

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориатическим артритом

Т.В. КОРОТАЕВА, Д.С. НОВИКОВА, Е.Ю. ЛОГИНОВА

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

Аннотация

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуноопосредованное заболевание, которое наблюдается у 8—30% больных псориазом. В последние годы установлено, что ПсА и псориаз тесно связаны с высокой распространенностью метаболического синдрома, артериальной гипертензии, абдоминального ожирения и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая фатальные инфаркты миокарда (ИМ) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), что снижает продолжительность жизни больных по сравнению с общей популяцией. Высказано мнение, что при ПсА в основе развития атеросклероза лежит синергическое действие традиционных факторов риска (ФР) развития ССЗ и системного воспаления. Отмечено, что снижение риска развития ССЗ у больных ПсА возможно не только при условии мониторинга традиционных факторов ФР развития ССЗ, но и надежного подавления системного воспаления. Рассмотрены кардиопротективные возможности метотрексата и ингибиторов α -фактора некроза опухоли (α -ФНО), приведены данные исследований, в которых показано, что лечение больных ПсА ингибиторами α -ФНО приводит к уменьшению толщины комплекса интима—медиа сонных артерий. Отмечена необходимость раннего мониторинга традиционных ФР развития ССЗ у больных ПсА и создания междисциплинарных национальных рекомендаций.

Ключевые слова: псориатический артрит, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, метотрексат, риск развития ССЗ.

Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis

T.V. KOROTAEVA, D.S. NOVIKOVA, E.YU. LOGINOVA

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic immune-mediated disease that is observed in 8-30% of psoriatic patients. It has been recently established that PsA and psoriasis are closely associated with the high prevalence of metabolic syndrome, hypertension, abdominal obesity, and a risk for cardiovascular diseases (CVD), including fatal myocardial infarction (MI) and acute cerebrovascular accidents, which shortens lifespan in the patients compared to the general population. The authors state their belief that the synergic effect of traditional risk factors (RFs) for CVD and systemic inflammation underlie the development of atherosclerosis in PsA. It is pointed out that the risk of CVD may be reduced not only provided that the traditional RFs for CVD are monitored, but also systemic inflammation is validly suppressed. The cardioprotective abilities of methotrexate and tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors are considered; the data of investigations showing that the treatment of PsA patients with TNF- α inhibitors results in a reduction in carotid artery intima-media thickness are given. It is noted that there is a need for the early monitoring of traditional RFs for CVD in patients with PsA and for the elaboration of interdisciplinary national guidelines.

Keywords: psoriatic arthritis, cardiovascular diseases, atherosclerosis, methotrexate, cardiovascular risk.

БПВП — базисные противовоспалительные препараты
ДЭ — дисфункция эндотелия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЛ — интерлейкин
ИМ — инфаркт миокарда
МТ — метотрексат
ОНМК — острые нарушения мозгового кровообращения

ПсА — псориатический артрит
СА — сонная артерия
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ТИМ — толщина комплекса интима—медиа
ФР — фактор риска
 α -ФНО — α -фактор некроза опухоли

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое иммуноопосредованное заболевание, которое наблюдается у 8—30% больных псориазом и характеризуется системным воспалением не только в различных структурах суставов и позвоночника в виде артрита, энтезита, дактилита, спондилита и сакроилиита, но и в коже (область псориатических бляшек), печени и аорте [1, 2]. К настоящему времени проведены крупные когортные исследования, в рамках которых обследованы более 500 тыс. человек. Цель исследований состояла в оценке риска развития ССЗ у больных псориазом, среди которых были больные ПсА. Доказана ассоциация

ПсА и псориаза с высоким риском возникновения ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и окклюзирующих заболеваний периферических сосудов [3]. Несмотря на то что вопросам взаимосвязи между ПсА и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) посвящено относительно небольшое количество исследований [4—10], в последнее время растет число наблюдений, посвященных сравнительной оценке риска развития ССЗ при ПсА и псориазе [11, 12]. Установлено, что ПсА и псориаз тесно связаны с высокой распространенностью таких метаболических нарушений, как дислипидемия, абдоминальное ожирение, а также с повышенным риском развития ССЗ, включая фа-

Сведения об авторах:

Новикова Диана Сергеевна — д.м.н., в.н.с. лаб. инструментальных и ультразвуковых методов диагностики

Логинава Елена Юрьевна — к.м.н., н.с. отд. ранних артритов

Контактная информация:

Коротаева Татьяна Викторовна — д.м.н., с.н.с. отд. ранних артритов; e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

тальные ИМ и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), что снижает продолжительность жизни больных по сравнению с общей популяцией [13].

