

Динамика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных псориазическим артритом под влиянием ингибитора интерлейкина 17А нетакимаба

Петров А.В., Пritуло О.А., Петров А.А.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь
Россия, 295006, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Цель исследования – сравнительная оценка влияния ингибитора интерлейкина (иИЛ) 17А нетакимаба (НТК) и метотрексата (МТ) на лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции у больных псориазическим артритом (ПсА) в сопоставлении с динамикой клинических показателей эффективности в течение 6 мес терапии.

Материал и методы. Проведено динамическое наблюдение 66 больных ПсА, которым впервые назначались МТ и НТК: 30 из них (1-я группа) получали МТ в виде подкожных (п/к) инъекций по 15 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой по 5 мг/нед внутрь; 36 (2-я группа) – НТК в виде п/к инъекций в дозе 120 мг на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз в 2 нед до недели 14, начиная с недели 14 – 1 раз в 4 нед. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и клинически значимой патологии сердечно-сосудистой системы.

Анализ клинических данных осуществлялся до, через 3 и 6 мес после начала лечения. У всех больных исследовалась концентрация фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), эндотелина 1 (Эн-1) и оксида азота (NO) до начала и к концу 3-го месяца лечения.

Результаты и обсуждение. У больных ПсА по сравнению с контрольной группой был повышен уровень лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции: медиана ФРЭС составляла 19,8 [4,5; 49,4] и 5,2 [0,5; 9,8] пг/мл ($p=0,004$), Эн-1 – 286,4 [154; 439] и 96,5 [32; 188] пг/мл ($p=0,002$), NO – 4,3 [2,1; 12,5] и 2,2 [0,2; 5,0] пг/мл ($p=0,02$) соответственно. К концу 3-го месяца терапии наблюдалось снижение концентрации показателей эндотелиальной дисфункции. Динамика уровня ФРЭС и Эн-1 у больных, получавших НТК, за первые 3 мес лечения была более выражена, чем на фоне лечения МТ. Медиана снижения концентрации ФРЭС составляла 10,2 [8,4; 13,7] и 7,0 [5,6; 11,7] пг/мл ($p=0,043$), Эн-1 – 184,6 [167; 202] и 112,7 [97; 136] пг/мл ($p=0,008$) соответственно.

При использовании НТК в течение 3 и 6 мес было достигнуто более значимое снижение LEI, PASI, NAPSИ, чем при назначении МТ.

Заключение. В работе была продемонстрирована способность иИЛ17А НТК снижать исходно повышенное содержание лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: псориазический артрит; эндотелиальная дисфункция; метотрексат; нетакимаб; фактор роста эндотелия сосудов; эндотелин 1; оксид азота.

Контакты: Андрей Владимирович Петров; petroff14@yandex.ru

Для ссылки: Петров АВ, Пritуло ОА, Петров АА. Динамика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных псориазическим артритом под влиянием ингибитора интерлейкина 17А нетакимаба. Современная ревматология. 2024;18(6):67–72.
DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-67-72

Dynamics of laboratory markers of endothelial dysfunction in patients with psoriatic arthritis under the influence of the interleukin-17A inhibitor netakimab

Petrov A.V., Pritulo O.A., Petrov A.A.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol
5/7, Lenin Avenue, Simferopol 295006, Russia

Objective: a comparative evaluation of the effect of the interleukin-17A inhibitor (iIL) netakimab (NTK) and methotrexate (MTX) on laboratory markers of endothelial dysfunction in patients with psoriatic arthritis (PsA) in comparison with the dynamics of clinical efficacy indicators during 6 months of therapy.

Material and methods. We performed a dynamic observation of 66 patients with PsA who were prescribed MTX and NTK for the first time. Thirty of them (group 1) received MTX 15 mg/week in the form of subcutaneous (s/c) injections in combination with folic acid 5 mg/week orally; 36 patients (group 2) received NTK as s/c injections at a dose of 120 mg at weeks 0, 1 and 2, and then once every 2 weeks until week 14, from week 14 – once every 4 weeks. The control group consisted of 20 substantially healthy individuals without skin diseases, rheumatic immune-inflammatory diseases of the musculoskeletal system and clinically significant diseases of the cardiovascular system.

The clinical data were analyzed before, 3 and 6 months after the start of treatment. In all patients, the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelin 1 (En-1) and nitric oxide (NO) was analyzed before the start of treatment and at the end of the third month of treatment.

