



УДК 616.72-002.772

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-105-117

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РА-АССОЦИИРОВАННОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ

В.И. Понкратов, Н.С. Мещерина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Карла Маркса, 3, Курск, Российская Федерация, 305041

Основные положения

- Сердечно-сосудистый риск – существенный фактор заболеваемости и смертности пациентов с ревматоидным артритом. Разработка подходов к его стратификации и коррекции обеспечит улучшение прогноза в данной популяции больных.

Резюме

В соответствии с данными крупных популяционных исследований и метаанализов, смертность при ревматоидном артрите (РА) значительно превышает таковую у населения в целом. При этом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вносят обширный вклад в избыточную летальность пациентов с РА. Несмотря на появление большого количества инновационных лекарственных препаратов для лечения РА в последние годы, смертность от ССЗ при данной патологии сохраняется на уровне сердечно-сосудистого риска (ССР), соответствующего сахарному диабету. При этом в клинической практике до настоящего времени наблюдается четкая тенденция недооценки ССР у этих пациентов. В обзоре проанализированы установленные к настоящему моменту патогенетические механизмы развития ССР при РА, представляющие собой сложный интегрированный комплекс сосудистых (эндотелиальная дисфункция), клеточных (дисфункция Т-клеток) и гуморальных (провоспалительные медиаторы, аутоантитела, активация комплемента) нарушений. Кроме того, несмотря на обширный арсенал базисных противовоспалительных препаратов, которые могут обеспечивать снижение ССР благодаря селективному воздействию на отдельные механизмы, недостаток сравнительных исследований на данный момент не позволяет с уверенностью выделить конкретные препараты, обладающие преимуществом в отношении специфического уменьшения ССР. В связи с этим перспективным направлением прикладной клинической медицины является внедрение междисциплинарного подхода к коррекции ССР у больных РА, в рамках которого будут учтены не только назначенная ревматологом терапия, но и стратификация рисков, приверженность пациентов лечению и многопрофильный контроль эффективности терапии. Это позволит обеспечить оптимальную профилактику ССЗ у больных РА и тем самым значимо улучшить их качество жизни и прогноз.

Ключевые слова

Ревматоидный артрит • Сердечно-сосудистый риск • Сердечно-сосудистые заболевания • Атеросклероз • Базисные противовоспалительные препараты • Генно-инженерные биологические препараты

Поступила в редакцию: 11.08.2022; поступила после доработки: 06.09.2022; принята к печати: 21.10.2022

RA-ASSOCIATED ATHEROSCLEROSIS: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES

V.I. Ponkratov, N.S. Mescherina

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Kursk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 3, Karla. Marksa St., Kursk, Russian Federation, 305041

Highlights

- Cardiovascular risk is a significant morbidity and mortality factor in patients with rheumatoid arthritis.

Для корреспонденции: Вячеслав Игоревич Понкратов, spike41@yandex.ru; адрес: ул. Карла Маркса, 3, Курск, Российская Федерация, 305041

Corresponding author: Viacheslav I. Ponkratov, spike41@yandex.ru; address: 3, Karla Marksa St., Kursk, Russian Federation, 305041

The development of approaches to its stratification and correction will allow to improve prognosis in this patient population.

Abstract

According to data from large population trials and meta-analyses, mortality in rheumatoid arthritis (RA) significantly exceeds that in the general population. Cardiovascular diseases (CVD) rather widely contribute to the excess mortality in RA patients. Despite the recent emergence of a large number of innovative drugs for RA treatment, CVD mortality in this pathology persists at the level of the cardiovascular risk (CVR) typical for diabetes mellitus. With that, currently there is a clear trend among physicians for underestimating CVR in these patients. The review analyzes discovered pathogenetic mechanisms of CVR development in RA, which are represented by an integrated complex of vascular (endothelial dysfunction), cellular (T-cell dysfunction), and humoral (proinflammatory mediators, autoantibodies, complement activation) disorders. Besides, despite a large amount of disease-modifying antirheumatic drugs that can provide CVR decrease due to selective effects on separate mechanisms, the current lack of comparative trials does not allow to readily define specific drugs that are beneficial for the specific CVD decrease. Due to this, the promising trend of applied clinical medicine presumes the implementation of the interdisciplinary approach to CVR correction in RA patients, which will account not only for the treatment administered by the rheumatologist, but also the risk stratification, patient compliance, and multidisciplinary treatment efficacy control. This will allow for optimal CVD prevention in RA patients, thus significantly improving their quality of life and prognosis.

