



Курганская областная клиническая больница

**Влияние проводимой противоревматической
терапии на липидный обмен у пациентов с
ревматоидным артритом и анкилозирующим
спондилитом.**

**Роль генно-инженерных биологических
препаратов**

Кононыхин Алексей Андреевич

врач приемного отделения

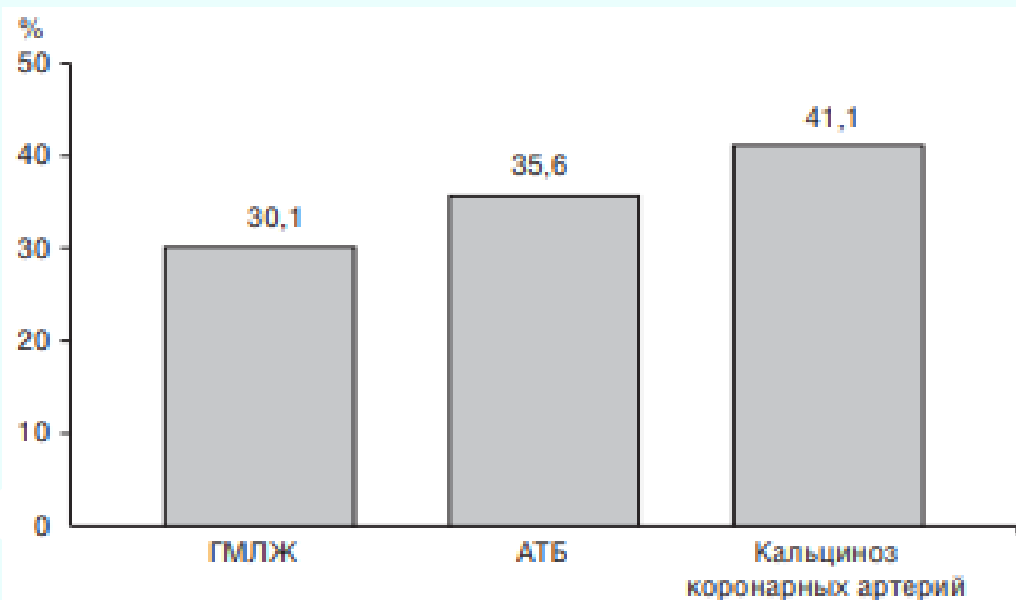
Курганской областной клинической больницы

Курган, 2024

Актуальность

В метаанализе 24 исследований, включающих в общей сложности 111 758 пациентов, было установлено, что риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом (РА) был выше на 50% по сравнению с общей популяцией.

Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1690–1697.

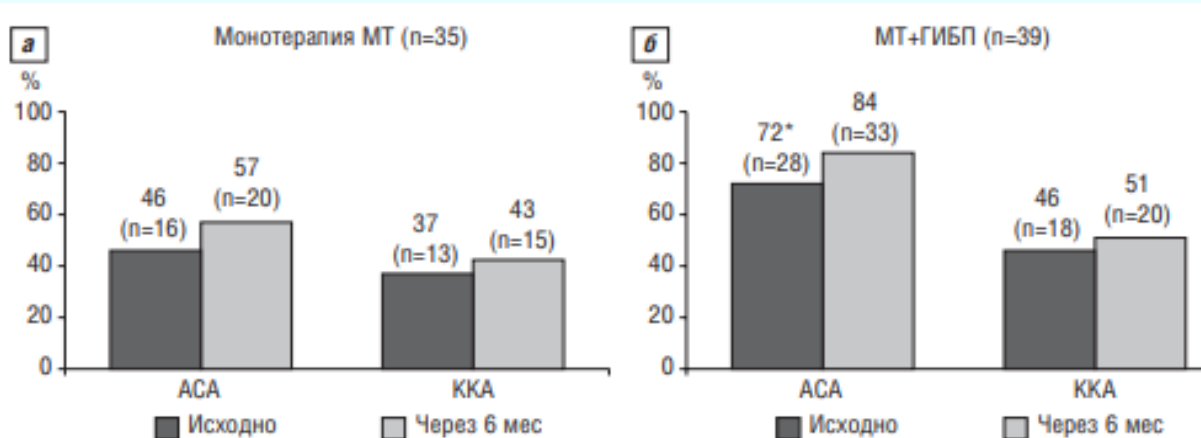


ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка
АТБ - атеросклеротические бляшки

Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(4):381–386.

. Структурные изменения сердца и сосудов у больных ранним РА

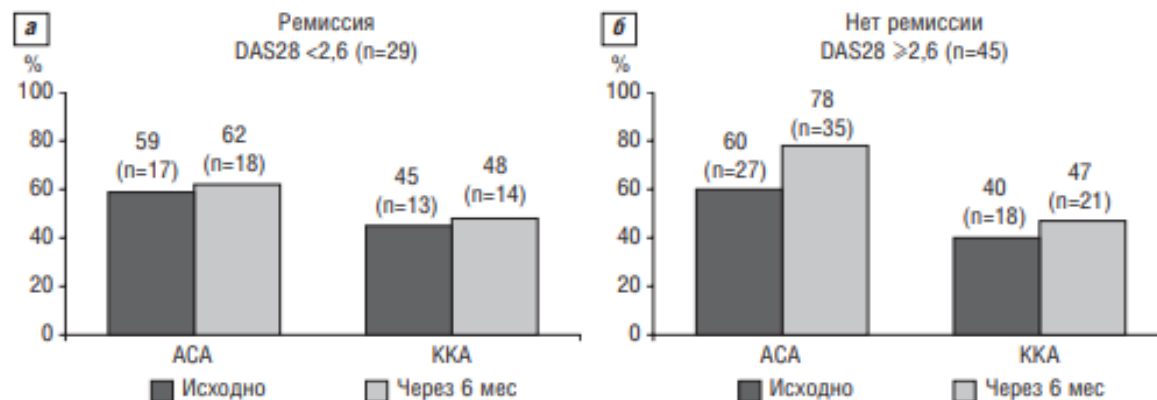
Актуальность



Динамика АСА и ККА у больных РА, находящихся на монотерапии МТ (а) или получающих МТ+ГИБП (б). * – $p=0,03$ (исходная частота АСА в группе монотерапии МТ и в группе МТ+ГИБП)

АСА-атеросклероз сонных артерий

ККА-кальциноз коронарных артерий



Динамика АСА и ККА у больных РА, достигших (а) и не достигших (б) ремиссии заболевания. $p=0,05$ – разница динамики АСА в группах пациентов, достигших и не достигших ремиссии РА

Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24–31.

Цель исследования:

оценить влияние проводимой противоревматической терапии на показатели липидного обмена у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом отделения ревматокардиологии Курганской областной клинической больницы

Методы статистического анализа

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча, при равных дисперсиях с использованием t-критерия Стьюдента.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена

Дизайн исследования

Пациенты с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом, получающие терапию ГИБП, n=30

Пациенты с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом, не получающие терапию ГИБП, n=30

Критерии включения:

1. Наличие РА, верифицированного на основании классификационных критериев EULAR/ACR 2010 г. или наличие АС, верифицированного на основании классификационных критериев ASAS (2009 г.), Модифицированных Нью-Йоркских критериев.
2. Наличие терапии одним из ГИБП, зарегистрированных на территории Российской Федерации в течение не менее 6 месяцев.
3. Возраст старше 18 лет.

Критерии не включения:

1. Наличие ХСН, ГБ III стадии, СД I и II типа, ХБП.
2. Установленное ССЗ атеросклеротического генеза.
3. Онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе
4. Острые инфекционные заболевания или хронические инфекции в стадии обострения.
5. Беременность, период лактации.

Критерии включения:

1. Наличие РА, верифицированного на основании классификационных критериев EULAR/ACR 2010 г. или наличие АС, верифицированного на основании классификационных критериев ASAS (2009 г.), Модифицированных Нью-Йоркских критериев.
2. Наличие терапии одним из базисных противовоспалительных препаратов.
3. Возраст старше 18 лет.

Критерии не включения:

1. Наличие ХСН, ГБ III стадии, СД I и II типа, ХБП.
2. Установленное ССЗ атеросклеротического генеза.
3. Онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе
4. Острые инфекционные заболевания или хронические инфекции в стадии обострения.
5. Беременность, период лактации.

Исследование уровня ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, ХС нелВП, КАТ, СРБ, СОЭ, креатинина, мочевины, общего билирубина и его фракций, общего белка, ГТП, ЛДГ, ЩФ, КФК, РФ, АЦЦП, ЦИК мелких, ЦИК крупных, Rg-графия кистей и стоп (у пациентов с РА, КПС (у пациентов с АС), ЭКГ, ЭХО-КГ, ОАК, ОАМ, расчет атерогенного индекса плазмы (AIP).

База исследования: отделение ревматокардиологии Курганской областной клинической больницы.

Таблица – 1 Общая характеристика участников исследования.

	Пациенты, получающие терапию ГИБП	Пациенты, не получающие терапию ГИБП	Статистическая значимость различий
Возраст, лет Me (Q ₁ – Q ₃)	41 (22– 52)	44 (40 – 48)	p>0,05
Пол, м/ж абс., %	17/13 (56,7/43,3)	18/12 (60/40)	p>0,05
Ревматоидный артрит/анкилозирующий спондилит абс., %	12/18 (40/60)	14/16 (46,7/53,3)	p>0,05
Системные проявления, абс.,%	11(36,7)	5 (16,7)	p<0,001*
Терапия метотрексатом абс.,%	12 (40)	13 (43,3)	p>0,05
Терапия сульфасалазином абс.,%	10 (33,3)	19 (63,3)	p<0,05*
Комбинированная терапия метотрексат+сульфасалазин абс., %	3 (10)	5 (16,7)	p>0,05
Терапия глюкокортикостероидами абс., %	10 (33,3)	17 (56,7)	p<0,05*

Примечания: * - различия статистически значимы; Me (Q₁ – Q₃) - медиана, 1-й и 3-й квантили.

Таблица – 2 Общая характеристика участников исследования.

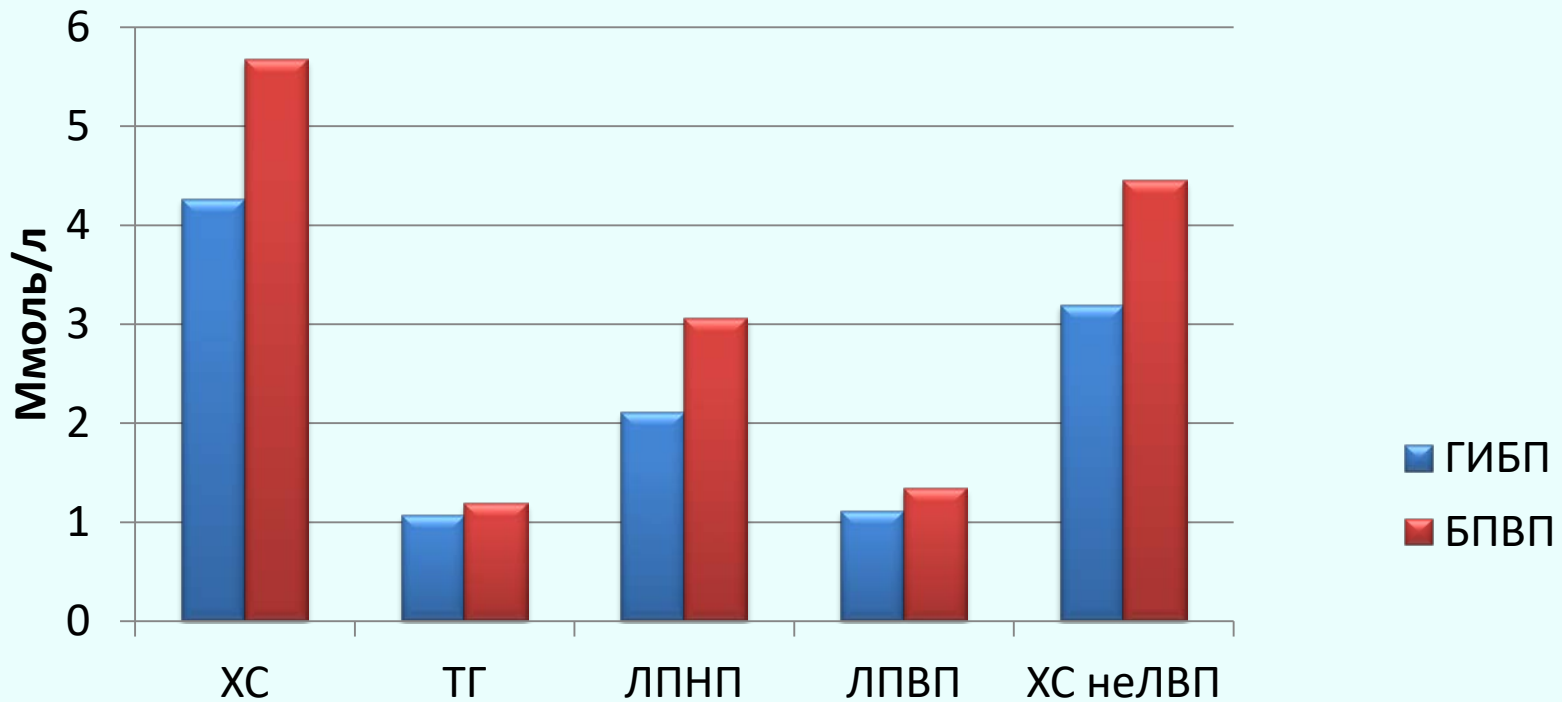
	Пациенты, получающие терапию ГИБП	Пациенты, не получающие терапию ГИБП	Статистическая значимость различий
ХС, ммоль/л Me (Q ₁ – Q ₃)	4,265 (3,373 – 5,505)	5,675 (4,665 – 6,355)	p<0,05*
ТГ, ммоль/л Me (Q ₁ – Q ₃)	1,070 (0,850 – 1,258)	1,190 (1,100 – 1,802)	p<0,05*
Атерогенный индекс плазмы (AIP), M ± SD	-0,039 ± 0,207	0,005 ± 0,214	p>0,05
ЛПВП, ммоль/л Me (Q ₁ – Q ₃)	1,115 (1,015 – 1,205)	1,340 (1,015 – 1,542)	p<0,05*
ЛПНП, ммоль/л Me (Q ₁ – Q ₃)	2,105 (1,388 – 3,092)	3,060 (2,308 – 3,865)	p<0,05*
ХС нелВП, ммоль/л Me (Q ₁ – Q ₃)	3,195 (2,425 – 4,332)	4,450 (3,603 – 5,232)	p<0,05*
Стаж заболевания, мес. M ± SD	203 ± 117	82 ± 63	p<0,001*
Стаж заболевания до терапии ГИБП, мес. Me (Q ₁ – Q ₃)	99 (26 – 236)	–	–
Стаж терапии ГИБП, мес. M ± SD	67 ± 46	–	–

Примечания: * - различия статистически значимы; Me (Q₁ – Q₃) - медиана, 1-й и 3-й квартили; M ± SD - среднее ± среднеквадратичное отклонение.

Общая характеристика участников исследования

	Пациенты, получающие терапию ГИБП	Пациенты, не получающие терапию ГИБП	Статистическая значимость различий
КАТ, Ме (Q ₁ – Q ₃)	2,915 (2,052 – 3,873)	3,625 (2,748 – 4,365)	p<0,05*
СРБ, мг/л Ме (Q ₁ – Q ₃)	1,840 (1,350 – 3,282)	5,3 (2,1 – 14,8)	p<0,001*
СОЭ, мм/ч Ме (Q ₁ – Q ₃)	10 (5 – 20)	17 (11 – 24)	p>0,05
Лейкоциты, М ± SD	7,427 ± 1,767	7,22 ± 2,35	p>0,05
ЦИК мелкие, усл. ед. Ме (Q ₁ – Q ₃)	445 (352 – 560)	500 (335 – 748)	p<0,05*
ЦИК крупные, усл. ед. Ме (Q ₁ – Q ₃)	48 (25 – 79)	42 (26 – 68)	p>0,05

Примечания: * - различия статистически значимы; Ме (Q₁ – Q₃) - медиана, 1-й и 3-й квартили; М ± SD - среднее ± среднеквадратичное отклонение.



Значения показателей липидного обмена у пациентов с РА и АС

Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ХС ЛНП, ммоль/л	<3,0	<2,6	<1,8*	<1,4*
ХС ЛВП, ммоль/л	мужчины >1,0; женщины >1,2			
ХС неЛВП, ммоль/л			<2,6	<2,2
ТГ, ммоль/л	<1,7			
Лп(а), мг/дл	<50		<30	

Примечание: * — и снижение ХС ЛНП >50% от исходного уровня.

Сокращения: ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, неЛВП — липопротеиды невысокой плотности, ТГ — триглицериды, Лп(а) — липопротеид(а), ХС — холестерин.

