

Динамика показателей липидного профиля у больных ранним псориатическим артритом на фоне терапии адалимумабом

Маркелова Е.И., Новикова Д.С., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Евгения Иннокентьевна Маркелова;
evgenia-i.m@yandex.ru

Contact:
Evgenia Markelova;
evgenia-i.m@yandex.ru

Поступила 26.06.19

Пациенты с псориатическим артритом (ПсА) имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с общей популяцией. Значимый вклад в развитие ССЗ и их осложнений у больных ПсА вносят воспаление и традиционные факторы риска (ФР) ССЗ, в том числе дислипидемия. **Цель** — оценить динамику показателей липидного профиля у больных ранним ПсА (рПсА) на фоне терапии адалимумабом (АДА) в течение 3 мес наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 16 больных ранним ПсА (рПсА) — 11 женщин, 5 мужчин, медиана (Ме) возраста — 45,5 года, длительности заболевания — 7,7 мес. АДА вводился подкожно по 40 мг 1 раз в 2 нед в течение 3 мес. До и через 3 мес после начала терапии АДА у всех пациентов определяли индекс DAS, уровень С-реактивного белка (СРБ), традиционные ФР ССЗ, в том числе показатели липидного профиля: уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и коэффициент атерогенности (КА). По шкале SCORE оценивался 10-летний риск фатальных ССЗ.

Результаты и обсуждение. Нарушения липидного профиля, преимущественно связанные с повышением уровня ХС ЛПНП, выявлены у 11 (69%) пациентов; 10-летний суммарный риск фатальных ССЗ по шкале SCORE был низким у 10 (62,5%) и умеренным у 6 (37,5%) больных. Выявлена корреляция исходных значений индекса DAS с ТГ ($r=0,53$; $p<0,05$) и КА ($r=0,57$; $p<0,05$); уровня ЛПВП с DAS ($r=-0,68$; $p<0,05$), число болезненных ($r=-0,63$; $p<0,05$) и припухших суставов ($r=-0,65$; $p<0,05$).

Через 3 мес после начала терапии АДА у 15 (94%) больных достигнута ремиссия рПсА, у одного пациента (6%) — низкая активность заболевания. Обнаружено повышение медианы уровня ОХС с 4,9 [4,5; 5,9] до 5,5 [4,9; 6,3] ммоль/л ($p=0,01$) и ТГ с 0,8 [0,7; 1,4] до 1,1 [0,9; 1,4] ммоль/л ($p=0,03$). Не отмечено достоверной динамики уровня ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА, их медианы в начале и в конце терапии составляли: 3,3 [2,8; 4,1] и 3,6 [3,3; 4,1] ммоль/л, 3,0 [1,2; 1,5] и 1,3 [1,2; 1,6] ммоль/л, 2,6 [2,3; 3,6] и 3,2 [2,4; 3,6] соответственно. Наблюдалась тенденция к нарастанию частоты нецелевых значений ОХС с 44 до 75%, ХС ЛПНП с 69 до 81%, ТГ с 12,5 до 19%, КА с 37,5 до 62,5% ($p>0,05$).

Заключение. Изменения показателей липидного профиля обнаружены у 69% больных рПсА и коррелировали с активностью заболевания. Снижение воспалительной активности на фоне терапии АДА сопровождалось увеличением уровня ОХС и ТГ.

Ключевые слова: ранний псориатический артрит; ингибитор фактора некроза опухоли α ; адалимумаб; дислипидемия.

Для ссылки: Маркелова ЕИ, Новикова ДС, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Динамика показателей липидного профиля у больных ранним псориатическим артритом на фоне терапии адалимумабом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):511–516.

TIME COURSE OF CHANGES IN LIPID PROFILE MEASURES IN PATIENTS WITH EARLY PSORIATIC ARTHRITIS DURING ADALIMUMAB THERAPY Markelova E.I., Novikova D.S., Korotaeva T.V., Loginova E.Yu.

