

Collaboration Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005;112:3384–90.

119. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.

120. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Подагра, гиперурикемия и кардиоваскулярный риск. *Науч-практ ревматол* 2009;1:56–62.

121. Walker W., Neaton J.D., Cutler J.A. et al. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992;268:3085–91.

122. MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in

blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–74.

123. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). *Cons med* 2007;1(прил):18–26.

124. Sega R., Trocino G., Lanzarotti A. et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001;104:1385–92.

125. Verdecchia P., Clement D., Fagard R. et al. Blood Pressure Monitoring. Task force III: Target-organ damage, morbidity and mortality. *Blood Press Monit* 1999;4:303–17.

126. Benetos A., Safar M., Rudnichi A. et al. Pulse pressure. A predictor of long-term car-

diovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410–5.

127. White W. Analysis of ambulatory blood pressure data in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 1991;9:27–32.

128. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133–7.

129. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation* 2003;107:1401–6.

130. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322(22):1561–6.

131. Reichek N., Devereux R.B. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;63:1391–8.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите

Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Применение ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза ревматоидного артрита (РА), является чрезвычайно эффективным и относительно безопасным методом лечения ревматоидного воспаления и может рассматриваться как новое направление в терапии аутоиммунных заболеваний, в основе которых лежит подавление Т- и В-клеточного звена иммунитета. Вместе с тем необходимо проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить значение ФНО α в развитии сердечно-сосудистых катастроф, а его подавления – в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые осложнения, фактор некроза опухоли α , ингибиторы фактора некроза опухоли α .

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова popkovatv@mail.ru

Tumor necrosis factor- α inhibitors and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis
T.V. Popkova, D.S. Novikova, E.L. Nasonov
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The use of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors that selectively block important components of the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) is a highly effective and relatively safe treatment for rheumatoid inflammation and can be considered as a new area in the therapy of autoimmune diseases, the basis of which is T- and B-cell immunity suppression. At the same time, it is necessary to conduct prospective studies that will be able to more exactly define the implication of TNF- α in the development of cardiovascular catastrophes and its inhibition in the prevention of cardiovascular events in patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular events, tumor necrosis factor- α , tumor necrosis factor- α inhibitors.

Contact: Tatiana Valentinovna Popkova popkovatv@mail.ru

Одной из основных причин летальности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт и внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза (АС) сосудов [1–3].

Данные метаанализа, включавшего более 40 тыс. пациентов с РА, свидетельствуют о повышении при этом заболевании частоты ИМ, инсульта и сердечной недостаточности в 2 раза по сравнению с общей популяцией [4]. Относительный риск (ОР) развития сердечно-сосудистых осложнений

(ССО) у пациентов с РА выше, чем при сахарном диабете (СД) 2-го типа и остеоартрозе [5, 6].

Сердечно-сосудистые катастрофы при РА характеризуются множественным поражением коронарных сосудов; ранними рецидивами острого коронарного синдрома; увеличением летальности после первого ИМ; высокой частотой безболевого ишемии миокарда и «бессимптомного» ИМ (ОР 5,8 и 2,13 соответственно) [7–11]. У больных РА отмечены низкий процент «критических» стенозов коронарных артерий и одновременно высокая частота «ранних» бляшек и более выраженные признаки воспаления сосудистой стенки [12].

Клинические проявления АС (стенокардия, ИМ, поражение мозговых и периферических артерий) наблюдаются у 20–25% пациентов с РА. Субклинические признаки – дисфункция эндотелия, снижение эластичности мелких и крупных сосудов, увеличение системной сосудистой резистентности, толщины комплекса интима – медиа (КИМ) сонных артерий и формирование атеросклеротических бляшек регистрируются значительно чаще (35–50%), причем степень выраженности этих изменений нарастает с увеличением длительности болезни [11, 13–15].

В многочисленных исследованиях показано, что при РА развитие АС и связанных с ним проявлений обусловлено не только традиционными факторами риска, но и иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза этих заболеваний [1, 16]. Субклиническое (low grade) и выраженное (high grade) воспаление в сосудистой стенке, свойственное хроническим воспалительным заболеваниям, создает предпосылки для раннего развития атеросклеротического поражения сосудов и обусловленных им ССО [17, 18]. Началу заболевания предшествует накопление традиционных факторов риска, а затем на фоне системного ревматоидного воспаления развиваются клинические проявления АС [19]. Так, по данным ряда авторов [10, 20], отмечено резкое увеличение (на 60%) риска развития ИМ сразу после дебюта РА.

Показано, что важную роль в развитии ССО при РА играет тяжесть заболевания, характеризующаяся высоким суставным счетом, наличием внесуставных проявлений, выраженной функциональной недостаточностью суставов, позитивностью в отношении ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду и высоким уровнем маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, ИЛ6) [21–27].

При стратификации количества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний показано, что у больных РА риск ССО в 7 раз выше (ОР 7,47; 95% ДИ 4,2–10,7) при сочетании >2 традиционных и 3 РА-связанных факторов риска [28].

Для понимания роли системного воспаления в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и АС. Многие иммунологические маркеры АС в высоких концентрациях определяются за несколько лет до развития РА и, с одной стороны, являются предикторами атеротромботических осложнений, ассоциируясь с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а с другой – отражают течение хронического воспалительного процесса при РА [11, 13, 26, 29–32].

При хронической активизации иммунного ответа наблюдается гиперпродукция провоспалительных (ФНО α , ИЛ6, 1 β , 8, 12, 15, 7) и относительная недостаточность син-

теза противовоспалительных (ИЛ4, 10, антагониста рецептора ИЛ1, ТФР β) цитокинов. Дисбаланс цитокиновой сети способствует развитию сосудистых нарушений и составляет основу атеротромбоза: дисфункции эндотелия, вазоконстрикции, перекисного окисления липидов и липопротеидов, гиперкоагуляции, приводя в дальнейшем к формированию и дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию ССО [13, 33–36].

Примечательно, что клеточный состав атеросклеротической бляшки и воспалительного инфильтрата синовиальной оболочки при РА сходен (локальное накопление моноцитов, макрофагов, Т-клеток) [37]. Доказано, что при АС и РА существует сходный профиль активизации системного и местного иммунитета (усиление Th 1 -иммунного ответа): активизация Т-клеток и тучных клеток, продукция провоспалительных цитокинов, повышение уровня α -металлопротеиназы, способствующее разрушению внеклеточного матрикса, а также увеличение экспрессии молекул адгезии лейкоцитов [38, 39]. Цитокины играют двойственную роль: Th 1 -зависимые и провоспалительные цитокины способствуют развитию и прогрессированию АС, в то время как противовоспалительные цитокины, связанные с регуляторными Т-клетками, демонстрируют отчетливое антиатерогенное действие [40]. Наряду с активированными Т-клетками и макрофагами атеросклеротическая бляшка содержит небольшое количество активированных В-клеток, тучных и дендритных клеток.

