

О.І. Мітченко
О.П. Борткевич
Л.Г. Воронков

ДУ «ННЦ «Інститут
кардіології, клінічної та
регенеративної медицини
ім. акад. М.Д. Стражеска
НАМН України», м. Київ

ДИСЛІПІДЕМІЯ ПРИ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ЗАСТОСУВАННІ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Ключові слова: дисліпідемія,
системні захворювання
сполучної тканини,
кортикостероїди.

У статті надано сучасний погляд на патогенетичні механізми формування дисліпідемії на тлі системних захворювань сполучної тканини: ревматоїдного артриту, системного червоного вовчачка, системної склеродермії тощо. Розглянуто патофізіологічні шляхи формування гіперхолестеринемії на тлі ятрогенного синдрому Кушинга, спровокованого хронічним застосуванням глюкокортикостероїдів. Проведено порівняння гострої та хронічної реакції ліпідного обміну у відповідь на застосування кортикостероїдної терапії залежно від дози препаратів та терміну їх застосування. Запропоновано алгоритм заходів поетапного гіполіпідемічного лікування включно із модифікацією способу життя, а також трикроковим протоколом комбінованої ліпідознижувальної терапії, що включає статинотерапію, езетиміб та інгібітори PCSK9.

Дисліпідемія, або порушення ліпідного обміну, що призводить до розвитку та прогресування атеросклеротичного процесу, є одним з основних факторів ризику серцево-судинних захворювань і найбільш поширеним у вітчизняній популяції, оскільки виявляється у близько 70% дорослого населення України відповідно до останнього великого популяційного дослідження 2009–2013 рр. [1]. За своєю природою дисліпідемія може бути первинною, зумовленою важкими генетичними змінами, такими як при моногенній сімейній гіперхолестеринемії, або «звичайною» полігенною дисліпідемією, що виникає за наявності множинних малих генетичних порушень, а також вторинною, зумовленою коморбідними станами, які можуть спричинити проатерогенні зміни ліпідного обміну. Наявність супутньої патології, що викликає вторинну дисліпідемію, може не тільки самостійно спричинити порушення ліпідного обміну, але й посилити порушення, спричинені генетичними чинниками.

Відмічено, що системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ), як-от ревматоїдний артрит (РА), системний червоний вовчак (СЧВ), системна склеродермія, хвороба Шегрена та інші характеризуються посиленням процесом атерогенезу та, як наслідок, вищою захворюваністю та смертністю від серцево-судинних захворювань порівняно із загальною популяцією [8, 20]. У близько 55–65% пацієнтів молодого віку з РА відмічають дисліпідемію [18], причому дисліпідемія, що характеризується підвищеним рівнем загальною холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), апопротейнів А-В та зниженням рівня ліпопротейнів високої щільності (ЛПВЩ), може виникати за десятки років до маніфестації РА порівняно з контрольною групою [16]. У Національному дослідженні здоров'я та

харчування (NHANES III) у пацієнтів з РА, які раніше не отримували патогенетичного лікування, виявлено нижчі рівні антиатерогенних ЛПВЩ та аполіпопротеїну А-I, ніж у пацієнтів віком 60 років і старше, хоча це дослідження не змогло продемонструвати жодних суттєвих змін в інших ліпопротеїнах або апопротейнах [4]. Також відмічено, що рівні нового серцево-судинного фактора ризику — ліпопротеїну (а) — (Lp(a)) підвищені у пацієнтів з РА [12].

Деякі автори виявили, що у пацієнтів з РА визначається більше проатерогенних малих щільних частинок ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та нижчі рівні менших частинок ЛПВЩ, які здійснюють зворотний транспорт холестерину і є антиатерогенними [9].