Patients with psoriatic arthritis (PsA) have a higher risk of cardiovascular disease (CVD) compared with the general population. Inflammation and traditional CVD risk factors (RFs), including dyslipidemia, make a significant contribution to the development of CVD and their complications in patients with PsA.

Objective: to assess the time course of changes in lipid profile measures in patients with early PsA (ePsA) during adalimumab (ADA) treatment for 3-months.

Subjects and methods. The investigation enrolled 16 patients (11 women, 5 men; median (Me) age, 45.5 years) with early PsA (ePsA) (disease duration, 7.7 months). ADA was administered subcutaneously at doses of 40 mg once every 2 weeks for 3 months. Before and 3 months after the start of ADA therapy, DAS, C-reactive protein levels, and traditional CVD RFs, including lipid profile measures (total cholesterol, TC, low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C, triglycerides, TG, high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C, and atherogenic coefficient, AC) were estimated. Ten-year risk for fatal CVD was assessed using the SCORE scale.

Results and discussion. Lipid profile disorders mainly associated with elevated LDL-C levels were revealed in 11 (69%) patients; according to the SCORE scale, the total 10-year risk for fatal CVD was low and moderate in 10 (62.5%) and 6 (37.5%) patients, respectively. A correlation was found between the baseline DAS and TG ($r=0.53$; $p<0.05$) and AC ($r=0.57$; $p<0.05$); between HDL levels and DAS ($r=-0.68$; $p<0.05$), and between the number of tender ($r=-0.63$; $p<0.05$) and swollen joints ($r=-0.65$; $p<0.05$).

Three months after starting ADA Median level of TC increased from 4.9 [4.5; 5.9] to 5.5 [4.9; 6.3] mmol/L ($p=0.01$) and TG — from 0.8 [0.7; 1.4] to 1.1 [0.9; 1.4] mmol/L ($p=0.03$). There were no significant changes in the level of LDL-C and HDL-C, and CA, their medians at the beginning and end of therapy were 3.3 [2.8; 4.1] and 3.6 [3.3; 4.1]; 3.0 [1.2; 1.5] and 1.3 [1.2; 1.6]; 2.6 [2.3; 3.6] and 3.2 [2.4; 3.6] mmol/L, respectively. There was a tendency to increase the frequency of non-target TC values from 44 to 75%, LDL-C from 69 to 81%, TG from 12.5 to 19%, and AC from 37.5 to 62.5% ($p>0.05$).

Conclusion. Lipid profile changes were found in 69% of patients with ePSA and correlated with disease activity. The lower inflammatory activity during ADA therapy was accompanied by elevated TC and TG levels.

Keywords: early psoriatic arthritis; tumor necrosis factor- α inhibitor; adalimumab; dyslipidemia.

For reference: Markelova EI, Novikova DS, Korotaeva TV, Loginova EYu. Time course of changes in lipid profile measures in patients with early psoriatic arthritis during adalimumab therapy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(5):511-516 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-511-516

Пациенты с псориатическим артритом (ПсА) имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с общей популяцией [1, 2]. По данным М.Н. Favarato и соавт. [3], артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 55%, дислипидемия — у 32%, гипертриглицеридемия — у 29%, сахарный диабет — у 23% больных ПсА.

Дислипидемия — распространенный сердечно-сосудистый фактор риска (ФР) [4]. Ряд исследований указывает на прямую связь между концентрацией общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и риском инфаркта миокарда, инсульта, фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в общей популяции [4, 5]. В крупном мета-анализе продемонстрировано, что изменение уровня ОХС на 1 ммоль/л ассоциировалось с достоверным увеличением риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. У пациентов с ПсА и/или псориазом также выявляются атерогенные изменения липидного профиля, характеризующиеся повышением в сыворотке крови концентрации ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ) и снижением уровня ХС ЛПВП [7–10]. Кроме того, у этих пациентов отмечается нарушение функции ХС ЛПВП, что приводит к увеличению продукции окисленных липидных частиц и провоспалительным изменениям в стенке сосудов, предрасполагающим к развитию атеросклероза [11].