Keywords

Rheumatoid arthritis • Cardiovascular risk • Cardiovascular diseases • Atherosclerosis • Disease-modifying antirheumatic drugs • Biological drugs

Received: 11.08.2022; received in revised form: 06.09.2022; accepted: 21.10.2022

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ИЛ – интерлейкин	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ИМ – инфаркт миокарда	ССР – сердечно-сосудистый риск
РА – ревматоидный артрит	ФНО – фактор некроза опухоли

Введение

Популяционные исследования и метаанализы последних лет свидетельствуют о том, что смертность пациентов с ревматоидным артритом (РА) в 1,5 раза превышает таковую среди населения в целом [1]. Причем смертность при РА только отчасти связана с увеличением частоты инфекционных осложнений и заболеваний дыхательной системы, в то время как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обуславливают 30–40% смертельных исходов, становясь ведущей причиной избыточной летальности у данной категории больных [1]. Несмотря на ранние вмешательства в рамках стратегии лечения до достижения цели (treat to target) и быстрое увеличение количества возможных вариантов терапевтических вмешательств, смертность от ССЗ сохраняется на уровне в 1,5–3 раза выше, чем в контрольных группах, что соответствует уровню сердечно-сосудистого риска (ССР), обусловленному сахарным диабетом [2].

Связь ССЗ и РА становится все более очевидной, что находит подтверждение в официальных рекомендациях Европейской антиревматической

лиги (EULAR), в которых представлены меры по усилению контроля ССР у больных РА [3]. Однако в реальной клинической практике это не приводит к достаточной оценке ССР врачами [4]. Установлено, что первичный скрининг липидного спектра проводят менее чем половине пациентов с РА, при этом примерно 70–90% больных РА не знают о повышенном у них ССР [5].

В настоящем обзоре обобщены фундаментальные данные о потенциальных механизмах, патогенетически связывающих развитие РА с повышенным ССР, что позволит взглянуть на современные возможности терапии РА с позиций перспективы коррекции ССР.

Клинические проявления и факторы сердечно-сосудистого риска

Известно, что наряду с традиционными факторами ССЗ первичные характеристики РА могут вносить вклад в общую избыточную заболеваемость и смертность, связанную с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), у пациентов с данной аутоиммунной патологией [6]. Установлено, что риск инфаркта миокарда (ИМ) с поправкой на традиционные

факторы ССЗ при РА увеличивается в 2 раза по сравнению с сопоставимой контрольной группой. Кроме того, больные РА с большей вероятностью страдают «тихой» ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, у них чаще развивается внезапная смерть [7]. Аналогичные тенденции выявлены в отношении нарушений мозгового кровообращения и венозной тромбоэмболии – риск каждой из этих патологий при РА увеличивается примерно в 2 раза по сравнению с общей популяцией [8].

Традиционные факторы ССЗ, такие как артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет 2-го типа и гиперлипидемия, хорошо описаны в общей популяции, в то время как при РА оценка ССР по Фрамингемской шкале риска (FRS), оценка риска по Рейнольдсу (RSS) и шкала SCORE в значительной степени неэффективны, поскольку сам по себе РА является независимым фактором риска смерти от ССЗ [9].

У пациентов с РА отмечена более высокая атеросклеротическая нагрузка, причем показатели кальцификации коронарных артерий у них увеличиваются в 2,5 раза по данным компьютерной томографии (КТ) сердца и КТ-ангиографии [7]. Также у больных РА обнаружено увеличение частоты метаболического синдрома (сложного комплекса нарушений обмена веществ, сопровождающегося развитием абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности), что в свою очередь наряду с протромботическим состоянием определяет двукратное нарастание риска развития ССЗ. При этом предполагается, что именно хроническое воспаление является ключевым фактором, объясняющим недооценку ССР с помощью шкал FRS, SCORE и RSS. Кроме того, в настоящее время ключевая роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения отведена нарушению функции эндотелия, модификациям липопротеинов, воспалению, иммунным расстройствам и генетическим нарушениям [10].

Патогенетические предпосылки развития ССЗ при РА

Риск ССЗ тесно связан с тяжестью РА, при этом более высокий ССР наблюдается у пациентов с более агрессивным течением болезни. Хроническое системное воспаление, затрагивающее как врожденный, так и адаптивный иммунитет, оказывает прямое и косвенное влияние на сосудистое русло и миокард, сопровождаясь потенциальным патогенетическим вкладом гиперпродукции острофазных белков, провоспалительных цитокинов, аутоантител и специфических субпопуляций Т-клеток [11].

