

К.Д. Дорогойкина^{*1}, К.Н. Сафарова¹,
Э.А. Федотов², А.П. Ребров¹



¹ — ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

² — Областная станция переливания крови, Саратов, Россия

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ РАСТВОРИМОГО СТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ КАК РАННЕГО МАРКЕРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

K.D. Dorogoykina^{*1}, K.N. Safarova¹, E.A. Fedotov²,
A.P. Rebrov¹

¹ — Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russian Federation, Department of the Internal Medicine, Saratov, Russia

² — Saratov Regional Blood Center, Saratov, Russia

Diagnostic Significance of the Level of Soluble Stimulating Growth Factor in Patients with Spondyloarthritis as an Early Marker of Cardiovascular Pathology

Резюме

Цель — определить клиничко-лабораторные взаимосвязи уровня растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2 (sST2), с показателями, характеризующими развитие сердечно-сосудистой патологии у пациентов со спондилоартритами (СПА).

Материалы и методы. Обследовано 46 пациентов со СПА, из них 40 (87 %) с анкилозирующим спондилитом, 6 (13 %) — с псориатическим артритом. Средний возраст пациентов — 39,2±10,2 лет. Среди обследованных 36 (78,3 %) мужчин, 10 (21,7 %) женщин. Из 32 обследованных пациентов у 27 (84,4 %) выявлен HLA-B27. Для оценки активности СПА использовали индексы BASDAI и ASDAS, учитывали значения скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка; определяли уровни фактора некроза опухоли-альфа, N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкина-6, sST2 в сыворотке крови. Оценивали традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА), результаты стандартной электрокардиографии, трансторакальной эхокардиографии, дуплексного исследования сонных артерий. **Результаты.** Средний уровень sST2 составил 33,34±11,2 нг/мл, уровень sST2 выше порогового значения зафиксирован у 19 (41,3 %) пациентов. Значимых взаимосвязей между уровнем sST2 и показателями активности СПА, параметрами эхокардиографии, нарушениями ритма и/или проводимости на электрокардиограммах не обнаружено. У пациентов с уровнем sST2 выше среднего отмечена более высокая СПВА ($p=0,036$); уровень NT-proBNP чаще был повышен у пациентов с высоким уровнем sST2 ($p=0,085$). У пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты в связи с высокой активностью СПА, отмечены более высокие уровни sST2 ($p=0,039$). **Заключение.** У 41,3 % пациентов со СПА установлен уровень sST2 выше порогового значения. Повышение уровня sST2 ассоциируется с увеличением СПВА и повышением уровня NT-proBNP, что может свидетельствовать о начавшихся процессах ремоделирования миокарда, фиброзе миокарда и начальных этапах развития сердечной недо-

*Контакты: Ксения Дмитриевна Дорогойкина, e-mail: dorogoykinakd@mail.ru

*Contacts: Ksenia D. Dorogoykina, e-mail: dorogoykinakd@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>

статочности. Полученные новые данные свидетельствуют о целесообразности планирования и выполнения более крупных проспективных исследований пациентов со СпА для раннего выявления доклинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, процессов ремоделирования миокарда, оценки эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: спондилоартриты, анкилозирующий спондилит, уровни sST2, NT-proBNP

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 07.09.2021 г.

Принята к публикации 30.11.2021 г.

Для цитирования: Дорогойкина К.Д., Сафарова К.Н., Федотов Э.А. и др. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ РАСТВОРИМОГО СТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ КАК РАННЕГО МАРКЕРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(3): 221-227. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-221-227. EDN: WDNYES