Дислипидемия, как показали крупные исследования, является независимым ФР развития ССЗ и их осложнений у больных ПсА [1]. На фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) у пациентов с псориазом отмечалась положительная динамика уровня ХС ЛПВП, что предполагает наличие потенциальной связи между активностью заболевания и атерогенезом [12]. В настоящее время использование ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) рассматривается как эффективная терапия, направленная на достижение ремиссии ПсА [13, 14]. В метаанализах отмечено повышение уровня ОХС, ХС ЛПВП и отсутствие динамики концентрации ХС ЛПНП, коэффициента атерогенности (КА) на фоне применения ингибиторов ФНО α [15, 16]. Однако роль данных изменений неоднозначна. Низкие значения ОХ, ХС ЛПНП, КА ассоциировались с увеличением сердечно-сосудистого риска, так как системное воспаление, с одной стороны, приводит к уменьшению концентрации липидов, с другой — способствует развитию ССЗ [17].

Таким образом, влияние ингибиторов ФНО α на показатели липидного профиля и риск развития ССЗ у больных ПсА является актуальной проблемой, требующей изучения.

Цель исследования — оценить динамику показателей липидного профиля у больных ранним ПсА (рПсА) на фоне терапии адалимумабом (АДА) в течение 3 мес наблюдения.

Материал и методы

На базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проведено открытое несравнительное исследование влияния ингибитора ФНО α АДА на активность заболевания и показатели липидного профиля у пациентов с рПсА в условиях обычной медицинской практики. Включено 16 больных рПсА (5 мужчин, 11 женщин). **Критерии включения:** возраст старше 18 лет, достоверный диагноз ПсА, соответствующий критериям CASPAR [18], длительность заболевания <12 мес, отсутствие опыта применения ингибитора ФНО α . **Критерии исключения:** наличие других воспалительных заболеваний суставов; недавно перенесенные генерализованные инфекции (исключая простудные заболевания) и сопутствующие воспалительные заболевания в стадии обострения; злокачественное новообразование или лимфопролиферативное заболевание; ранее проведенная терапия антилимфоцитарными препаратами или недавняя вакцинация живыми вакцинами; ранее проведенная терапия генно-инженерными биологическими препаратами; беременность и период лактации; неконтролируемая АГ; наличие в анамнезе или клинические проявления сердечно-сосудистой патологии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Активность рПсА оценивалась по индексу DAS. Пороговые значения DAS для определения активности рПсА: высокая активность — DAS >3,7, умеренная — 3,7 ≥ DAS ≥2,4, низкая — DAS <2,4 [19]. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом лазерной нефелометрии на приборе BNProSpec (Siemens, США).

АДА вводился подкожно по 40 мг 1 раз в 2 нед в течение 3 мес.

До и через 3 мес после начала терапии АДА у всех пациентов оценивались традиционные ФР развития ССЗ — АГ, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, сахарный диабет, дислипидемия [4]. АГ соответствовали значения систолического артериального давления (САД) ≥140 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) ≥90 мм рт. ст. [4]. Дислипидемия расценивалась как повышение уровня ОХС ≥5,0 ммоль/л, ХС ЛПНП ≥3,0 ммоль/л, ТГ ≥1,7 ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП ≤1,2 ммоль/л у женщин и ≤1,0 ммоль/л у мужчин [4]. КА рассчитывался по формуле: КА = ОХС — ЛПВП/ЛПВП. Отклонением от нормы считались значения КА ≥3 [20]. Диагностика ожирения и его степени осуществлялась по индексу массы тела (ИМТ): ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² соответствовал избыточной массе тела, >30 кг/м² — ожирению [4]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировалось при окружности талии (ОТ) ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин [4]. По шкале SCORE оценивался 10-летний риск развития фатальных ССЗ [4].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты представлены в виде медианы (Ме) [25-го; 75-го перцентилей]. Для сравнения двух зависимых групп применялся критерий Вилкоксона. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Результаты этого анализа представлены коэффициентом корреляции r и значением p . Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