Имеются данные о клональной экспансии CD4+CD28- Т-клеток в нестабильной атеросклеротической бляшке у пациентов с нестабильной стенокардией. В периферической крови у пациентов с РА наблюдается увеличение количества CD4+CD28- Т-лимфоцитов, коррелирующее с выраженностью дисфункции эндотелиальных клеток и атеросклеротическим поражением сонных артерий. При этом ФНО α подавляет экспрессию CD28 на мембране CD4+ Т-лимфоцитов [41].

Таким образом, аутоиммунное воспаление – основной фактор риска развития клинических и субклинических проявлений АС, поэтому не случайно хронический воспалительный артрит служит естественной моделью для изучения АС, а ускоренное развитие последнего фактически можно рассматривать как своеобразное системное проявление РА.

Поскольку хроническое воспаление и аутоиммунные нарушения играют ключевую роль в развитии АС и связанных с ним ССО при РА, важное место в их профилактике занимает эффективная противовоспалительная терапия. Адекватный контроль воспаления позволяет снижать риск сосудистых катастроф. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА [42–49]. Полагают, что эти препараты, с одной стороны, оказывают антиатерогенное действие за счет подавления «воспалительного» компонента атеротромбоза, а с другой – могут негативно влиять на сосудистую стенку, систему транспорта холестерина (ХС) крови и коагуляции, увеличивая риск сердечно-сосудистых катастроф.

ФНО α и сердечно-сосудистые эффекты

ФНО α – один из ключевых медиаторов атерогенеза, поскольку он индуцирует дисфункцию эндотелия; усиливает экспрессию клеточных молекул, способствующих миграции лейкоцитов в сосудистую стенку; участвует в дестабилизации

ции атеросклеротической бляшки; подавляет антикоагулянтные и усиливает прокоагулянтные свойства сосудистого эндотелия; индуцирует нарушение сократимости миокарда; задействован в синтезе СРБ [50]. Интраартериальное введение ФНО α здоровым добровольцам вызывает нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации и увеличение концентрации ИЛ6 [51]. По данным экспериментальных исследований [52], у мышей, лишенных гена ФНО α , не развивается гиперплазия интимы артерии после ее механического повреждения. В клинических исследованиях [53–55] показано, что увеличение концентрации ФНО α коррелирует с развитием АС и его осложнений. ФНО α влияет на обмен липидов, метаболизм глюкозы и энергетический обмен [13].

Ингибиторы ФНО α и сердечно-сосудистые осложнения

Ингибиторы ФНО α подавляют продукцию провоспалительных и проатерогенных медиаторов – СРБ, ИЛ6, ФНО α , клеточных молекул адгезии; вызывают деплецию CD4+CD28- Т-лимфоцитов, играющих важную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки, увеличивают количество эндотелиальных прогениторных клеток, недостаток которых ассоциируется с риском развития ССО [41, 56].

Влияние ингибиторов ФНО α на сердечно-сосудистую систему разнообразно и неоднозначно (табл. 1). С одной стороны, данные клинико-эпидемиологических исследований [57–60] свидетельствуют о снижении частоты ССО у пациентов, леченных ингибиторами ФНО α , по сравнению с пациентами, не получавшими биологические агенты, а с другой [61–65] – демонстрируют отсутствие уменьшения риска развития ИМ при использовании этих препаратов.

Анализ трех когортных исследований [57, 58, 60] показал уменьшение случаев ССО у пациентов с РА, леченных ингибиторами ФНО α , на 54, 82 и 61% соответственно. Однако L.T. Jacobsson и соавт. [57] не учитывали основные факторы риска (возраст, пол, курение, длительность и активность заболевания). W.G. Dixon и соавт. [64], анализируя данные британского регистра по использованию биологических

агентов в ревматологии, отметили отсутствие снижения частоты ИМ у 8670 больных РА, леченных ингибиторами ФНО α , по сравнению с 2170 пациентами с активным РА, получавшими терапию традиционными базисными противовоспалительными препаратами – БПВП (ОР 1,44; 95% ДИ 0,56–3,67), с поправкой на основные факторы риска, тяжесть заболевания и сопутствующую терапию в течение 1,5 лет наблюдения. Однако была констатирована меньшая частота ИМ в группе больных, «ответивших» по критериям EULAR на терапию ГИБП в течение 6 мес, по сравнению с «не ответившими» на нее (ОР 0,36; 95% ДИ 0,19–0,69). По данным большого многоцентрового исследования QUEST-RA [59], включавшего 4363 пациента с РА, длительное использование ингибиторов ФНО α также ассоциировалось со снижением ССО (ОР 0,64; 95% ДИ 0,49–0,83), ИМ (ОР 0,42; 95% ДИ 0,21–0,81). При использовании комбинированной терапии ингибиторами ФНО α и метотрексатом (МТ) у пациентов с РА G. Sing [66] выявил уменьшение риска развития ИМ на 80%. При этом автор не отметил снижения риска ИМ у больных, принимающих только ингибиторы ФНО α , МТ или другой БПВП (при проведении анализа данных учитывалось влияние 38 факторов). По данным D.H. Solomon и соавт. [62], у больных РА, получавших ГИБП, риск ИМ существенно не отличался от такового у пациентов, которым назначали монотерапию МТ или которые не использовали БПВП. Данные шведского регистра [67], включающего 6000 пациентов с РА, свидетельствуют об отсутствии ассоциации между применением ингибиторов ФНО α в первый год заболевания и развитием острого коронарного синдрома – ОКС (ОР 0,8; 95% ДИ 0,52–1,24). В исследовании случай – контроль, проведенном в рамках данного регистра, также не выявлено увеличения риска ОКС у больных РА с хорошим/удовлетворительным ответом по критериям EULAR через 3 и 6 мес лечения ингибиторами ФНО α (ОР 1,7; 95% ДИ 0,5–5,1 и ОР 1,5; 95% ДИ 0,3–6,9 соответственно).