У пацієнтів із СЧВ відмічено загалом підвищені рівні ТГ, загального ХС, ЛПНЩ та аполіпопротеїну В, а також знижений рівень ЛПВЩ [17]. Зазначено, що окрім ендотеліальної дисфункції, при СЧВ саме медіатори запалення, зокрема С-реактивний білок (СРБ), пригнічують функціонування антиатерогенного ЛПВЩ та підвищують рівень ТГ [5]. Знижена активність ліпопротеїналіпази (ЛПЛ) також може бути зумовлена циркулюючими медіаторами запалення, такими як фактор некрозу пухлини-альфа та інтерлейкін-6, а антитіла, спрямовані проти ЛПЛ (анти-ЛПЛ), можуть знижувати катаболізм хіломікронів та ліпопротейнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і призводити до накопичення частинок, багатих на ТГ [3].

У пацієнтів із системною склеродермією також виявляється гіпертригліцеридемія, яка опосередкована зниженою активністю ЛПЛ внаслідок утворення антитіл проти неї [11], до того ж можуть відмічатися посилене окиснення ЛПНЩ та підвищений рівень Lp(a) [14]. Аналогічним чином у пацієнтів

із хворобою Шегрена також відзначають знижений рівень ЛПВЩ.

Виникнення порушень ліпідного обміну може бути наслідком як основного патологічного процесу при СЗСТ, так і результатом кортикостероїдної патогенетичної терапії. Вже багато років добре відомо, що дисліпідемія є поширеним явищем при ятрогенному синдромі Кушинга, який може виникати на тлі такого лікування. Це є наслідком пов'язаного з глюкокортикоїдами посилення ліполізу в периферичних жирових депо, мобілізації ліпідів та ліпонеогенезу, а також адипогенезу шляхом сприяння диференціації преадипоцитів у висцеральній жировій тканині [7].

Глюкокортикоїди посилюють ліполіз та модулюють мобілізацію вільних жирних кислот через численні механізми, включаючи модуляцію динамічної реакції на інші гормони, такі як катехоламіни та гормон росту, тим самим збільшуючи вираженість їхньої ліполітичної дії [15]. У пацієнтів з ятрогенним синдромом Кушинга зазвичай відмічають підвищення рівня загального ХС та ЛПНЩ у плазмі крові, а також ТГ та ЛПДНЩ, поряд із тим, що механізм терапевтичного ефекту глюкокортикоїдів може супроводжуватись і підвищенням рівня ЛПВЩ у плазмі крові. Зазвичай зростання рівня загального ХС та ЛПНЩ у плазмі крові корелює з тяжкістю синдрому Кушинга. Встановлено, що немає суттєвої різниці в змінах концентрації у плазмі ані загального ХС, ані рівнів ЛПНЩ та ЛПВЩ між різними кортикостероїдами, наприклад, між гідрокортизоном та преднізолоном [19].

Глюкокортикоїди чинять значний вплив на метаболізм ліпідів, що призводить не лише до підвищення рівня загального ХС, ЛПДНЩ та ТГ, а також до змін розміру та щільності частинок ЛПНЩ, головним чином через їх вплив на збільшення маси тіла, інсулінорезистентність та метаболізм ліпідів. Глюкокортикоїди викликають збільшення маси тіла пацієнта та посилюють інсулінорезистентність, що, своєю чергою, зумовлює підвищення рівня загального ХС, ЛПДНЩ та ТГ, а також зміни розміру та щільності частинок ЛПНЩ.

Підсумовуючи всі відомі механізми формування дисліпідемії на тлі терапії кортикостероїдами, можна дійти висновку, що глюкокортикоїди:

- зумовлюють перетворення преадипоцитів на зрілі адипоцити, викликаючи гіперплазію жирової тканини, та чинять гострий антиліполітичний вплив на адипоцити.
- стимулюють *de novo* ліпогенез у гепатоцитах, що призводить до збільшення вироблення ліпідів у печінці. Глюкокортикоїди збільшують виділення вільних жирних кислот із жирових запасів та стимулюють їх поглинання печінкою, викликаючи відкладення ліпідів;
- пригнічують β-окиснення жирних кислот, що ще більше викликає накопичення ліпідів у печінці. Вплив глюкокортикоїдів на метаболізм ліпідів є складним і може включати численні механізми, зокрема зміни апетиту, гомео-

стазу глюкози та інсуліну, а також катаболізм ліпідів;

- можуть збільшувати *de novo* вироблення ліпідів у гепатоцитах шляхом посилення експресії синтази жирних кислот. Під впливом глюкокортикоїдів відмічається підвищена активність печінкової ліпази та знижена активність ЛПЛ, тобто знижується фізіологічна утилізація атерогенних ліпідів.

