, не подвергавшейся воздействию иФНО- $\alpha$ . Более низкий КВР сохранился для группы иФНО- $\alpha$  после корректировки на традиционные факторы КВР. При дополнительной корректировке на усредненные по времени показатели СОЭ и СРБ эффективность снизилась и была нивелирована статистическая значимость (многовариантная модель 2: ОР 0,37; 95% ДИ 0,12–1,12;  $p=0,077$ ). В статистической модели, скорректированной по исходным значениям СОЭ и СРБ в сочетании с традиционными факторами КВР (ОР 0,42; 95% ДИ 0,14–1,21;  $p=0,107$ ), статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено. При отсутствии коррекции на воспалительные маркеры использование иФНО- $\alpha$  достоверно связано с более низким риском ССЗ (ОР 0,36; 95% ДИ 0,13–0,98;  $p=0,045$  и ОР 0,29; 95% ДИ 0,11–0,81;  $p=0,017$ ). В результате проведения анализа обратной вероятности взвешивания лечения частота КВП не различалась между двумя группами (3,42 и 6,25% соответственно;  $p=0,403$ ).

В исследовании О.С. Kwon и соавт. [34], включавшем 413 пациентов с КВП, проводилась оценка влияния

иФНО- $\alpha$  на течение аксСпА. В группе иФНО- $\alpha$  средняя продолжительность воздействия иФНО- $\alpha$  составила  $2,17 \pm 2,12$  года. В группе без использования иФНО- $\alpha$  33 ССС повторились в течение 917,32 человеко-лет наблюдения, что составляет частоту заболеваемости 36 на 1000 человеко-лет. В группе иФНО- $\alpha$  пять ССС повторились в течение 270 человеко-лет наблюдения, что составляет частоту заболеваемости 19 на 1000 человеко-лет. В группе использования иФНО- $\alpha$  наблюдалась меньшая частота повторных ССС без достижения статистически значимой разницы. В однофакторной модели обратного вероятностного взвешенного регрессионного анализа Кокса использование иФНО- $\alpha$  показало тенденцию к более низкому риску повторных ССС.

В исследовании S.C.W. Chan и соавт. [35] включено 5046 пациентов, в том числе 2616 пациентов со СпА и 2430 пациентов с неспецифической болью в спине. Для пациентов со СпА были характерны меньшая продолжительность наблюдения, большая частота гиперхолестеринемии и более частое использование НПВП. В результате исследования было показано, что СпА является независимым фактором риска КВП. У пациентов со СпА отмечалась более высокая частота ССС. Использование иФНО- $\alpha$  было связано с более низким риском больших кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий.

Различие результатов исследований влияния иФНО- $\alpha$  на КВП связано с включением 19,4% пациентов с ПсА. Важно, что иФНО- $\alpha$  назначались пациентам с исходно более высокой воспалительной активностью и отсутствием контроля активности заболевания на фоне использования НПВП. Учитывая, что воспаление является одним из основных факторов КВП [8], можно предположить, что в группе иФНО- $\alpha$  риск КВП уравнивается с пациентами, не нуждающимися в иФНО- $\alpha$ . Следовательно, протективный эффект иФНО- $\alpha$  в отношении КВП также имеет опосредованный характер за счет снижения выраженности системного воспаления.

В исследовании J.W. Liew и соавт. [36] оценивалась ассоциация использования иФНО- $\alpha$  с впервые возникшими ССС при рентгенологическом аксСпА. В исследовании включены 26 928 человек с рентгенологическим аксСпА. Среди сопутствующих заболеваний у пациентов, не использовавших иФНО- $\alpha$ , отмечена большая распространенность АГ и сахарного диабета 2-го типа, чем в группе иФНО- $\alpha$  (56,8% против 44,0% и 23,4% против 10,7% соответственно). В результате исследования у 674 (18,6%) пациентов в группе иФНО- $\alpha$  во время наблюдения развилась КВП. Частота ИМ, инсульта и венозной тромбоэмболии также была выше среди не использовавших иФНО- $\alpha$ . Смертность от всех причин наблюдалась у 22 (0,6%) пациентов в группе иФНО- $\alpha$  и у 9249 (39,7%) в группе сравнения. В основном анализе с использованием обратного вероятностного взвешивания применение иФНО- $\alpha$  было связано с более низким риском КВП по сравнению с неиспользованием в течение всего периода исследования.