В ряде исследований [63, 65] продемонстрировано отсутствие связи риска развития ССО, обусловленных атероскле-

Таблица 1. Влияние ингибиторов ФНО α на риск развития ССО у больных РА (проспективные исследования)

Исследование	Год	Дизайн исследования	Число больных	Исходы	Число событий	ОР (95% ДИ)
L.T. Jacobsson и соавт. [57]	2008	Когортное	983	ССО: ИМ, инсульт, ХСН, разрыв аневризмы аорты	98	0,46 (0,25–0,85)
S. Suissa и соавт. [61]	2006	Контролируемое*	6138	ИМ	558	1,3 (0,92–1,83)
D.H. Solomon и соавт. [62]	2006	Контролируемое**	10870	ИМ	438	1,7 (0,5–5,7)
W.G. Dixon и соавт. [64]	2007	Когортное	10755	ИМ	80	0,81 (0,47–1,38)
L. Carmona и соавт. [58]	2007	Когортное	1578	ИБС, сердечно-сосудистая смертность	22,24	0,18 (0,05–0,61), 0,58 (0,24–1,4)
F. Wolfe и K. Michaud [63]	2008	Контролируемое	17738	ИМ	255	1,1 (0,8–1,5)
A. Naranjo и соавт. [59]	2008	Перекрестное	4363	ИМ	140	0,42 (0,21–0,81)
J.D. Greenberg и соавт. [60]	2011	Когортное (регистр Соггона)	17974	ИМ, ТИА, инсульт, сердечно-сосудистая летальность	88	0,39 (0,19–0,82)
Z. Al-Aly и соавт. [65]	2011	Когортное**	20811	ССЗ, инсульт, заболевания периферических артерий	9121	0,96 (0,88–1,04)

Примечание. * – биологические агенты: ИНФ, ЭТЦ; ** – ИНФ, ЭТЦ, АДА. ТИА – транзиторная ишемическая атака.

ротическим поражением сосудов, с применением ингибиторов ФНО α у больных РА по сравнению с пациентами, получавшими БПВП. В то же время Z. Al-Aly и соавт. [65] отметили снижение риска развития инсульта на 17% при использовании ингибиторов ФНО α (ОР 0,83; 95% ДИ 0,7–0,98; $p=0,02$) и сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА моложе 63 лет на 10% (ОР 0,9, 95% ДИ 0,83–0,98; $p=0,01$).

Суммируя указанные данные, С. Varnabe и соавт. [68] провели метаанализ 3 рандомизированных клинических исследований – РКИ ($n=2126$) и 13 наблюдательных исследований ($n=106\ 202$), в которых изучали влияние ингибиторов ФНО α на развитие сердечно-сосудистых событий (наблюдение – от 26 нед до 5 лет) у больных РА. Данные этих работ свидетельствуют о снижении риска развития всех сердечно-сосудистых событий – ИМ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта (ОР 0,46; 95% ДИ 0,28–0,77). В наблюдательных исследованиях отмечено уменьшение частоты развития ИМ на 20% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,68–0,96), инсульта – на 30% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53–0,89), по данным рандомизированных плацебоконтролируемых исследований также наблюдалось снижение риска ССО (ОР 0,85; 95% ДИ 0,28–2,59), однако результаты статистически недостоверны.

Таким образом, эти работы подтверждают ключевую роль воспаления в развитии ИМ при РА, а большинство проведенных исследований демонстрируют положительное влияние ингибиторов ФНО α на риск развития ИБС и исходов, связанных с сердечно-сосудистыми катастрофами, у больных РА.

Для РА характерно бессимптомное течение ХСН, предикторами которой является дисфункция миокарда, в частности нарушение диастолической функции левого желудочка, снижение фракции сердечного выброса и увеличение массы левого желудочка. Важная роль в развитии ХСН принадлежит ФНО α , непосредственно влияющему на кардиомиоциты и функцию эндотелия [69, 70].

По некоторым данным [71, 72], применение ингибиторов ФНО α при умеренной и тяжелой ХСН не приводит к улучшению состояния больных, а высокие дозы инфликсимаба (ИНФ) даже ухудшают течение ХСН. К настоящему времени в РКИ, посвященных ингибиторам ФНО α , не отмечено увеличения частоты сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ХСН при ревматических заболеваниях [73]. Поскольку в данные исследования обычно включали пациентов без существенной сопутствующей патологии и отсутствуют унифицированные критерии диагностики ХСН, их результаты могут быть не вполне достоверными. По данным FDA [74], после лечения ингибиторами ФНО α у 50% больных РА с впервые выявленной ХСН отсутствовали факторы риска сердечной недостаточности, 25% были моложе 50 лет. По немногочисленным сведениям, частота ХСН колеблется от 0,11% при применении адалимумаба (АДА) [75] до 0,3% при лечении ИНФ [76, 77]. В последнем метаанализе безопасности АДА при РА новые случаи ХСН зафиксированы у 0,3% больных, ухудшение течения ХСН – у 7%, при этом общая частота ХСН во всех РКИ составила 0,28 события на 100 пациентов/лет [78]. Как показала оценка выживаемости больных после завершения исследований, частота ХСН для АДА составляет 0,06 на 100 пациентов/лет, для этанерцепта (ЭТЦ) – 0,04 на 100 пациентов/лет [78, 79].

В последнее время при ранней диагностике сердечной недостаточности при РА проявляют повышенный интерес к

изучению нейрогормональной активизации и роли мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Показано, что у пациентов с РА уровень этого пептида в плазме повышен и ассоциируется с острофазовыми показателями и нарушением работы сердца [80–83]. M.J. Peters и соавт. [84] проанализировано влияние АДА на уровень NT-proBNP у больных с высокой активностью РА без признаков сердечной недостаточности. Через 4 мес лечения наблюдалось снижение его концентрации в среднем на 18%, при этом изменение значений NT-proBNP коррелировало со снижением уровня СОЭ, пульсового и систолического АД.

Продемонстрировано снижение частоты ХСН на фоне применения ИНФ и ЭТЦ (3,1%) по сравнению с больными РА, не получавшим ГИБП (3,8%) [85]. При этом частота новых случаев ХСН составила 0,4%, и они не были связаны с приемом ингибиторов ФНО α . В когорте больных РА ($n=41\ 885$) прием ИНФ и ЭТЦ ассоциировался с низким риском госпитализации, обусловленной ХСН (ОР 0,5; 95% ДИ 0,2–0,9) по сравнению с больными, не принимавшими БПВП, даже после поправки на прием глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов [86]. Однако аналогичные эффекты отмечены и при использовании МТ (ОР 0,8; 95% ДИ 0,6–1,0), что, возможно, связано с контролем воспаления БПВП и не является уникальным свойством ингибиторов ФНО α .