Results and discussion. The concentration of laboratory markers for endothelial dysfunction was increased in patients with PsA compared to the control group: the median value of VEGF was 19.8 [4.5; 49.4] and 5.2 [0.5; 9.8] pg/ml ($p=0.004$), En-1 – 286.4 [154; 439] and 96.5 [32; 188]

pg/ml ($p=0.002$), NO – 4.3 [2.1; 12.5] and 2.2 [0.2; 5.0] pg/ml ($p=0.02$), respectively. By the end of the 3rd month of therapy, a decrease in the concentration of indicators of endothelial dysfunction was observed. The dynamics of VEGF and En-1 concentrations was more pronounced in patients receiving NTK during the first 3 months of treatment than in patients receiving MTX treatment. The median decrease in VEGF concentration was 10.2 [8.4; 13.7] and 7.0 [5.6; 11.7] pg/ml ($p=0.043$), in En-1 – 184.6 [167; 202] and 112.7 [97; 136] pg/ml ($p=0.008$), respectively. A more significant decrease in LEI, PASI and NAPSI was achieved when NTK was used for 3 and 6 months compared to MTX therapy. **Conclusion.** The work demonstrated the ability of NTK, iIL17A, to reduce the initially elevated levels of laboratory markers of endothelial dysfunction.

Keywords: psoriatic arthritis; endothelial dysfunction; methotrexate; netakimab; vascular endothelial growth factor; endothelin 1; nitric oxide.

Contact: Andrey Vladimirovich Petrov; petroff14@yandex.ru

For reference: Petrov AV, Pritulo OA, Petrov AA. Dynamics of laboratory markers of endothelial dysfunction in patients with psoriatic arthritis under the influence of the interleukin-17A inhibitor netakimab. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):67–72.

DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-67-72

Высокий риск кардиоваскулярных нежелательных событий у больных псориазическим артритом (ПсА) и псориазом (Пс) по сравнению с общей популяцией рассматривается в качестве одного из наиболее важных последствий системного воспалительного процесса [1, 2]. Так, по данным различных популяционных исследований, ПсА ассоциируется с увеличением риска ишемической болезни сердца в 1,14–1,71 раза [3], инфаркта миокарда в 1,2–1,7 раза [4], острого нарушения мозгового кровообращения в 1,1–1,38 раза [4–6].

В последнее время опубликовано большое число исследований, свидетельствующих о нарушении функции эндотелия сосудов при ПсА и Пс, что может быть основным механизмом развития ранних негативных изменений в артериальных сосудах, предрасполагающим к ускоренному возникновению атеросклероза и связанных с ним нарушений [7, 8]. В клинической практике для оценки степени выраженности эндотелиальной дисфункции используется определение содержания в крови ряда веществ, вызывающих вазоконстрикцию или вазодилатацию, гипертрофию мышечной ткани в стенках артерий и патологическую пролиферацию эндотелиальных клеток. К ним относятся, в частности, фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), эндотелин 1 (Эн-1) и оксид азота (NO). С этой целью применяется также доплерометрическое исследование степени вазодилатации плечевой артерии после пробы с ее сдавлением манжетой [9–12].

Во многих работах у больных с активными проявлениями ПсА и Пс наблюдалось повышение содержания ФРЭС, Эн-1 и NO, которое коррелировало с выраженностью ангиогенеза и увеличением кровотока в коже и часто сопровождалось показателями поток-опосредованной вазодилатации при доплеровском исследовании плечевой артерии [10, 13–16]. Обсуждается также взаимосвязь изменений лабораторных и доплерометрических маркеров эндотелиальной дисфункции с активацией различных цитокинов, играющих основную роль в развитии ПсА, таких как интерлейкин (ИЛ) 17, ИЛ12/23 и фактор некроза опухоли α (ФНО α) [17–20]. В то же время имеются лишь единичные публикации о влиянии на маркеры эндотелиальной дисфункции широко применяемых ингибиторов провоспалительных цитокинов, а представленные в них данные носят противоречивый характер [20–23].

Цель исследования – сравнительная оценка влияния ингибитора ИЛ17А (иИЛ) нетакимаба (НТК) и метотрексата (МТ) на уровень лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции (ФРЭС, Эн-1 и NO) у больных ПсА в сопостав-

лении с динамикой клинических показателей эффективности терапии в течение 6 мес.

Материал и методы. Проведено динамическое наблюдение 66 больных ПсА, которым впервые назначались МТ и НТК. У всех больных диагноз соответствовал критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц без заболеваний кожи, ревматических иммуновоспалительных заболеваний опорно-двигательной системы и клинически значимой патологии сердечно-сосудистой системы. Все обследованные дали письменное согласие на участие в исследовании.