Abstract

Aim to determine the clinical and laboratory relationships of the level of soluble stimulating growth factor expressed by genome 2 (sST2) with indicators characterizing the development of cardiovascular pathology in patients with spondyloarthritis (SPA). **Materials and methods.** A total of 46 patients aged 39.2 ± 10.2 years with SpA (including 40 (87 %) with ankylosing spondylitis, 6 (13 %) with psoriatic arthritis) were examined. There were 36 (78.3 %) males, 10 (21.7 %) females among the enrolled patients. 27 (84.4 %) of 32 examined patients had HLA-B27. To assess the disease activity the BASDAI and ASDAS scores were used, the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values were measured; the levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP), interleukin-6 (IL-6), sST2 in blood serum were evaluated. Traditional cardiovascular risk factors, aortic pulse wave velocity (PWVAo), the results of standard electrocardiography, transthoracic echocardiography, carotid duplex ultrasonography were assessed. **Results.** The mean sST2 level was 33.34 ± 11.2 ng/ml, an sST2 concentration above the threshold value was found in 19 (41.3 %) patients. No significant relationships between serum sST2 level and disease activity indicators, echocardiographic parameters, rhythm and/or conduction disturbances on electrocardiograms were found. A higher PWVAo was noted in patients with sST2 level above the average ($p=0.036$); the level of NT-proBNP was more often increased in patients with high levels of sST2 ($p=0.085$). Higher sST2 concentrations were found in patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs due to the high disease activity ($p=0.039$). **Conclusion.** An increase in sST2 levels was found in 41.3 % of patients with SpA. An increase in serum sST2 concentration is associated with an elevated PWVAo and an increase in the level of NT-proBNP, which may indicate incipient cardiac remodeling, cardiac fibrosis, and the initial stages of the development of heart failure. The new data obtained indicate the advisability of planning and performing larger prospective studies of patients with SpA for the early detection of preclinical signs of damage to the cardiovascular system, cardiac remodeling, and assessment of the effectiveness of therapy.

Key words: spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, sST2, NT-proBNP

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 07.09.2021

Accepted for publication on 30.11.2021

For citation: Dorogoykina K.D., Safarova K.N., Fedotov E.A. et al. Diagnostic Significance of the Level of Soluble Stimulating Growth Factor in Patients with Spondyloarthritis as an Early Marker of Cardiovascular Pathology. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(3): 221-227. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-3-221-227. EDN: WDNYES

ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, HLA-B27 — human leukocyte antigen-B27, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, АС — анкилозирующий спондилит, БПВП — базисные противовоспалительные препараты, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ИЛ-6 — интерлейкин-6, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПсА — псориатический артрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СпА — спондилоартриты, СПВА — скорость распространения пульсовой волны в аорте, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистого риск, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография

Введение

Медико-социальное значение спондилоартритов (СпА) определяется не только снижением качества жизни, но и уменьшением ее продолжительности в основном за счет поражения сердечно-сосудистой

системы [1]. Показано, что у пациентов со СпА частота развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выше, чем в популяции [1]. Это может быть связано с более высоким распространением стандартных факторов риска ССЗ, связанным с активным системным

воспалением и эндотелиальной дисфункцией [2-4], гиперкоагуляцией вследствие хронического системного воспаления [3], участием в атерогенезе некоторых провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) и интерлейкинов (ИЛ) 1, 6) [2, 5, 6]. На развитие ССЗ также может влиять проводимая терапия: ингибиторы ФНО α и длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), снижающих риск ССЗ за счет своей противовоспалительной активности [7, 8]. При анкилозирующем спондилите (АС), наиболее часто встречающемся заболевании из группы СпА, нередко поражаются аортальный клапан и луковича аорты, развиваются нарушения ритма и проводимости, инфаркт миокарда, диастолическая дисфункция и снижение резерва коронарного кровотока [9].

В связи с этим необходимо наиболее ранее выявление патологии сердечно-сосудистой системы. Маркером «гемодинамического» миокардиального стресса является хорошо изученный N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), а маркером «механического» миокардиального стресса может считаться стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (ST2) [10]. Белок ST2 принадлежит к семейству ИЛ1 и имеет 4 изоформы, из которых особый интерес представляет растворимый ST2 (sST2) [11]. Он конкурентно связывается с ИЛ-33, высвобождающимся из поврежденных или некротизированных клеток, и препятствует реализации кардиопротективного эффекта [11]. Выявлено, что основным источником sST2 являются клетки эндотелия сосудов [11, 12]. Также имеются исследования, подтверждающие участие sST2 в патогенезе многих воспалительных заболеваний. Так, у пациентов с АС отмечаются более высокие уровни sST2, чем у лиц группы контроля, и выявлена ассоциация с показателями активности заболевания [13, 14]. При псориатическом артрите (ПсА) у пациентов с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях отмечен более высокий уровень sST2 [15]. Растворимый sST2 может рассматриваться как один из «мостиков» между воспалением и фиброзом при АС [14]. В связи с этим представляет интерес роль sST2 в ранней диагностике патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов со СпА.