Ежов М.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471

Анализ показателей холестерина у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

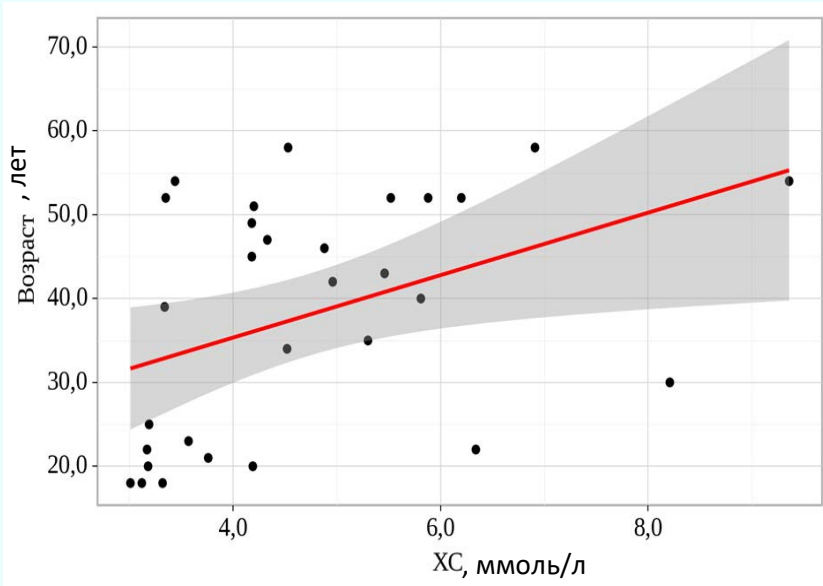


Рисунок 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость возраста от показателей холестерина у пациентов с РА и АС.

$r=0,538$ (теснота связи по шкале Чеддока “заметная”; $p=0,002$)

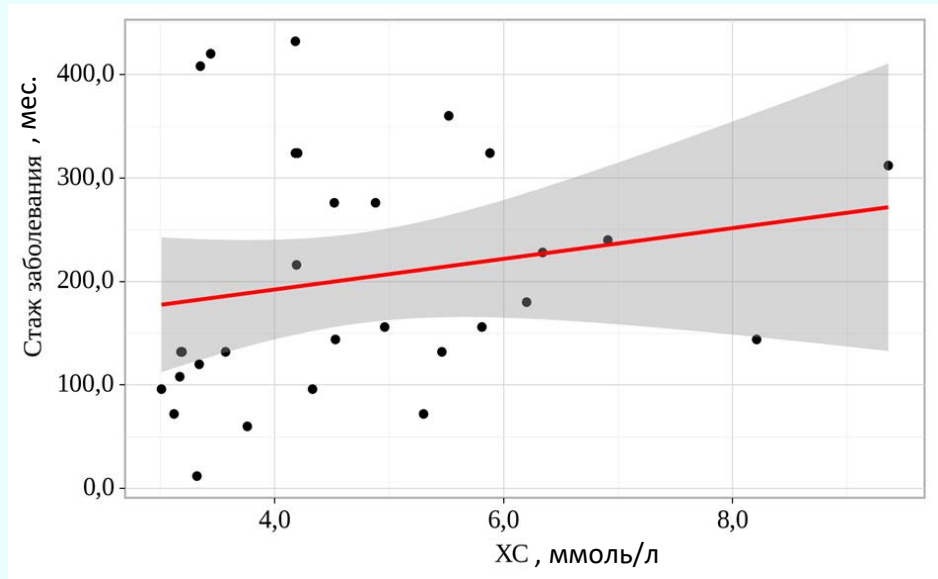


Рисунок 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость стажа заболевания от уровня холестерина у пациентов с РА и АС.

$r=0,376$ (теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”; $p=0,041$)

Анализ показателей холестерина у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

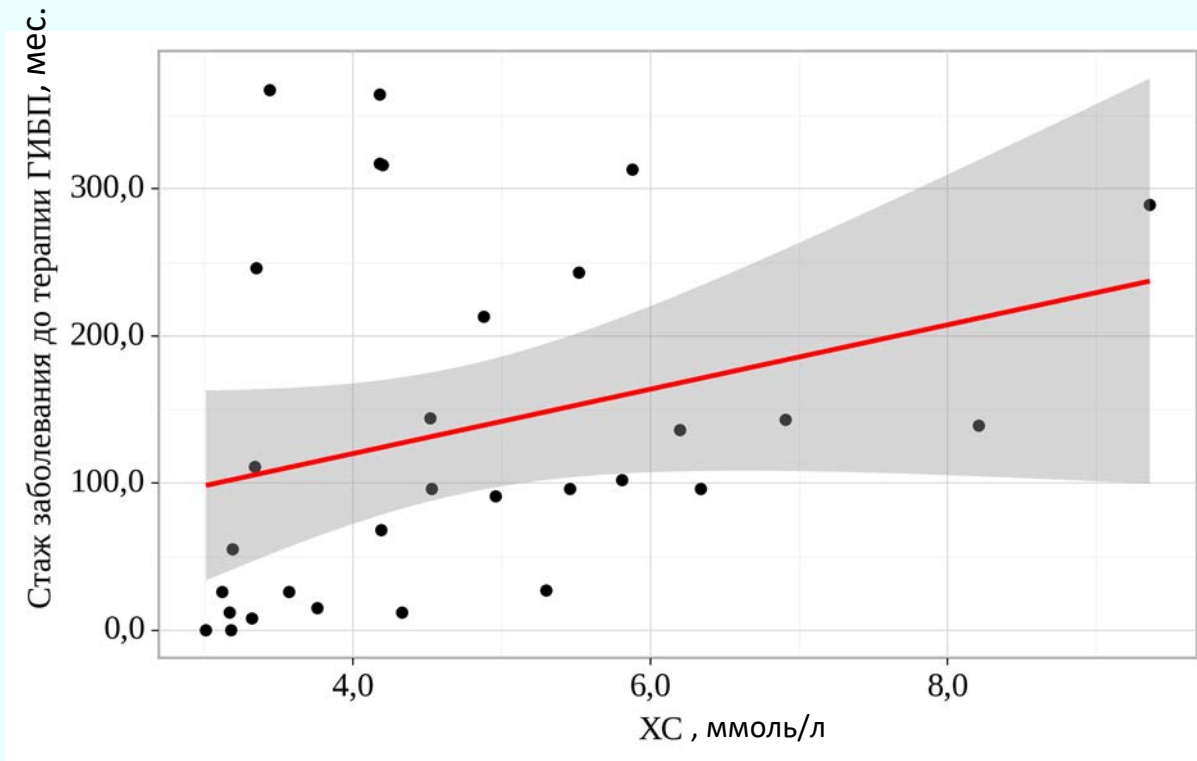


Рисунок 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость стажа заболевания до начала терапии ГИБП от уровня холестерина у пациентов с РА и АС.

$r=0,444$ (теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”; $p=0,014$)

Анализ показателей холестерина у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП

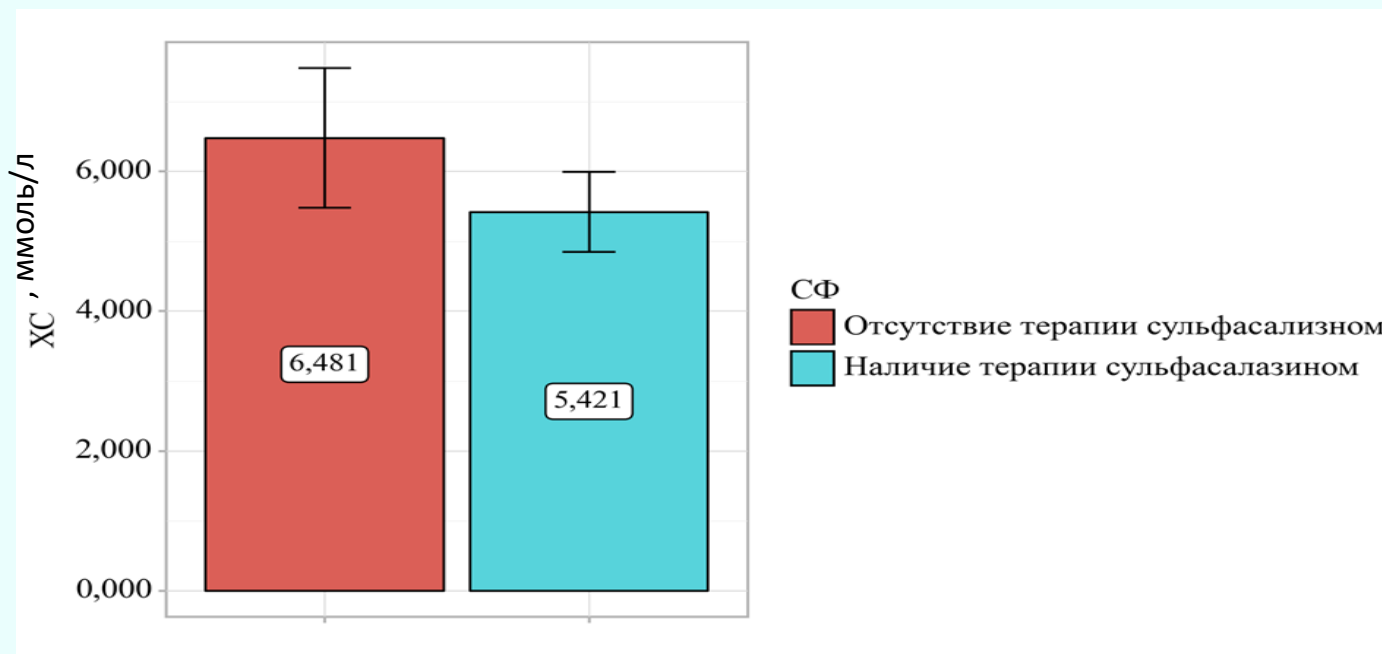


Рисунок 4. Взаимосвязь уровня холестерина и наличия терапии сульфасалазином у пациентов с РА и АС (*t*-критерий Стьюдента; $p = 0,041$)

Анализ показателей ЛПНП у пациентов с РА и АС

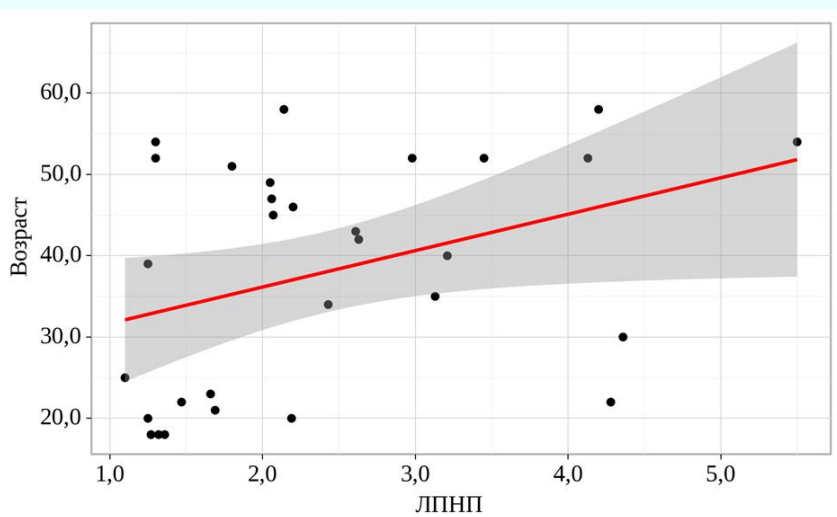


Рисунок 5. График регрессионной функции, характеризующий зависимость возраста от значений ЛПНП у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

$r=0,391$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная” $p=0,033$.

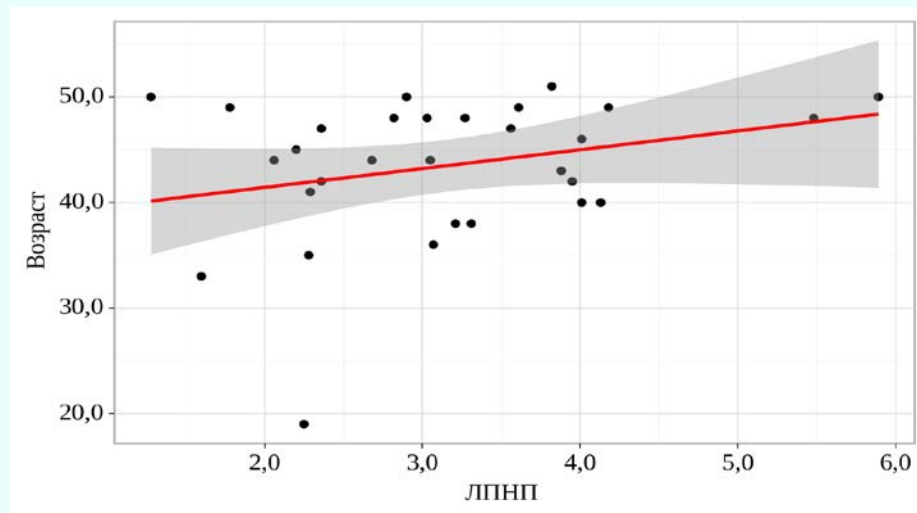


Рисунок 6. График регрессионной функции, характеризующий зависимость возраста от значений ЛПНП у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП

$r=0,187$; теснота связи по шкале Чеддока “слабая” $p=0,322$.

Анализ показателей ЛПНП у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП

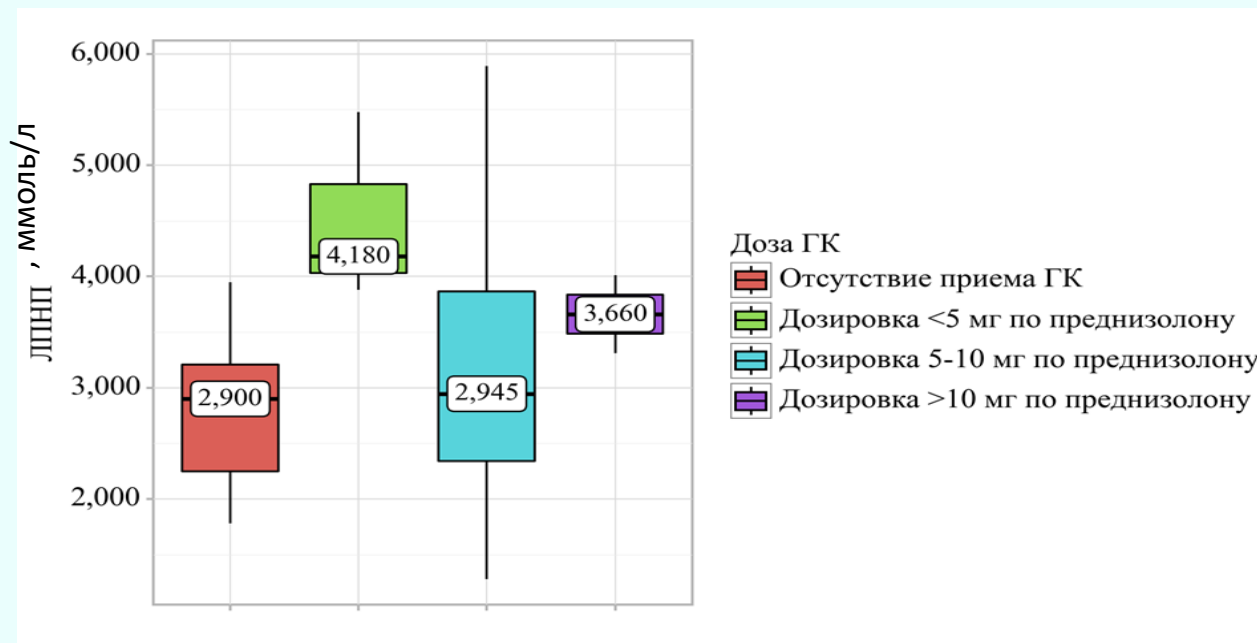


Рисунок 7. Анализ зависимости значений ЛПНП от дозировки принимаемых глюкокортикостероидов у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП

Критерий Краскела–Уоллиса; $p=0,05$.