Для понимания роли системного воспаления в развитии ССО у больных РА принципиальное значение имеет концепция сходства звеньев патогенеза аутоиммунного воспаления и атеросклероза. При этом до настоящего времени факторы прогрессиро-

вания атеросклероза у больных РА изучены недостаточно. Чаще всего в литературе констатируется развитие того или иного ССО; конкретных данных инструментальных исследований по оценке динамики атеросклеротического процесса приведено недостаточно, что не позволяет сделать однозначные выводы. Поэтому для изучения вклада факторов, связанных с РА, в развитие ССЗ создан Трансатлантический консорциум по изучению факторов риска развития ССЗ при РА (Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis, ATACC-RA). В соответствующее исследование вошло 5 638 больных РА без признаков ССЗ из 13 ревматологических центров, расположенных по всему миру. Период наблюдения составил 5,8 года. Результаты данного исследования показали, что 10-летний кумулятивный риск развития ССЗ у мужчин составил 20,9%, у женщин – 11,1%. При этом в данной когорте больных РА продемонстрирована связь ССО с характеристиками основного заболевания – индексом DAS28, серопозитивностью [12].

Эндотелиальная дисфункция

Среди «новых» факторов ССР важная роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, поскольку она является независимым измеримым предиктором ССО в общей популяции. Эндотелиальная дисфункция представляет собой состояние, которое характеризуется нарушением баланса сосудорасширяющих медиаторов с антимитогенной, антитромбогенной активностью (в частности оксида азота (NO), простаглицлина) и сосудосуживающих медиаторов с протромботическими пролиферативными эффектами (в частности эндотелина-1). Причем повреждение эндотелия сосудов является первичным механизмом изменения архитектоники сосудистой стенки, который ведет к развитию артериальной ригидности, субклинического атеросклероза и в итоге – к манифестации ССЗ. В настоящее время доказано нарушение функции эндотелия у пациентов с РА, которое вносит существенный вклад в прогрессирование атеросклероза в данной популяции [13]. Немаловажную роль в развитии дисфункции играют и некоторые молекулы адгезии (E-селектин, молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и межклеточной адгезии (ICAM-1)), являющиеся активными «участниками» синовиального воспаления и костного ремоделирования при РА. При этом описано положительное влияние ряда препаратов на функциональное состояние эндотелия (в частности ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО- α)), характеризующееся в том числе ингибированием молекул адгезии на фоне терапии [6].

Функцию эндотелия в основном анализируют при помощи количественной оценки с определением сосудистой реакции на фармакологическую и физическую стимуляцию. На сегодняшний день

исследование вазодилатации, опосредованной потоком, прошло активную валидацию в клинических исследованиях, хотя данная методика имеет недостатки и ограничения. С другой стороны, эластические свойства артериальной стенки (артериальная жесткость) лучше всего анализируются при помощи неинвазивных методик, в частности скорости распространения пульсовой волны; при этом показателем, наиболее часто используемым для диагностики субклинического атеросклероза, является толщина комплекса «интима – медиа» сонных артерий [14].

Эндотелиальная дисфункция и артериальная жесткость развиваются на ранних этапах естественного течения атеросклероза, при этом оба этих явления можно выявить при помощи неинвазивных методик за несколько лет до появления структурных изменений сосудистой стенки. Кроме того, эти нарушения в целом считаются «функциональными» и по крайней мере частично обратимыми, поскольку их можно скорректировать посредством назначения статинов или ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [15].

Воспаление и атеросклеротическая нагрузка

В настоящее время установлено, что атеросклероз представляет собой воспалительный процесс, который проявляется на локальном уровне обнаружением инфильтрирующих макрофагов и Т-клеток в бляшках, а на системном уровне – умеренно повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , интерлейкины-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), металлопротеиназы. Различные эпидемиологические исследования, проведенные на популяционном уровне, в целом связывают высокие уровни металлопротеиназы, острофазных белков и провоспалительных цитокинов с повышенным риском ССО. Незначительное повышение уровня острофазного С-реактивного белка является независимым фактором риска ССЗ, особенно ИМ, повышение частоты развития которого, вероятно, обусловлено активным разрывом бляшек. Аналогичным образом повышение уровней ИЛ-6 ассоциировано с ССЗ как в общей популяции, так и при РА [16].