Зазначено також, що вплив глюкокортикоїдів на метаболізм ліпідів залежить від дози та зазвичай більш виражений при тривалій терапії. Застосування низьких доз і короткої дії кортикостероїдів можуть несуттєво впливати на серцево-судинний ризик, тоді як високі дози кортикостероїдів протягом тривалого часу можуть виявляти виражений проатерогенний ефект. Тому важливо регулярно контролювати ліпідний профіль у пацієнтів, які хронічно отримують глюкокортикоїдну терапію, та розглядати можливість призначення ліпідознижувальних препаратів, якщо розвивається значно виражена дисліпідемія [7].

Деякі автори пояснюють зміни ліпідного профілю стимуляцією надниркових залоз. Адренкортикотропний гормон (АКТГ) знижує експресію печінкових рецепторів ЛПНЩ, що свідчить про те, що гормони, які секретуються активними наднирковими залозами, можуть впливати на рецепторну активність печінки [8]. Однак є також дані, що лікування глюкокортикоїдами пов'язане не з несприятливим ліпідним профілем, а з підвищеним рівнем ХС ЛПВЩ у пацієнтів віком 60 років і старше [4]. Деякі автори підтвердили цей висновок, зазначаючи, що застосування низьких доз дексаметазону протягом 3 тиж призводило до підвищення концентрації ЛПВЩ у плазмі крові, але не впливало на секрецію частинок ЛПДНЩ з печінки, концентрацію ТГ та ЛПНЩ у плазмі крові, а також розміри частинок ліпопротеїнів у плазмі крові [22]. Існують дослідження, в яких доведено, що підвищення рівня ЛПВЩ виявлено у пацієнтів, які отримували короткотерміново низькі дози кортикостероїдів (преднізон) для лікування активного ревматичного захворювання. Намагаючись пояснити це, деякі автори припускали роль модуляції білка — переносника холестеринових естерів (СЕТР) глюкокортикоїдами [13]. Більш конкретно, здається, що глюкокортикоїди знижують експресію гена *СЕТР*, так що вища замісна доза глюкокортикоїдів знижує активність СЕТР у плазмі крові пацієнтів, тим самим зумовлюючи підвищення рівня ЛПВЩ та збільшення розміру частинок ЛПВЩ [23]. Глюкокортикоїди також підвищують синтез та секрецію антиатерогенного аполіпопротеїну А-I шляхом прямого впливу на промотор Апо А-I, який опосередковується через глюкокортикоїдний рецептор, і тому стимулюють утворення частинок ЛПВЩ.

Більше того, показано, що в експериментах на мишах з метаболізмом ліпопротеїнів, подібним до людського, підвищений рівень кортикостероїду чинив корисний тривалий вплив на атероскле-

роз, але викликав накопичення жиру в довгостроковій перспективі. Тому автори цього дослідження припустили, що посилення атерогенезу, яке відмічають у людей при станах надмірного рівня глюкокортикоїдів, не може бути пов'язане тільки з підвищеним рівнем кортизолу та дисліпідемією, спричиненими підвищеним рівнем кортизолу, а може бути результатом інших складних непрямих ефектів кортизолу [2]. В експериментах на мишах деякі автори також виявили, що підвищений рівень глюкокортикоидів викликає стеатоз печінки, що спричиняє надмірне вироблення ТГ та частинок ЛПДНЩ, що має причинно-наслідковий зв'язок з підвищеним рівнем печінкових ферментів [6].