Анализ показателя ЛПНП и ХС у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП

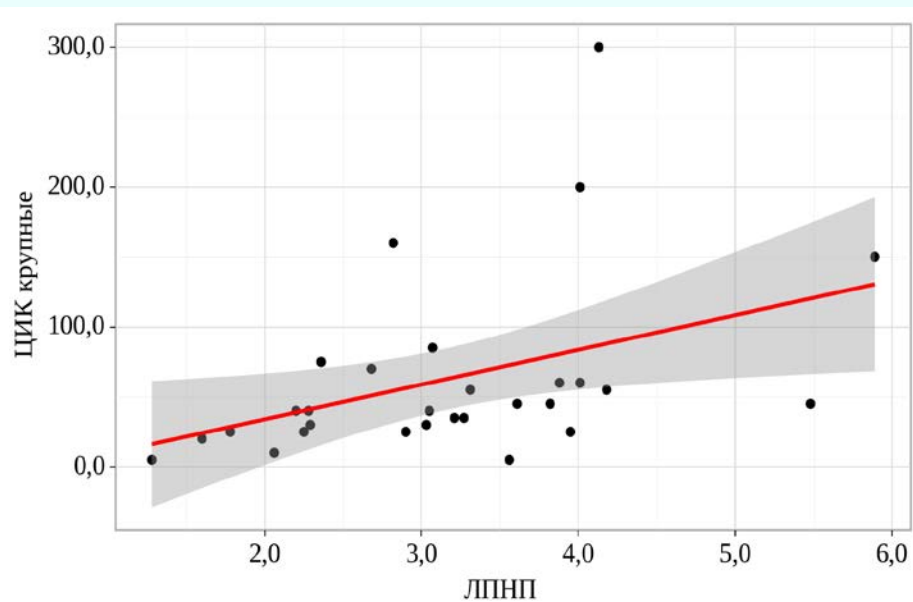


Рисунок 8. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня крупных циркулирующих иммунных комплексов от значений ЛПНП у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП $r=0,511$; теснота связи по шкале Чеддока “заметная” $p=0,004$.

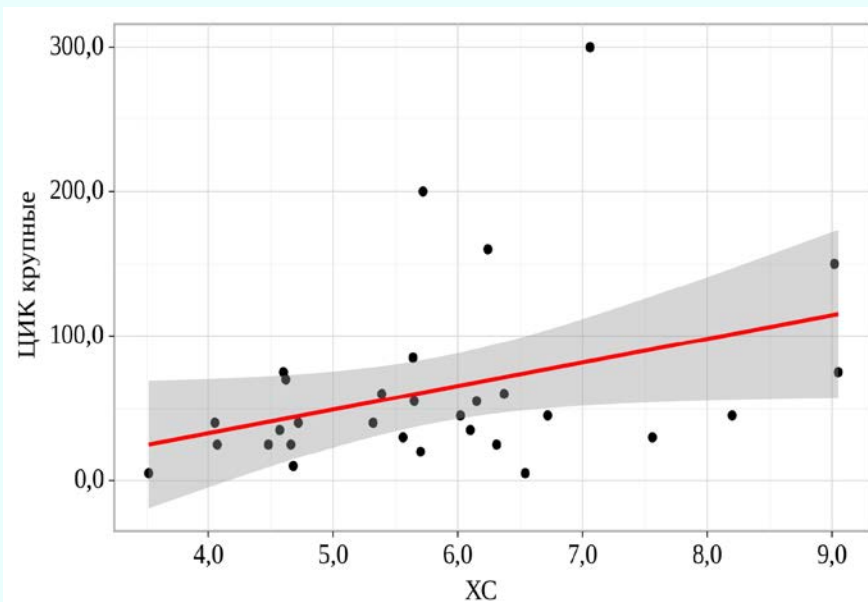


Рисунок 9. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня крупных циркулирующих иммунных комплексов от значений холестерина у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП $r=0,371$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная” $p=0,043$.

Анализ показателей ЛПВП у пациентов с РА и АС

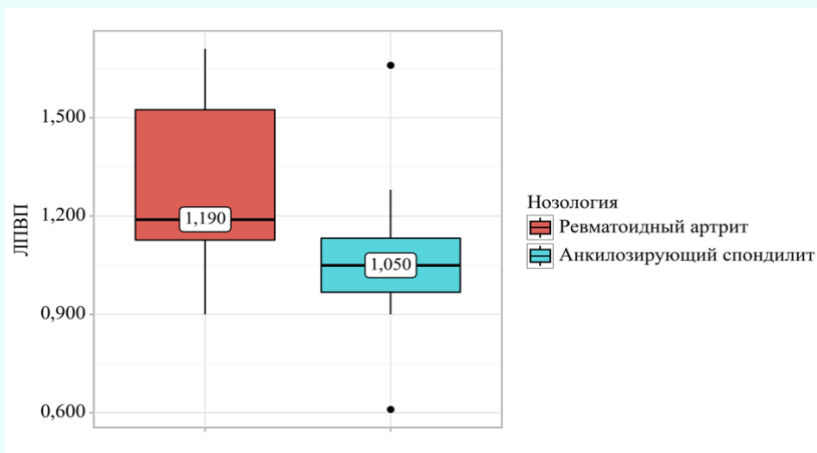


Рисунок 10. Анализ показателей ЛПВП у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП.

U-критерий Манна–Уитни; $p = 0,010$.

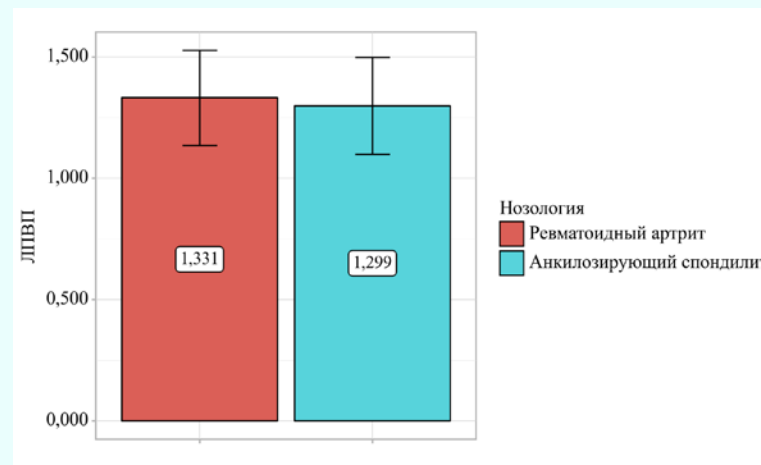


Рисунок 11. Анализ показателей ЛПВП у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП

t-критерий Стьюдента; $p=805$

Анализ показателей ЛПВП у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

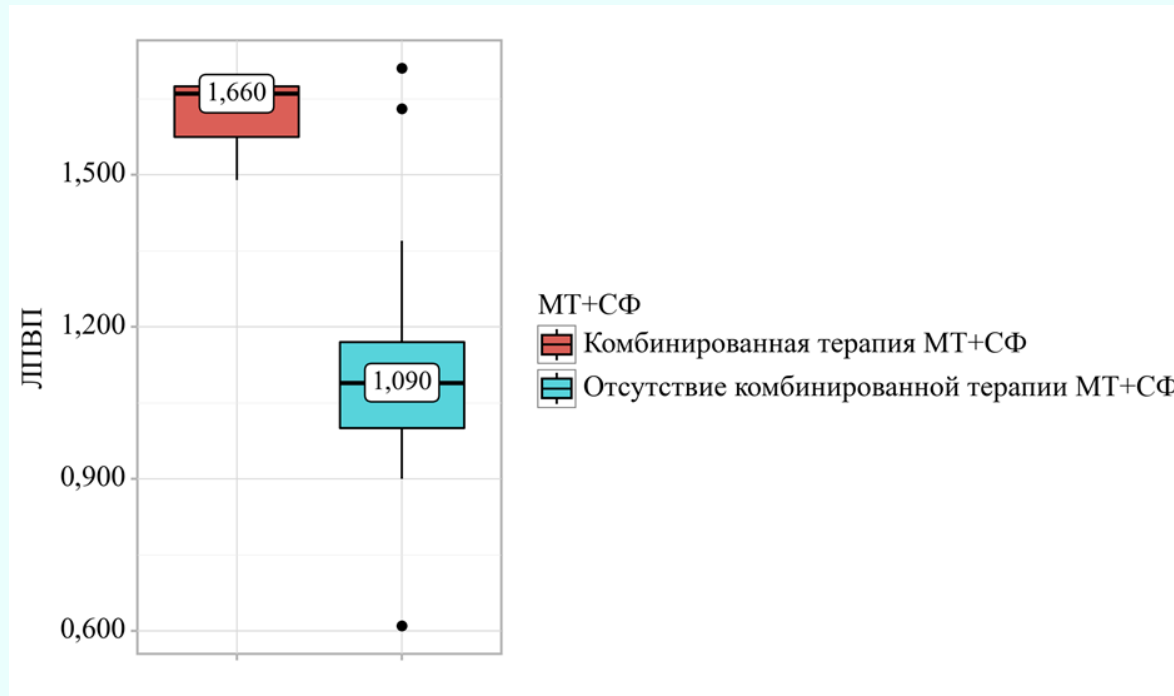


Рисунок 12. Анализ зависимости показателя ЛПВП от наличия сопутствующей комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином у пациентов с РА, получающих терапию ГИБП
U–критерий Манна–Уитни; $p=0,012$.

Анализ показателей ЛПВП у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

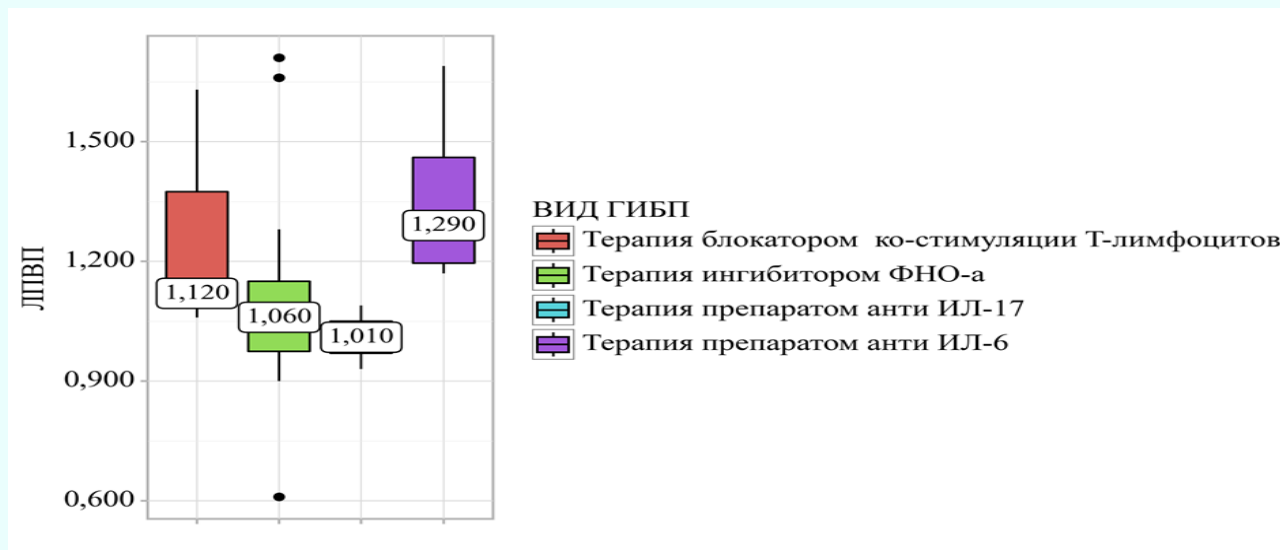


Рисунок 13. Значения уровня ЛПВП у пациентов с РА и АС в зависимости от получаемого ГИБП (Критерий Краскела–Уоллиса; $p = 0,033$).

Анализ показателей ЛПВП у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

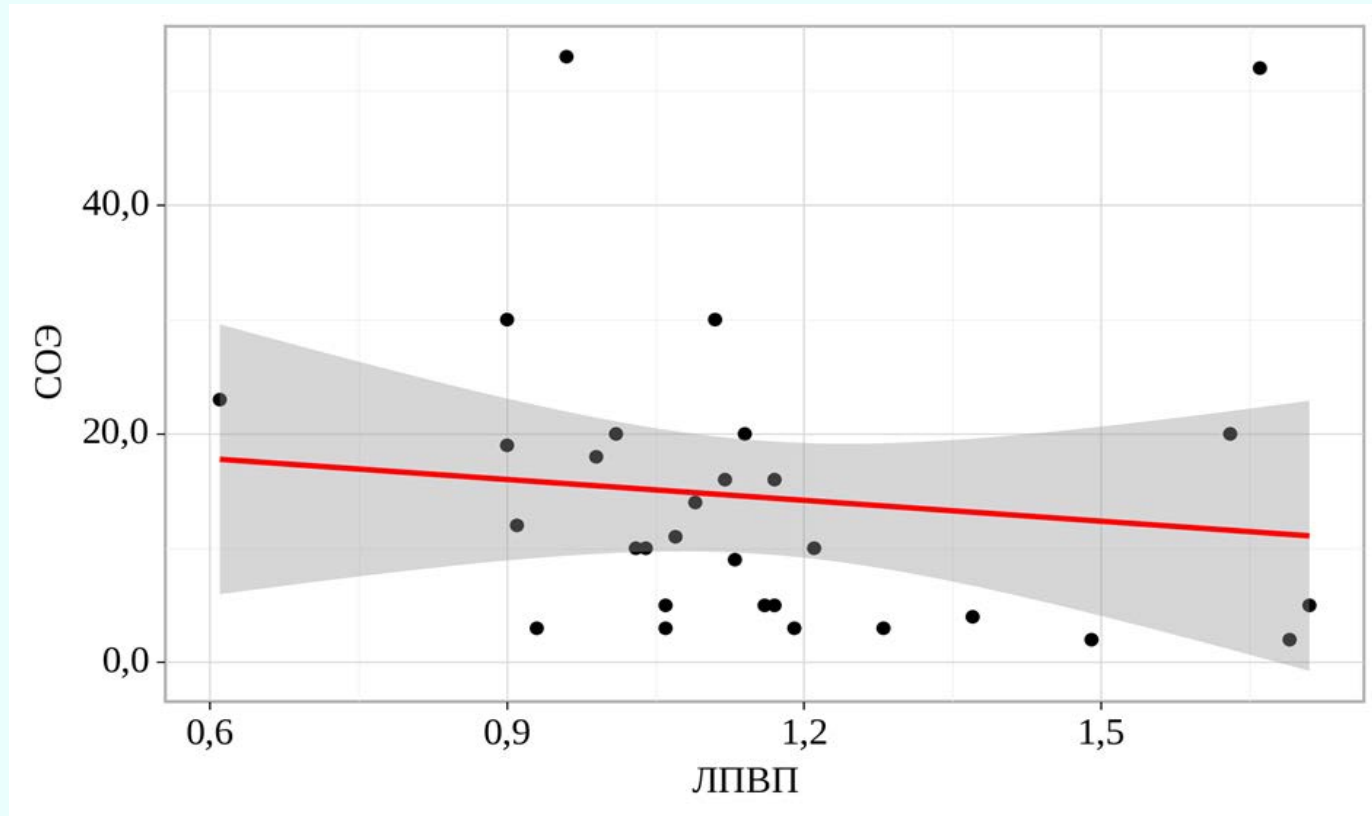


Рисунок 14. График регрессионной функции, характеризующий зависимость СОЭ от значений ЛПВП у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП
 $r=-0,399$ теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”; $p=0,029$

Анализ показателей ТГ у пациентов с РА и АС

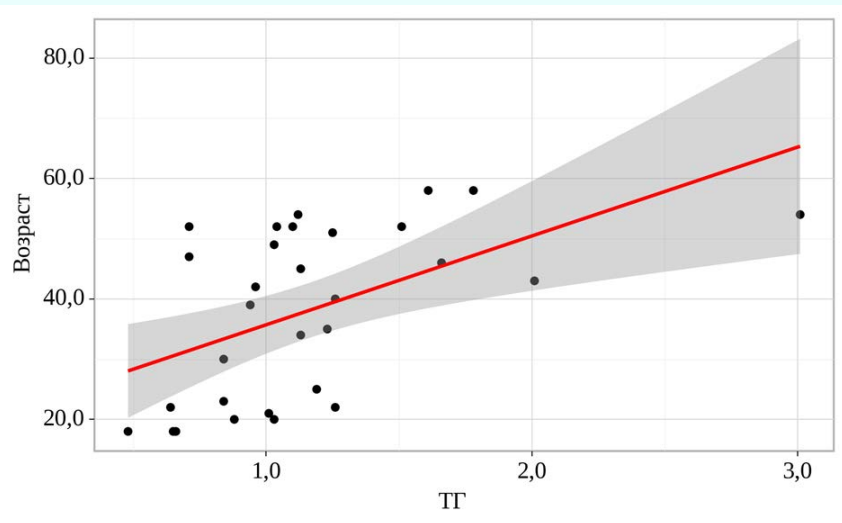


Рисунок 15. График регрессионной функции, характеризующий зависимость возраста от уровня ТГ у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП
 $r=0,578$; теснота связи по Шкале Чеддока “заметная”; $p<0,001$