У пациентов с РА и в общей популяции описана линейная зависимость между повышением скорости оседания эритроцитов, С-реактивным белком и толщиной комплекса «интима – медиа» сонных артерий независимо от традиционных факторов риска ССЗ и статуса болезни. При РА медианные сывороточные уровни провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО- α , миелопероксидаза) значительно превышают показатели у контрольных лиц, причем увеличение сывороточной концентрации ИЛ-6 и ФНО- α ассоциировано с более высоким показателем кальцификации коронарных артерий независимо от FRS и статуса сахарного диабета [17].

Подобные ассоциации позволили сформулировать активную гипотезу о том, что более высокие уровни провоспалительных цитокинов при РА способствуют акселерации атеросклероза, индуцируя протромботическую среду, характеризующуюся эндотелиальной дисфункцией, инсулинорезистентностью, дислипидемией и патологической активацией каскада коагуляции, что приводит к разрыву бляшек и развитию ССО. Таким образом, нарушение иммунного ответа является причиной хронизации воспаления, а врожденного иммунитета – пусковым механизмом образования пенных клеток [13].

Роль аутоантител в развитии РА-ассоциированных ССЗ

Цитруллинирование является необратимой посттрансляционной модификацией аргинина в цитруллин, которая осуществляется с помощью семейства ферментов пептидиларгининдеиминаз. Хотя частота выявления антител к циклическому цитруллинированному пептиду нарастает с возрастом и встречается при иных аутоиммунных болезнях, ее считают наиболее высокоспецифичным диагностическим маркером РА. Цитруллинированные синовиальные белки являются мишенями для антител, а наличие подобных аутоантител при РА служит прогностическим фактором эрозивной патологии и общих неблагоприятных клинических исходов [18].

Описано наличие цитруллинированных белков, локализованных с пептидиларгининдеиминазой 4-го типа, внутри атеросклеротических бляшек у больных без РА. При этом предшествующие лабораторные модели продемонстрировали воспалительный потенциал иммунных комплексов, состоящих из цитруллинированного фибриногена. Предполагается, что цитруллинированные эпитопы в атеросклеротических бляшках являются мишенями для антител и могут способствовать образованию бляшек за счет интенсивной воспалительной реакции [19].

Кроме того, в последние годы получены убедительные данные, свидетельствующие о том, что наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду повышает ССР за счет взаимодействия непосредственно на уровне миокарда [20], в том числе показано, что фенотип сердечной недостаточности, наблюдаемый при РА, отличается от такового у пациентов без РА; в первую очередь он характеризуется диастолической дисфункцией, низким артериальным давлением и более высокой фракцией выброса на момент диагностики, что позволяет предположить механизмы развития патологии миокарда при РА, отличные от таковых в общей популяции. Протеомные и гистологические исследования показали, что многие цитруллинированные белки, присутствующие в синовиальной жидкости при РА, также экспрессируются в миокарде [20].

Важно отметить, что цитруллинирование саркомерных белков уменьшает их чувствительность к высвобождаемому кальцию, который необходим для обеспечения сердечных сокращений. Предполагается, что серопозитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду при РА может приводить к ремоделированию миокарда и в конечном счете к его дисфункции [21].

Подтипы Т-клеток

В настоящее время установлено, что РА обуславливает изменение экспрессии ряда генов, ассоциированных с ИБС, в частности S100 – кальций-связывающих белков A8 и A12, ассоциированных с активацией нейтрофилов. Кроме того, состав подтипов мононуклеаров периферической крови, а также степень активации и дифференцировки Т-клеток у пациентов с РА связаны с образованием атеросклеротических бляшек [22].