### Роль ИЛ-17 в КВП у пациентов с аксСпА

ИЛ-17 играет важную роль в развитии различных воспалительных заболеваний в связи с его участием в регуляции хронического воспаления, образовании тромбов и атеросклерозе. ИЛ-17 стимулирует высвобождение

молекул адгезии и провоспалительных цитокинов. В настоящее время роль ИЛ-17 при ишемической болезни сердца (ИБС) остается спорной. Большинство исследований подтверждают, что повышенный уровень ИЛ-17 имеет важное значение в развитии ИБС. Согласно результатам исследований, уровень ИЛ-17 повышается у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [37]. Это может быть связано с взаимодействием эндотелиальных клеток и ИЛ-17 в очаге повреждения, что приводит к индукции локальной воспалительной реакции на ранней стадии атеросклероза, к дестабилизации атеросклеротических бляшек и к ОКС. В то же время ИЛ-17 может играть протективную роль при атеросклерозе. В проспективном исследовании низкий уровень сывороточного ИЛ-17 был связан со смертностью и рецидивом острого ИМ. Клиническое исследование показало, что уровень ИЛ-17А в плазме был значительно выше у пациентов с ИБС, чем у здоровых лиц контрольной группы, и положительно коррелировал с агрегационной способностью тромбоцитов. У пациентов с ОКС уровень ИЛ-17 показал значительную тенденцию к росту в группе ИМ по сравнению с группой стенокардии. У пациентов с ИБС высокая экспрессия ИЛ-17 может быть важным фактором, приводящим к дестабилизации и разрыву бляшки. Большинство исследований подтвердили, что уровень ИЛ-17 положительно коррелирует с тяжестью сосудистого поражения, что может более чувствительно отражать остроту и тяжесть ИБС. Ввиду противоречивой связи между ИЛ-17 и ИБС метаанализ направлен на изучение корреляции между ИЛ-17 и ИБС [38].

В метаанализе продемонстрирована сильная связь ИЛ-17 с развитием ИБС. Индукция воспаления при атеросклерозе, ассоциированная с ИЛ-17, связана со стимуляцией интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и экспрессии и синтезом ИЛ-6, что вызывает дестабилизацию атеросклеротических бляшек и тромбоз.

Патогенез дестабилизации атеросклеротических бляшек может быть обусловлен дисфункцией эндотелия сосудов, воспалением и высвобождением ИЛ-17 иммуннозависимыми клетками Т-хелперами 17. ИЛ-17 может вызывать апоптоз эндотелиальных клеток сосудов, усугублять эндотелиальную дисфункцию, а поддержание воспаления приводит к увеличению выраженности ИБС. Локальное воспаление стенки кровеносного сосуда и различные воспалительные медиаторы снижают функцию эндотелиального барьера, что запускает каскад воспаления, кальцификацию коронарных артерий, усугубление атеросклеротического поражения и ИМ.

Из ГИБП в одном ряду с иФНО- $\alpha$  стоят ингибиторы ИЛ-17. В связи с продемонстрированной ролью ИЛ-17 в развитии атеросклероза следует рассмотреть данные препараты и в разрезе снижения КВП у пациентов с аксСпА на фоне их применения [39].

Согласно результатам исследований [40], применение ингибиторов ИЛ-17 может снижать уровень маркеров воспаления и КВП. В объединенном анализе 19 клинических испытаний секукинумаба у пациентов с псориазом, ПсА и аксСпА быстрое снижение воспалительных маркеров (уровень СРБ и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов) произошло через 12–16 нед лечения, тогда как все традиционные факторы КВП, такие как индекс массы тела, уровень глюкозы натощак, АД,