В другом исследовании [86] оценивали риск развития ХСН у пациентов с РА и болезнью Крона моложе 50 лет на фоне лечения ИНФ/ЭТЦ по сравнению с БПВП. У пациентов с РА ($n=2121$) и болезнью Крона ($n=1897$), которых наблюдали в течение 18 мес, отмечено всего 9 случаев ХСН (0,2%). ОР развития ХСН на фоне применения ГИБП при РА составил 4,3%, при болезни Крона – 1,2%, но различия не достигли статистической значимости в связи с небольшим количеством случаев ХСН.

В когортах больных РА, получавших (регистр BIOBADASER) и не получавших (регистр EMECAR) ингибиторы ФНО α , соотношение риска общей смертности составило: ОР 0,3; 95% ДИ 0,02–0,5, сердечно-сосудистой: ОР 0,6; 95% ДИ 0,2–1,4, хотя отмечено значительное увеличение числа случаев инфекционных осложнений. Пациенты имели сходный кардиоваскулярный профиль, однако больные, вошедшие в регистр EMECAR, были старше, чаще курили и отличались более низкой активностью заболевания [58].

По данным шведского регистра биологических агентов при РА (ARTIS) [42], включившего 6403 больных с 8-летним сроком наблюдения, пациенты с РА, леченные ингибиторами ФНО α , имеют повышенный риск сердечно-сосудистой смертности по сравнению с общей популяцией (SMR 1,57), но более низкий риск по сравнению с больными, не прошедшими отбор для лечения ГИБП (ОР 0,85; 95% ДИ 0,77–0,95), что, возможно, связано с адекватным контролем заболевания.

Таким образом, к настоящему времени отсутствуют правильно спланированные исследования, доказывающие неблагоприятное влияние ингибиторов ФНО α на течение ХСН. Более того, противовоспалительное действие этих препаратов может предотвращать их отрицательное влияние на сердечную мышцу при РА. Однако до появления результатов большего количества адекватных РКИ трудно избежать рекомендации ограничить использование ингибиторов ФНО α у больных ХСН, особенно с высоким функциональным классом [73, 87].

Таблица 2. Влияние ингибиторов ФНО α на ПЗВД и толщину КИМ сонных артерий у больных РА

Исследование	Год	Число больных/ длительность наблюдения	Результат исследования
M.A. Gonzales-Gay и соавт. [94]	2006	7/48 нед	Увеличение ПЗВД, снижение индекса атерогенности
C. Gonzales- Juataney и соавт. [95]	2004	7/48 нед	Увеличение ПЗВД, возвращение к исходному уровню на 4 нед
D. Hurliman [93]	2002	28/12 нед	Увеличение ПЗВД, снижение уровня СРБ, СОЭ
C. Gonzales-Juataney и соавт. [91]	2006	8/3 года	Увеличение толщины КИМ на фоне сохраняющейся активности воспаления
F. Del Porto и соавт. [89]	2007	39/12 мес	Уменьшение толщины КИМ на фоне снижения активности заболевания
P.I. Sidiropoulos и соавт. [90]	2009	-/18 мес	Отсутствие изменений толщины КИМ
J. Bathon и соавт. [92]	2011	-/5 лет	Тенденция к увеличению толщины КИМ
Собственные данные	2009–2011	50/12 мес	Отсутствие изменений ПЗВД и толщины КИМ на фоне снижения активности заболевания

Терапия ингибиторами ФНО α переносится хорошо. Однако в проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [88] описаны кратковременные проаритмогенные (желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада III степени, выраженная синусовая брадикардия) эффекты ИНФ, развившиеся в течение суток после внутривенного введения препарата, что требует мониторингования больных в первые несколько дней после введения ИНФ.

Существуют противоположные данные о влиянии ингибиторов ФНО α на выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий (табл. 2). Так, F. Del Porto и соавт. [89] наблюдали уменьшение толщины КИМ сонных артерий при эффективном снижении активности заболевания, что подчеркивает механизм влияния ингибиторов ФНО α на ранние признаки АС через подавление воспаления. P.I. Sidiropoulos и соавт. [90], C. Gonzales-Juataney и соавт. [91], J. Bathon и соавт. [92] указывают на увеличение толщины КИМ сонных артерий или на отсутствие ее изменений.

При РА ИНФ может улучшать эндотелий-зависимую вазодилатацию, не влияя на эндотелий-независимую вазодилатацию, через 12 и 48 нед терапии [93, 94]. По другим данным [95], ИНФ улучшал эндотелиальную функцию, хотя положительный эффект оказался неустойчивым. Нарастание показателей поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) наблюдалось на 2-й и 7-й день после введения препарата, на 4-й неделе терапии значения эндотелиальной функции возвращались к исходному уровню. В дальнейшем C. Grace и соавт. [96] подтвердили временное увеличение ПЗВД после инфузии ингибиторов ФНО α , но предположили, что этот эффект был обусловлен системной вазоконстрикцией, вероятно, из-за антагонизма вазодилаторных свойств ФНО α , а не из-за улучшения функции клеток эндотелия. Позднее P.I. Sidiropoulos и соавт. [90] сообщили об улучшении показателей эндотелиальной функции в течение 18 мес лечения ингибиторами ФНО α .

По данным нашего исследования, в котором изучали влияние ИНФ на субклинические показатели атеросклероза у пациентов с РА в течение 12 мес наблюдения, на фоне снижения активности заболевания наблюдалось отсутствие изменений ПЗВД и толщины КИМ, что совпадает с результатами других авторов [90] (см. табл. 2).

В 4 исследованиях [97–100] оценивали воздействие ингибиторов ФНО α на артериальную ригидность при РА, при этом изменений индекса аугментации (соотношение величины отраженной и прямой пульсовой волны) не выявлено, однако отмечалось значительное снижение такого предиктора ССО [101], как скорость пульсовой волны [98–100].

При изучении влияния АДА (8 пациентов с РА длительностью менее 1 года) на ранние проявления атеросклеротического поражения сосудов (ПЗВД, артериальная ригидность, толщина КИМ сонных артерий) выявлено улучшение функции эндотелия ($p < 0,05$), уменьшение толщины КИМ на 11,9% ($p = 0,002$), показателей ригидности сосудов ($c 5,86 \pm 1,85$ до $5,46 \pm 1,52$ м/с) через 24 нед лечения. Указанные изменения ассоциировались со снижением активности РА (уменьшение уровня СРБ, индекса активности) [102]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что раннее назначение АДА имеет большое значение для профилактики сосудистых нарушений у больных РА.

Ингибиторы ФНО α и система транспорта холестерина крови

Для понимания характера изменений липидного профиля у больных РА следует рассмотреть причины и механизмы дислипидемии, поскольку в большинстве работ проводится анализ влияния ГИБП на липид-белковый профиль крови.