Известно, что у лиц с РА и высоким показателем кальцификации коронарных артерий наблюдается значительное увеличение количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, а также субпопуляций эффекторной памяти в периферической крови [11]. Кроме того, макрофаги также играют важную роль как в механизмах воспаления, так и в дестабилизации атеросклеротических бляшек, при этом выявлены их определенные функциональные нарушения. Установлена реорганизация метаболизма в макрофагах, образованных в результате дифференцировки CD14⁺-моноцитов периферической крови, взятых у пациентов с РА и ИБС, которая проявляется беспрепятственным потреблением кислорода и избыточной продукцией ферментов, разрушающих ткани [23]. Роль нарушения функции Т-клеток – «естественных киллеров» (NK, natural killers) – в стимуляции воспалительного каскада при РА и атеросклерозе изучена отдельно, в основном в рамках механизма патологической активации, последующей быстрой продукции массивного количества цитокинов и цитотоксических белков, а также регуляторного влияния на дифференцировку и активацию других Т-клеток. Дополнительные субпопуляции мононуклеаров периферической крови также вовлечены в развитие субклинического атеросклероза. В целом эти результаты свидетельствуют о том, что постепенная экспансия специфических подтипов мононуклеаров периферической крови прямо или косвенно способствует развитию атеросклероза [7].

Активация комплемента

Периваскулярная жировая ткань может продуцировать белки комплемента, а висцеральная жировая ткань тесно ассоциирована с ИБС. Теоретически продукт активации комплемента может быть направлен против структурных белков сосудистой стенки, а также циркулирующих иммунных клеток,

что вызывает местное воспаление и дальнейшее образование атеросклеротических бляшек [24]. Поскольку у пациентов с РА выявлена тенденция к увеличению объема висцерального жира, предполагается, что синтез и активация комплемента также участвуют в развитии ИБС у данной категории больных. Одно из предыдущих исследований показало, что в популяции ИБС у пациентов с РА отмечены более высокие уровни терминальных комплексов комплемента; пентраксина-3, опосредующего альтернативный путь активации комплемента; а также усиление мононуклеарной инфильтрации в стенках сосудов по сравнению с пациентами без РА [25]. В свою очередь активация комплемента может также препятствовать нормальному обмену веществ, обуславливая развитие инсулинорезистентности и ожирения. Теория активации комплемента нуждается в дальнейшей проверке, при этом предполагается, что комплемент может стать биомаркером ранней диагностики и новой мишенью в лечении РА-ассоциированной ИБС [25].

Влияние препаратов, используемых для лечения РА, на ССО

Целью терапии РА-ассоциированного атеросклероза является снижение заболеваемости/рецидивов, прогрессирования и смертности от ИБС. Таким образом, гипотетически терапию можно разделить на первичную и вторичную профилактику, а также лечение острой патологии (острого коронарного синдрома). Принципы терапии в целом идентичны таковым для общей популяции, включая контроль традиционных факторов риска ССЗ, ингибирование функции тромбоцитов, коррекцию гиперлипидемии при помощи статинов, расширение коронарного резерва и реваскуляризацию миокарда [26]. Однако, поскольку РА служит независимым фактором риска, следует подчеркнуть важность снижения активности заболевания, что отмечено в рекомендациях EULAR [3].

Современные рекомендации EULAR поощряют диагностику и контроль рисков ССЗ у пациентов с РА ревматологами [3]. Тем не менее, несмотря на растущее понимание увеличения ССР при РА, оптимальные средства его минимизации остаются недостаточно изученными, в том числе в рамках сравнительных исследований. Также до настоящего времени остается ограниченным понимание точных физиологических влияний этих препаратов на ССР. Основываясь на данных, свидетельствующих о тесной взаимосвязи более низкой активности заболевания и снижения ССР, согласно текущим рекомендациям EULAR, необходимо обеспечить агрессивный контроль активности РА для уменьшения как прогрессирования поражения суставов, так и ССР на фоне эффективной терапии базисными противовоспалительными препаратами [3].

Хотя объем данных по-прежнему ограничен, имеющиеся сведения позволяют предположить дифференцированное влияние нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, стандартных базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и таргетных базисных противовоспалительных препаратов на ССР [27].

Нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты часто используют для купирования болей во время обострений РА. Несмотря на доказанный противовоспалительный эффект, множество потенциальных побочных эффектов этих двух классов препаратов также хорошо известны. Вместе с этим вклад нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов в ССР определить сложно. В проспективном когортном исследовании установлено, что прием глюкокортикоидов ассоциирован с дозозависимым увеличением смертности от всех причин и увеличением риска всех ССО [28]. Точно так же нестероидные противовоспалительные препараты повышают риск всех ССО, хотя величина этого эффекта может быть завышена из-за включения исследований, конкретно посвященных рофекоксибу, применение которого на данный момент ограничено из-за неудовлетворительного профиля ССО [29].