Добре відомо, що, хоча встановлені схеми замісної терапії глюкокортикоїдами не повністю відтворюють ендогенну гормональну продукцію, така терапія при наднирковій недостатності часто пов'язана з дисліпідемією. Дослідження реєстру також вказують на підвищену серцево-судинну смертність у пацієнтів з первинною та вторинною наднирковою недостатністю, яких лікували кортикоидними препаратами [21].

При ятрогенному синдромі Кушинга кортикоиди, ймовірно, підвищують рівень усіх ліпопротеїнів. Це частково пояснюється відносним дефіцитом АКТГ, спричиненим тривалим прийомом стероїдів, наприклад, при деяких дерматологічних захворюваннях, таких як пухирчатка, та багато інших аутоімунних та запальних захворювань. Лише 4–8 тиж лікування глюкокортикоїдами у дітей викликають зворотні зміни загального ХС та ЛПНЩ, а також зростання товщини інтими-медіа сонної артерії та індексу маси тіла [24].

Існує різниця в ліпідних ефектах короткострокового застосування кортикоидів у низьких дозах і тривалого лікування ними у високих дозах. Можливо, відхилення показників ліпідів у плазмі крові, які відмічають при тривалому застосуванні кортикоидів, зумовлені хронічними ефектами інсулінорезистентності та збільшенням маси тіла, які є ознаками гіперкортицизму. Показники ліпідів у пацієнтів із синдромом Кушинга свідчать про підвищення рівня ТГ та загального ХС у плазмі крові, а також підвищення рівня ЛПДНЩ і ЛПНЩ. Вплив глюкокортикоїдних гормонів на метаболізм ліпопротеїнів можна дослідити при нормальних коливаннях, гострому та хронічному дозуванні, замісній терапії та гіперкортицизмі. Існують позитивні кореляції між ХС ЛПНЩ та ендогенним кортизолом у плазмі крові у здорових чоловіків віком 52–67 років. Глюкокортикоїди змінюють ліпіди плазми крові протягом 14 днів. Гострий вплив 3 мг дексаметазону (двічі на добу, що імітує гострий стрес) у молодих чоловіків включав зниження рівня високочутливого СРБ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ; рівень ХС ЛПНЩ, неестерифікованих жирних кислот та ТГ не змінювалися, тоді як при хронічному застосуванні кортикоидів виявляли характерні проатерогенні зміни ліпідів.

Лікування вторинної дисліпідемії має складатися з двох етапів: по-перше, ліпідознижувальна терапія статинами, а за необхідності — посилення ефекту езитимібом, фібратами, інгібіторами PCSK9, і, по-друге, етіологічна терапія, спрямована на лікування коморбідного стану та його компенсацію (наприклад нормалізація маси тіла, відмова від куріння, досягнення контрольних значень глікозильованого гемоглобіну, тиреотропного гормону (ТТГ), кліренсу креатиніну тощо).

У первинній профілактиці пацієнтів із СЗСТ, які отримують кортикоиди, виявлено, що аторвастатин 40 мг/добу є безпечним і зумовлює значно більше зниження рівня ЛПНЩ, ніж плацебо, у пацієнтів з РА, а також зниження серцево-судинного ризику на 34% [10]. Подібно до загальної популяції з високим ризиком серцево-судинних захворювань, статини знижували цей ризик у пацієнтів з РА, а зниження рівня ЛПНЩ у цих пацієнтів пов'язане зі зменшенням кількості серцево-судинних подій. Також, подібно до загальної популяції, у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями після виникнення серцево-судинної події кожен пацієнт з РА повинен негайно отримати максимально переносиму дозу більш потужного статину. Однак застосування статинів у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями наразі є недостатнім. Хоча нещодавно доведено, що статини незалежно знижують загальну смертність у пацієнтів із системними аутоімунними ревматичними захворюваннями після коригування на відповідні детермінанти ризику серцево-судинних захворювань. Вони також знижують ризик розвитку проявів ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярних захворювань, термінальної стадії ниркової недостатності та смертність у пацієнтів із СЧВ. Однак деякі дослідження не змогли довести, що, попри зниження загального ХС, ЛПНЩ та СРБ, статини впливають на ризик смертності або серцево-судинних подій. Інше дослідження довело, що лікування статинами значно знижує рівень загального ХС, ЛПНЩ та СРБ без впливу на ЛПВЩ.