В исследование *не включали* больных моложе 18 и старше 70 лет, пациентов с псориазической эритродермией и пустулезным псориазом, острыми инфекционными заболеваниями, неконтролируемой артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью выше I функционального класса, онкологическими и психическими заболеваниями. Перед включением в исследование больные в течение 3 мес не получали генно-инженерные биологические препараты и базисные противовоспалительные препараты, кроме МТ.

Среди больных было 37 женщин и 29 мужчин, медиана возраста составила 45,2 [26,4; 57,8] года, длительность заболевания – от 1 года до 16 лет. Всем больным проводилось клиническое и лабораторное обследование с определением гематологических, биохимических показателей и СРБ. Выполнились УЗИ болезненных и припухших суставов, сухожилий и связок на аппаратах Esaote MyLab X7 и Esaote MyLab One с применением линейных датчиков с частотой 12–22 МГц; рентгенография суставов, костей таза в прямой проекции и позвоночника, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений – КПС (по показаниям). У всех больных определяли индексы DAS28 (Disease Activity Score 28), LEI (Leeds Enthesitis Index), PASI (Psoriasis Area and Severity Index), у пациентов с болью в спине при подтверждении сакроилиита – BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), у больных с поражением ногтей – NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index).

Концентрацию ФРЭС и Эн-1 исследовали в плазме крови у больных ПсА и лиц контрольной группы сэндвич-методом иммуноферментного анализа с помощью микропланшетного фотометра Thermo Scientific Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием стандартных наборов реактивов (Cloud-Clone Corp., США). Концентрацию оксида азота (NO) изучали в двустадийной реакции деазо-

тирования (реакция Грисса) с образованием иона диазония с последующим определением продуктов реакции при фотоколориметрии с оптическим фильтром с длиной волны 540–570 нм (R&D Systems, США).

Все больные были разделены на две группы. В 1-ю вошли 30 пациентов, которым впервые назначался МТ в виде подкожных (п/к) инъекций в начальной дозе 10 мг/нед с повышением ее через 1 мес до 15 мг/нед при удовлетворительной переносимости лечения. П/к инъекции сочетались с приемом фолиевой кислоты внутрь по 5 мг/нед. Во 2-ю группу включено 36 больных, у которых МТ ранее был отменен из-за противопоказаний (n=5), непереносимости (n=22) и неэффективности (n=9). Им проводилась монотерапия НТК в виде п/к инъекций в дозе 120 мг на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз в 2 нед до недели 14, начиная с недели 14 – 1 раз в 4 нед. Пациенты обеих групп принимали нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных суточных дозах.

Повторное клиническое исследование с оценкой динамики индексов DAS28, LEI, BASDAI и PASI проводилось через 3 и 6 мес после начала лечения. Повторное определение лабораторных биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ФРЭС, Эн-1 и NO) выполнялось через 3 мес после начала лечения.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакетов прикладных программ Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США), Microsoft Excel 2003, SPSS 15. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Использовались непараметрические методы анализа, исходя из характеристики распределения. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Оценку степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, осуществляли с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Признаки синовита при клиническом обследовании и УЗИ наблюдались у 39 (59,1%), энтезита – у 34 (51,5%), дактилита – у 14 (21,2%) больных. У 26 (39,4%) пациентов отмечались клинические симптомы псориатического спондилита, подтвержденные данными рентгенографии и МРТ позвоночника и КПС. Медиана DAS28 составила 3,9 [2,9; 4,5], энтезиального индекса LEI – 2,4 [1,6; 2,7], BASDAI – 3,8 [2,7; 4,5]. У 63 (95,5%) пациентов наблюдалось поражение кожи, у 31 (46,9%) – ногтевых пластин. Медианы PASI и NAPSИ у больных составили соответственно 31,5 [19,2; 40,7] и 22,4 [14,9; 35,2].