Цель — определить клинико-лабораторные взаимосвязи уровня растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессирующегося геном 2 (sST2), с показателями, характеризующими развитие сердечно-сосудистой патологии у пациентов со спондилоартритами (СпА).

Материалы и методы

Обследовано 46 пациентов со СпА, из них 40 (87%) больных с АС, соответствующим международным Нью-Йоркским критериям (1984 г.), 6 (13%) — с ПсА, соответствующим критериям CASPAR (2006 г.). Средний возраст пациентов составил 39,2 \pm 10,2 лет. Среди обследованных было 36 (78,3%) мужчин, 10 (21,7%)

женщин. Из 32 обследованных пациентов у 27 (84,4%) выявлен human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27).

Для оценки активности заболевания использовались индексы BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), учитывались значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ). Стадия сакроилиита оценивалась по Kellgren (1966 г.). Учитывали артрит периферических суставов и коксит, дактилит, энтезит, увеит в настоящее время или в анамнезе, семейный анамнез СпА и возраст дебюта заболевания. Исследовали уровни ФНО α , NT-proBNP, ИЛ-6, sST2 в сыворотке крови.

Определение исследуемых показателей у пациентов проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов. Для определения NT-proBNP использовался набор реагентов «NTproBNP-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия), ИЛ-6 — «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия), ФНО-альфа — «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия), sST2 — Presage[®] ST2 Assay (ЗАО «БиоХимМак», Москва, Россия). Нормальным считался уровень NT-proBNP \leq 125 пг/мл, пороговое значение sST2 \leq 35 нг/мл [10].

Учитывали традиционные факторы сердечно-сосудистого риска (ССР): возраст, курение, избыточная масса тела/ожирение, гиперхолестеринемия, отягощенный семейный анамнез; наличие артериальной гипертензии; определяли сердечно-сосудистый риск (ССР) с помощью QRISK3. Оценивали результаты стандартной электрокардиографии (ЭКГ) и трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). Определяли скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА) осциллографическим методом с использованием артериографа TensioClinic (Tensiomed, Венгрия).

Определяли толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) с помощью ультразвукового дуплексного исследования сонных артерий с использованием ультразвукового комплекса Acuson 128 XP/100, оснащенного линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Проводили измерение ТИМ в сонных артериях в 3 точках: в области бифуркации общей сонной артерии, в общей сонной и внутренней сонной артериях (на 10 мм проксимальнее и дистальнее бифуркации), оценивались структура стенки и диаметр просвета сосуда. Рассчитывали среднюю ТИМ (сумма значений ТИМ в трех точках в обеих сонных артериях/6), фиксировали наличие атеросклеротических бляшек.

Характер распределения количественных признаков оценивался с использованием критерия Шапиро-Уилка; нормальным распределение считалось при $p > 0,05$. Количественные признаки с нормальным распределением описывали с указанием среднего арифметического (М) и стандартного отклонения (SD). Количественные признаки с распределением, отличным от нормального, описывались с указанием медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей [Q1;Q3]. Сравнение двух независимых групп количественных признаков с нормальным распределением осуществлялось с использованием

t-критерия Стьюдента. С целью сравнения двух независимых групп количественных показателей с ненормальным распределением использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки различий частоты встречаемости признака в двух независимых группах определялся критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Взаимосвязи между двумя качественными показателями с нормальным распределением исследовались с расчетом коэффициента корреляции Пирсона. Связи признаков с распределением, отличным от нормального, исследовали, рассчитывая непараметрический коэффициент Спирмена. При $p < 0,05$ различия и

взаимосвязи считались статистически значимыми, значение $p < 0,1$ расценивалось как тенденция к значимому различию либо взаимосвязи показателей.