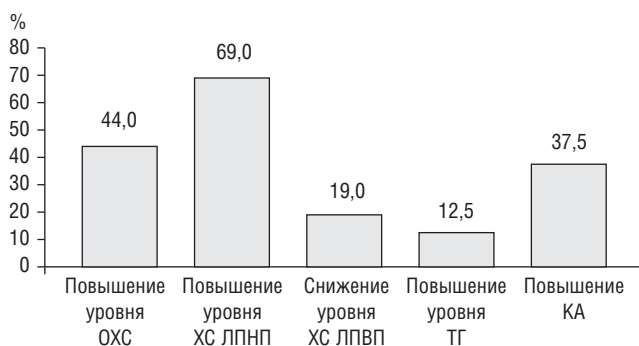
Результаты

Медиана возраста больных рПсА составила 45,5 [39,5; 51,0] года, длительности рПсА – 7,7 [4,5; 10] мес, длительности псориаза – 12 [8; 27] мес, числа болезненных суставов (ЧБС) – 14,5 [10; 17], числа припухших суставов (ЧПС) – 11 [8,5; 14], индекса DAS – 4,6 [2,9; 6,3]. У 13 (81%) больных была высокая активность, у 3 (19%) – умеренная активность ПсА по DAS.

Среди традиционных ФР ССЗ чаще выявлялись дислипидемия ($n=11$; 69%) и АО ($n=11$; 69%; табл. 1). Дислипидемия преимущественно была обусловлена повышением уровня ХС ЛПНП (см. рисунок).

Таблица 1 Распространенность традиционных ФР развития ССЗ, n (%)

Показатели	Больные ПсА ($n=16$)
Дислипидемия	11 (69)
АО	11 (69)
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	5 (31)
АГ	4 (25)
Повышение уровня глюкозы	0
Курение	1 (6)
Отягощенная наследственность по ССЗ	1 (6)



Частота нецелевых значений показателей липидного профиля у больных ПсА, %

Таблица 2 Показатели активности ПсА до и через 3 мес после начала терапии АДА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	До начала терапии	Через 3 мес терапии АДА	p
ЧБС	14,5 [10; 17]	1,5 [0; 3,5]	0,001
ЧПС	11 [8,5; 14]	1,0 [0; 2]	0,001
СРБ	27,2 [9,6; 33,7]	1,8 [0,75; 3,1]	0,001
DAS	4,6 [2,92; 6,29]	1,6 [1,2; 1,9]	0,001

Выявлена корреляция между значениями индекса DAS и показателями липидного профиля: ТГ ($r=0,53$; $p<0,05$), КА ($r=0,57$; $p<0,05$). Также выявлена обратная корреляция между сывороточной концентрацией ХС ЛПВП и DAS ($r=-0,68$; $p<0,05$), ЧБС ($r=-0,63$; $p<0,05$), ЧПС ($r=-0,65$; $p<0,05$).

По шкале SCORE 10-летний риск развития фатальных ССЗ был низким у 10 (62,5%) и умеренным у 6 (37,5%) пациентов.

К концу 3-го месяца лечения наблюдалось снижение показателей активности рПсА (табл. 2). У 15 (94%) больных удалось достичь ремиссии и у 1 (6%) – низкой активности заболевания.