Таблица 1. Клиническая характеристика больных
Table 1. Clinical characteristics of patients

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=36)	p
Женщины, n (%)	15 (50,0)	22 (61,1)	0,12
Мужчины, n (%)	15 (50,0)	14 (38,9)	0,10
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	14 (46,7)	18 (50,0)	0,54
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	49,6 [27,4; 59,8]	46,1 [23,7; 60,2]	0,51
Синовит, n (%)	20 (66,7)	19 (52,8)	0,84
DAS28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,2 [2,7; 4,5]	3,6 [3,1; 4,4]	0,17
Энтезит, n (%)	16 (53,3)	18 (50,0)	0,82
Дактилит, n (%)	5 (16,7)	9 (25,0)	0,22
Спондилит, n (%)	11 (36,7)	14 (38,9)	0,72
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,2 [2,7; 4,5]	3,6 [3,1; 4,4]	0,13
LEI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,2 [1,6; 2,5]	2,4 [1,8; 2,7]	0,54
PASI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	27,6 [16,6; 35,2]	38,5 [29,5; 54,2]	0,09
Поражение ногтей, n (%)	14 (46,7)	17 (47,2)	0,73
NAPSИ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,1 [15,4; 36,1]	24,5 [15,5; 34,5]	0,81

Таблица 2. Корреляция концентраций ФРЭС, Эн-1 и NO с индексами активности у больных ПсА, г
Table 2. Correlation of VEGF, En-1 and NO concentrations with activity indices in patients with PsA, g

Индекс	ФРЭС	p	Эн-1	p	NO	p
DAS28	0,73	0,001	0,53	0,003	0,19	0,012
LEI	0,34	0,02	0,28	0,05	0,16	0,02
BASDAI	0,26	0,04	0,21	0,05	0,12	0,08
PASI	0,68	0,001	0,62	0,001	0,18	0,06
NAPSИ	0,61	0,003	0,48	0,006	0,20	0,03

У 32 пациентов выявлена коморбидная патология, связанная с вовлечением сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (n=25), ишемическая болезнь сердца (n=8), хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по классификации NYHA (n=2), поражение клапанов сердца с гемодинамически значимыми изменениями внутрисердечного кровотока (n=3), диабетическая ангиопатия (n=2).

Больные обеих групп не различались по значениям основных индексов активности, частоте поражения суставов, энтезисов, позвоночника и сердечно-сосудистой системы (табл. 1).

У пациентов с ПсА по сравнению с контрольной группой была повышена концентрация ФРЭС (медиана – 19,8 [4,5; 49,4] и 5,2 [0,5; 9,8] пг/мл; $p=0,004$), Эн-1 (286,4 [154; 439] и

Таблица 3. Динамика концентраций ФРЭС, Эн-1 и NO у больных ПсА, получавших МТ и НТК, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 3. Dynamics of VEGF, En-1 and NO concentrations in PsA patients receiving MTX and NTK, pg/ml, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=36)
ФРЭС:		
до лечения	19,6 [4,5; 34,2]	19,9 [4,2; 38,1]
через 3 мес	12,6 [3,1; 49,4]	9,7 [2,8; 25,3]
p	0,02	0,009
Эн-1:		
до лечения	281,8 [161; 417]	288,3 [145; 410]
через 3 мес	169,1 [87; 221]	103,7 [56; 217]
p	0,006	0,008
NO:		
до лечения	4,3 [2,4; 11,3]	4,4 [2,0; 10,8]
через 3 мес	3,5 [1,8; 9,7]	2,0 [0,7; 7,5]
p	0,008	0,008

Таблица 4. Динамика показателей активности за 3 мес лечения по сравнению с исходным уровнем, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 4. Dynamics of activity indices over 3 months of treatment compared to baseline, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=36)	p
DAS28	-0,5 [0,1; 0,8]	-0,7 [0,8; 1,6]	0,091
LEI	-0,5 [0,3; 0,7]	-1,9 [0,7; 2,4]	0,036
СРБ, мг/л	-2,0 [0,5; 5,4]	-7,1 [3,5; 10,2]	0,041
PASI	-10,8 [6,5; 14,3]	-33,0 [24,5; 37,4]	0,023
NAPSI	-2,6 [1,7; 3,3]	-9,7 [5,5; 11,4]	0,031

Таблица 5. Динамика показателей активности за 6 мес лечения по сравнению с исходным уровнем, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 5. Dynamics of activity indices over 6 months of treatment compared to baseline, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=36)	p
DAS28	-1,0 [0,6; 1,3]	-0,9 [0,6; 1,3]	0,25
LEI	-0,8 [0,3; 1,0]	-2,15 [1,8; 2,4]	0,024
СРБ, мг/л	-6,5 [3,5; 9,5]	-7,3 [3,8; 10,0]	0,46
PASI	-21,4 [16,5; 25,5]	-34,7 [28,7; 38,0]	0,039
NAPSI	-12,8 [8,8; 16,8]	-20,0 [17,2; 28,0]	0,035

96,5 [32; 188] пг/мл; $p=0,002$) и NO (4,3 [2,1; 12,5] и 2,2 [0,2; 5,0] пг/мл; $p=0,02$ соответственно).