Результаты

Среди обследованных пациентов большинство составили мужчины среднего возраста, средняя длительность заболевания — $15,9 \pm 7,5$ лет, у 35 (76,1 %) пациентов отмечены высокая и очень высокая активность заболевания. Характеристика СпА у обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика спондилоартритов у обследованных пациентов
Table 1. Characteristics of spondyloarthritis in the examined patients

Характеристики / Characteristics	Все пациенты / All patients (n=46) M±SD / Me [Q1;Q3] / n (%)	sST-2 > 35 нг/мл / sST-2 > 35 ng/ml (n=19) M±SD / Me [Q1;Q3] / n (%)	sST-2 ≤ 35 нг/мл / sST-2 ≤ 35 ng/ml (n=27) M±SD / Me [Q1;Q3] / n (%)	P
Возраст, лет / Age, years	39,2±10,2	41,7±11,2	37,4±9,2	0,159
Мужчины / Men	36 (78,3 %)	16 (84,2 %)	20 (74,1 %)	0,328
Женщины / Women	10 (21,7 %)	3 (15,8 %)	7 (25,9 %)	
Возраст дебюта, лет / Age of debut, years	21 [17;28]	21 [20;31]	21,5±9,1	0,240
Дебют в 18 лет и младше / Debut at the age of 18 and younger				0,246
Да / Yes	14 (30,4 %)	4 (21,1 %)	10 (37,0 %)	
Нет / No	32 (69,6 %)	15 (78,9 %)	17 (63,0 %)	
Артрит / Arthritis				0,492
Да / Yes	35 (76,1 %)	15 (78,9 %)	20 (74,1 %)	
Нет / No	11 (23,9 %)	4 (21,1 %)	7 (25,9 %)	
Дактилит / Dactylitis				0,610
Да / Yes	10 (21,7 %)	4 (21,1 %)	6 (22,2 %)	
Нет / No	36 (78,3 %)	15 (78,9 %)	21 (77,8 %)	
Энтезит / Enthesitis				0,702
Да / Yes	16 (34,8 %)	6 (31,6 %)	10 (37,0 %)	
Нет / No	30 (65,2 %)	13 (68,4 %)	17 (63,0 %)	
Увеит / Uveitis				0,607
Да / Yes	15 (32,6 %)	7 (36,8 %)	8 (29,6 %)	
Нет / No	31 (67,4 %)	12 (63,2 %)	19 (70,4 %)	
Семейный анамнез спондилоартритов / Family history of the spondyloarthritis				0,267
Да / Yes	8 (17,4 %)	2 (10,5 %)	6 (22,2 %)	
Нет / No	38 (82,6 %)	17 (89,5 %)	21 (77,8 %)	
Сакроилиит / Sacroiliitis				-
1 стадия / stage	2 (4,3 %)	0 (0,0 %)	2 (7,4 %)	
2 стадия / stage	10 (21,7 %)	7 (36,8 %)	3 (11,1 %)	
3 стадия / stage	15 (32,6 %)	6 (31,6 %)	9 (33,3 %)	
4 стадия / stage	19 (41,3 %)	6 (31,6 %)	13 (48,2 %)	
ASDAS	3,5 [3,0;4,0]	3,7 [2,4;4,0]	3,5±1,0	0,973
BASDAI	5,5±2,2	5,4±2,5	5,5±2,0	0,769
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	15,5 [8,0;26,0]	19,7±13,7	16,4±9,6	0,383
СРБ, мг/мл / CRP, mg/ml	11,2 [23,0]	18,0±13,9	11,0 [3,95;20,75]	0,301
ФНОα, пг/мл / TNF-α, pg/ml (n=31, n=15, n=16 соответственно)	3,2 [2,4;6,3]	3,3 [2,4;7,0]	3,15 [2,5;4,9]	0,740
ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/ml (n=31, n=15, n=16 соответственно)	4,4 [2,0;11,7]	2,9 [1,7;12,6]	6,35 [2,3;10,48]	0,599