Хроническое воспаление играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта ХС, что может быть следствием как системного воспаления, так и фармакотерапии [103, 104]. У пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания наблюдаются повышение уровня ХС, триглицеридов (ТГ) и снижение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) [19, 105]. При активном РА нарушения липидного спектра крови характеризуются снижением концентрации атерогенных липидов: ХС, ТГ, но в большей степени – антиатерогенных липопротеидов: ХС ЛВП, что приводит к увеличению индекса атерогенности. При воспалении под действием сывороточного амилоидного белка А (SAA), гаптоглобина и фосфолипазы А₂ частицы ЛВП приобретают провоспалительные свойства [106]. При РА такие провоспалительные частицы ЛВП встречаются в 5 раз чаще (20%), чем в контрольной группе (3,1%) [107]. Данные исследований [108, 109] указывают на ассоциацию между уровнем СРБ, цитоки-

Таблица 3. Влияние ингибиторов ФНО α на липидный спектр крови у больных РА

Исследование	Год	Число больных/ длительность наблюдения	Результат исследования
B. Seriolio и соавт. [119]	2006	34/24 нед	Увеличение уровня ХС, ХС ЛВП при неизменном содержании ТГ, ХС ЛНП. Снижение показателя DAS28
M.J.L. Peters и соавт. [120]	2007	80/48 нед	Увеличение уровня ХС и ХС ЛВП, индекса атерогенности; к 48 нед эти показатели возвращались к исходным значениям
O. Saiki и соавт. [121]	2007	43/24 нед	Увеличение уровня ХС, ТГ
C. Grace и соавт. [96]	2004	10/6 нед	Увеличение уровня ХС, ХС ЛВП
E. Cauza и соавт. [118]	2002	7/6 нед	Увеличение уровня ТГ и снижение содержания ХС ЛВП
C. Pora и соавт. [114]	2005	33/12 нед	Увеличение уровня ХС ЛВП. Содержание ТГ и ХС ЛНП не изменялось
C. Pora и соавт. [115]	2006	55/24 нед	Снижение уровня ТГ и увеличение содержания ХС ЛВП, снижение показателя DAS28
M. Vis и соавт. [113]	2005	69/6 нед	Увеличение уровня ХС, ХС ЛВП, снижение показателя DAS28, содержание ТГ и ХС ЛНП не изменилось
D.N. Kiortis и A.K. Mavridis [117]	2006	82/24 нед	Увеличение уровня ХС, ТГ. Содержание ХС ЛНП и ХС ЛВП не изменилось
Собственные данные	2009–2011	50/12 мес	Увеличение уровня ХС ЛВП, снижение индекса атерогенности на фоне уменьшения активности воспаления

нов, клеточных молекул адгезии и показателями липидного спектра крови, подтверждая концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие дислипидемии при РА.

В настоящее время большинство работ [96, 110–121] посвящено изучению влияния ингибиторов ФНО α на липидный спектр крови у пациентов с РА (табл. 3). Их результаты противоречивы. Так, в исследовании M. Vis и соавт. [113] отмечено значительное повышение уровня общего ХС и ХС ЛВП после 6 нед лечения ИНФ, что не сопровождалось положительным влиянием на атерогенные показатели, а длительность действия сохранялась до 30 нед. C. Pora и соавт. [114] сообщили об аналогичном увеличении уровня ХС, ХС ЛВП без изменения содержания ТГ, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), атерогенного индекса (ХС ЛНП/ХС ЛВП) после 2 нед терапии АДА. В ходе наблюдения выявлена корреляция между уменьшающейся воспалительной активностью заболевания (СРБ, СОЭ) и нормализацией концентрации антиатерогенного ХС ЛВП. Авторы предположили, что применение ингибиторов ФНО α может способствовать улучшению прогноза ССЗ при РА. Эти же авторы [115] позже установили, что эффект сохраняется на протяжении 6 мес на фоне введения АДА. Представляют интерес данные E. Spanakis и соавт. [116], которые также оценивали влияние ингибиторов ФНО α на дислипидемию, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями (РА, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит). Авторы выявили повышение уровня ХС ЛВП, существенное увеличение концентрации ТГ, а отношения ТГ/ХС ЛВП и ХС ЛНП/ХС уменьшились только после 1 мес наблюдения. У пациентов с исходно высоким уровнем ХС ЛНП отношение ХС ЛНП/ХС ЛВП снизилось за весь период наблюдения, тогда как отношение ТГ/ХС ЛНП уменьшилось к 1-му и 3-му месяцу терапии. Результаты работы показывают, что ингибиторы ФНО α вызывают небольшое, но длительно сохраняющееся увели-

чение уровня ХС ЛВП, что в свою очередь может благоприятно влиять на показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с хроническим воспалительным артритом.

В противоположность приведенным выше данным D.N. Kiortis и A.K. Mavridis [117] показали, что терапия ИНФ не воздействует на липидный профиль крови, поскольку ни ХС ЛНП, ни соотношения ХС/ХС ЛВП и ТГ/ХС ЛВП существенно не изменились за 6 мес лечения [31]. C. Grace и соавт. [96] на следующий день после инфузии ИНФ отметили значительное уменьшение уровня ХС ЛВП, который возвращался к исходному на 6-й неделе терапии. E. Cauza и соавт. [118] сообщили о неблагоприятном влиянии ингибиторов ФНО α : повышение концентрации ТГ и низкий уровень ХС ЛВП после 6 нед лечения 7 больных РА и 8 больных псориатическим артритом. Поскольку группа пациентов была небольшой и разнородной, здесь нельзя исключить возможность получения случайных результатов. Данные исследований [119–121] также противоречивы, возможно, из-за различий в активности заболевания и изменений сопутствующей терапии.

В 18 исследованиях (n=727) [110], проведенных с 2002 по 2008 г. и посвященных анализу влияния ГИБП (в основном ингибиторов ФНО α) на систему транспорта ХС у пациентов с хроническими воспалительными артритами, зафиксированы и повышение (на 14,8%), и снижение (на 4%) уровня ХС, и отсутствие изменений этого показателя при лечении ингибиторами ФНО α . Важно, что в большинстве исследований отмечено увеличение (на 13,1%) уровня антиатерогенного липопротеида (ХС ЛВП) либо отсутствие изменений его концентрации при значительном уменьшении воспалительной активности заболевания (СРБ, СОЭ). Похожие результаты получены в отношении индекса атерогенности, который был либо снижен на 7,26%, либо не изменен.