При проведении корреляционного анализа показателей, характеризующих степень тяжести и активность отдельных проявлений ПсА и содержания лабораторных маркеров дисфункции эндотелия, сильная и средняя степень связи была отмечена между следующими показателями (в убывающем порядке): концентрацией ФРЭС и значениями DAS28, PASI и NAPSI; концентрацией Эн-1 и значениями PASI (табл. 2).

При анализе динамики биомаркеров эндотелиальной дисфункции в течение 3 мес лечения было установлено, что под влиянием МТ наблюдалось снижение концентрации

ФРЭС и Эн-1, а под влиянием НТК – ФРЭС, Эн-1 и NO (табл. 3).

Динамика показателей эндотелиальной дисфункции за 3 мес лечения в группе больных, которым назначали НТК, была более выражена, чем на фоне лечения МТ: медиана снижения концентрации ФРЭС составляла 10,2 [8,4; 13,7] и 7,0 [5,6; 11,7] пг/мл ($p=0,043$), Эн-1 – 184,6 [167; 202] и 112,7 [97; 136] пг/мл ($p=0,008$) соответственно. За это время НТК обеспечил более выраженное снижение LEI, PASI, NAPSI и концентрации СРБ, чем МТ (табл. 4).

Через 6 мес терапии в группе НТК сохранялось более выраженное уменьшение LEI, PASI и NAPSI, чем в группе МТ (табл. 5).

Обсуждение. Настоящее исследование было проведено в популяции больных с умеренной активностью ПсА. У них отмечались довольно высокие значения DAS28, LEI и PASI, а также высокая частота вовлечения в патологический процесс ногтевых пластин (46,9%). У этих пациентов обнаружено повышение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции. Выявлена корреляция активности воспалительного процесса в суставах, коже и ногтях с уровнем ФРЭС и Эн-1, что согласуется с данными других исследований [12–16] и, по-видимому, объясняется вовлеченностью этих молекул в регуляцию процесса патологического ангиогенеза. Под влиянием МТ и НТК к концу 3-го месяца лечения наблюдалось снижение концентрации ФРЭС, Эн-1 и NO, что сопровождалось уменьшением значений индексов, отражающих активность воспаления при ПсА и Пс (DAS28, LEI, PASI, NAPSI), и уровня СРБ.

Применение иИЛ17А НТК привело к концу 3-го месяца лечения к более выраженному уменьшению уровня всех изучаемых лабораторных биомаркеров эндотелиальной дисфункции (ФРЭС,

Эн-1 и NO), чем назначение МТ. Следует отметить, что, по данными сравнительной оценки клинической эффективности этих препаратов, через 3 и 6 мес терапии НТК более эффективно воздействовал на активность воспаления энтезисов, псориагические изменения кожи и ногтей.

В настоящем исследовании продемонстрирована способность иИЛ17А НТК снижать лабораторные показатели эндотелиальной дисфункции у больных ПсА. Ранее в клинических исследованиях была показана способность иИЛ17 секукинумаба увеличивать эндотелийзависимую поток-опосредованную дилатацию артерий [19] и уменьшать размеры некальцинированных бляшек сонных артерий по данным компьютерной томографии с ангиографией [24].

Заключение. Таким образом, терапевтический подход, связанный с блокадой ИЛ17А, может быть эффективным методом