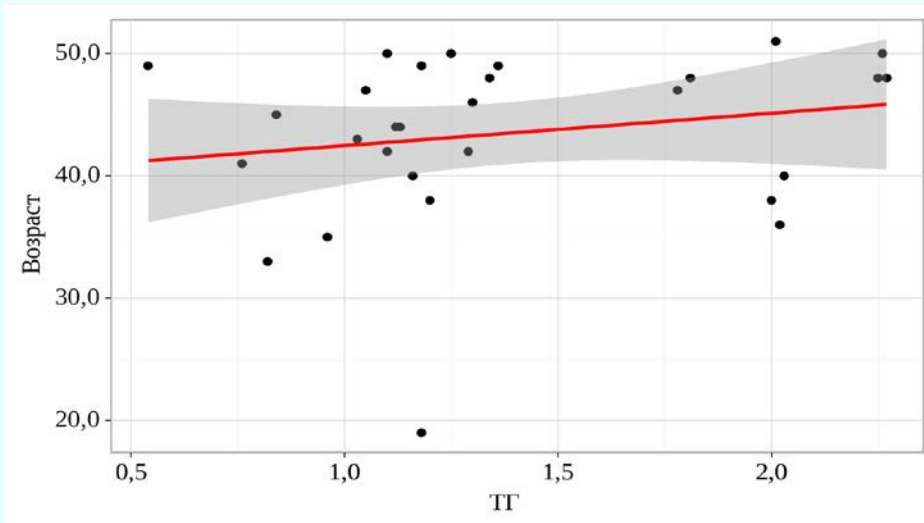


Рисунок 16. График регрессионной функции, характеризующий зависимость возраста от уровня ТГ у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП
 $r=0,253$; теснота связи по Шкале Чеддока “слабая”; $p=0,178$

Анализ показателей ТГ у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

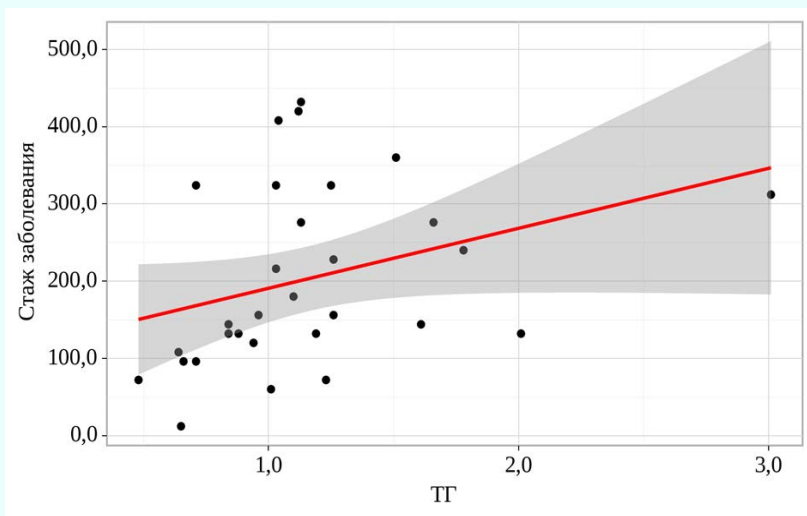


Рисунок 17. График регрессионной функции, характеризующий зависимость стажа заболевания от уровня триглицеридов у пациентов с РА и АС, получающих ГИБП $r=0,480$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”; $p=0,007$.

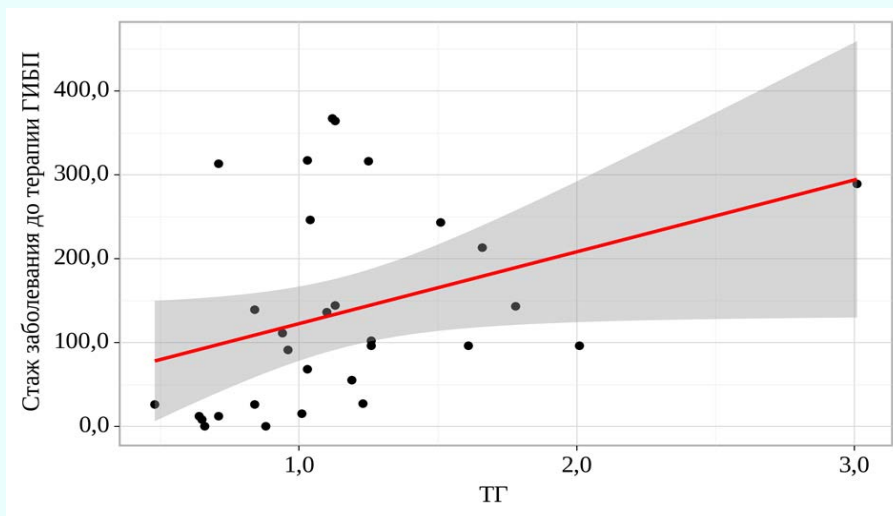


Рисунок 18. График регрессионной функции, характеризующий зависимость стажа заболевания до терапии ГИБП от уровня триглицеридов $r=0,501$; теснота связи по шкале Чеддока “заметная”; $p=0,005$.

Анализ показателей ТГ у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП

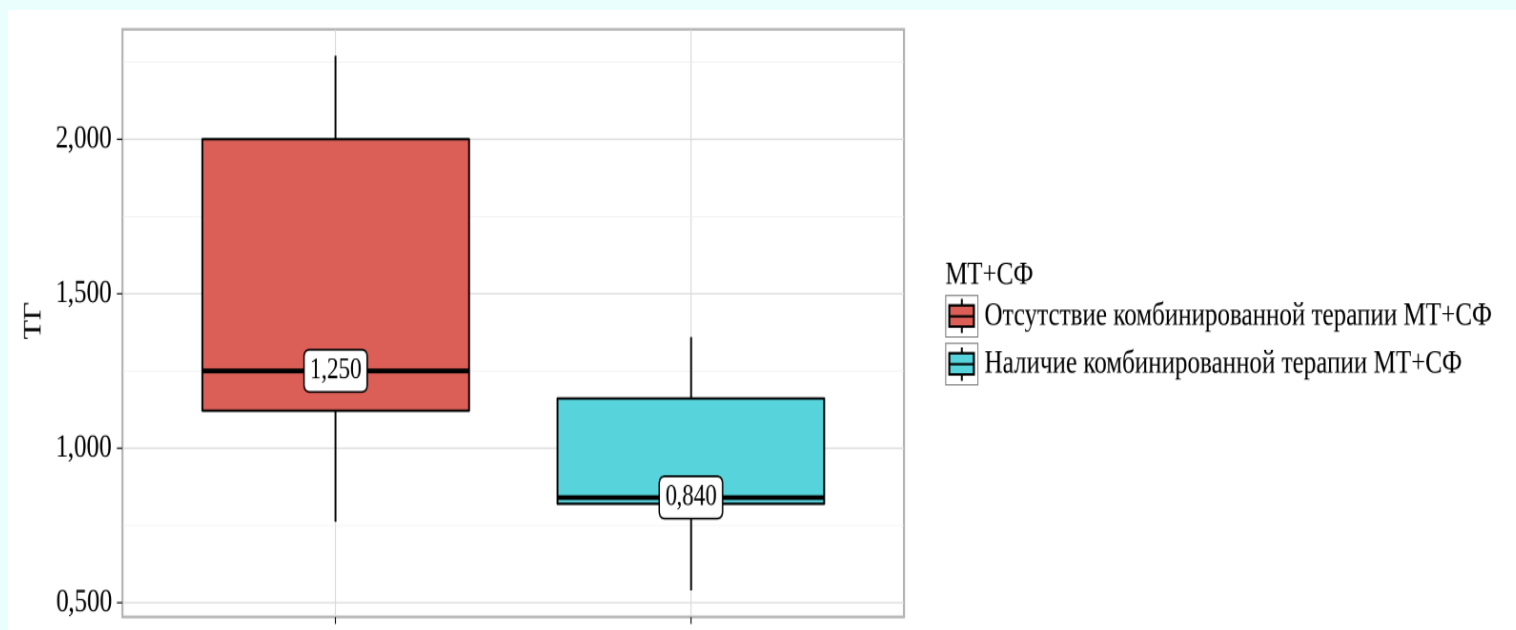


Рисунок 19. Анализ зависимости уровня триглицеридов с наличием комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП

U-критерий Манна–Уитни; $p=0.048$. Me (Q1-Q3).

Анализ показателей ТГ у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП

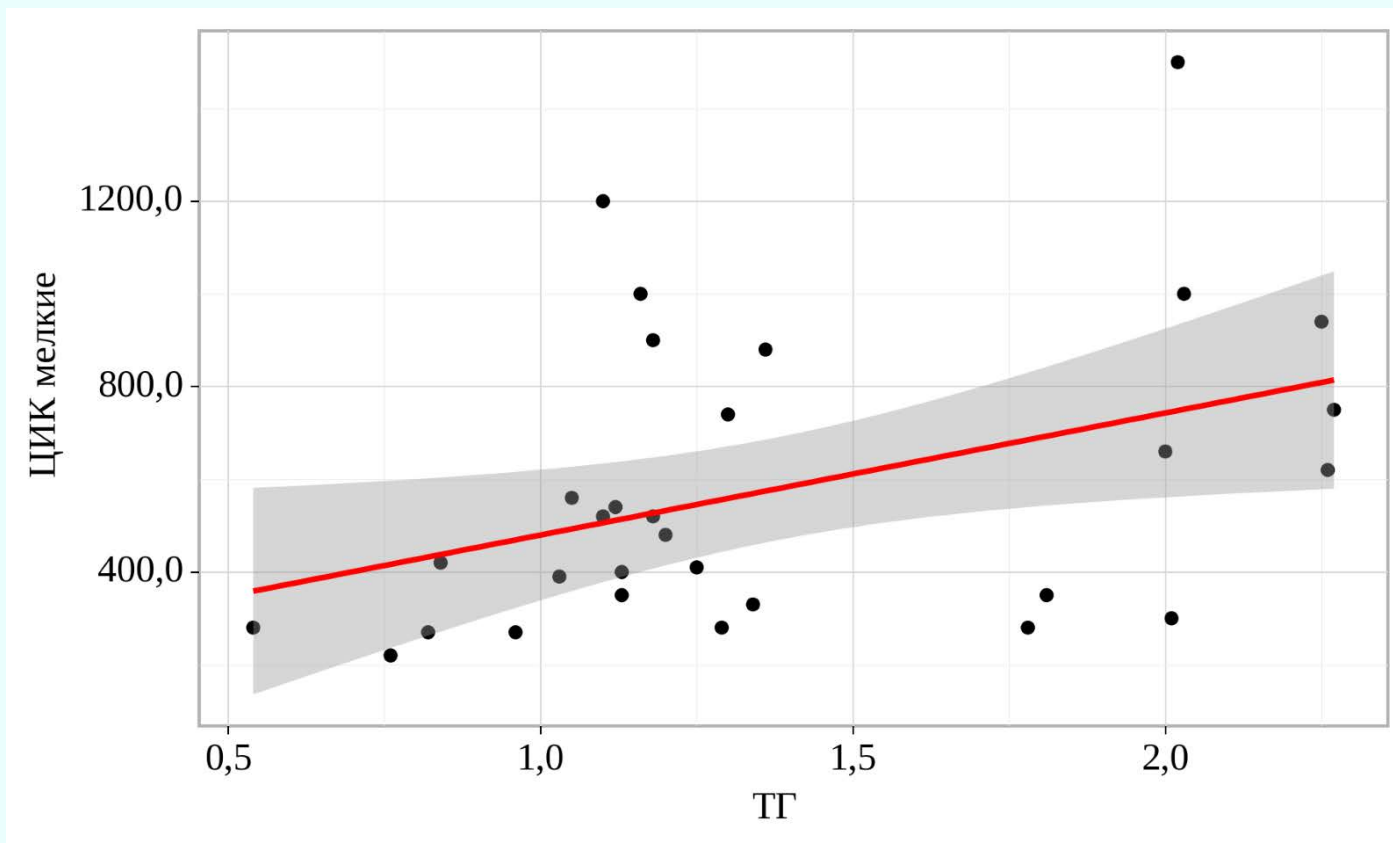


Рисунок 20. График регрессионной функции, характеризующий зависимость значений мелких циркулирующих иммунных комплексов от показателя триглицеридов у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП.

$r=0,449$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”; $p=0,013$.

Анализ взаимосвязи уровня ТГ от значений воспалительных маркеров у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

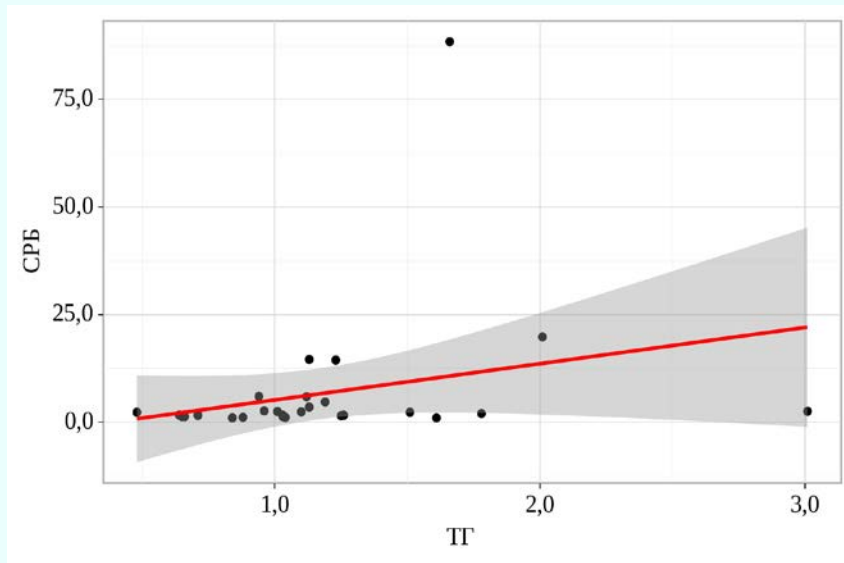


Рисунок 21. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня СРБ от значений ТГ у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП.

$r=0,379$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”; $p=0,039$

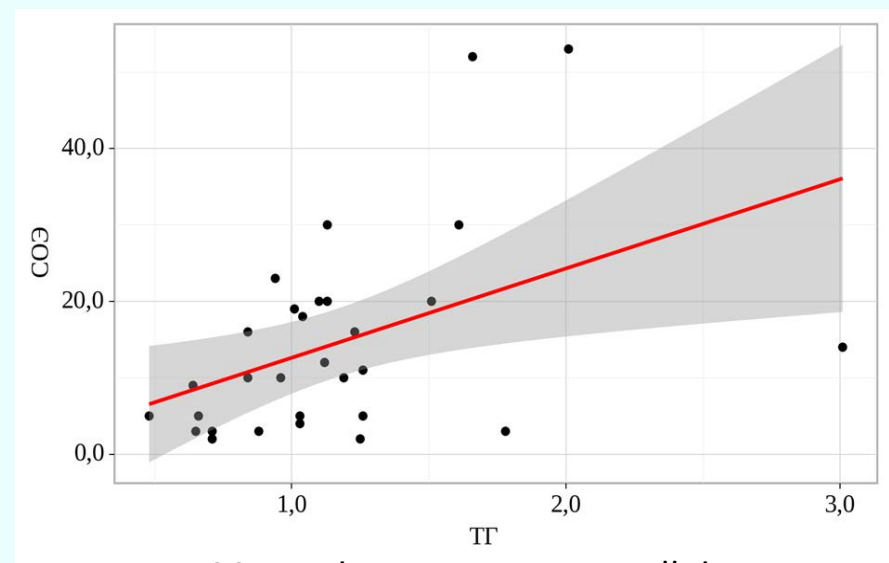


Рисунок 22. График регрессионной функции, характеризующий зависимость значений СОЭ от уровня ТГ у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП.