Стандартные базисные противовоспалительные препараты

В настоящее время установлено, что стандартные базисные противовоспалительные препараты, такие как метотрексат, лефлуноמיד, сульфасалазин и гидроксихлорохин, способствуют уменьшению ССР [30]. Так, в первичной канадской когорте пациентов с РА, у которых диагноз установлен после 75 лет, наблюдалось снижение частоты ССО примерно на 20% на фоне непрерывного приема метотрексата, недавно назначенного в виде либо комбинированной терапии, либо монотерапии [47]. Тройная терапия метотрексатом, сульфасалазином и гидроксихлорохином также продемонстрировала снижение ССР благодаря уменьшению воспаления и улучшению липидного профиля [30, 31]. Более того, отмечено повышение уровня липопротеидов высокой плотности, снижение уровня липопротеидов низкой плотности и улучшение отношения общего холестерина к липопротеидам высокой плотности у пациентов, получавших тройную терапию, по сравнению с больными, получавшими монотерапию метотрексатом или метотрексат в комбинации с этанерцептом [31]. Кроме того, согласно последним данным, назначение метотрексата при РА сопровождается снижением риска ССО, особенно

госпитализаций, обусловленных сердечной недостаточностью, причем подобное уменьшение риска не было опосредовано снижением активности РА, что свидетельствует о модуляции ССР альтернативными механизмами, связанными с приемом метотрексата [32]. Таким образом, остаются не до конца изученными механизмы положительного влияния метотрексата и других стандартных базисных противовоспалительных препаратов, обусловленные, возможно, не только уменьшением интенсивности хронического воспаления.

Длительный прием лефлуномида ассоциирован с уменьшением ССЗ у больных РА в рамках наблюдательных исследований, однако у пациентов с ранним РА на фоне терапии лефлунонимидом отмечена более высокая частота артериальной гипертензии. Также установлено, что лефлунонимид обладает свойством уменьшать признаки субклинического поражения артериального русла, что проявляется восстановлением функции эндотелия как в системе мелких резистивных сосудов, так и крупных мышечных артериях уменьшением жесткости магистральных артерий [33].

Генно-инженерные биологические препараты

Терапия ингибиторами ФНО положительно влияет на второстепенные маркеры ССЗ, в том числе толщину комплекса «интима – медиа» сонных артерий и вазодилатацию, опосредованную потоком, и приводит к снижению уровня циркулирующих С-реактивных белков и ИЛ-6. Систематический обзор 16 наблюдательных когортных исследований РА показал, что терапия препаратами ингибиторов ФНО ассоциирована со снижением риска всех ССО, ИМ и цереброваскулярных осложнений [34]. Подобную ассоциацию проанализировали в проспективном когортном исследовании: в 47 случаях в группе пациентов с РА, ответивших на терапию ингибиторами ФНО, наблюдалось снижение риска острого коронарного синдрома на 50% по сравнению с теми, кто не ответил на лечение [35].

Влияние генно-инженерных биологических препаратов, не направленных против ФНО, на риск ССЗ, в частности абатацепта (химерного белка, состоящего из внеклеточного домена CTLA-4 человека и модифицированной Fc-части IgG1 человека), тоцилизумаба (гуманизированные моноклональные антитела против рецептора ИЛ-6), канакинумаба (моноклональные антитела против ИЛ-1) и ритуксимаба (моноклональные антитела против CD20), также изучено, хотя данные по-прежнему ограничены. Польза абатацепта для сердечно-сосудистой системы оценена по сравнению с ингибиторами ФНО на пациентах, начавших терапию данными препаратами, в рамках различных программ страхования [36]. После учета исходного риска ССЗ на момент начала терапии применение абатацепта

ассоциировано с примерно на 20% большим снижением ССР по сравнению с ингибиторами ФНО. Что касается тоцилизумаба, несмотря на первоначальные опасения в отношении ухудшения исходов ССЗ за счет увеличения уровня общего холестерина, долгосрочные наблюдательные исследования свидетельствуют о том, что частота инсульта и развития ИМ после лечения тоцилизумабом (средней продолжительностью 2,4 года) сопоставимы с показателями у пациентов с РА, получавших монотерапию метотрексатом или плацебо. Исследование MEASURE показало, что возможным объяснением данного парадокса является способность тоцилизумаба менять частицы липопротеидов высокой плотности в сторону противовоспалительного состава (снижение сывороточных концентраций амилоидного белка А, фосфолипазы А₂, липопротеина А, фибриногена и D-димера), что может уменьшать сопутствующий ССР [37]. В активном клиническом исследовании TOCRIVAR (NCT01752335) предпринимаются попытки продемонстрировать влияние тоцилизумаба на ССР при РА. В рамках общей популяции пациентов с ИБС актуальные результаты рандомизированных клинических испытаний (NCT01491074) демонстрируют, что тоцилизумаб не оказывает влияния или незначительно влияет на уровень цитокинов, не улучшая при этом резерв коронарного кровотока у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST [38].