Получены данные о возможности снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при лечении больных ПсА и псориазом метотрексатом (МТ) и ингибиторами α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) [14, 15], из чего можно сделать вывод, что контроль воспалительного процесса при этих заболеваниях может способствовать уменьшению выраженности клинических проявлений ССЗ. Совокупность таких данных позволила приступить к разработке рекомендаций под эгидой Европейской антиревматической лиги (EULAR), в которых подчеркивается важность профилактики ССЗ при различных хронических воспалительных артритах [16].

Несмотря на появление все большего количества исследований, посвященных связи между ПсА и повышенным риском развития ССЗ, проведенных в Канаде, США, Дании, Израиле, Гонконге с включением от нескольких десятков до 3 тыс. пациентов, целый ряд аспектов этой проблемы остаются невыясненными. Так, согласно недавним обзорам исследователи не могут однозначно определить роль системного воспаления в развитии ССЗ у больных данной категории [6, 10]. Уточняется распространенность традиционных ФР развития ССЗ, ведется поиск новых маркеров риска развития ССЗ, в том числе связанных с воспалением. Исследователи задаются вопросом: является ли системная воспалительная реакция при ПсА независимым ФР развития ССЗ или действует в синергии с традиционными ФР развития ССЗ.

В связи с этим цель настоящей работы — анализ данных о проявлениях ССЗ при ПсА, ФР развития ССЗ и возможностях профилактики и лечения ССО у больных данной категории.

Патогенез атеросклеротических изменений при ПсА. Согласно концепции так называемого псориатического марша псориаза и ПсА в сочетании с такими сопутствующими состояниями, как ожирение и метаболические нарушения, способствуют развитию системного воспаления, которое в свою очередь ведет к инсулинорезистентности и ассоциируется с более тяжелыми проявлениями псориаза. Равновесие между про- и антиатерогенными эффектами инсулина смещается в сторону проатерогенных влияний вследствие нарушений чувствительности тканей к инсулину. Это вызывает дисфункцию эндотелия (ДЭ), что служит патогенетической основой развития атеросклероза и последующих ССО, таких как ИМ и инсульт. Гипотеза о механизмах влияния хронического воспаления на риск развития ССЗ учитывает и роль С-реактивного белка, фибриногена, дислипидемии, ингибитора активатора плазминогена [17, 18].

В ряде исследований, посвященных таким маркерам атеросклероза, как толщина комплекса интима—медиа (ТИМ) сонной артерии (СА) и степени выраженности ДЭ, продемонстрировано, что скорость атерогенеза у пациентов с ПсА повышается [19—22]. Показано, что при ПсА сосудистое воспаление тесно ассоциируется с активным воспалением в суставах, и это подтверждается результатами позитронно-эмиссионной томографии сонных артерий и илеосакральных сочленений у 65 больных [23]. По данным ряда исследований, ССЗ служат одной из основных причин смерти пациентов с ПсА [12, 24—26].

ПсА сопровождается развитием системной воспалительной реакции, распространение которой не ограничивается лишь суставами и кожей. На данный момент принято считать, что в развитии атеросклероза — главной причины ССЗ важная роль принадлежит воспалению, при котором иммунные механизмы, накладываясь на метаболические ФР, вызывают возникновение патологических очагов в стенке сосуда и впоследствии усугубляют их. У пациентов с псориазом выявлены нарушения врожденного и приобретенного иммунитета, которые сопровождаются повышенным уровнем провоспалительных цитокинов интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8. Эти цитокины стимулируют реакцию клеточного иммунитета, вызывая впоследствии миграцию клеток через эндотелий, что приводит к развитию ДЭ, увеличению ТИМ СА и образованию атеросклеротической бляшки [18]. ДЭ — ранняя стадия атерогенеза, признаки которой нередко обнаруживаются у молодых больных с ПсА и в отсутствие традиционных ФР развития ССЗ.