$r=0,447$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”; $p=0,013$

Анализ показателя ХС неЛВП у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

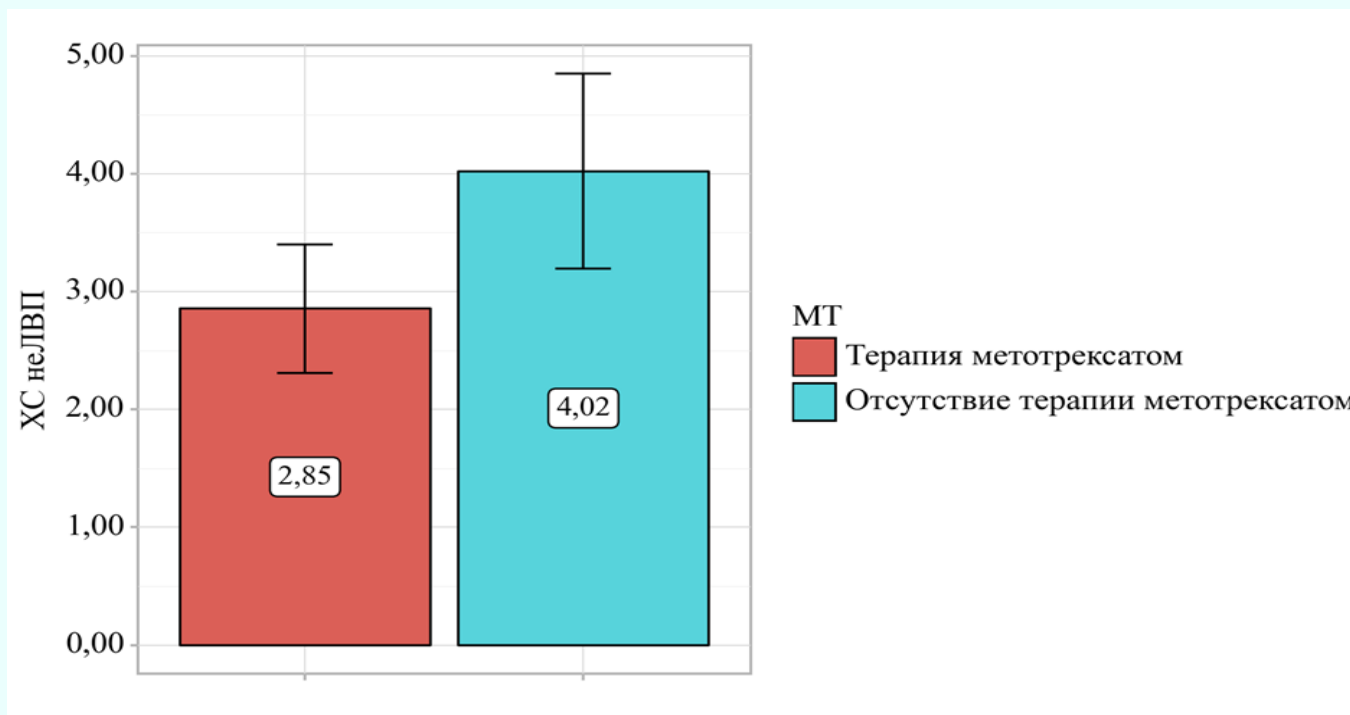


Рисунок 23. Анализ взаимосвязи уровня ХС неЛВП и наличия терапии метотрексатом у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП
t-критерий Стьюдента; $p = 0,034$

Анализ показателя ХС неЛВП у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

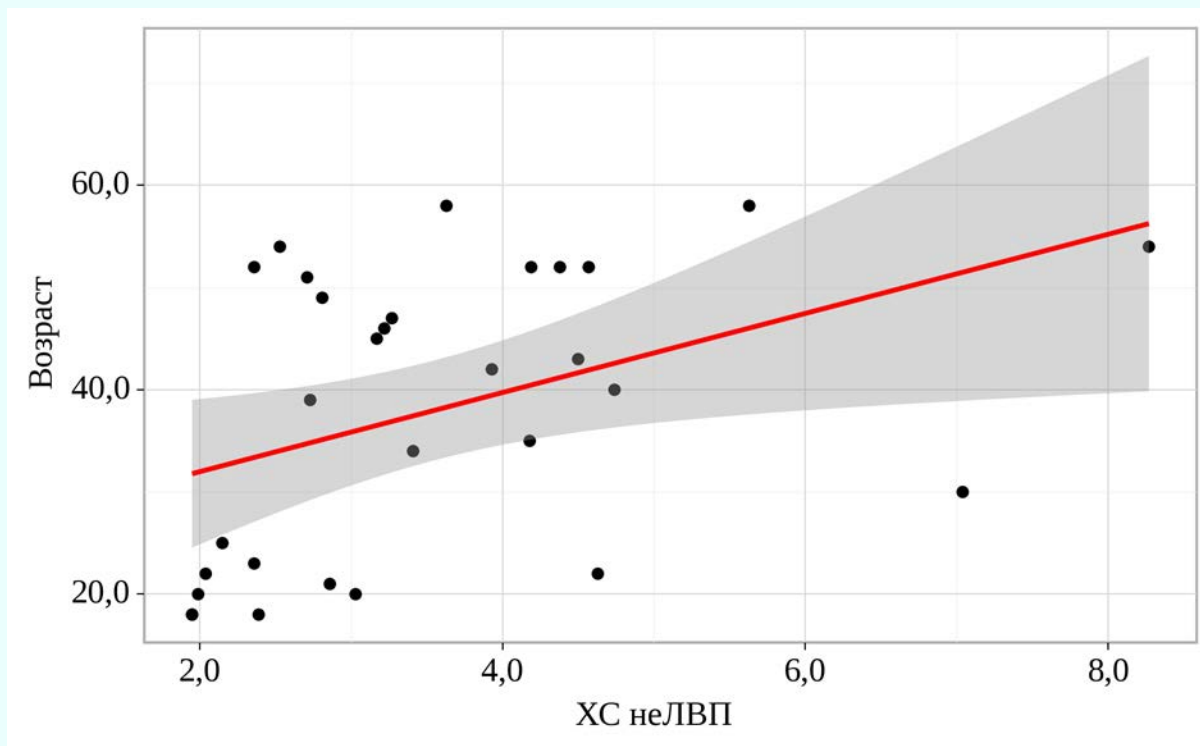


Рисунок 24. График регрессионной функции, характеризующий зависимость возраста от показателя ХС неЛВП у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП.

$r=0,498$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”; $p=0,005$.

Анализ показателя ХС неЛВП у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

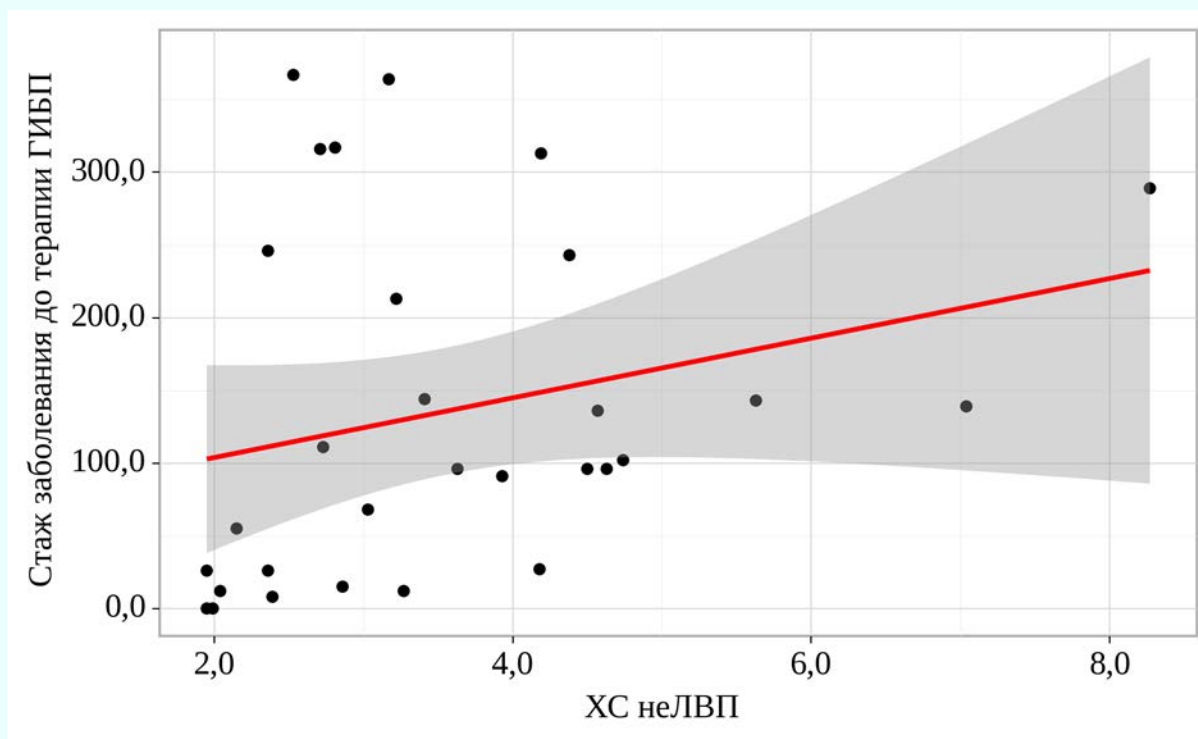


Рисунок 25. График регрессионной функции, характеризующий зависимость стажа заболевания до начала терапии ГИБП от значений ХС неЛВП у пациентов с РА и АС.

$r=0,393$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”; $p=0,032$.

Анализ значений коэффициента атерогенности у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

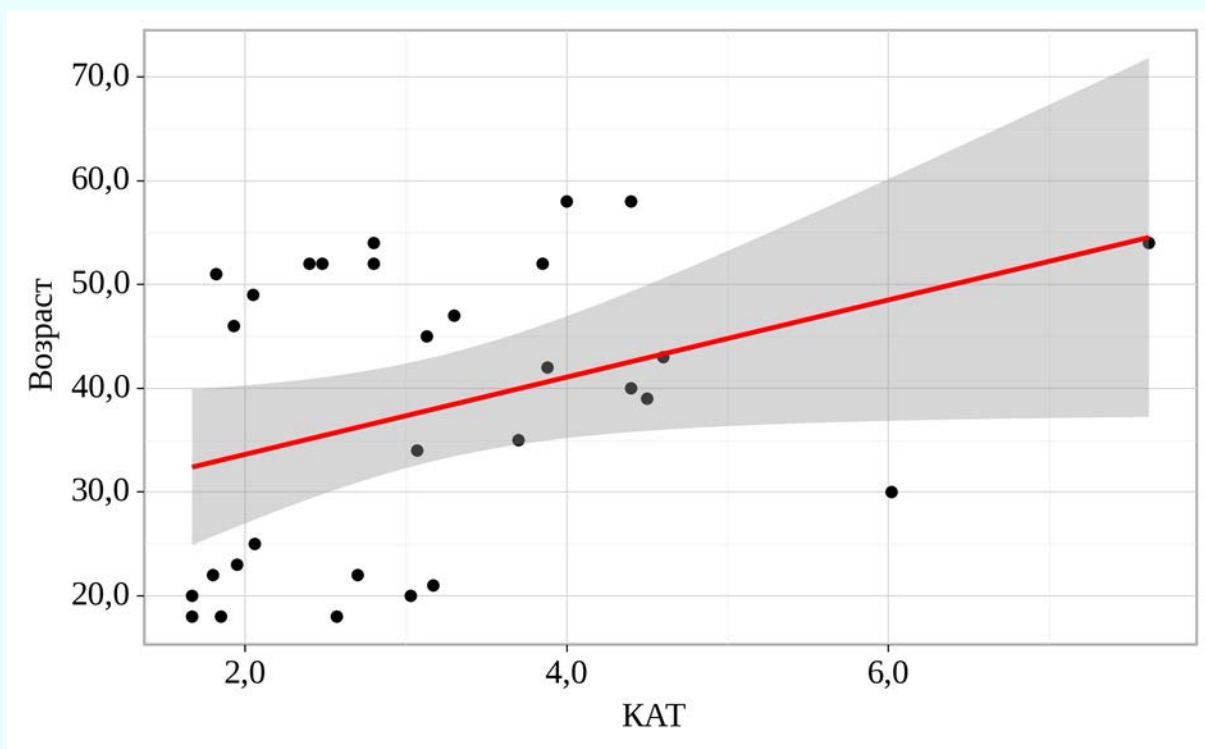


Рисунок 26. График регрессионной функции, характеризующий зависимость возраста от значений коэффициента атерогенности у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП
 $r=0,394$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”; $p=0,031$

Анализ значений коэффициента атерогенности у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

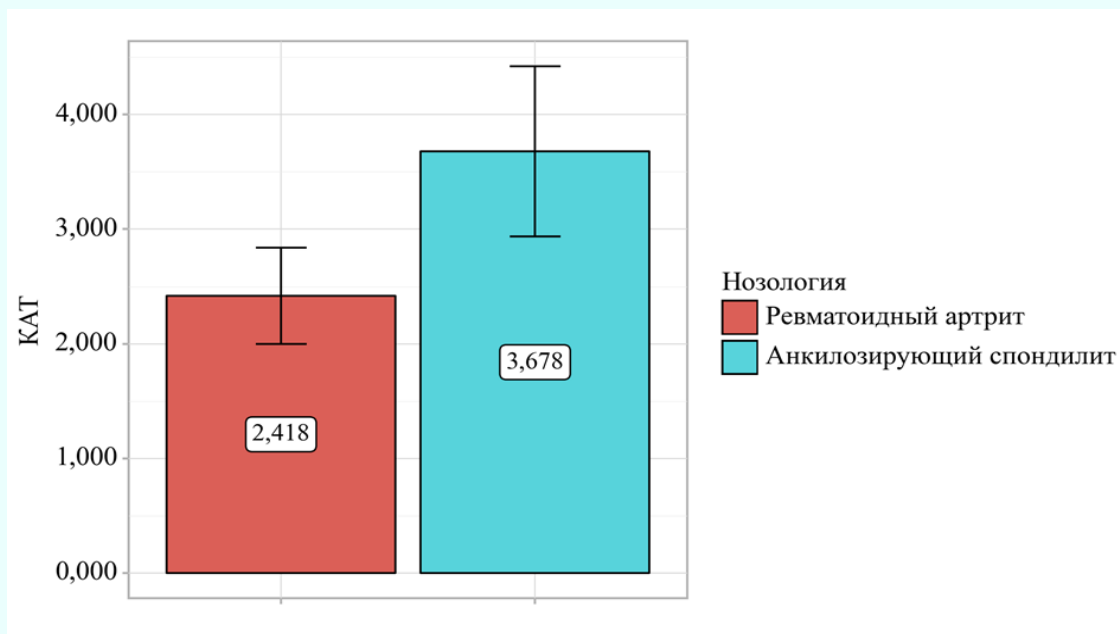


Рисунок 27. Анализ значений коэффициента атерогенности у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП.

(*t*-критерий Стьюдента; $p=0,011$).

Анализ значений коэффициента атерогенности у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

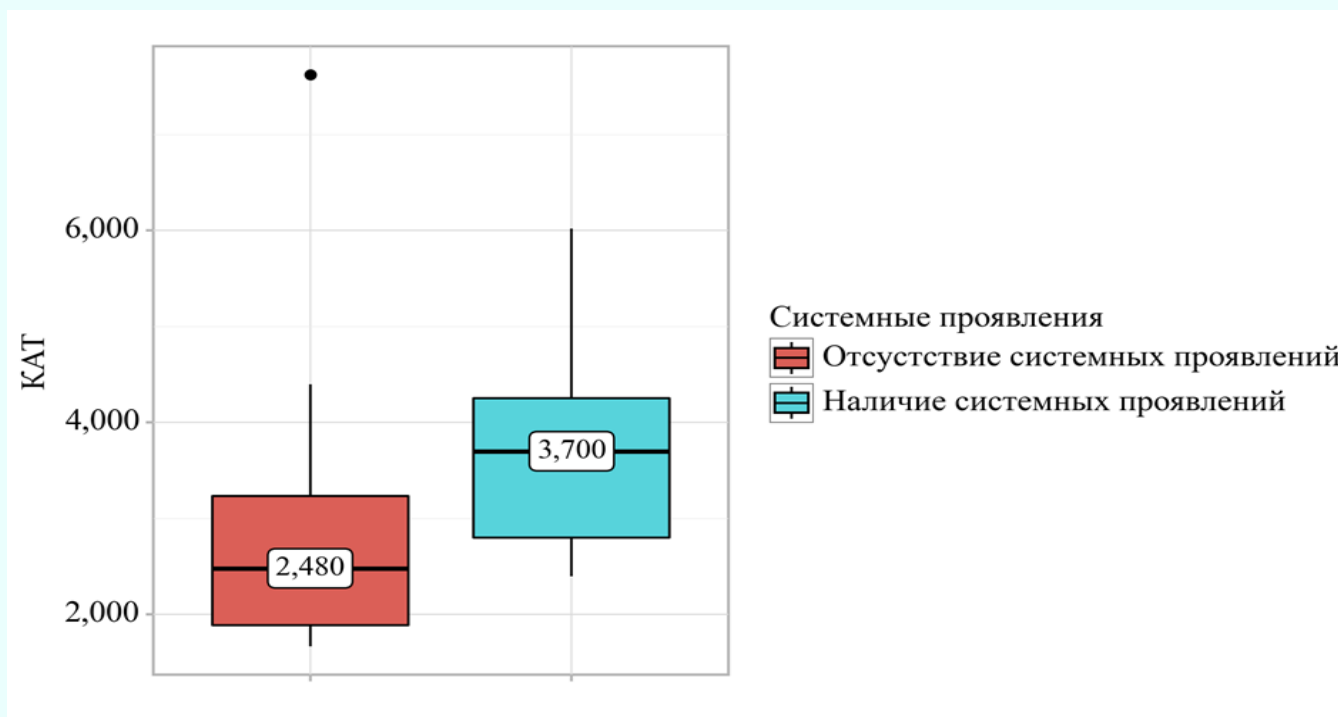


Рисунок 28. Анализ взаимосвязи коэффициента атерогенности с наличием системных проявлений у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП.

U-критерий Манна–Уитни; $p=0,033$.