Примечание: sST-2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, ИЛ-6 — интерлейкин-6
Notes: sST-2 — soluble stimulating growth factor expressed by gene 2, ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, ESR — the erythrocyte sedimentation rate, CRP — C-reactive protein, TNF-α — tumor necrosis factor-alpha, IL-6 — interleukin-6

Таблица 2. Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, параметры эхокардиографии, средняя толщина комплекса интима-медиа и скорость распространения пульсовой волны в аорте у обследованных пациентов со спондилоартритами

Table 2. Traditional factors of cardiovascular risk, echocardiography parameters, the average thickness of the intima-media complex and aortic pulse wave velocity in the examined patients with spondyloarthritis

Характеристики / Characteristics	Все пациенты / All patients (n=46) M±SD / Me [Q1;Q3] / n (%)	sST-2 > 35 нг/мл / sST-2 > 35 ng/ml (n=19) M±SD / Me [Q1;Q3] / n (%)	sST-2 ≤ 35 нг/мл / sST-2 ≤ 35 ng/ml (n=27) M±SD / Me [Q1;Q3] / n (%)	P
Семейный анамнез раннего развития ишемической болезни сердца / Family history of early development of coronary heart disease				0,233
Да / Yes	10 (21,7 %)	3 (15,8 %)	7 (25,9 %)	
Нет / No	36 (78,3 %)	36 (84,2 %)	36 (74,1 %)	
Избыточная масса тела/ожирение / Overweight/obesity				0,379
Да / Yes	18 (39,1 %)	6 (31,6 %)	12 (44,4 %)	
Нет / No	28 (60,9 %)	13 (68,4 %)	15 (55,6 %)	
Курение / Smoking				0,101
Да / Yes	15 (32,6 %)	3 (15,8 %)	12 (44,4 %)	
Нет / No	27 (58,7 %)	14 (73,7 %)	13 (48,2 %)	
В анамнезе / In the anamnesis	4 (8,7 %)	2 (10,5 %)	2 (7,4 %)	
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension				0,912
Да / Yes	18 (39,1 %)	7 (36,8 %)	11 (40,7 %)	
Нет / No	28 (60,9 %)	12 (63,2 %)	16 (59,3 %)	
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	4,9±1,0	4,6±1,1	4,6±0,9	0,954
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia				0,912
Да / Yes	17 (37 %)	7 (36,8 %)	10 (37,0 %)	
Нет / No	29 (63 %)	12 (63,2 %)	17 (63,0 %)	
QRISK3	2,1 [0,75;8,5]	2,1 [0,7;11,6]	2,4 [0,68;6,68]	0,605
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	2,75 [0,0;52,7]	25,7 [0,0;86,2]	0,0 [0,0;43,2]	0,242
NT-proBNP выше нормы / NT-proBNP level above the normal level	5 (10,9 %)	4 (21,1 %)	1 (3,7 %)	0,085*
NT-proBNP норма / Normal level of NT-proBNP	41 (89,1 %)	15 (78,9 %)	26 (96,3 %)	
sST-2, нг/мл / sST-2, ng/ml	33,34±11,2	43,6 [38,5;46,4]	25,6±5,5	0,0001**
Средняя толщина комплекса интима-медиа, мм / Average thickness of the intima-media complex, mm	0,717 [0,633;0,833] (n=39)	0,667 [0,621;0,796] (n=16)	0,764±0,149 (n=23)	0,263
Атеросклеротическая бляшка / Atherosclerotic plaque	n=39	n=16	n=23	0,425
Да / Yes	8 (20,5 %)	4 (25,0 %)	4 (17,4 %)	
Нет / No	31 (79,5 %)	12 (75,0 %)	19 (82,6 %)	
Скорость распространения пульсовой волны в аорте, м/с / Aortic pulse wave velocity, m/s	7,14 [6,73;8,74] (n=37)	7,61 [7,01;9,83] (n=14)	7,0 [6,68;8,62] (n=23)	0,077*
Диастолическая функция / Diastolic function	n=33	n=10	n=23	0,603
Да, нарушена по релаксационному типу / Yes, broken by the relaxation type	16 (48,5 %)	5 (50,0 %)	11 (47,8 %)	
Нет / No	17 (51,5 %)	5 (50,0 %)	12 (52,2 %)	
Фракция изгнания, % / Ejection fraction, %	63,5±3,8 (n=33)	64,0±3,6 (n=10)	64,0 [61,425;65,75] (n=23)	0,867
Гипертрофия левого желудочка / Left ventricular hypertrophy (n=33)	n=33	n=10	n=23	0,330
Да / Yes	7 (21,2 %)	3 (30,0 %)	4 (16,7 %)	
Нет / No	26 (78,8 %)	7 (70,0 %)	20 (83,3 %)	
Состояние створок аортального клапана / Condition of the aortic valve flaps	n=33	n=10	n=23	0,339
Норма / Normal	10 (30,3 %)	2 (20,0 %)	8 (34,8 %)	
Уплотнены / Compacted	23 (69,7 %)	8 (80,0 %)	15 (65,2 %)	
Состояние стенок аорты / Condition of the aortic walls	n=33	n=10	n=23	0,648
Норма / Normal	7 (21,2 %)	2 (20,0 %)	5 (21,7 %)	
Уплотнены / Compacted	26 (78,8 %)	8 (80,0 %)	18 (78,3 %)	