Обнаружено повышение медианы уровня ОХС с 4,9 [4,5; 5,9] до 5,5 [4,9; 6,3] ммоль/л ($p=0,01$) и ТГ с 0,8 [0,7; 1,4] до 1,1 [0,9; 1,4] ммоль/л ($p=0,03$). Не отмечено достоверной динамики уровня ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА. Их медианы в начале и в конце исследования составляли 3,3 [2,8; 4,1] и 3,6 [3,3; 4,1] ммоль/л, 1,3 [1,2; 1,5] и 1,3 [1,2; 1,6] ммоль/л, 2,6 [2,3; 3,6] и 3,2 [2,4; 3,6] соответственно.

Прослеживалась тенденция к нарастанию частоты нецелевых значений ОХС с 44 до 75%, ХС ЛПНП с 69 до 81%, ТГ с 12,5 до 19%, КА с 37,5 до 62,5% ($p>0,05$). Частота нецелевых значений ХС ЛПВП за время наблюдения не менялась и составляла 19%.

Обсуждение

По нашим данным, дислипидемия встречалась у 69% больных рПсА с умеренной или высокой активностью заболевания и была обусловлена преимущественно повышением сывороточного уровня ХС ЛПНП и снижением содержания ХС ЛПВП. В ряде исследований продемонстрировано наличие нарушений липидного профиля у пациентов с ПсА и/или псориазом, характеризующихся повышением концентрации ХС ЛПНП, ТГ и снижением уровня ХС ЛПВП [7–10, 21]. По-видимому, у пациентов с ПсА ускоренный атеросклероз играет ключевую роль в возникновении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [22]. Вклад в атерогенез у этих больных вносит и дислипидемия, являющаяся независимым ФР развития ССЗ [1]. В общей популяции, по данным наблюдательных исследований, низкая концентрация ХС ЛПВП связана с увеличением риска ИБС [23], в то время как высокая концентрация ХС ЛПВП – с его снижением [24]. Межпопуляционные и внутриспопуляционные эпидемиологические исследования выявили прямую корреляцию концентрации ХС ЛПНП с риском развития ССЗ и их осложнений [4, 25], в то же время снижение уровня ХС ЛПНП на фоне назначения статинов приводило к уменьшению числа случаев ССЗ [4, 25, 26]. По данным проспективных исследований и метаанализов, высокая концентрация ТГ также является независимым ФР ССЗ [25, 27].

В группе больных рПсА, включенных в наше исследование, выявлена статистически значимая связь между показателем активности заболевания и атерогенными изменениями липидного профиля: прямая корреляция значений DAS с уровнем ТГ и КА, обратная – с уровнем ХС ЛПВП. Существует предположение, что высокий сердечно-сосудистый риск, как и дислипидемия, у пациентов с тяжелым Пс и/или ПсА связан с длительностью и тяжестью воспалительных изменений [9]. F. Oliviero и соавт.

[28] обнаружили снижение уровня ОХС и аполипопротеина А-I (АпоА-I) в сыворотке крови и повышение содержания этих факторов в синовиальной мембране у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [28]. Авторы предположили, что ХС ЛПВП может накапливаться в воспаленных суставах и ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, секвестрация АпоА-I в воспаленные суставы может привести к снижению сыровоточного уровня ХС ЛПВП и способствовать увеличению риска ССЗ у пациентов с РА и ПсА [28]. Е. Myasoedova и соавт. [17] описали связь между снижением уровня сыровоточных липидов и повышенным риском ССЗ у пациентов с активным РА. Этот феномен получил название «липидный парадокс», поскольку низкий уровень ОХС и ХС ЛПНП ассоциировался с увеличением сердечно-сосудистого риска [17]. Воспаление не только меняет уровень сыровоточных липидов, но и приводит к проатерогенным изменениям в липидном профиле — образованию окисленных форм ЛПНП, выработке аутоантител к ЛПВП и АпоА-I [29].