Нещодавнє дослідження, проведене за участю пацієнтів з РА, не виявило зв'язку між співвідношенням Apo В/аро А-1 та серцево-судинними подіями [25]. Додавання езитимібу до правастатину забезпечило подальше зниження рівня загального ХС, ЛПНЩ та підвищення ЛПВЩ, а також покращення кровотокової вазодилатації у пацієнтів із СЧВ, але даних про вплив цієї комбінації на серцево-судинні події немає.

Щодо лікування дисліпідемії, яка спричинена кортикоидними препаратами, її можна коригувати за допомогою комбінації заходів щодо модифікації способу життя та медикаментозної терапії. Статини зазвичай є препаратами 1-ї лінії лікування, але можуть знадобитися й інші варіанти, такі як езитиміб та інгібітори PCSK9, особливо якщо лише статинів недостатньо. У деяких випадках також можна розглянути фібратами або секвестранти жовчаних кислот.

Алгоритм лікування таких дисліпідемій на тлі СЗСТ може бути надано наступним чином.

- Модифікація способу життя.

Дієта: важливо зменшити кількість насичених і трансжирів, ХС та збільшити споживання клітковини.

Фізичні вправи: регулярна фізична активність може допомогти покращити ліпідний профіль.

Контроль маси тіла: її зменшення, якщо є надмірна маса тіла або ожиріння, може позитивно вплинути на рівень ліпідів.

- Фармакологічне лікування

Статини: це найпоширеніші препарати для зниження рівня ХС ЛПНЩ і часто є препаратами 1-ї лінії для лікування дисліпідемії, викликаючи кортикостероїдами.

Езетиміб: цей препарат можна додавати до терапії статинами для подальшого зниження рівня ХС ЛПНЩ.

Інгібітори PCSK9: ці новітні препарати є високоефективними для зниження рівня ХС ЛПНЩ і можуть бути розглянуті для пацієнтів, які не досягають своїх цільових показників ЛПНЩ за допомогою статинів та езетимібу.

Фібрати: їх в основному застосовують для зниження рівня ТГ, вони можуть бути корисними у випадках, коли рівень ТГ значно підвищений.

- Регулярний моніторинг рівня ліпідів кожні 8 тиж має вирішальне значення для оцінки ефективності лікування та коригування ліків за потреби.
- У деяких випадках зниження дози кортикостероїдів, якщо можливо, може допомогти поліпшити ліпідний профіль.

Найкращий підхід до лікування залежатиме від індивідуального спектру факторів ризику, ліпідного профілю та реакції пацієнта на лікування.

Лікарі, які розглядають можливість лікування глюкокортикоїдами у пацієнтів із хронічними захворюваннями, повинні знати, що серцево-судинний ризик може підвищуватися. Хронічні запальні стани можуть спричиняти розвиток судинних захворювань, а лікування може посилити ризик через дисліпопротеїнемію або інші механізми. Розрахунки ризику мають проводитися на основі клінічних параметрів та ліпідного профілю. Ліпідний профіль до початку захворювання, а також рівні під час хвороби можуть бути орієнтиром для лікування. Рекомендації щодо модифікації способу життя та дієти повинні бути нормою.