Данные метаанализа [112] (32 статьи, в том числе 13 проспективных наблюдений), посвященного влиянию ингиби-

торов ФНО α на липидный профиль крови, продемонстрировали, что длительное применение ингибиторов ФНО α ассоциируется с увеличением уровня ХС ЛВП (на 0,27 ммоль/л, $p < 0,0001$) и ХС (на 0,27 ммоль/л, $p = 0,03$), при этом концентрация ХС ЛНП и индекс атерогенности не изменялись. При длительном применении (22–52 нед) указанных препаратов наблюдалось повышение уровня ТГ (на 0,28 ммоль/л) и снижение уровня апоВ/апо А1 (на 0,3), $p < 0,0001$ во всех случаях. Результаты этого анализа позволили сделать вывод, что предполагаемый кардиопротективный эффект ингибиторов ФНО α у больных РА нельзя объяснить количественными изменениями липидов и липопротеидов крови, поскольку при длительном применении этих препаратов не наблюдается положительного влияния на уровни атерогенного липопротеида (ХС ЛНП) и индекс атерогенности. Увеличение концентрации ХС ЛВП можно рассматривать как благоприятный эффект, однако для подтверждения этого необходимы длительные проспективные исследования.

Данные нашего исследования согласуются с точкой зрения об участии ревматоидного воспаления в нарушении транспорта ХС, а также о влиянии измененных липидов крови на развитие аутоиммунного воспаления. Так, при проведении корреляционного анализа у пациентов с РА выявлена ассоциация показателей СРБ, СОЭ, DAS28 с уровнем липидов и липопротеидов крови. При этом отмечена связь липидного спектра крови с толщиной КИМ и функцией эндотелия. Эффективная противовоспалительная терапия ИНФ способствовала снижению уровня атерогенных липидов, повышению содержания антиатерогенных липопротеидов крови (ХС ЛВП) на 17% и закономерному снижению значения индекса атерогенности на 11%. Важно отметить, что терапия ИНФ уже через 2 мес приводила к благоприятному изменению липидного профиля крови, который сохранялся на протяжении года. В целом результаты нашей работы совпадают с данными зарубежных исследователей (см. табл. 3).

Ингибиторы ФНО α и инсулинорезистентность

Датские исследователи [122] оценили влияние ЭТЦ на инсулинорезистентность (ИР) у больных с ожирением и СД 2-го типа. Обнаружено, что, несмотря на значительное снижение уровня маркеров воспаления, показатели глюкозы, инсулина и липидов остались без изменений через 1 мес после лечения. Напротив, у пациентов с РА лечение ИНФ положительно влияло на ИР, особенно при исходно высокой ИР [117]. Отмечено значительное снижение уровня инсулина, инсулино/глюкозового индекса и ИР через 2 ч после инфузии ИНФ [94] у больных РА. Другими исследователями [123] обнаружено достоверное снижение ИР, оцененной с помощью гиперинсулинемического-нормоинсулинемического кламп-теста, наряду со снижением активности заболевания (DAS28 и СОЭ) у 7 из 8 больных РА через 6 нед лечения ИНФ на фоне неизменной антиревматической терапии.

Ингибиторы ФНО α и нарушение жирового обмена

У пациентов с РА наблюдается «ревматоидная кахексия» — состояние, при котором мышечная ткань замещается жировой, при этом масса тела снижается или не изменяется [124, 125]. Снижение массы тела и потеря мышечной массы характерны для хронического воспаления и ассоциируются с провоспалительными эффектами ФНО α [125–127].

Показано отсутствие изменений массы тела или индекса массы тела через 24 нед лечения ЭТЦ [128, 129] или 36 нед применения ИНФ [130], в то же время сообщалось [125] об увеличении жировой массы у пациентов с РА, которые через 24 нед применения ингибиторов ФНО α отметили повышение массы тела на $\geq 3\%$. Противоречивость этих данных, по-видимому, обусловлена следующим: во-первых, некоторые пациенты с РА генетически предрасположены к развитию «ревматоидной кахексии», во-вторых, недостаточное подавление воспаления ингибиторами ФНО α способствует развитию метаболического синдрома — основного фактора риска ССО, в основе которого лежит увеличение массы висцерального жира.

Заключение

РА — заболевание с доказанно высоким кардиоваскулярным риском. Системное воспаление — основной фактор риска развития клинических и субклинических проявлений АС при РА. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с РА развитие атеротромбоза и его осложнений связано с гиперпродукцией ФНО α .

ФНО α , будучи мощным индуктором воспаления, увеличивает уровень белков острой фазы воспаления, негативно влияет на систему транспорта ХС, выраженность повреждения эндотелия, ухудшает тромбогенную активность сосудистой стенки, вазодилатирующую функцию эндотелия и эластические свойства артерий, способствуя, таким образом, развитию ССО у больных РА.

Если при некоторых заболеваниях, таких как СД, стратегия агрессивного лечения ССО привела к значительному снижению кардиоваскулярного риска, то при РА решению данной проблемы не уделяется должного внимания.

Ассоциация сердечно-сосудистой патологии, традиционных кардиоваскулярных факторов риска с повышенным уровнем ФНО α требует проведения патогенетической терапии для коррекции активности воспалительного процесса и достижения более низких показателей хронического аутоиммунного воспаления.

Современная противовоспалительная терапия хотя и позволяет во многих случаях контролировать развитие иммунопатологических процессов, все же недостаточно подавляет системное воспаление, увеличивающее риск ускоренного атеросклеротического поражения сосудов. Применение ингибиторов ФНО α , которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА, является чрезвычайно эффективным, относительно безопасным методом лечения ревматоидного воспаления и может рассматриваться как новое направление терапии аутоиммунных заболеваний, в основе которых лежит подавление Т- и В-клеточного звена иммунитета. В то же время влияние ингибиторов ФНО α на патогенетические механизмы развития АС и ССО изучено недостаточно. Можно полагать, что в будущем применение патогенетической терапии, направленной на ингибицию ФНО α , позволит максимально индивидуализировать и существенно повысить эффективность лечения пациентов с РА, что будет способствовать снижению у них риска развития АС и его осложнений. Вместе с тем необходимо проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить роль ФНО α в развитии сердечно-сосудистых катастроф и его подавления в профилактике ССО у больных РА.