Анализ значений коэффициента атерогенности у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

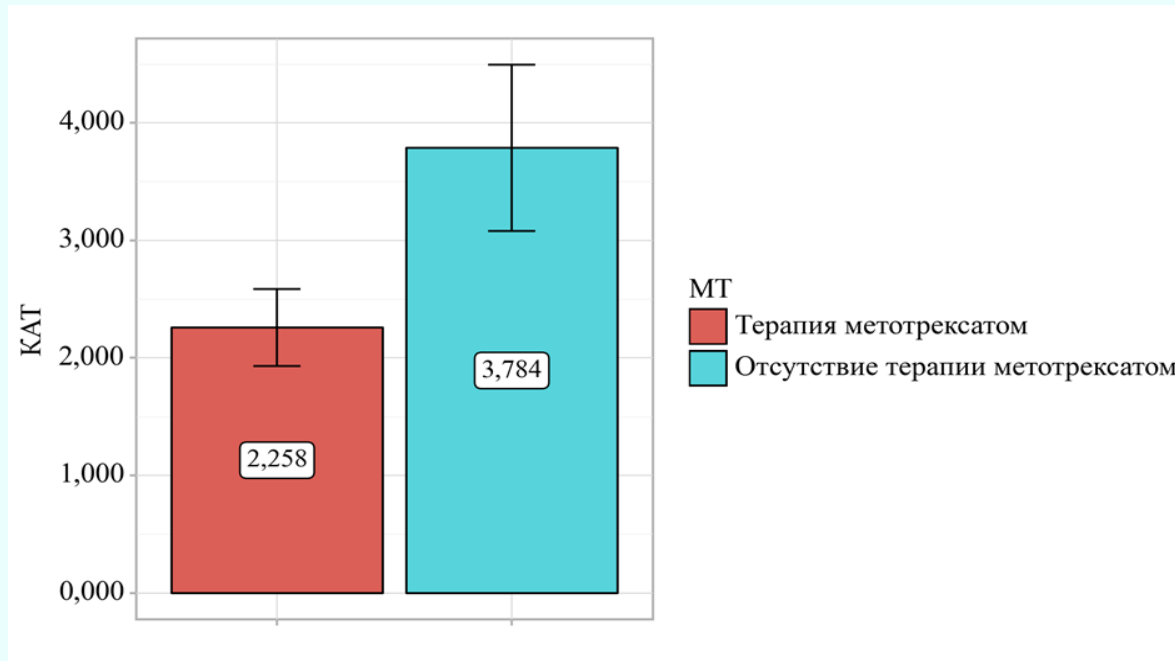


Рисунок 29. Взаимосвязь значения коэффициента атерогенности от наличия терапии метотрексатом у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП.

t-критерий Уэлча; $p < 0,001$

Анализ значений коэффициента атерогенности у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

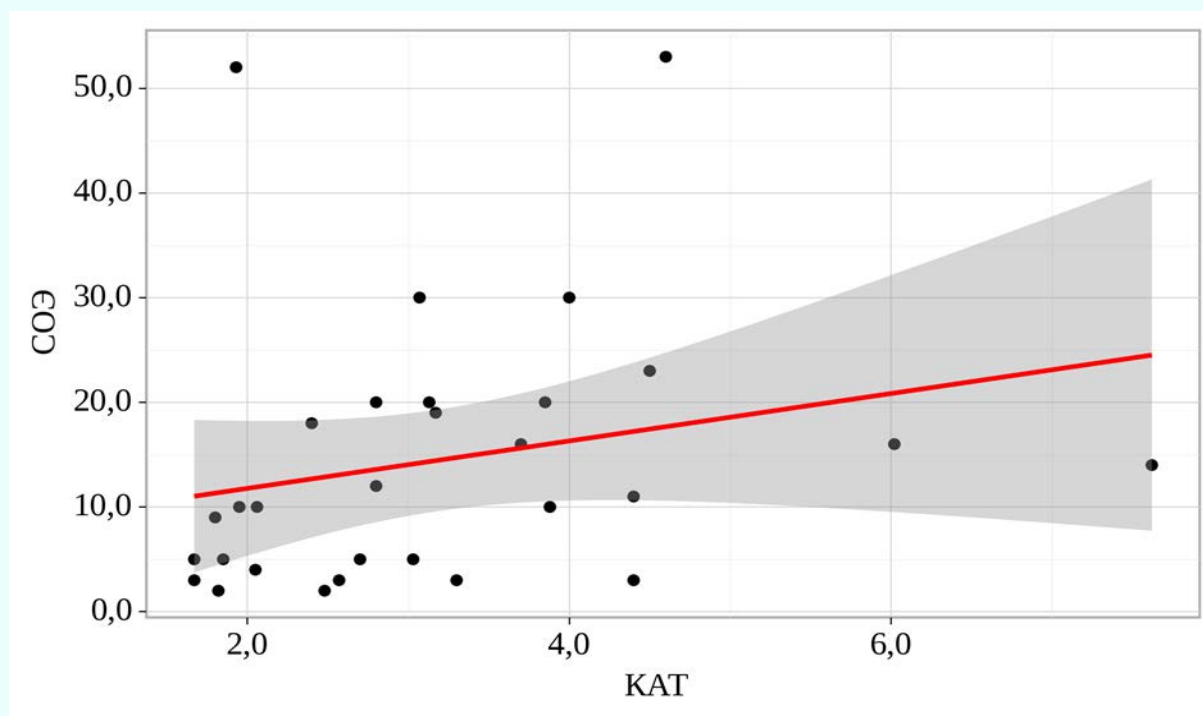


Рисунок 30. График регрессионной функции, характеризующий зависимость значений СОЭ от показателя коэффициента атерогенности у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП.

$r=0,449$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”; $p=0,013$

Атерогенный индекс плазмы (АИП, АИР)

$\text{АИП} = \lg \text{ТГ} / \text{ХС ЛВП}$

1. Низкий риск ССЗ: АИР " $-0,3 - 0,1$ "
2. Средний риск ССЗ: АИР " $0,1-0,24$ "
3. Высокий риск ССЗ: АИР $>0,24$

Анализ значений атерогенного индекса плазмы (AIP) у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

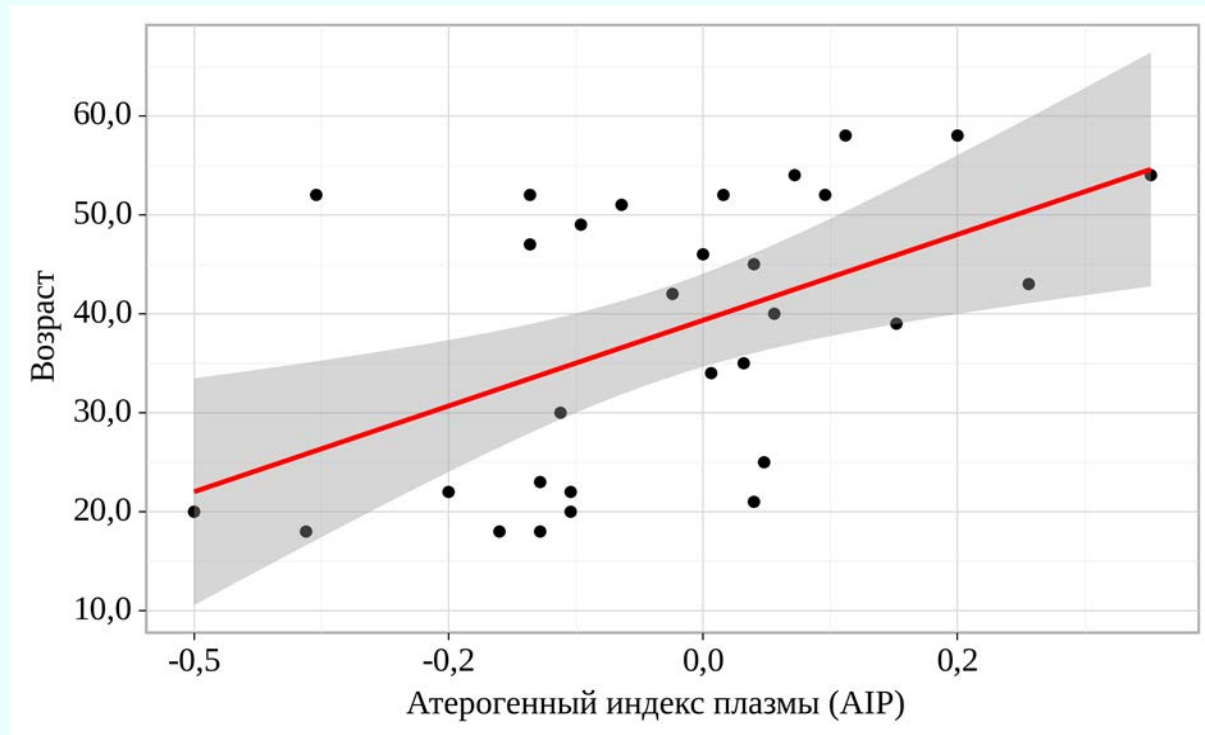


Рисунок 31 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость возраста от значений атерогенного индекса аплазмы (AIP), получающих терапию ГИБП
 $r=0,527$; теснота связи по шкале Чеддока “заметная”; $p=0,002$.

Анализ значений атерогенного индекса плазмы (AIP) у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

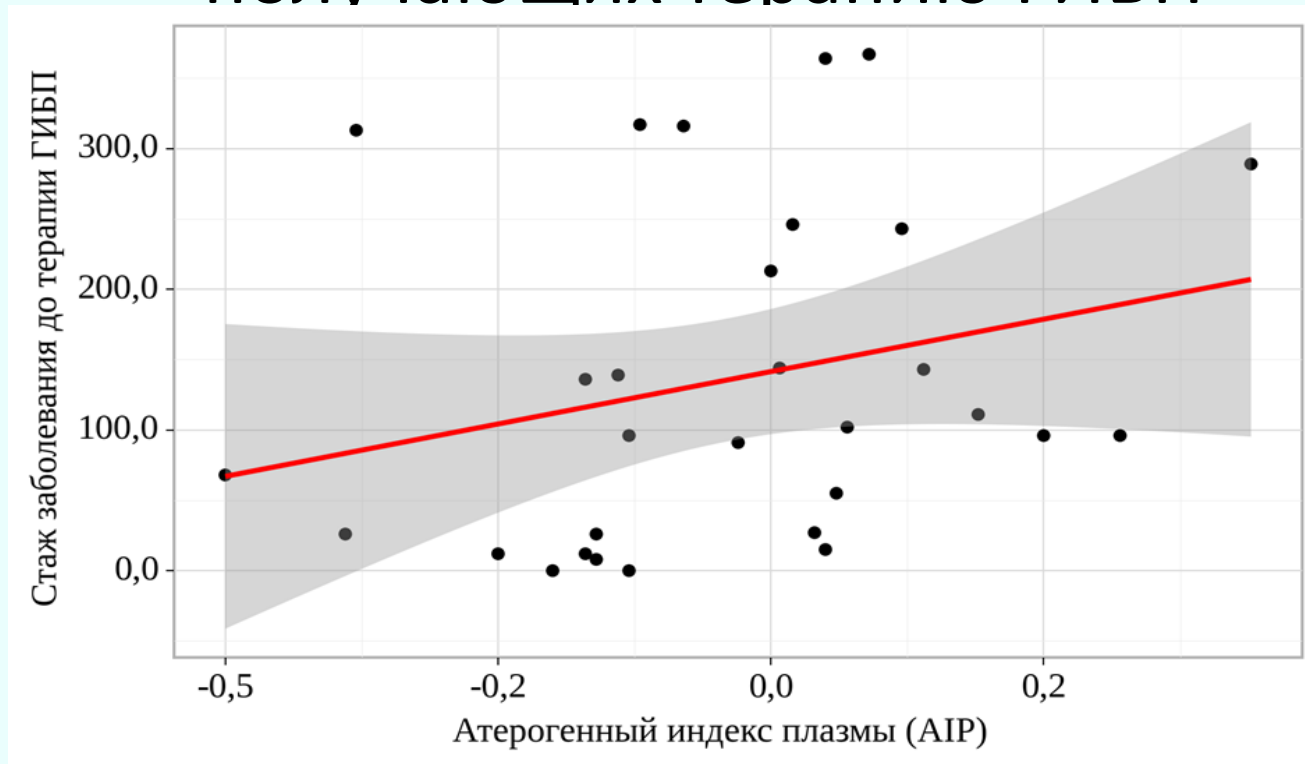


Рисунок 32. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя стаж заболевания до начала терапии ГИБП от значений атерогенного индекса плазмы (AIP).

$r=0,395$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”; $p=0,03$

Анализ взаимосвязи значений атерогенного индекса плазмы (AIP) от показателей воспалительных маркеров у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

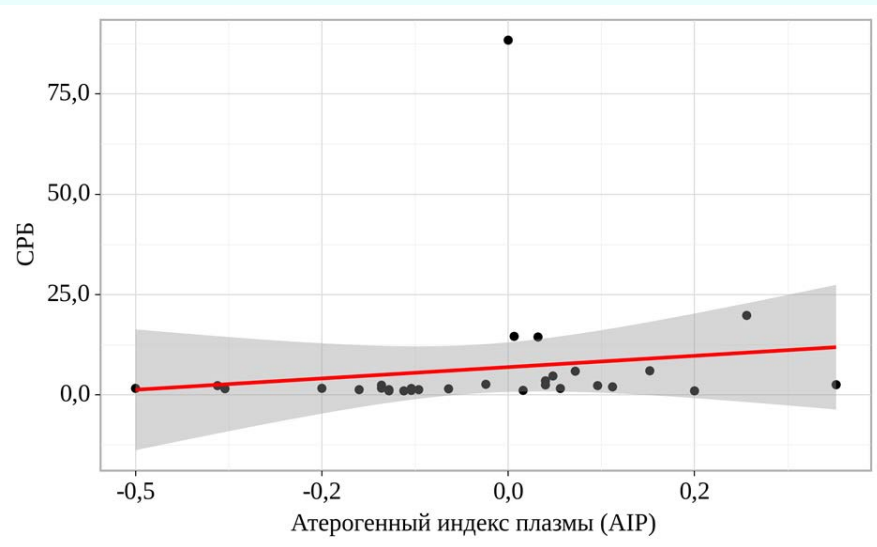


Рисунок 35. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя СРБ от значений атерогенного индекса плазмы (AIP).
 $r=408$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная”
; $p=0,03$

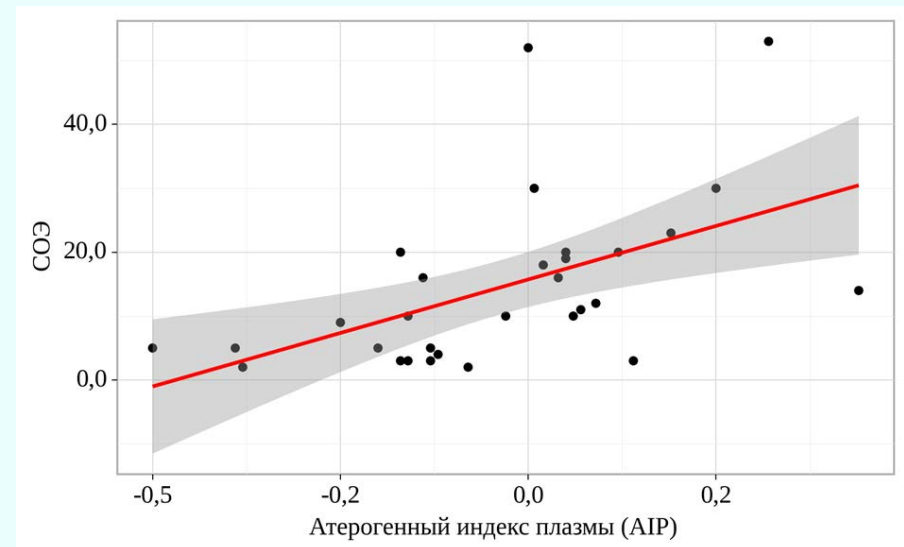


Рисунок 36. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя СОЭ от значений атерогенного индекса плазмы (AIP).
 $r=0,057$; теснота связи по шкале Чеддока “заметная” ; $p=0,001$

Анализ значений атерогенного индекса плазмы (AIP) у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП

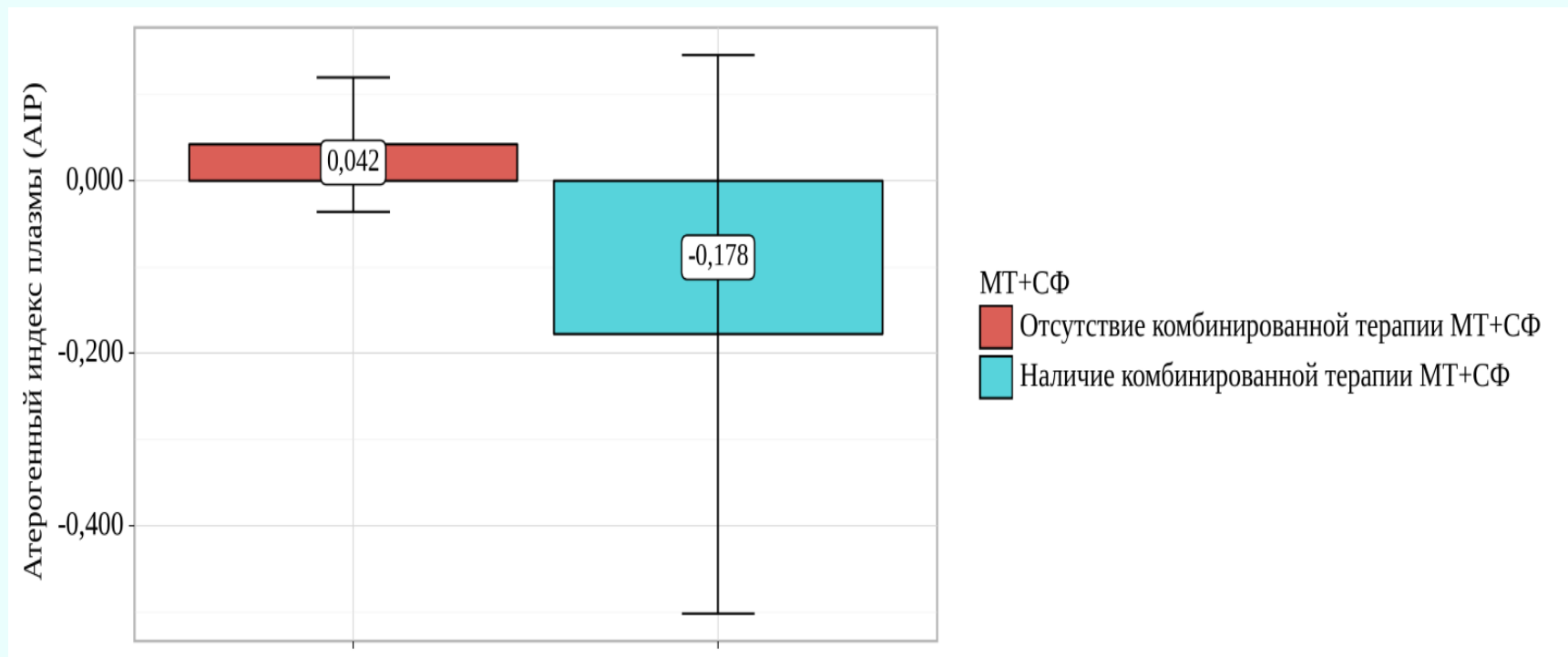


Рисунок 37. Анализ зависимости значения атерогенного индекса плазмы (AIP) от наличия комбинированной терапии метотрексатом и сульфасалазином у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП. *t*-критерий Стьюдента; $p=0,033$. $M \pm SD$.

Анализ значений атерогенного индекса плазмы (AIP) у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП

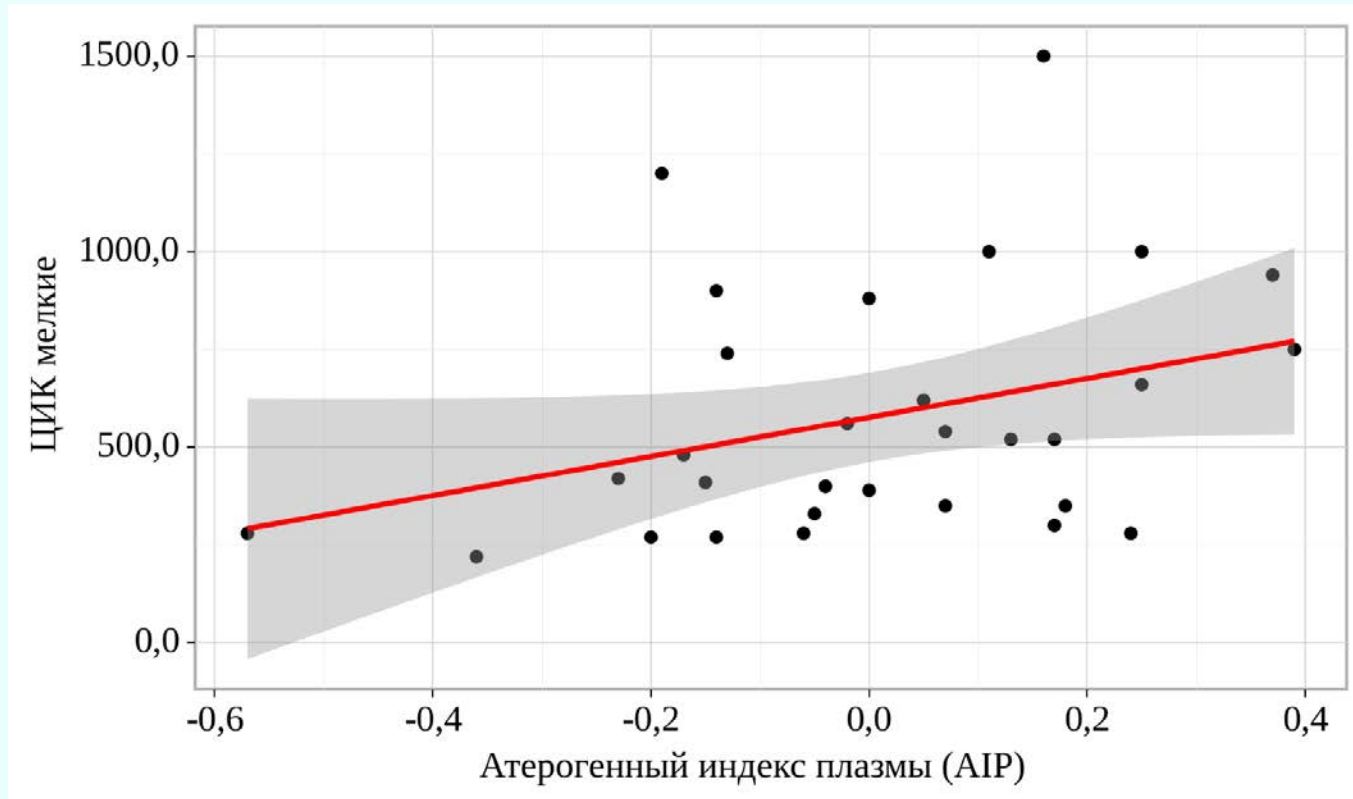


Рисунок 38. График регрессионной функции, характеризующий взаимосвязь количества мелких циркулирующих иммунных комплексов со значением атерогенного индекса плазмы (AIP) у пациентов с РА и АС, не получающих терапию ГИБП $r=0,379$; теснота связи по шкале Чеддока “умеренная” ; $p=0,039$

Прогностическая модель показателей ЛПНП вне целевых значений у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

- $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$
- $z = -3,356 + 0,089X_{\text{Возраст}} + 1,895X_{\text{Женский пол}} + 0,152X_{\text{СРБ}} - 1,764X_{\text{Терапия метотрексатом}}$

где P – вероятность ЛПНП >1,8 ммоль/л, $X_{\text{Возраст}}$ – Возраст, $X_{\text{Женщины}}$ – Пол (0 – Мужской, 1 – Женский), $X_{\text{СРБ}}$ – СРБ (мг/л), $X_{\text{Терапия метотрексатом}}$ – МТ (0 – Отсутствие терапии метотрексатом, 1 – Терапия метотрексатом)

$p = 0,004$

Прогностическая модель значений ЛПНП у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

$$Y_{\text{лпнп}} = 1,462 + 0,029X_{\text{Возраст}} + 0,441X_{\text{Женский пол}} - 0,731X_{\text{Терапия метотрексатом}} - 0,238X_{\text{Терапия сульфасалазином}} + 0,114X_{\text{Наличие системных проявлений}}$$

где Y – величина показателя "ЛПНП", $X_{\text{Возраст}}$ – Возраст, $X_{\text{Женский пол}}$ – Пол (0 – Мужчины, 1 – Женщины), $X_{\text{Терапия метотрексатом}}$ – МТ (0 – Отсутствие терапии метотрексатом, 1 – Терапия метотрексатом), $X_{\text{Терапия сульфасалазином}}$ – СФ (0 – Отсутствие терапии сульфасалазином, 1 – Терапия сульфасалазином), $X_{\text{Наличие системных проявлений}}$ – Системные проявления (0 – Отсутствие системных проявлений, 1 – Наличие системных проявлений).

$p=0,04$

**Прогностическая модель значений ТГ у пациентов с РА и АС,
получающих терапию ГИБП**

$$Y_{\text{ТГ}} = 0,386 + 0,015X_{\text{Возраст}} + 0,013X_{\text{СОЭ}}$$

где Y – величина показателя "ТГ", $X_{\text{Возраст}}$ – Возраст, $X_{\text{СОЭ}}$ – СОЭ
(мм/ч)

$p=0,002$

Прогностическая модель значений коэффициента атерогенности (КАТ) у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП

$$Y_{\text{КАТ}} = 2,566 + 0,031X_{\text{Возраст}} - 1,465X_{\text{Терапия метотрексатом}}$$

где Y – величина показателя "КАТ", $X_{\text{Возраст}}$ – Возраст, $X_{\text{Терапия метотрексатом}}$ – МТ (0 – Отсутствие терапии метотрексатом, 1 – Терапия метотрексатом)

$P < 0,001$

Степень тяжести липидных нарушений

Новый подход к интегральной оценке степени тяжести нарушений липидного обмена и стратификации риска атеросклеротического поражения и сердечно-сосудистого риска.

Степень тяжести липидных нарушений (severity of lipid disorders – SOLD).

1. Холестерин сыворотки вне целевых значений (>5 ммоль/л)- 1 балл.
2. ЛПНП вне целевых значений ($>1,8$ ммоль/л) - 1 балл.
3. ЛПВП вне целевых значений (<1 ммоль у мужчин; $< 1,2$ ммоль у женщин) - 1 балл.
4. ТГ вне целевых значений ($>1,7$ ммоль/л) - 1 балл.

Итого 5 возможных значений:

0 баллов - липидные нарушения отсутствуют.

1 балл - легкая степень тяжести липидных нарушений.

2 балла - умеренная степень тяжести липидных нарушений.

3 балла - высокая степень тяжести липидных нарушений.

4 балла - очень высокая степень тяжести липидных нарушений.

Степень тяжести липидных нарушений у пациентов с РА и АС, получающих ГИБП

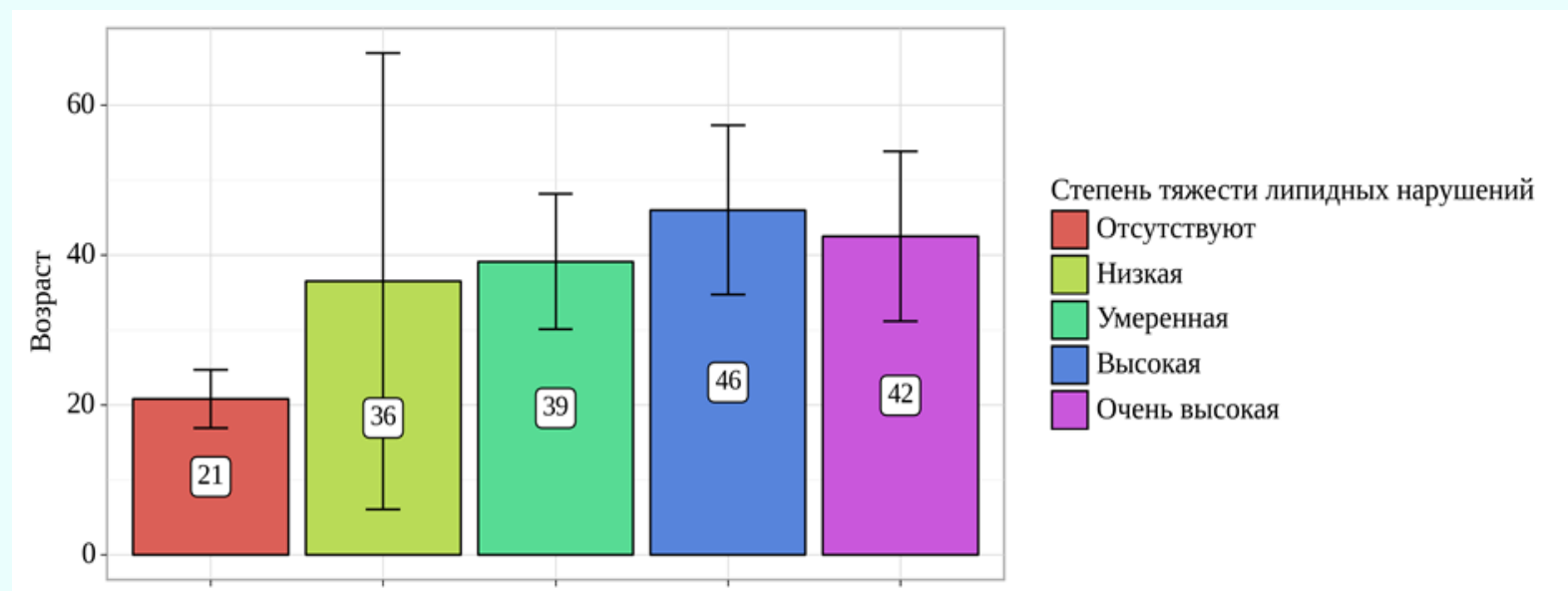


Рисунок 39. Анализ зависимости возраста от степени тяжести липидных нарушений (SOLD) у пациентов с РА и АС, получающих ГИБП
F-критерий Фишера; $p=0,02$.

Степень тяжести липидных нарушений у пациентов с РА и АС, получающих ГИБП

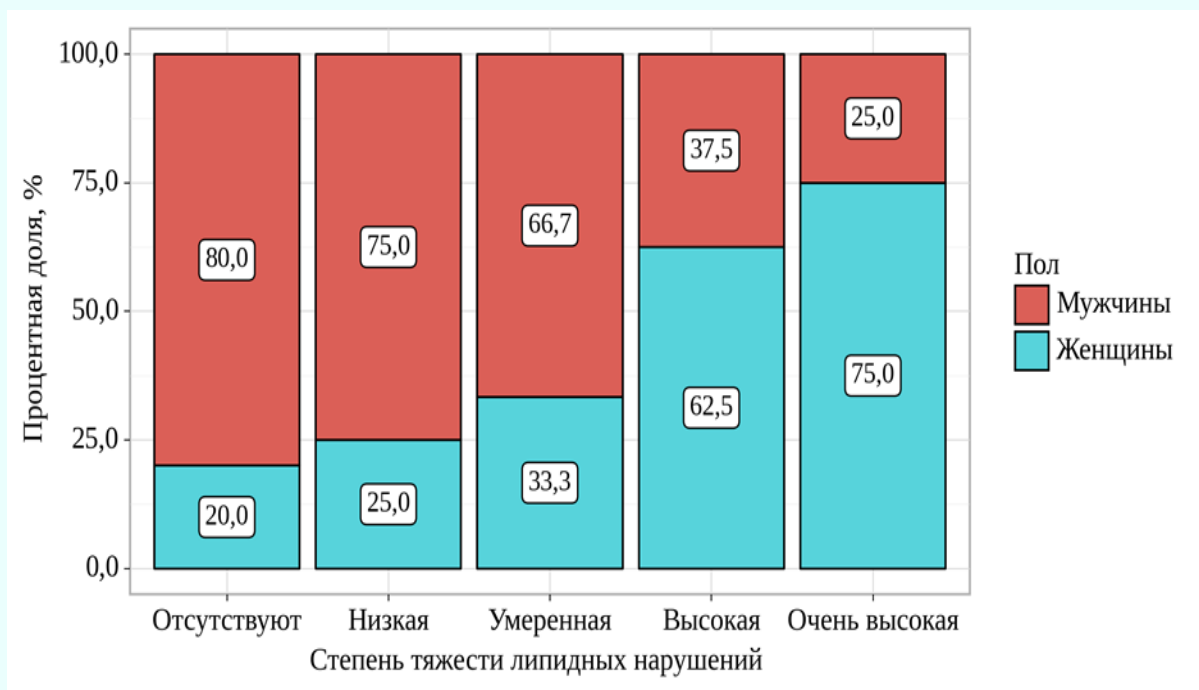


Рисунок 40. Анализ зависимости степени тяжести липидных нарушений (SOLD) от пола у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП.