Примечание: NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида. * — p<0,1, ** — p<0,05

Notes: NT-proBNP — N-terminal fragment of brain natriuretic peptide. * — p<0,1, ** — p<0,05

Среди традиционных факторов ССР у обследованных пациентов можно отметить высокую распространенность избыточной массы тела, курения, гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии (табл. 2). У всех пациентов отсутствовали признаки ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. На ЭКГ у 10 (21,7%) пациентов зарегистрированы нарушения ритма, у 7 (15,2%) — нарушения проводимости. У 3 (6,5%) пациентов выявлена гипертрофия левого желудочка.

Выявлены взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и лабораторными показателями активности заболевания: СОЭ ($R=0,432$, $p=0,003$), уровнем СРБ ($R=0,343$, $p=0,024$), уровнем ФНО α ($R=0,451$, $p=0,011$) и индексом ASDAS ($R=0,330$, $p=0,025$); выявлены взаимосвязи между уровнем ИЛ-6 и уровнем СРБ ($R=0,536$, $p=0,003$), уровнем ФНО- α ($R=0,458$, $p=0,01$).

Среднее значение уровня sST-2 составило $33,34 \pm 11,2$ нг/мл, уровень sST-2 выше порогового значения 35 нг/мл зафиксирован у 19 (41,3%) пациентов. Значимых взаимосвязей между уровнем sST2 и показателями активности СпА, факторами ССР (кроме возраста), параметрами ЭхоКГ, нарушениями ритма и/или проводимости на ЭКГ не обнаружено. У пациентов с уровнем sST2 выше среднего отмечалась более высокая СПВА ($p=0,036$).

Выделены группы пациентов с уровнем sST2 выше 35 нг/мл ($n=19$) и ниже 35 нг/мл ($n=27$). Средний возраст пациентов с уровнем sST2 выше 35 нг/мл составил $41,7 \pm 11,2$ год, в данной группе 16 (84,2%) мужчин и 3 (15,8%) женщины; 17 (89,5%) пациентов с АС и 2 (10,5%) с ПсА. Из 13 обследованных пациентов у 11 (84,6%) выявлено носительство HLA-B27. Средний возраст пациентов с уровнем sST2 ниже порогового значения составил $37,4 \pm 9,2$ года. В данной группе 20 (74,1%) мужчин и 7 (25,9%) женщин; 23 (85,2%) пациента с АС и 4 (14,8%) с ПсА. Из 19 обследованных пациентов у 16 (84,2%) выявлен HLA-B27. Характеристика СпА обследованных пациентов двух групп представлена в таблице 1, оценка ССР и состояния сердечно-сосудистой системы — в таблице 2. При сравнении исследованных показателей значимых различий не выявлено, однако у пациентов с уровнем sST-2 выше порогового значения обнаружена тенденция к более часто встречающемуся высокому уровню NT-proBNP и более высокой скорости распространения пульсовой волны в аорте ($p=0,085$ и $p=0,077$ соответственно). Вероятно, уровень sST2, превышающий пороговое значение, отражает раннее доклиническое изменение миокарда и сосудистой стенки — процессы ремоделирования.