1. Попкова Т.В., Новинова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;678–702.
2. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):325–31.
3. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:253–61.
4. Avina-Zubieta J.A., Thomas J., Sadatsafavi M. et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012;71(9):1524–9.
5. Van Halm V.P., Peters V.P., Voskuyl M.J. et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395–400.
6. Nielen M.M., van Sijl A.M., Peters M.J. et al. Cardiovascular disease prevalence in a primary care cohort of individuals with inflammatory arthritis, diabetes, and osteoarthritis: a comparative cross-sectional study [abstract]. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl 10):2211.
7. Warrington K.J., Kent P.D., Frye R.L. et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthr Res Ther* 2005;7:984–91.
8. Douglas K.M., Pace A.V., Treharne G.J. et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:348–53.
9. Södergren A., Stegmayr B., Lundberg V. et al. Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:263–6.
10. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths rheumatoid arthritis. A population-based controlled study. *Arthr Rheum* 2005;52:402–11.
11. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthr Rheum* 2005;52:722–32.
12. Aubry M.C., Maradit-Kremers H., Reinalda M.S. et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2007;34:937–42.
13. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004;440 с.
14. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. Науч-практ ревматол 2004;4:4–9.
15. Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D.P. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin Exp Rheum* 2007;25:102–11.
16. Teir J., Koduri G., Meadows A. et al. Letter to the editor (other). An audit of recording cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East Anglia and the South East. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1252–4.
17. Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957–63.
18. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Высококочувствительные методы определения С-реактивного белка (обзор литературы). *Клин лаб диагност* 2004;11:16–8.
19. Van Halm V.P., Nielen M.M., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:184–8.
20. Holmqvist M.E., Wedren S., Jacobsson L.T. et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of RA amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Int Med* 2010;268:578–85.
21. Goodson N.J., Symmons D.P., Scott D.G. et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year follow up study of a primary care-based inception cohort. *Arthr Rheum* 2005;52:2293–9.
22. Poole C.D., Conway P., Currie C.J. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:78–82.
23. Jacobsson L.T., Turesson C., Hanson R.L. et al. Joint swelling as a predictor of death from cardiovascular disease in a population study of Pima Indians. *Arthr Rheum* 2001;44:1170–6.
24. Wallberg-Jonsson S., Johansson H., Ohman M.L. et al. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheum* 1999;26:2562–71.
25. Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A. et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;51(6):1580–5.
26. Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al. Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients. *Arthr Rheum* 2002;46:2010–9.
27. Lopez-Longo F.J., Oliver-Minarro D., de la Torre I. et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;61:419–24.
28. Solomon D.H., Kremer J., Curtis J.R. et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 2010;69(11):1920–5.
29. Karlson E.W., Chibnik L.B., Tworoger S.S. et al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies. *Arthr Rheum* 2009;60(3):641–52.
30. Gerli R., Bartoloni Bocci E., Sherer Y. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:724–5.
31. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138:419–20.
32. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol* 2003;91:3–6.
33. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:11–22.
34. Sattar N., McInnes I.B. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheum* 2005;17:286–92.
35. Tedgui A., Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. *Circ Res* 2001;11(88):877–87.
36. Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118:3537–45.
37. Full L.E., Ruisanchez C., Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthr Res Ther* 2009;11:217.
38. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121(Suppl 1):21–31.
39. Pasceri V., Yeh E.T. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124–6.
40. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006;86(2):515–81.
41. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;720 с.
42. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;11;340 (6):448–54.
43. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E. et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000;21(19):1574–83.
44. Rattazzi M., Puato M., Faggini E. et al. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens* 2003;21(10):1787–803.
45. Dixon W.G., Symmons D.P. What effects might anti-TNF α treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNF α in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1132–6.
46. Kerekes G., Soltesz P., Der H. et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis.

- Clin Rheum 2009;28:705–10.
47. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Vazquez-Rodriguez T.R. et al. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthr Rheum* 2008;59:1821–4.
48. Raterman H.G., Han N.M. et al. Rituximab alters the HDL particle from a pro-inflammatory property in good responding rheumatoid arthritis patients. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl10):332.
49. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. *Клин фармакол тер* 2006;15(1):55–8.
50. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheum* 2006;18:289–97.
51. Chia S., Qadan M., Newton R. et al. Intra-arterial tumor necrosis factor- α impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 2003;23:659–65.
52. Zimmerman M., Selzman C., Reznikov L.L. et al. Lack of TNF- α attenuates intimal hyperplasia after mouse carotid artery injury. *Am J Physiol Reg Integrat Comp Physiol* 2002;283:505–12.
53. Blann A.D., McCollum C.N. Increased levels of tumor necrosis factor receptors in atherosclerosis: no clear relationship with levels tumor necrosis factor. *Inflammation* 1998;22:483–91.
54. Elkind M.S., Cheng J., Boden-Albata B. et al. Tumor necrosis factor levels are associated with carotid atherosclerosis. *Stroke* 2002;33:31–8.
55. Ridker P.M., Rifai N., Pfefer M. et al. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149–53.
56. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007;1232 с.
57. Jacobsson L.T., Askling J., Rantaa-Dahlgvist S. Anti-TNF therapy and risk of death up to 8 years after treatment start. Results from the Swedish biologics register (ARTIS). *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):183.
58. Carmona L., Descalzo M.A., Perez-Pampin E. et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:880–5.
59. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUESTRA study. *Arthr Res Ther* 2008;10:30.
60. Greenberg J.D., Kremer J.M., Curtis J.R. et al. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):576–82.
61. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthr Rheum* 2006;55:531–6.
62. Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:3790–8.
63. Wolfe F., Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and non-pharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: a cohort and nested case-control analysis. *Arthr Rheum* 2008;58:2612–21.
64. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Rheum* 2007;56:2905–12.
65. Al-Aly Z., Pan H., Zeringue A. et al. Tumor necrosis factor- α blockade, cardiovascular outcomes, and survival in rheumatoid arthritis. *Transl Res* 2011;157(1):10–8.
66. Sing G. Combination TNF-inhibitor-methotrexate therapy is superior to methotrexate monotherapy in reducing the risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2007;56(Suppl II):535.
67. Ljung L., Simard J.F., Jacobsson L. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2012;64(1):42–52.
68. Barnabe C., Martin B.J., Ghali W.A. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2011;63(4):522–9.
69. Giles J.T., Fernandes V., Lima J.A. et al. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis. *Arthr Res Ther* 2005;7(5):195–207.
70. Davis J.M., Knutson K.L., Strausbauch M.A. A signature of aberrant immune responsiveness identifies myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2011;63(6):1497–506.
71. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594–602.
72. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133–40.
73. Danila M.I., Patkara N.M., Curtisa J.R. et al. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: are we any wiser? *Curr Opin Rheum* 2008;20:327–33.
74. Kwon H.J. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138:807–11.
75. Weinblatt M., Combe B., Covucci A. et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2006;54:2807–16.
76. Westhovens R., Yocum D., Han J. et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2006;54:1075–86.
77. St Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50:3432–43.
78. Schiff M.H., Burmester G.R., Kent J.D. et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889–94.
79. Feltelius N., Fored C.M., Blomqvist P. et al. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005;64:246–52.
80. Redfield M.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J. et al. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation* 2004;109(25):3176–81.
81. Harney S.M., Timperley J., Daly C. et al. Brain natriuretic peptide is a potentially useful screening tool for the detection of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(1):136.
82. Provan S.A., Angel K., Odegard S. et al. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Atar%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18573197 The association between disease activity and NT-proBNP in 238 patients with rheumatoid arthritis: a 10-year longitudinal study. *Arthr Res Ther* 2008;10(3):R70.
83. Crowson C.S., Myasoedova E., Davis J.M. et al. Use of B-type natriuretic peptide as a screening tool for left ventricular diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients without clinical cardiovascular disease. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2011;63(5):729–34.
84. Peters M.J., Welsh P., McInnes I.B. et al. Tumor necrosis factor α blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(7):1281–5.
85. Wolfe F., Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305–11.
86. Curtis J.R., Kramer J.M., Martin C. et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1688–93.
87. Listing J., Strangfeld A., Kewok J. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthr Rheum* 2008;58:667–77.
88. Lazzarini P.E., Acampa M., Hammoud M. et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-