Комбінована ліпідознижувальна та патогенетична терапія у пацієнтів із вторинною дисліпідемією, спрямована на компенсацію коморбідного стану, не тільки дозволить швидше досягти цільових рівнів ХС, але й, усунувши провокуючі проатерогенні ефекти іншої патології, досягне мети за допомогою нижчих доз ліпідознижувальних препаратів, а отже, зменшить кількість побічних реакцій / ефектів терапії та зменшить кількість псевдо-непереносимості статинів та інших ліпідознижувальних препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Мітченко О.І., Мамедов М.М., Колесник Т.В. та ін. (2013) Сучасний профіль факторів ризику серцево-судинних захворювань у міській populacji України. Український кардіологічний журнал. Додаток 4. Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України. С. 76–83.
2. Auvinen H., Wang Y., Princen H. et al. (2013) Both Transient and Continuous Corticosterone Excess Inhibit Atherosclerotic Plaque Formation in APOE*3-Leiden.CETP Mice. *PLoS One*; 8(5): e63882. doi.org/10.1371/journal.pone.0063882.
3. de Carvalho J.F., Bonfá E., Borba E.F. (2008) Systemic lupus erythematosus and «lupus dyslipoproteinemia». *Autoimmun. Rev.*, Jan; 7(3): 246–50. doi.org/10.1016/j.autrev.2007.11.016.
4. Choi H.K., Seeger J.D. (2005) Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Rheumatol.*; 32: 2311–6. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16331755.
5. Chung C., Oeser A., Solus J. et al. (2007) Inflammatory mechanisms affecting the lipid profile in patients with systemic lupus erythematosus *J. Rheumatol. Sep*; 34(9): 1849–54. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17659756.
6. Fu J., Ma S., Li X. et al. (2016) Long-term Stress with Hyperglucocorticoidemia-induced Hepatic Steatosis with VLDL Overproduction Is Dependent on both 5-HT2 Receptor and 5-HT Synthesis in Liver. *Int. J. Biol. Sci.* Jan 1; 12(2): 219–34. doi.org/10.7150/ijbs.13062.
7. Galman C., Angelin B., Rudling M. (2002) Prolonged stimulation of the adrenals by corticotropin suppresses hepatic low-density lipoprotein and high-density lipoprotein receptors and increases plasma cholesterol. *Endocrinology*, 143(5): 1809–16. doi.org/10.1210/endo.143.5.8816.
8. Gladman D., Ang M., Su L. et al. (2009) Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* Jul; 68(7): 1131–5. doi.org/10.1136/ard.2008.094839.
9. Hurt-Camejo E., Paredes S., Masana L. et al. (2001) Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum.* Dec; 44(12): 2761–7. doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2761::aid-art463>3.0.co;2-5.
10. Kitas G.D., Nightingale P., Armitage J. et al. (2019) Symmons DPM; TRACE RA Consortium. A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol. Sep*; 71(9): 1437–1449. doi.org/10.1002/art.40892.
11. Kodera M., Hayakawa I., Komura K. et al. (2005) Anti-lipoprotein lipase antibody in systemic sclerosis: association with elevated serum triglyceride concentrations. *J. Rheumatol.* Apr; 32(4): 629–36. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15801017.
12. Lee Y.H., Choi S.J., Ji J.D. et al. (2000) Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*; 19(4): 324–5. doi.org/10.1007/pl00011174.
13. Liberale L., Montecucco F., Bonaventura A. (2018) A translational evidence for cholesteryl ester transfer protein modulation by glucocorticoids: A time for reflection. *Eur. J. Clin. Invest.* Feb; 48(2). doi.org/10.1111/eci.12856.
14. Lippi G., Caramaschi P., Montagnana M. (2006) Lipoprotein[a] and the lipid profile in patients with systemic sclerosis. *Clin. Chim. Acta.* Feb; 364(1–2): 345–8. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16111666.
15. Macfarlane D.P., Forbes S., Walker B.R. (2008) Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J. Endocrinol.*; 197: 189–204. doi.org/10.1677/JOE-08-0054.
16. Nurmohamed M.T. (2007) Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc. Health Risk Manag.*; 3: 845–52. pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2350142.
17. Nuttall S., Heaton S., Piper M. et al. (2003) Cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus--evidence of increased