В нашем исследовании риск развития фатальных ССЗ по шкале SCORE был низким в 62% случаев, даже у пациентов с нецелевыми показателями ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, КА и ТГ. Известно, что алгоритмы определения риска ССЗ занижают его у больных ПсА и реальный риск превышает прогнозируемый [30]. Адаптация этих алгоритмов по рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) не привела к повышению точности прогноза у пациентов с ПсА [31]. Возможно, это обусловлено недооценкой вклада воспаления, способствующего активации эндотелиальных клеток, повышению экспрессии молекул адгезии, продукции ряда цитокинов [32]. Кроме того, хроническое воспаление потенцирует развитие инсулинорезистентности, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции [33].

Так как влияние ингибиторов ФНО α не ограничивается противовоспалительным эффектом, а приводит и к качественным изменениям в структуре и функции ХС, можно предположить, что эти препараты способны не только контролировать клинические проявления системных заболеваний, но и снижать ССЗ и смертность у данной категории больных [34–36]. N. Ronda и соавт. [37] показали, что АДА снижает захват ХС макрофагами и предотвращает их превращение в пенистые клетки, таким образом уменьшая риск развития атеросклероза. Использование ингибиторов ФНО α у пациентов с ПС или ПсА приводило к уменьшению числа случаев инфаркта миокарда на 55% по сравнению с пациентами, получавшими фототерапию или БПВП [38]. В другом исследовании, после назначения ингибиторов ФНО α , у пациентов с псориазом отмечено значимое снижение риска развития инфаркта миокарда по сравнению с группой больных, получавших метотрексат [39]. Кроме того, использование ингибиторов ФНО α было связано с 11% снижением числа ССЗ за каждые 6 мес лечения [39].

Ингибиторы ФНО α позволяют эффективно контролировать активность ПсА [13, 14]. По нашим данным, ремиссия заболевания через 3 мес после начала терапии АДА была достигнута в 94% случаев, низкая активность — в 6%. При оценке показателей липидного профиля обнаружено повышение уровней ОХС и ТГ, не отмечено достоверной динамики уровня ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и КА

по сравнению с исходными показателями. Прослеживалась тенденция к нарастанию числа нецелевых значений ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, КА, что согласуется с результатами других работ [15, 16]. J.H. Hoffmann и соавт. [40] наблюдали увеличение уровня ТГ на 9% у пациентов с ПсА на фоне терапии ингибиторами ФНО α (АДА, этанерцептом) и антагонистом интерлейкина 12/23 устекинумабом [40]. Напротив, K.F. Hjulert и соавт. [41] не отметили динамики уровня липидов у пациентов с псориазом, получавших один из ингибиторов ФНО α (АДА, этанерцепт или инфликсимаб) в течение 13 мес. Однако у пациентов, не получавших ингибиторы ФНО α , обнаружено прогрессирование атеросклероза коронарных артерий по данным компьютерной ангиографии с контрастом, в то время как у пациентов в группе, получавшей эти препараты, не выявлено прогрессирования атеросклероза. R. Bissonnette и соавт. [42] не отметили достоверной динамики параметров липидного профиля у пациентов с псориазом после 15 нед лечения АДА, однако сообщили об уменьшении воспалительных изменений аорты по данным позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой. В ряде исследований продемонстрировано уменьшение толщины комплекса интима—медиа по результатам ультразвукового исследования сосудов у пациентов с ПсА и ПС при назначении ингибиторов ФНО α , которое может быть связано со снижением воспаления в сосудистой стенке [43, 44]. Аналогичные данные получены в нашей группе больных рПсА и были ранее опубликованы — показано достоверное уменьшение толщины комплекса интима—медиа через 3 мес терапии АДА. [45]. Таким образом, снижение активности системного воспаления при использовании ингибиторов ФНО α имеет положительное кардиопротективное действие. В то же время процессы, связывающие хроническое воспаление с изменениями липидного обмена, при ПсА еще не изучены. Не ясно, является ли хроническое воспаление причиной или следствием нарушений липидного обмена. Продолжается изучение потенциальных механизмов, которые могут лежать в основе ассоциации между ПсА и ССЗ, включая воспаление, секрецию адипокинов, инсулинорезистентность, структуру и функцию липопротеинов, ангиогенез, окислительный стресс [10, 29, 32, 33].