- bo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheum* 2008;35(10):1958–65.
89. Del Porto F., Lagana B., Lai S. et al. Response to anti-tumor necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1111–5.
90. Sidiropoulos P.I., Siakka P., Pagonidis K. et al. Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNF- α treatment in rheumatoid arthritis patients. *Scand J Rheum* 2009;38:6–10.
91. Gonzales-Juataney C., Liorca J., Garcia-Porrúa et al. Effect of anti-tumor necrosis factor- α therapy on the progression of sub-clinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;55:150–3.
92. Bathon J., Wasko M.-C., Kirkham B. et al. Golimumab and cardiovascular disease: carotid artery ultrasound evaluation and cardiovascular adverse events. *Ann Rheum Dis* 2010;69 (Suppl 3):464.
93. Hurliman D., Forster A., Noll G. et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184–7.
94. Gonzales-Gay M.A., De Matis J.M., Gonzalez-Juataney C. et al. Anti-tumor necrosis factors- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2006;24:83–6.
95. Gonzalez-Juataney C., Testa A., Garcia-Castelo A. et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor- α antibody. *Arthr Rheum* 2004;51:447–50.
96. Irace C., Mancuso G., Fiaschi E. et al. Effect of anti TNF- α therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2004;177:113–8.
97. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Tumor necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1428–32.
98. Angel K., Provan S.A., Agewall S. et al. TNF- α antagonists reduce arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis and related arthropathies: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):160.
99. Cypienc A., Laucevicus A., Venalis A. Non-invasive assessment of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF- α blocker remicade (infliximab). *Proc West Pharmacol Soc* 2007;50:119–22.
100. Maki-Petaja K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Circulation* 2006;114:1185–92.
101. Клинические рекомендации европейского общества кардиологов. М., 2008;186 с.
102. Kerekes G., Soltesz P., Szucs G. et al. Effects of adalimumab treatment on vascular disease associated with early rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J* 2011;13(3):147–52.
103. Del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthr Rheum* 2001;44:2737–45.
104. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2005;32:435–42.
105. Nielen M.J., van Halm V.P., Numohamed M.T. et al. Rheumatoid arthritis is preceded by a preclinical phase, characterized by increased C-reactive protein levels and a more atherogenic lipid profile. *Arthr Rheum* 2003;48:344–50.
106. Navab M., Berliner J.A., Subbanagounder G. et al. HDL and inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arteriol Thromb Vasc Biol* 2001;21:481–8.
107. McMahon M., Grossman J., FitzGerald J. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54(8):2541–9.
108. Sattar N., Choi E. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460–9.
109. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Науч-практ ревматол* 2007;5:4–10.
110. Schimmel E.K., Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. *Clin Exper Rheum* 2009;27:446–51.
111. Pollono E.N., Lopez-Olivo M.A., Lopez J.A. et al. A systematic review of the effect of TNF- α antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheum* 2010;29(9):947–55.
112. Daien C.I., Duny Y., Barnetche T. et al. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann. Rheum Dis* 2012;71(6):862–8.
113. Vis M., Nurmohamed M.T., Wolbink G. et al. Short term effects on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2005;32:252–5.
114. Popa C., Radstake T., Netea M.G., et al. Influence of anti-tumor necrosis factor- α therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303–5.
115. Popa C., Radstake T., Netea M.G. et al. Long-term anti TNF- α therapy effect on lipoprotein concentrations in patients with active rheumatoid arthritis (abstract). *Arthr Rheum* 2006;54:9–11.
116. Spanakis E., Sidiropoulos P., Papadakis J. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritis treated with Infliximab. *Arthr Rheum* 2006;33:12.
117. Kiortsis D.N., Mavridis A.K. Effects of infliximab lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheum Dis* 2006;33:4921–3.
118. Cauza E., Cauza K., Hanusch-Ensener U. et al. Intravenous anti TNF- α antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:1004–7.
119. Seriolio B., Paolino S., Sulli A. et al. Effect of anti-TNF- α treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2006;1069:414–9.
120. Peters M.J.L., Vis M., Van Halm V.P. et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):958–61.
121. Saiki O., Takao R., Naruse Y. et al. Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34(10):1997–2004.
122. Dominguez H., Storgaard H., Rask-Madsen C. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- α blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes. *J Vasc Res* 2005;42:517–25.
123. Huvers F. C., Popa C., Netea M. et al. Improved insulin sensitivity by anti-TNF- α antibody treatment in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66:558–9.
124. Stavropoulos-Kalinoglou A., Metsios G.S., Koutedakis Y. et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1316–21.
125. Marcora S.M., Chester K.R., Mittal G. et al. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 2006;84(6):1463–72.
126. Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Douglas K.M. et al. Blockade of tumor necrosis factor- α in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(12):1824–7.
127. Roubenoff R., Roubenoff R.A., Cannon J.G. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994;93(6):2379–86.
128. Seriolio B., Ferrone C., Cutolo M. Long-term anti-tumor necrosis factor- α treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis: relationship between insulin resistance and disease activity. *J Rheum* 2008;35(2):355–7.
129. Seriolio B., Paolino S., Ferrone C. et al. Effects of etanercept or infliximab treatment on lipid profile and insulin resistance in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Clin Rheum* 2007;26(10):1799–800.
130. Oguz F.M., Oguz A., Uzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Clin Belg* 2007;62(4):218–22.