DYSLIPIDEMIA IN SYSTEMIC CONNECTIVE TISSUE DISEASES AND THE USE OF CORTICOSTEROIDS

**O.I. Mitchenko, O.P. Bortkevych,
L.G. Voronkov**

*State Institution «NSC «Institute of Cardiology
named after academician M.D. Strazhesko»
National Academy of Medical Sciences
of Ukraine, Kyiv*

Abstract. *The article provides a modern view of the pathogenetic mechanisms of dyslipidemia formation against the background of systemic connective tissue diseases: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, etc. The pathophysiological pathways of hypercholesterolemia formation against the background of iatrogenic Cushing's syndrome provoked by chronic use of glucocorticosteroids are considered. The acute and chronic reaction of lipid metabolism in response to corticosteroid therapy is compared depending on the dose of drugs and the duration of their use. An algorithm of measures for stepwise hypolipidemic treatment, including lifestyle modification, as well as a three-step protocol of combined lipid-lowering therapy, is proposed, which includes statin therapy, ezetimibe, and PCSK9 inhibitors.*

Key words: dyslipidemia, systemic connective tissue diseases, corticosteroids.

oxidative stress and dyslipidaemia. *Rheumatology (Oxford)*. Jun; 42(6): 758–62. doi.org/10.1093/rheumatology/keg212.

18. Park Y.B., Lee S.K., Lee W.K. et al. (1999) Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*; 26: 1701–4. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10451065.

19. Smith D.J.F., Prabhudev H., Choudhury S. et al. (2017) Prednisolone has the same cardiovascular risk profile as hydrocortisone in glucocorticoid replacement. *Endocr. Connect.* Nov; 6(8): 766–772. doi.org/10.1530/EC-17-0257.

20. Thorburn C., Ward M. (2003) Hospitalizations for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum. Sep*; 48(9): 2519–23. doi.org/10.1002/art.11241.

21. Ueland G.A., Husebye E.S. (2018) Metabolic Complications in Adrenal Insufficiency. *Front Horm. Res.*; 49: 104–113. doi.org/10.1159/000486004.

22. Wang X., Magkos F., Patterson B.W. et al. (2012) Low-dose dexamethasone administration for 3 weeks favorably affects plasma HDL concentration and composition but does not affect very low-density lipoprotein kinetics. *Eur. J. Endocrinol.* Aug; 167(2): 217–23. doi.org/10.1530/EJE-12-0180.

23. Werumeus Buning J., Dimova L., Perton F. et al. (2017) Downregulation of cholesteryl ester transfer protein by glucocorticoids: a randomised study on HDL. *Eur. J. Clin. Invest.* Jul; 47(7): 494–503. doi.org/10.1111/eci.12770.

24. Yadav A., Jahan A., Yadav T.P. et al. (2013) Effect of glucocorticoids on serum lipid profile and endothelial function and arterial wall mechanics. *Indian J. Pediatr.* Dec; 80(12): 1007–14. doi.org/10.1007/s12098-013-1035-6.

25. Zegarra-Mondragón S., López-González R., Martín-Martínez M. et al. (2020) Association of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: results of the CARMA study. *Clin. Exp. Rheumatol.* Jul-Aug; 38(4): 662–669. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31694752.

Відомості про авторів

Мітченко Олена Іванівна — докторка медичних наук, професорка, завідувачка відділу ендокринної кардіології та дисліпідемій ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.

E-mail: olenamitchenko54@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6692-6883

Борткевич Олег Петрович — доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.

E-mail: bortkevich@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-2498-8960

Воронков Леонід Георгійович — доктор медичних наук, професор, завідувач відділу серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ.

E-mail: lgvoronkov@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9339-7427

Надійшла до редакції/Received: 2.08.2025

Прийнято до друку/Accepted: 15.08.2025