Все пациенты с уровнем sST2 выше порогового значения принимали НПВП, из них 14 (73,7%) пациентов дополнительно получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), 9 (47,4%) — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), при этом 7 (36,8%) пациентам для контроля активности заболевания была необходима комбинация БПВП и ГИБП, 11 (57,9%) пациентам потребовалось дополнительное назначение пероральных глюкокортикоидов (ГК). Среди пациентов с уровнем sST2 ниже порогового

значения 26 (96,3%) принимали НПВП, 15 (55,6%) — БПВП, 7 (25,9%) — ГИБП. Комбинация БПВП и ГИБП была назначена 3 (11,1%) пациентам, пероральный прием ГК — 12 (44,4%) пациентам. У пациентов с высокой активностью заболевания и невозможностью достижения ремиссии на предшествующих этапах лечения, в связи с этим получающих ГИБП, отмечены более высокие уровни sST2 ($p=0,039$), что также может отражать уже начавшиеся процессы ремоделирования и фиброза миокарда.

Обсуждение

Одной из задач современной медицины является наиболее раннее выявление формирующейся в организме патологии, в связи с чем постоянно ведется поиск лабораторных маркеров, применение которых было бы максимально информативным. Особую сложность представляет выбор оптимального метода диагностики поражения сердечно-сосудистой системы, миокарда у коморбидных пациентов.

Обсуждается роль нескольких маркеров диагностики миокардиального стресса. NT-proBNP является более лабильным показателем и, согласно нашим результатам, зависит от активности системного воспаления в данное время. При АС изменения сердечно-сосудистой системы развиваются достаточно рано, еще до клинических проявлений, в связи с этим целесообразен поиск маркеров этого раннего поражения сердца и сосудистой стенки [14]. В литературе имеется недостаточно данных о роли sST2 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии при СпА. В нашем исследовании уровни sST2, превышающие пороговое значение, выявлены у 41,3% пациентов без ССЗ в анамнезе, что может свидетельствовать об имеющихся изменениях в сердечно-сосудистой системе. При этом уровень sST2 не связан с лабораторными показателями активности системного воспаления в настоящее время, что отличается от имеющихся литературных данных как в случае изучения пациентов с АС [13]. При ревматоидном артрите информация о sST2 также противоречива: несмотря на отсутствие очевидной взаимосвязи уровня sST2 с показателями активности заболевания по данным некоторых исследований, отмечаются более низкие значения sST2 у пациентов с хорошим ответом на базисную терапию [16]. В ряде крупных исследований (CORONA, PHFS) продемонстрировано прогностическое значение уровня sST2 [10], в связи с чем для наиболее полной оценки значения уровня sST2 у пациентов со СпА требуется дальнейшее динамическое наблюдение с выделением пациентов с повышенным уровнем данного маркера в группу высокого риска.

Заключение

У 41,3% пациентов со СпА установлен уровень sST2, превышающий пороговое значение. Повышение уровня sST2 ассоциируется с увеличением скорости распространения пульсовой волны в аорте и повышением уровня NT-proBNP, что может свидетельствовать

о начавшихся процессах ремоделирования миокарда, фиброзе миокарда и начальных этапах развития сердечной недостаточности. Полученные новые данные свидетельствуют о целесообразности планирования и выполнения более крупных проспективных исследований пациентов со СпА для раннего выявления доклинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, процессов ремоделирования миокарда, оценки эффективности проводимой терапии.

Ограничения

Исследование проведено на небольшой выборке пациентов, взятых под наблюдение на разных сроках заболевания, разной длительности и различной терапии. Следует проявлять осторожность при экстраполяции полученных в настоящем исследовании результатов на всех пациентов со СпА.

Вклад авторов:

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

Дорогойкина К.Д. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>): концепция и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи

Сафарова К.Н. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>): концепция и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных

Федотов Э.А. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3563-5535>): получение, анализ и интерпретация данных

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

Author Contribution:

All authors made a significant contribution to the preparation of the study, read and approved the final version of the article before publication.