Хи-квадрат Пирсона; $p = 0,0303$

Степень тяжести липидных нарушений у пациентов с РА и АС, получающих ГИБП

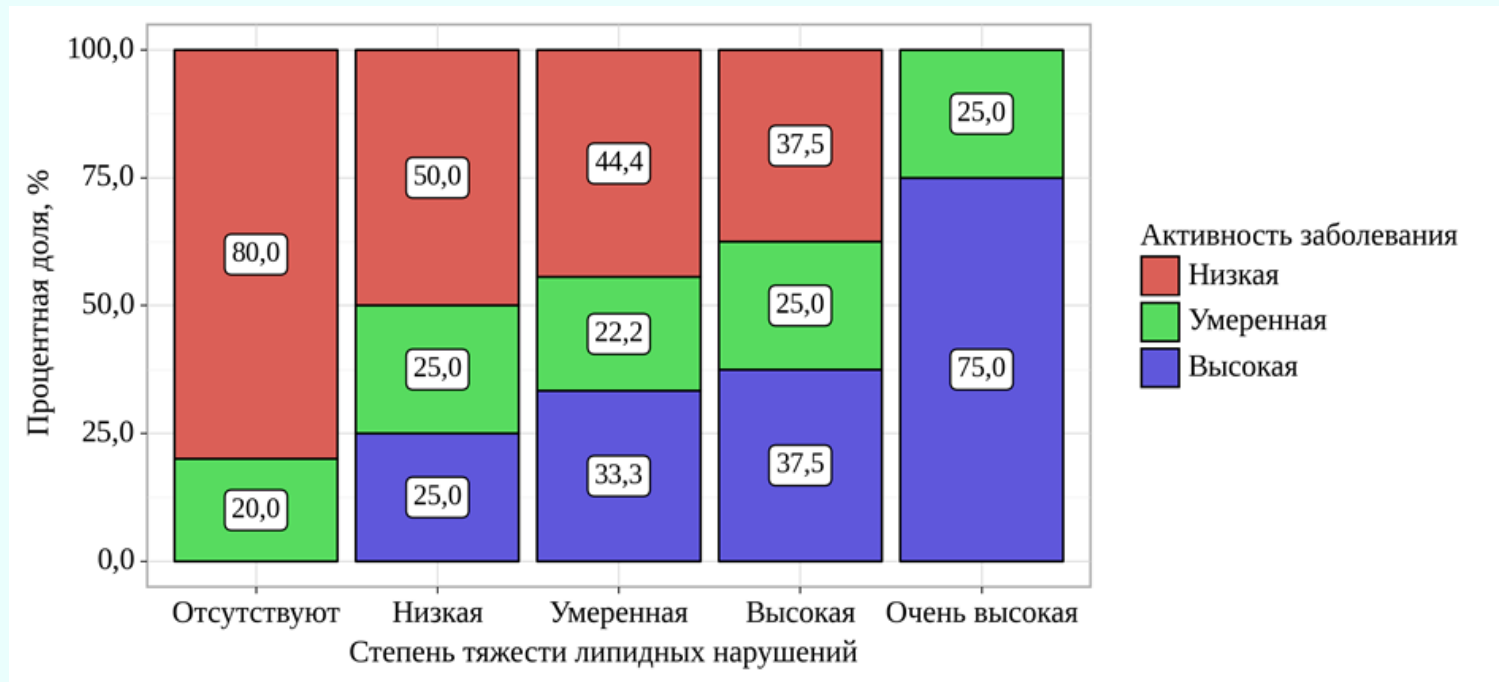


Рисунок 41. Анализ зависимости активности заболевания от степени тяжести липидных нарушений у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП.
Хи-квадрат Пирсона; $p = 0,048$

Степень тяжести липидных нарушений у пациентов с РА и АС, получающих ГИБП

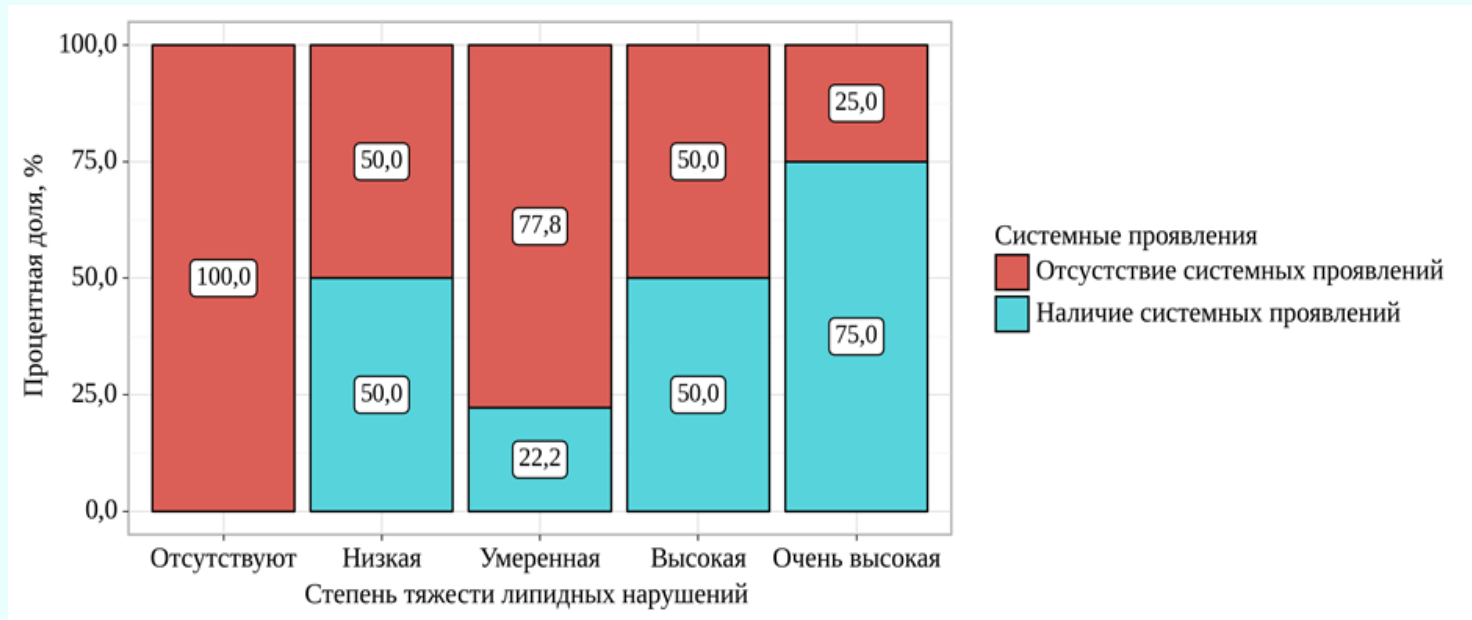


Рисунок 42. Анализ наличия системных проявлений в зависимости от степени тяжести липидных нарушений (SOLD) у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП.

Хи-квадрат Пирсона; $p = 0,0128$

Степень тяжести липидных нарушений у пациентов с РА и АС, получающих ГИБП

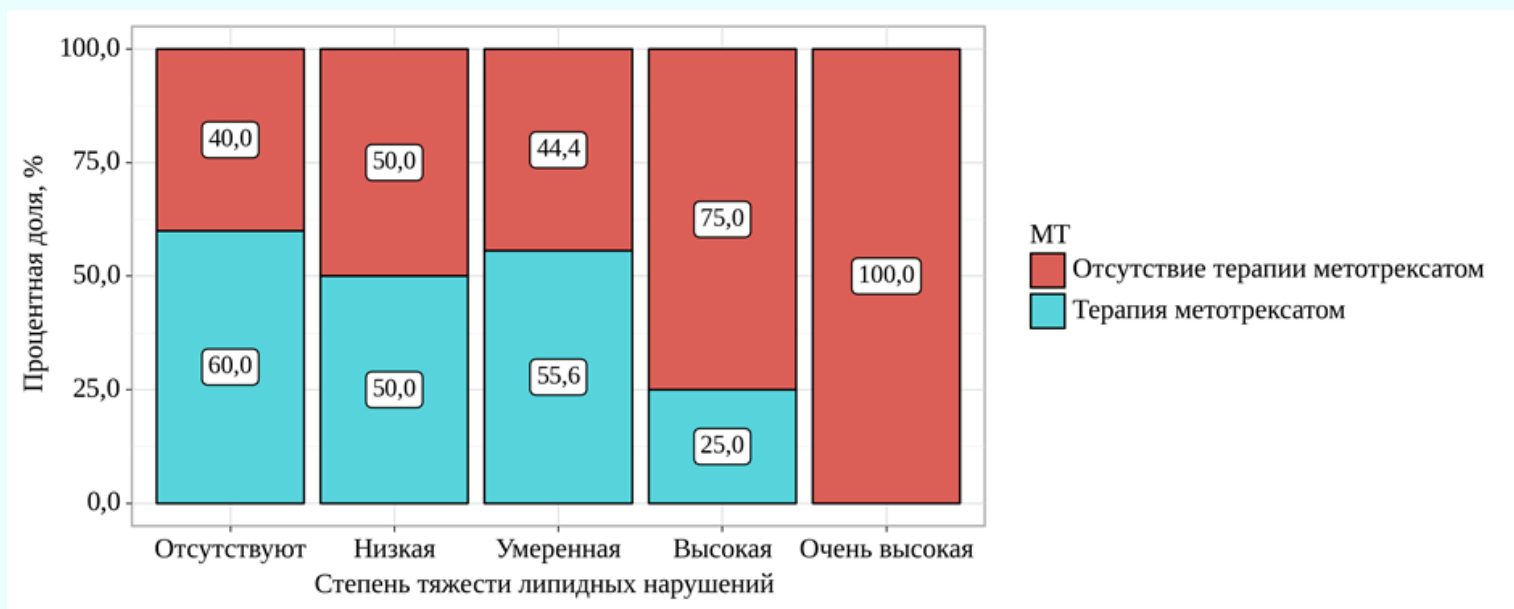


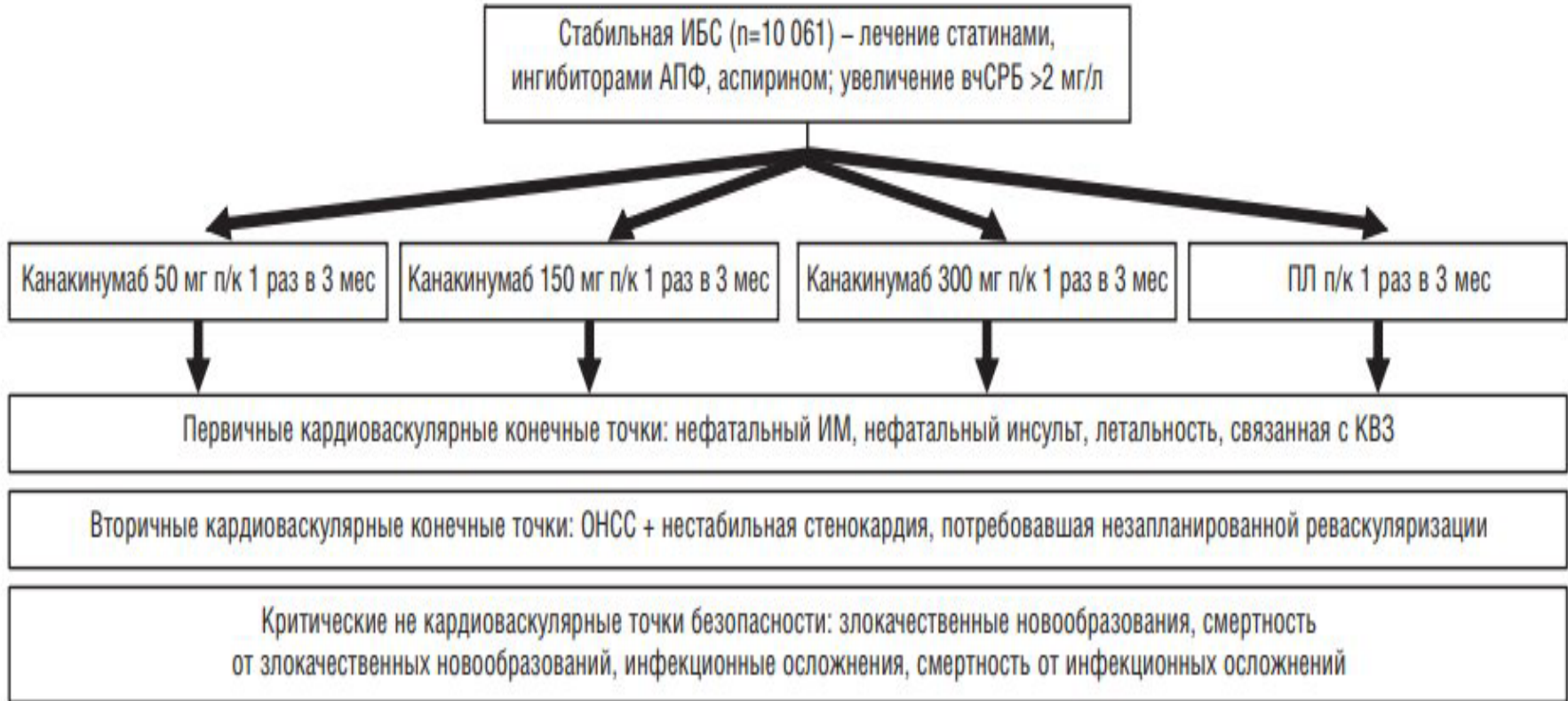
Рисунок 43. Анализ зависимости степени тяжести липидных нарушений от наличия терапии метотрексатом у пациентов с РА и АС, получающих терапию ГИБП.

Хи-квадрат Пирсона; $p = 0,0256$

Выводы

1. Пациенты с РА и АС, получающие терапию ГИБП по сравнению с пациентами получающими базисные противовоспалительные препараты имеют более благоприятный липидный профиль: более низкий уровень ХС, ТГ, ЛПНП, ХСнелВП, КАТ.
2. У пациентов, получающих ГИБП сопутствующая терапия метотрексатом и сульфасалазином демонстрировала достоверно более высокие значения ЛПВП.
3. Показатели ХС, ТГ, ХСнелВП, атерогенный индекс плазмы имели прямую связь со стажем заболевания до назначения терапии ГИБП.
4. У пациентов, получающих терапию ГИБП, воспалительная активность заболевания, оцениваемая по лабораторным показателям (СРБ, СОЭ, мелкие ЦИК) коррелирует с тяжестью дислипидемии.
5. У пациентов, получающих терапию ГИБП предикторами значений ЛПНП вне целевого диапазона ($>1,8$ ммоль/л) с положительной предсказательной значимостью были возраст, женский пол, уровень СРБ. С отрицательной предсказательной значимостью сопутствующая терапия метотрексатом.
6. У пациентов, получающих терапию ГИБП предикторами увеличения уровня ТГ с положительной предсказательной значимостью были возраст и показатели СОЭ, а предикторами увеличения КАТ возраст и сопутствующая терапия метотрексатом.
7. ХС нелВП, атерогенный индекс плазмы (AIP) и предложенная методика оценки степени тяжести липидных нарушений (SOLD) являются информативными, не требующими дополнительных экономических затрат инструментами, позволяющими более детально оценить тяжесть дислипидемии и оптимизировать оценку сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА и АС.

Исследование CANTOS



Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017 Aug 27.

Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (5): 465–73

Исследование CANTOS

Исследование CANTOS: распределение соотношения рисков среди всех сердечно-сосудистых конечных точек

Конечные точки	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес			p-тренд
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	
Первичная	1,0	0,93	0,85	0,86	0,020
Вторичная	1,0	0,90	0,83	0,83	0,002
ИМ	1,0	0,94	0,76	0,84	0,028
Ургентная реваскуляризация	1,0	0,70	0,64	0,58	0,005
Любая реваскуляризация коронарных артерий	1,0	0,72	0,68	0,70	<0,001
Инсульт	1,0	1,01	0,98	0,80	0,17
Остановка сердца	1,0	0,72	0,63	0,46	0,035
Сердечно-сосудистая летальность	1,0	0,89	0,90	0,94	0,62
Все случаи летальности	1,0	0,94	0,92	0,94	0,39

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017 Aug 27.

Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (5): 465–73

Исследование CANTOS

Исследование CANTOS: НР (на 100 пациенто-лет)

НР	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес			p-тренд
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	
Любые серьезные НР	12,0	11,4	11,7	12,3	0,43
Лейкопения	0,24	0,30	0,37	0,52	0,002
<u>Любые инфекции</u>	2,86	3,03	3,13	3,25	0,12
<u>Инфекции с летальным исходом</u>	0,18	0,31	0,28	0,34	0,09/0,02*
Инъекционные реакции	0,23	0,27	0,28	0,30	0,49
<u>Любые опухоли</u>	1,88	1,85	1,69	1,72	0,31
<u>Опухоли с летальным исходом</u>	0,64	0,55	0,50	0,31	0,0007
Артрит	3,32	2,15	2,17	2,47	0,002
Остеоартрит	1,67	1,21	1,12	1,30	0,04
Подагра	0,80	0,43	0,35	0,37	0,0001
АЛТ >3 норм	1,4	1,9	1,9	2,0	0,19
Билирубин >2 норм	0,8	1,0	0,7	0,7	0,34

Примечание. *p – все дозы канакинумаба против ПЛ. НР – нежелательные реакции, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017 Aug 27.

Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (5): 465–73

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!