По нашим данным, у больных рПсА с умеренной или высокой активностью заболевания почти в 2/3 случаев выявлены нарушения липидного профиля, что соответствует ранее проведенным исследованиям [7–10, 21]. Поскольку системное воспаление в настоящее время считается основной причиной повышения риска ССЗ при ПсА и псориазе, терапия ингибиторами ФНО α , по видимому, может не только способствовать достижению ремиссии системного заболевания, но и снижать сердечно-сосудистый риск. Выявленное нами парадоксальное увеличение уровня ОХС и ТГ на фоне снижения активности заболевания согласуется с результатами других исследований [17, 46] и требует дальнейшего изучения. Своевременное выявление больных ПсА с высоким риском ССЗ особенно важно для реализации профилактических стратегий, таких как изменение образа жизни и раннее назначение статинов. В то же время подавление системного воспаления при использовании ингибиторов ФНО α может улучшить сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с ПсА.

В заключение следует отметить, что нарушения липидного обмена характерны для больных ПсА и псориазом. Однако причинно-следственные связи между воспалением и нарушениями липидного обмена у больных ПсА еще не ясны. Применение ингибиторов ФНО α для подавления системного воспаления оказывает положительный кардиопротективный эффект, и в то же время имеют место противоречивые данные о динамике показателей липидного профиля, что требует проведения крупных проспективных исследований и дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yim KM, Armstrong AW. Updates on cardiovascular comorbidities associated with psoriatic diseases: epidemiology and mechanisms. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):97-105. doi: 10.1007/s00296-016-3487-2
2. Eder L, Wu Y, Chandran V, et al. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1680-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207980
3. Favarato MH, Mease P, Goncalves CR, et al. Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(2):182-7. PMID: 24480317
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;252:207-74. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.016
5. Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K, et al. Association of serum lipids and coronary heart disease in contemporary observational studies. *Circulation.* 2016;133:256-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.011646
6. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet.* 2007;370:1829-39. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4
7. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:78454. doi: 10.1155/2007/78454
8. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:416-22. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283031c99
9. Jones SM, Harris CP, Lloyd J, et al. Lipoproteins and their sub-fractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:904-9. doi: 10.1136/ard.59.11.904
10. Pietrzak A, Chabros P, Grywalska E, et al. Serum lipid metabolism in psoriasis and psoriatic arthritis – an update. *Arch Med Sci.* 2019;15(2):369-75. doi: 10.5114/aoms.2018.74021
11. Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P, et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis.* 2012;224(1):218-21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.068
12. Holzer M, Wolf P, Inzinger M, et al. Anti-psoriatic therapy recovers high-density lipoprotein composition and function. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):635-42. doi: 10.1038/jid.2013.359
13. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):4-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200350
14. Kohm M, Burkhart H, Behrens F. Anti-TNF α -therapy as an evidence-based treatment option for different clinical manifestations of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S109-14. PMID: 26472504
15. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DL, et al. The effect of TNF-alpha blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(3):393-400. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.003
16. Daïen CI, Duny Y, Barnette T, et al. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):862-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.003
17. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
18. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2069-70. PMID: 18843760
19. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053
20. Климов АН. Причины и условия развития атеросклероза. Превентивная кардиология. Москва: Медицина; 1977 [Klimov AN. *Prichiny i usloviya razvitiya ateroskleroza. Preventivnaya kardiologiya* [The reasons and conditions of development atherosclerosis. Preventive cardiology]. Moscow: Medicine; 1977 (In Russ.)].
21. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):486-95. doi: 10.1111/bjd.12101
22. Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, et al. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2011;10(12):773-8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.022
23. Ostocka-Kmiecik A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, et al. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog Lipid Res.* 2012;51:314-24. doi: 10.1016/j.plipres.2012.03.003
24. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302:1993-2000. doi: 10.1001/jama.2009.1619
25. Catapano AL, Graham I, de Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
26. Banach M, Serban C, Aronow WS, et al. Lipid, blood pressure and kidney update 2013. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:947-61. doi: 10.1007/s11255-014-0657-6