уровни липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и триглицеридов, оставались стабильными спустя 1 год от начала лечения. Исследование у пациентов с ПСА показало значительное снижение уровней некоторых адипокинов (резистина и хемерина) при применении секукинумаба у мужчин, и не выявлено различий в уровнях адипонектина или СРБ в течение первых 6 мес лечения. В наблюдательном исследовании проводилось сравнение эффективности различных биологических агентов: иФНО- $\alpha$  (адалимуаб, этанерцепт), ингибитора ИЛ-12/23 (устекинумаб) и ингибиторов ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб) – с синтетическими БПВП в отношении снижения воспалительных атеросклеротических фенотипов коронарных бляшек у пациентов с тяжелым псориазом. Через 1 год лечения наблюдалось 6% уменьшение в размере некальцифицированной коронарной бляшки ( $p=0,005$ ) и значительное улучшение морфологии бляшек (уменьшение зоны некроза на 57% и фиброзно-жирового слоя на 55%) на фоне биологической терапии ( $n=89$ ) по сравнению с синтетическими препаратами ( $n=32$ ). Несмотря на то что все биологические агенты были связаны со значительным уменьшением некальцифицированных бляшек, наибольшее процентное сокращение наблюдалось у пациентов, использующих ингибиторы ИЛ-17, что указывает на потенциальную роль ингибиторов ИЛ-17 в снижении КВР. Другие авторы сообщали об уменьшении толщины комплекса интима-медиа у пациентов с тяжелым псориазом, получавших лечение ингибитором ИЛ-17А. Секукинумаб может оказывать благоприятное влияние на КВР за счет улучшения эндотелиальной функции у па-

циентов с псориазом. Влияние таргетной терапии ИЛ-17 на маркеры КВР в основном изучалось у пациентов с псориазом. Однако, поскольку псориаз и ПСА имеют общие патогенетические механизмы развития, повышающие КВР, данные результаты потенциально можно экстраполировать на пациентов с ПСА (и даже аксСпА). Для подтверждения этих эффектов при СпА необходимы дальнейшие исследования.

## Заключение

1. Влияние НПВП на КВР у пациентов с АС является противоречивым: снижение активности заболевания уменьшает КВР, однако прямые неблагоприятные эффекты НПВП приводят к повышению АД – наиболее значимому фактору КВР. Вероятно, в данной ситуации имеет место необходимость выбора наиболее безопасного в отношении КВР НПВП (напроксен).

2. Роль синтетических БПВП требует целевого и предметного изучения; гипотетически, снижение КВР ассоциировано с уменьшением воспалительной нагрузки.

3. ГИБП могут не только быть эффективны в отношении снижения активности аксСпА, но и вызывать прямое ингибирующее действие на развитие атерогенеза за счет патогенетического участия в процессах воспаления.

4. В целом своевременно назначенное эффективное лечение снижает КВР у пациентов с аксСпА, и снижение воспаления имеет больший протективный вес для уменьшения КВР по сравнению с побочными реакциями на фоне терапии.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гаффарова Анифе Севриевна** – ассистент каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: [anife.gaffarova96@yandex.ru](mailto:anife.gaffarova96@yandex.ru); ORCID: 0000-0002-5610-4760

**Белоглазов Владимир Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: [biloglazov@mail.ru](mailto:biloglazov@mail.ru); ORCID: 0000-0001-9640-754X

**Яцков Игорь Анатольевич** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: [egermd@yandex.ru](mailto:egermd@yandex.ru); ORCID: 0000-0002-5486-7262

**Петров Андрей Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: [petroff14@yandex.ru](mailto:petroff14@yandex.ru); ORCID: 0000-0002-6398-2545

**Заяева Анна Анатольевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №2 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: [a.zayayeva@yandex.com](mailto:a.zayayeva@yandex.com); ORCID: 0000-0001-9147-8461.

Поступила в редакцию: 17.10.2025

Поступила после рецензирования: 22.10.2025

Принята к публикации: 30.10.2025

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Anife S. Gaffarova** – Assistant, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: [anife.gaffarova96@yandex.ru](mailto:anife.gaffarova96@yandex.ru); ORCID: 0000-0002-5610-4760

**Vladimir A. Beloglazov** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: [biloglazov@mail.ru](mailto:biloglazov@mail.ru); ORCID: 0000-0001-9640-754X.

**Igor A. Yatskov** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: [egermd@yandex.ru](mailto:egermd@yandex.ru); ORCID: 0000-0002-5486-7262.

**Andrey V. Petrov** – Dr. Sci. (Med.), Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: [petroff14@yandex.ru](mailto:petroff14@yandex.ru); ORCID: 0000-0002-6398-2545

**Anna A. Zayayeva** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: [a.zayayeva@yandex.com](mailto:a.zayayeva@yandex.com); ORCID: 0000-0001-9147-8461

Received: 17.10.2025

Revised: 22.10.2025

Accepted: 30.10.2025