Dorogoykina K.D. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>): research concept and design, obtaining, analyzing and interpreting data, writing article, approving the final version of the publication

Safarova K.N. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>): research concept and design, obtaining, analyzing and interpreting data

Fedotov E.A. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3563-5535>): obtaining, analyzing and interpreting data

Rebrov A.P. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>): research concept and design, obtaining, analyzing and interpreting data, writing article, approving the final version of the publication

Список литературы / References:

- Braun J., Krüger K., Manger B., et al. Cardiovascular Comorbidity in Inflammatory Rheumatological Conditions. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(12): 197-203. doi: 10.3238/arztebl.2017.0197.
- Tournadre A., Mathieu S., Soubrier M. Managing cardiovascular risk in patients with inflammatory arthritis: practical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016; 8(5): 180-191. doi: 10.1177/1759720X16664306.
- Ungprasert P., Srivali N., Kittanamongkolchai W. Risk of coronary artery disease in patients with ankylosing spondylitis: a systematic

review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2015; 3(4): 51.

doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.02.05.

- Ter Maaten J.M., Damman K., Verhaar M.C., et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail.* 2016; 8(6): 588-598. doi: 10.1002/ehf.497.
- Mozos I., Malainer C., Horbańczuk J., et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2017; 8: 1058. doi: 10.3389/fimmu.2017.01058.
- Heslinga S.C., Van Sijl A.M., De Boer K., et al. Tumor necrosis factor blocking therapy and congestive heart failure in patients with inflammatory rheumatic disorders: a systematic review. *Curr Med Chem.* 2015; 22(16): 1892-902. doi: 10.2174/092986732266150209160701.
- Tsai W.C., Ou T.T., Yen J.H., et al. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0126347. doi: 10.1371/journal.pone.0126347.
- Lee J.L., Sinnathurai P., Buchbinder R., et al. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20(1): 171. doi: 10.1186/s13075-018-1669-x.
- Amin A., Chitsazan M., Navid H. Left ventricular systolic dysfunction in two patients with ankylosing spondylitis: What is the role of corticosteroids? *Eur J Rheumatol.* 2016; 3(4): 179-181. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.15069.
- Камардинов Д.Х., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И. и др. Растворимый ST2 — как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2020; 60(2): 111–121. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n816>
- Kamardinov D.K., Songurov R.N., Ioshina V.I., et al. Soluble ST2 — as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure. *Kardiologia.* 2020; 60(2): 111–121. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.2.n816> [In Russian]
- Dudek M., Kałużna-Oleksy M., Migaj J., et al. Clinical value of soluble ST2 in cardiology. *Adv Clin Exp Med.* 2020; 29(10): 1205–1210. doi:10.17219/acem/126049.
- Bartunek J., Delrue L., Van Durme F, et al. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(25): 2166–2174. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.027.
- Li X.L., Lin T.T., Qi C.Y., et al. Elevated serum level of IL-33 and sST2 in patients with ankylosing spondylitis: associated with disease activity and vascular endothelial growth factor. *J Invest Med.* 2013; 61(5): 848-51. doi: 10.2310/JIM.0b013e31828deed2.
- Ozkaramanli Gur D., Ozaltun D.N., Guzel S., et al. Novel Imaging Modalities in Detection of Cardiovascular Involvement in Ankylosing Spondylitis. *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2018; 52(6): 320-327. doi: 10.1080/14017431.2018.1551564
- Shen J., Shang Q., Wong C.K., et al. Carotid plaque and bone density and microarchitecture in psoriatic arthritis: the correlation with soluble ST2. *Sci Rep.* 2016; 6: 32116. doi: 10.1038/srep32116.
- Shi L.J., Liu C., Li J.H., et al. Elevated Levels of Soluble ST2 were Associated with Rheumatoid Arthritis Disease Activity and Ameliorated Inflammation in Synovial Fibroblasts. *Chin Med J.* 2018; 131: 316-322. doi: 10.4103/0366-6999.223847.