предупреждения развития и прогрессирования коморбидных кардиоваскулярных заболеваний у больных ПСА и ПС.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar;79:345–52. doi:10.1016/j.jaad.2018.02.040
- Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med*. 2011 Aug;124:775. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.03.028
- Kaiser H, Abdulla J, Henningsen KM, et al. Coronary artery disease assessed by computed tomography in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Dermatology*. 2019 Sep; 235(6):478–487. doi: 10.1159/000502138
- Raaby L, Ahlehoff O, de Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events: Updating the evidence. *Archives of dermatological research*. 2017 Feb; 309(3):225–228. doi: 10.1007/s00403-016-1712-1
- Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham risk score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov;73:1990–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203433
- Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ и др. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориатическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):275–281. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, et al. The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis according to the All-Russian Registry of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):275–281. (In Russ.)].
- Anyfanti P, Margouta A, Goulas K, et al. Endothelial dysfunction in psoriasis: An updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun; 10;9:864185. doi: 10.3389/fmed.2022.864185
- Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ и др. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориатическим артритом: данные Общероссийского регистра. Терапевтический архив. 2021; 93(5):573–580. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, et al. The relationship of obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in patients with psoriatic arthritis: data from the All-Russian Registry. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):573–580. (In Russ.)].
- Fang N, Jiang M, Fan Y. Association between psoriasis and subclinical atherosclerosis. *Medicine*. 2016 May; 5(20):e3576. doi: 10.1097/MD.0000000000003576.
- Nakahara T, Kido-Nakahara M, Ulzii D, et al. The pruritogenic mediator endothelin-1 shifts the dendritic cell-T-cell response toward Th17/Th1 polarization. *Allergy*. 2018 Feb; 73(2):511–515. doi: 10.1111/all.13322
- Alba BK, Greaney JL, Ferguson SB, et al. Endothelial function is impaired in the cutaneous microcirculation of adults with psoriasis through reductions in nitric oxide-dependent vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Feb; 314(2):343–9. doi: 10.1152/ajpheart.00446.2017
- Lacarrubba F, Pellacani G, Gurgone S, et al. Advances in non-invasive techniques as aids to the diagnosis and monitoring of therapeutic response in plaque psoriasis: a review. *Int J Dermatol*. 2015 Jun; 54(6):626–34. doi:10.1111/ijd.12870
- Sankar L, Arumugam D, Boj S, et al. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2017 Mar; 11(3):23–27. doi: 10.7860/JCDR/2017/23039.9525
- Simonetti O, Lucarini G, Goteri G, et al. VEGF is likely a key factor in the link between inflammation and angiogenesis in psoriasis: results of an immunohistochemical study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006 Oct; 19(4):751–760. doi: 10.1177/039463200601900405
- Rashed H, El-Bary EA. Immunohistochemical evaluation of VEGF, surviving, bcl-2 protein and iNOS in the pathogenesis of psoriasis. *Egyptian Journal of Pathology*. 2012; 32(1):91–98. doi: 10.1097/01.xej.0000417556.36570.93.
- Ray A, Maharana KC, Meenakshi S, et al. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. *Health Sciences Review*. 2023 Mar;12(7):100084 doi: 10.1016/j.hsr.2023.100084.
- Knowles L, Nadeem N, Chowienczyk PJ. Do anti-tumour necrosis factor- α biologics affect subclinical measures of atherosclerosis and arteriosclerosis? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 May;86(5):837–851. doi: 10.1111/bcp.14215.
- Eder L, Joshi AA, Dey AK, et al. Association of tumor necrosis factor inhibitor treatment with reduced indices of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Mar;70(3):408–416. doi: 10.1002/art.40366.
- von Stebut E, Reich K, Thaci D, et al. Impact of secukinumab on endothelial dysfunction and other cardiovascular disease parameters in psoriasis patients over 52 weeks. *J Invest Dermatol*. 2019 May;139(5):1054–1062. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.042.
- Gonzalez-Cantero A, Ortega-Quijano D, Alvarez-Diaz N, et al. Impact of biological agents on imaging and biomarkers of cardiovascular disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Invest Dermatol*. 2021 Oct;141(10):2402–2411. doi: 10.1016/j.jid.2021.03.024.
- Hayek SS, Neuman R, Kavtaradze N, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonism with etanercept improves endothelial progenitor cell counts in patients with psoriasis: etanercept, vascular function and endothelial progenitor cells in psoriasis. *Int J Cardiol*. 2015 Mar; 182(1):387–9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.12.093
- Ho JC, Lee CH, Lin SH. No significant reduction of circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles in patients with psoriasis successfully treated with anti-IL12/23. *Biomed Res Int*. 2016;2016:3242143. doi: 10.1155/2016/3242143
- Lebwohl MG, Leonardi CL, Mehta NN, et al. Tildrakizumab efficacy, drug survival, and safety are comparable in patients with psoriasis with and without metabolic syndrome: long-term results from 2 phase 3 randomized controlled studies (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *J Am Acad Dermatol*. 2021 Feb;84(2):398–407. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.047.
- Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res*. 2019 Mar;15;115(4):721–728. doi: 10.1093/cvr/cvz009.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.10.2024/28.11.2024/30.11.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОКАД». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by BIOCAD. The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Петров А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>

Припуло О.А. <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>

Петров А.А. <https://orcid.org/0000-0003-4533-2415>