Установлено, что при ПсА повышенное СОЭ и выраженный лейкоцитоз — маркеры системной воспалительной реакции со-

четаются с более тяжелыми атеросклеротическими изменениями сосудов, что позволило расценить эти факторы в качестве независимых предикторов ССЗ у этих больных [11]. При этом известно, что лейкоциты и С-реактивный белок играют ключевую роль в развитии воспалительной реакции и атерогенезе, что показано в популяционных исследованиях. Моноциты и Т-клетки проникают в интиму сосудов через слой эндотелиальных клеток и начинают выделять провоспалительные цитокины, которые активируют механизмы клеточного иммунитета и вызывают дисфункцию сосудистого эндотелия, что впоследствии ведет к формированию атеросклеротической бляшки.

Показано, что повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) как общего проявления воспаления при ПсА тесно связано с увеличением скорости прохождения пульсовой волны, а значит с ригидностью артериальной стенки [27].

Результаты исследований взаимосвязи ССЗ и ПсА. В ряде исследований изучались случаи смерти как от всех заболеваний, так и от ССЗ у больных с различными формами псориаза и ПсА; полученные данные носят противоречивый характер, что, видимо, связано с различными когортами пациентов — от небольших госпитальных и амбулаторных групп до участников национальных регистров. Большой интерес представляют результаты O. Ahlehoff [12], полученные в ходе крупного датского когортного исследования. Проанализированы данные о 34 371 пациенте с псориазом и 2621 с тяжелым псориазом (из них у 607 больных установлен ПсА) и 4 003 265 человек контрольной группы. Выявлено, что при псориазе как общая, так и смертность в результате ССЗ выше, чем в популяции. Показано, что псориаз ассоциировался со значительным повышением частоты развития стенокардии напряжения и потребности в реваскуляризации миокарда, а также сердечно-сосудистой смертностью от ИМ по сравнению с контролем, причем ФР признаны молодой возраст больных и тяжелое поражение кожи в сочетании с ПсА. Авторы делают вывод о необходимости возможно более раннего выявления и модификации традиционных ФР развития ССЗ, что позволит снизить смертность больных в будущем. При анализе в подгруппы 607 пациентов с ПсА отмечено значительное увеличение в этой когорте риска развития ИМ, инсульта и вмешательства по реваскуляризации на 45, 71 и 77% соответственно по сравнению с контролем [12].

K. Wong и соавт. [25] продемонстрировали увеличение стандартизованного показателя смертности при ПсА, главным образом от ССЗ на 59% у женщин и на 65% у мужчин по сравнению с общей популяцией; эти данные касались 428 пациентов, находящихся под наблюдением в клинике Псориатического артрита в Торонто (Канада) в течение 15 лет.

Анализ исследований, посвященных заболеваемости ССЗ у больных ПсА, свидетельствует, что большинство из этих исследований относились к категории случай—контроль [28—31]. Исследование D. Gladman и соавт. [11] было проспективным наблюдательным с анализом данных о ССЗ в группе из 648 больных ПсА; еще одно исследование проведено по принципу когортного, в нем W. Li и соавт. [26] рассматривали взаимосвязь псориаза, ПсА и риска возникновения нефатальных ССО.

D. Gladman и соавт. [11] сообщили о высокой распространенности у больных ПсА, более 10 лет находясь под наблюдением в клинике Псориатического артрита, разнообразных ССЗ: у 122 человек наблюдалась АГ, у 38 пациентов — ИМ, у 5 — цереброваскулярные нарушения, у 21 — стенокардия напряжения и у 11 развилась сердечно-сосудистая недостаточность. Интересно, что у 155 больных имелось хотя бы одно из перечисленных заболеваний. Отмечено, что к факторам, которые ассоциировались с риском возникновения ССЗ, относились сахарный диабет, гиперлипидемия и тяжесть псориаза по индексу PASI.

Взаимосвязь псориаза, ПсА и ССЗ обнаружена также в крупной работе W. Li [26] — более 96 тыс. участников (из них более 3500 с подтвержденным псориазом), длительность исследования 18 лет, основные оцениваемые клинические исходы — нефатальный ИМ и нефатальная стенокардия. Следует отметить, что в течение 1 709 069 человеко-лет наблюдения выявлены 713 случаев нефатальных ССЗ. Причем псориаз ассоциировался с риском их возникновения, а при ПсА эта взаимосвязь оказалась почти в 1,5 раза выше даже после стандартизации по полу и возрасту. Отмечено,

что женщины с псориазом и ПсА значительно в большей степени подвержены развитию нефатальных ИМ и стенокардии [26].