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

27. Nikolic D, Castellino G, Banach M, et al. PPAR agonists, atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2017;23(6):894-902. doi: 10.2174/1381612822666161006151134
28. Oliviero F, Sfriso P, Baldo G, et al. Apolipoprotein A-I and cholesterol in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:79-83. PMID: 19327233
29. Batuca J, Lamy M, Neves M, et al. Anti-apolipoprotein A-I (ApoA-I) antibodies have different target epitopes in different clinical conditions. *Atherosclerosis.* 2017;263:216-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.705
30. Ernste FC, Sanchez-Menendez M, Wilton KM, et al. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(7):1015-21. doi: 10.1002/acr.22536
31. Navarini L, Margiotta DPE, Costa L, et al. Performance and calibration of the algorithm ASSIGN in predicting cardiovascular disease in Italian patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):971-6. doi: 10.1007/s10067-019-04442-3
32. Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloo JA, Amigo-Diaz E, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57(2):287-93. doi: 10.1002/art.22530
33. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis [review]. *Circulation.* 2003;108:2957-63. doi: 10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05
34. Peters MJ, van Sijl AM, Voskuyl AE, et al. The effects of tumor necrosis factor inhibitors on cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2012;18:1502-11. PMID: 22364134
35. Chighizola C, Schioppo T, Ingegnoli F, et al. Potential effect of anti-inflammatory treatment on reducing the cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10:639-46. PMID: 22272912
36. Toms T, Symmons D, Kitas G. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors. *Curr Vasc Pharmacol.* 2010;8(3):301-26. PMID: 19758115
37. Ronda N, Greco D, Adorni MP, et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. *Arthritis Rheum.* 2015;67(5):1155-64. doi: 10.1002/art.39039
38. Wu JJ, Poon KY, Channul JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148(11):1244-50. doi: 10.1001/archdermatol.2012.2502
39. Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, et al. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):81-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.042
40. Hoffmann JH, Knoop C, Enk AH, Hadaschik EN. Routine laboratory parameter dynamics and laboratory adverse events in psoriasis patients on long-term treatment with Adalimumab, Etanercept, and Ustekinumab. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(6):705-10. doi: 10.2340/00015555-2644
41. Hjulter KF, Bottcher M, Vestergaard C, et al. Association between changes in coronary artery disease progression and treatment with biologic agents for severe psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2016;152(10):1114-21. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.1984
42. Bissonnette R, Tardif JC, Harel F, et al. Effects of the tumor necrosis factor- α antagonist adalimumab on arterial inflammation assessed by positron emission tomography in patients with psoriasis: results of a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(1):83-90. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.975730
43. Jokai H, Szakonyi J, Kontar O, et al. Impact of effective tumor necrosis factor- α inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):523-9. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.019
44. Tam LS, Kitas GD, Gonzalez-Gay MA. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1108-19. doi: 10.1093/rheumatology/ket454
45. Маркелова ЕИ, Новикова ДС, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ. Динамика показателей толщины комплекса интима-медиа, жесткости сосудистой стенки, суточного мониторингирования артериального давления у больных ранним псориатическим артритом в результате терапии ингибитором фактора некроза опухоли-альфа. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(5):711-5 [Markelova EI, Novikova DS, Korotaeva TV, Loginova EYu. Dynamics of indicators of the thickness of the intima-media complex, stiffness of the vascular wall, daily monitoring of blood pressure in patients with early psoriatic arthritis as a result of therapy with an inhibitor of tumor necrosis factor- α . *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):711-5 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-711-715
46. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):164-70 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: According to 18-month follow-up findings. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(2):164-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-164-170