При ПсА сообщается об увеличении риска развития АГ. У 192 пациентов с ПсА с разной длительностью заболевания М. Khraishi и соавт. [28] отметили высокую распространенность дислипидемии, ожирения и артериальной гипертензии (АГ) — 61,6, 59,7 и 32,7% соответственно, причем распространенность сочетанных ССЗ на ранней стадии ПсА была сопоставима с таковой при длительном ПсА, что позволило авторам сделать вывод о необходимости выявления ССЗ, независимо от длительности заболевания. Известно, что развитие ССЗ связано с накоплением традиционных ФР, а именно с ожирением, особенно абдоминальным, нарушением толерантности к глюкозе и дислипидемией. Эти факторы также свойственны больным ПсА.

С. Мок и соавт. [31] оценивали распространенность метаболического синдрома у больных с хроническими воспалительными заболеваниями суставов — ревматоидный артрит, ПсА, анкилозирующий спондилит; всего 699 человек. Оказалось, что при ПсА после учета пола и возраста больных значимо чаще, чем при других перечисленных заболеваниях и в общей популяции, наблюдаются высокая распространенность дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, гиперхолестеринемии, что соответствует высокому риску развития ССЗ при этом заболевании.

Лечение больных ПсА с учетом сопутствующих ССЗ. Полученные в последнее время данные о возможном участии воспаления в повышении риска развития ССЗ при ПсА позволяют предположить, что применение синтетических и биологических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в частности метотрексата (МТ) и ингибиторов α -ФНО, может способствовать как снижению активности заболевания, так и профилактики фатальных ССО.

Так, активно обсуждается не только противовоспалительное действие МТ, но и его протективное влияние на сердечно-сосудистую систему в целом. В эксперименте показано, что МТ в терапевтических дозах оказывает прямое защитное действие на сосудистый эндотелий через активацию аденозинмонофосфатаз-креатинкиназы. Это уменьшает степень воспалительных изменений в стенке аорты, частоту развития ИМ и выраженность васкулопатии в миокарде у трансгенных мышей линии WBF1 [32]. У 370 больных с активным ПсА показано, что применение ингибиторов α -ФНО сопровождается не только снижением активности заболевания, но и уменьшением ТИМ СА. Отмечено, что у больных псориазом на фоне терапии ингибиторами α -ФНО реже, чем у пациентов, применяющих фототерапию или стероидные мази, развивался ИМ и другие ССЗ [33].

Согласно Дельфийскому консенсусу лечения тяжелых и умеренно тяжелых форм псориаза наиболее выраженным положительным влиянием на риск развития ССЗ обладает комбинация МТ и ингибиторов α -ФНО [34]. Недавно результаты 5-летнего наблюдения за 6902 пациентами с различными проявлениями псориаза подтвердили, что наименьшее число таких тяжелых ССО, как сердечно-сосудистая смерть, ИМ и стенокардия, наблюдали при использовании в терапии этих больных генно-инженерных биологических препаратов и МТ. У 35 пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, включая ПсА, лечение ингибиторами α -ФНО в течение 3 мес снижало ригидность артериальной стенки по параметру скорости распространения пульсовой волны одновременно с уменьшением активности заболевания [35]. Эффекты других биологических препаратов в отношении сердечно-сосудистой системы изучаются. Кроме того, недавно отмечено, что на фоне лечения биологическим препаратом из группы антител к ИЛ 12/23 (устекинумаб) ИМ, стенокардия напряжения, ОНМК, смерть от ССЗ отмечались реже, чем ожидалась в популяции [36, 37].

Следует отметить, что МТ — наиболее часто применяемый препарат для системного лечения как псориаза, так и ПсА. МТ относится к группе антиметаболитов, по структуре напоминает фолиевую кислоту, которая состоит из птеридиновых групп, связанных с парааминобензойной кислотой, соединенной с остатками глутаминовой кислоты. МТ отличается от фолиевой кислоты заменой аминогруппы на карбоксильную группу в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метилового группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [38, 39].

Продемонстрировано, что МТ ингибирует пролиферацию лимфоцитов, продукцию α -ФНО, ИЛ-8 и ИЛ-12 и увеличивает секрецию ИЛ-6 и ИЛ-10 путем воздействия на рецептор, связывающий A_2 [39]. Эффекты МТ определяются также воздействием на синовiales матриксные металлопротеиназы и снижением экспрессии мРНК некоторых цитокинов, в частности ИЛ-8 [40]. Полагают, что воздействие на клеточный цикл больших доз МТ является первым звеном активации апоптотической последовательности снижения активности клеток. По мнению исследователей, этим объясняются антипролиферативные эффекты лекарственных средств. Кроме того, глутаматные производные участвуют в метаболизме пурина и пиримидина, чем объясняют долгосрочные антипролиферативные эффекты при лечении низкими дозами МТ. Продемонстрировано, что МТ опосредованно влияет на циклооксигеназу и липооксигеназу, способствуя противовоспалительному действию препарата [40].

Показано, что биологическая активность МТ зависит от его дозы. Так, клинические эффекты высоких доз МТ обусловлены главным образом блокированием дегидрофолатредуктазы, а низких в большей степени связаны с действием глутаминованных производных. В свою очередь накопление в клетке метаболитов, индуцированных МТ, ведет к высвобождению аденозина, который взаимодействует со специфическим аденозиновым рецептором на поверхности нейтрофилов, с чем и связано его существенное противовоспалительное действие. МТ способен влиять на соотношение Т-клеток $CD4^+/CD8^+$ [41–43]. Он ингибирует функцию нейтрофилов, а также подавляет синтез большого спектра цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, α -ФНО). При лечении низкими дозами наблюдается переключение синтеза цитокинов с типа Th1 (ИЛ-2) на Th2 (ИЛ-10), что сопровождается выраженным противовоспалительным и в меньшей степени иммуномодулирующим действием [42–45].

Установлено, что биодоступность инъекционных форм МТ выше, чем таблетированных. Так, при использовании МТ в дозе 25 мг/нед в таблетках его биодоступность составляет 0,64 от таковой при парентеральном, в частности подкожном, введении [46]. Доказано существенное снижение биодоступности пероральной формы МТ в дозе более 15 мг/нед. Это следует учитывать при необходимости применения высоких доз МТ или быстрого увеличения дозы [46–50].

В Российской Федерации зарегистрирован МТ в подкожной форме — методжект, который выпускается в шприцах с разной дозировкой лекарственного средства. Внедрение в ежедневную клиническую практику методжекта значительно облегчает пациентам проведение необходимых процедур и снимает нагрузку с медперсонала, потому что данная лекарственная форма готова к применению, проста в использовании, безопасна и не требует специальных условий хранения.

К настоящему времени имеется обширный клинический опыт применения МТ как при псориазе, так и при ПсА, значительно превышающий объем информации об эффективности препарата, полученной в контролируемых клинических исследованиях [40–42]. В то же время продолжается изучение его эффективности при ранних формах ПсА, в частности в рамках стратегии лечения воспалительных артритов «Лечение до достижения цели». Учитывая, что ССО являются одной из самых распространенных причин смерти пациентов с ПсА или тяжелым псориазом [43], считаем важными данные о возможности значительного снижения летальности на фоне лечения МТ [44]. Необходимость длительной активности противовоспалительной терапии у больных ПсА подтверждается результатами недавнего крупного популяционного исследования с участием около 9 тыс. пациентов. Показано, что применение БПВП у этих больных ассоциируется с более низкой частотой возникновения ИМ, стенокардии и ОНМК [45].

Заключение

К настоящему времени накапливаются сведения о повышении риска развития ССЗ и сердечно-сосудистой смертности у больных ПсА по сравнению с популяцией, что обусловлено, по-видимому, синергическим действием традиционных ФР развития ССЗ и хронического системного воспаления, которое приводит к генерализованной васкулопатии различной локализации.

При назначении больным ПСА БПВП, в частности МТ, генно-инженерной биологической терапии необходимо помнить, что надежное подавление воспаления будет способствовать не только контролю заболевания, но и снижению риска развития ССЗ. При этом исходный коморбидный фон — курение, метаболические нарушения, атеросклероз артерий и клинические проявления ССЗ влияют на выбор терапии и как показано в последнее время на достижение ремиссии или минимальной активности заболевания на фоне лечения. Поэтому в перспективе в стандартный

комплекс лечебных мероприятий при ПСА должны быть включены дополнительные меры, которые помогут модифицировать традиционные ФР развития ССЗ, например, консультации по отказу от курения, диете и здоровому образу жизни, а также при необходимости лечение гиперлипидемии и АГ. Пока не разработаны междисциплинарные рекомендации по мониторингованию риска развития ССЗ при ПСА, но необходимость этого становится все более очевидной.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Koolae RM, Takeshita J, Ogdie A. Epidemiology and natural history of psoriatic arthritis: an update. *Curr Derm Rep.* 2013;2:66-76.
- Mehta NN, Yu Y, Saboury B, Foroughi N, Krishnamoorthu P, Raper A, Baer A, Antigua J, Van Voorhees AS, Torgian DA, Alavi A, Gelfand JM. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol.* 2011;147(9):1031-1039. doi:10.1001/archdermatol.2011.119.
- Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):1014-24. doi:10.1016/j.jaad.2013.06.053.
- Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol.* 2012;31(4):585-594. doi:10.1007/s10067-011-1921-0.
- Friedewald VE, Cather JC, Gordon KB, Kavanaugh A, Ridker PM, Roberts WC. The editor's roundtable: psoriasis, inflammation, and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2008;102(12):1631-1643. doi:10.1016/j.amjcard.2008.10.004.
- Zhu TY, Li EK, Tam LS. Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:714321. doi:10.1155/2012/714321.
- Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, Rogers S, Collins P, O'Shea D, Kirby B. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(7):1386-1394. doi:10.3899/jrheum.090822.
- Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;34(3):585-592.
- Mathieu S, Motreff P, Soubrier M. Spondyloarthropathies: an independent cardiovascular risk factor? *Joint Bone Spine.* 2010;77(6):542-545. doi:10.1016/j.jbspin.2010.05.001.
- Roman MJ, Salmon JE. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. *Circulation.* 2007;116:2346-2355.
- Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BDM, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1131-1135. doi:10.1136/ard.2008.094839.
- Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, Jurgensen CH, Lindhardtsen J, Olesen JB, Abildstrom SZ, Skov L, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011;270(2):147-157. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02310.x.
- Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062. doi:10.1161/JAHA.113.000062.
- Ahlehoff O, Skov I, Gislason G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, Lasthein S, Lindhardtsen J, Kristensen SL, Torp-Pedersen C, Hansen PR. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015;29(6):1128-1134. doi:10.1111/jdv.12768.
- Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Tumor necrosis factor- α antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension.* 2010;55(2):333-338. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143982.
- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325-331. doi:10.1136/ard.2009.113696.
- Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The «psoriatic march»: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20(4):303-307. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.011261.x5666.
- Fitzgerald R, Sadlier M, Connolly M, Tobin AM. Psoriasis and insulin resistance: a review. *Diabetes Res Clin Metab.* 2014. doi:10.7243/2050-0866-3-3.
- Tam LS, Shang Q, Li EK, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, Wong KC, Li TK, Yu T, Zhu TY, Kun EW, Yip GW, Yu CM. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;50(9):1322-1331. doi:10.1002/art.24014.
- Eder L, Zisman D, Barzilai M, Laor A, Rahat M, Rozenbaum M, Bitterman H, Feld J, Rimar D, Rosner I. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol.* 2008;35(5):877-882.
- Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, Nalotto L, Musacchio E, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2011;10(12):773-778. doi:10.1016/j.autrev.2011.05.022.
- Costa L, Caso F, D'Elia L, Atteno M, Peluso R, Del Puente A, Strazzullo P, Scarpa R. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol.* 2012;31(4):711-715. doi:10.1007/s10067-011-1892-1.
- Rose S, Jenny D, Millo C, Naik HB, Siegel E, Mehta NN. Psoriatic arthritis and sacroiliitis are associated with increased vascular inflammation by 18-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography: baseline report from Psoriasis Atherosclerosis and Cardiometabolic Disease Initiative. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R161.
- Buckley C, Cavill C, Taylor G, Kay H, Waldron N, Korendowych E, McHugh N. Mortality in psoriatic arthritis — a single-center study from the UK. *J Rheumatol.* 2010;37(10):2141-2144.

- doi:10.3899/jrheum.100034.
25. Wong K, Gladman DD, Husted J, Long JA, Farewell VT. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single centre. I. Risk and causes of death. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1868-1872.
 26. Li WQ, Han JL, Manson JE, Rimm EB, Rexrode KM, Curhan GC, Qureshi AA. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):811-817. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10774.x.
 27. Shen J, Shang Q, Li E. Cumulative inflammatory burden is independently associated with increased arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:75. doi:10.1186/s13075-015-0570-0.
 28. Khraishi M, MacDonald D, Rampakakis E, Vaillancourt J, Sampalis JS. Prevalence of patient-reported comorbidities in early and established psoriatic arthritis cohorts. 97. *Clin Rheumatol.* 2011;30(7):877-885. doi:10.1007/s10067-011-1692-7.
 29. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, Li TK, Yu T, Zhu YE, Wong KC, Kun EW, Li EK. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls — the role of inflammation. *Rheumatology.* 2008;47(5):718-723. doi:10.1093/rheumatology/ken090.
 30. Han C, Robinson DW, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33:2167-1272.
 31. Mok CC, Ko GTC, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(2):195-202. doi:10.1002/acr.20363.
 32. Thornton CC, Al-Rashed Al- Calay D, Birdsey GM, Bauer A, Mylroie H, Morley BJ, Randi AM, Haskard DO, Boyle JJ, Mason JC. Methotrexate-mediated activation of an AMPK-CREB-dependent pathway: a novel mechanism for vascular protection in chronic systemic inflammation. *Ann Rheum Dis* Published Online First on January 9, 2015. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206305.
 33. Di Minno MN, Iervolino S, Peluso R, Scarpa R, Di Minno G. Carotid intima-Media-Thickness in Psoriatic Arthritis. Differences between tumor necrosis factor alpha blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(3):705-712. doi:10.1161/ATVBAHA.110.214585.
 34. Strober BE, Clay Cather J, Cohen D, Crowley JJ, Gordon KB, Gottlieb AB, Kavanaugh AF, Korman NJ, Krueger GG, Leonardi CL, Schwartzman S, Sobell JM, Solomon GE, Young M. A Delphi consensus approach to challenging case scenarios in moderate-to-severe psoriasis: Part 2. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2012;2(1):2. doi:10.1007/s13555-012-0002-x.
 35. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension.* 2010;55(2):333-338. doi:10.1161/Hypertensionaha.109.143982.
 36. Reich K, Langley RG, Lebwohl M. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase 2 and 3 clinical studies. *Br J Dermatol.* 2011;164(4):862-872. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10257.x.
 37. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, Tarantino G, Scarpa R. Hepatic steatosis, carotid plaques and achieving MDA in psoriatic arthritis patients starting TNF alpha treatment: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R211. doi:10.1186/ar4049.
 38. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hinigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Mentzer A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-guidelines on systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23 Suppl 2:1-70. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x.
 39. Kragballe K, Zachariae E, Zachariae H. Methotrexate in psoriatic arthritis: A retrospective study. *Acta Derm Venereol.* 1983;63(2):165-1657.
 40. Ceponis A, Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5)Suppl. 61:132-137.
 41. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol.* 2008;35(3):469-471.
 42. Helliwell PS, Taylor W. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs — comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol.* 2008;35(3):472-476.
 43. Lacaille D, Stein HB, Raboud J, Klinliff AV. Longterm therapy of psoriatic arthritis: intramuscular gold or methotrexate? *J Rheumatol.* 2000;27(8):1922-1927.
 44. Ricci M, De Marco G, Desiati F, Mazzocchi D, Rotunno L, Battafarano N, Marchesoni A. Long-term survival of methotrexate in psoriatic arthritis. *Reumatismo.* 2009;61(2):125-131.
 45. Odgie A, Yu Yi, Haynes K, Love T, Maliha S, Jiang Y, Toxel A, Hennessy S, Kimmel S, Margolis D, Choi H, Mehta N, Gelfand J. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;10:1-7. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205675.
 46. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of high dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(4):645-648.
 47. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT., Zhang M, Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3299-3208. doi:10.1002/art.24034.
 48. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, Chapman PT. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(12):2540-2547. doi:10.3899/jrheum.110481.
 49. Schiff MH, Simon LS, Freundlich B. Drug exposure limitations of oral methotrexate (MTX) at doses >15 mgs may be overcome by using a subcutaneous MTX auto-injector in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.* 2013;65(Suppl):337-339.
 50. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71(Suppl 1):46-48.

Поступила 30.12.2015