Известно, что ритуксимаб способен подавлять воспаление за счет быстрой и длительной деплеции В-лимфоцитов, специфически связываясь с их поверхностным антигеном CD20. Недавнее исследование показало уменьшение толщины комплекса «интима – медиа» сонной артерии после лечения ритуксимабом, что может указывать на потенциальную пользу в защите сердечно-сосудистой системы. Результаты клинического исследования показали, что несмотря на небольшое увеличение уровней общего холестерина и триглицеридов, деплеция В-клеток действительно улучшает эндотелиальную функцию на макро- и микрососудистом уровне в рамках вазодилатации, опосредованной потоком, и скорости реактивной гиперемии плечевой артерии. Лечение ритуксимабом обуславливает снижение скорости распространения пульсовой волны после 12 мес. использования, при этом аналогичные результаты при терапии тоцилизумабом наблюдались уже спустя 3 мес. [39]. Наконец, оценка долгосрочной безопасности ритуксимаба среди пациентов с РА показала, что частота ИМ у них схожа с таковой у больных РА, получающих метотрексат и плацебо [40].

Интересно, что в рамках общей популяции лиц, не страдающих РА, блокирование пути ИЛ-1 канакинумабом (150 мг каждые 3 мес.) обуславливает значительно более низкую частоту ИМ по сравне-

нию с плацебо независимо от снижения уровней липидов. В большом клиническом исследовании III фазы, включавшем 10 000 человек на протяжении 4 лет (исследование CANTOS (NCT01327846)), пациенты с ИМ в анамнезе и высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка были рандомизированы для получения трех доз канакинумаба или плацебо. По сравнению с группой плацебо у лиц, получавших канакинумаб, наблюдалось значительное снижение уровней высокочувствительного С-реактивного белка; кроме того, у тех, кто получал дозу 150 мг на протяжении 3 мес., определена значительно более низкая частота рецидивов ССО при отсутствии изменения уровня липидов [41]. Это первое крупномасштабное клиническое исследование, которое напрямую демонстрирует связь между противовоспалительной терапией и снижением риска ССЗ. Другое рандомизированное контролируемое исследование (NCT01566201) показало, что ингибирование активности ИЛ-1 анакинрой может снижать окислительный стресс при РА, что характеризуется более низкими уровнями маркеров апоптоза и окисления, т. е. улучшением как гистологической структуры, так и физиологической функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, обнаружено более выраженное улучшение функции сосудов и снижение деформации миокарда левого желудочка, что приводило к значительному увеличению фракции выброса левого желудочка после лечения анакинрой у пациентов с РА-ассоциированной ИБС по сравнению с пациентами без нее [42]. Эти данные указывают на потенциальное преимущество вторичного профилактического ингибирования пути ИЛ-1 и предполагают дальнейшие исследования для более точного определения относительного превосходства различных лекарственных средств в разных клинических условиях.

Раннюю сосудистую дисфункцию можно считать привлекательной дополнительной мишенью в рамках ранней терапии РА, направленной на снижение РА-ассоциированных ССО. В данном контексте ингибиторы ФНО однозначно улучшают функцию эндотелия у пациентов с РА. Остальные биологические препараты могут способствовать снижению сосудистой дисфункции у данной когорты больных.

При РА воспалительный процесс ведет к нарушению функции эндотелия вследствие усиления нитроокислительного стресса и высвобождения сосудосуживающих медиаторов, что предполагает потенциальную роль иммуносупрессивных препаратов в восстановлении физиологических функций. С учетом этого во многих исследованиях применяют вазодилатацию, опосредованную потоком, – вспомогательный маркер эндотелий-зависимой вазодилатации, используемый для оценки сосудистых эффектов отдельных препаратов. Что интересно,

биологические препараты, не влияющие на ФНО, улучшают вазодилатацию, опосредованную потоком, – это подтверждает факт того, что антагонистическое влияние на воспалительный процесс может положительно сказываться на эндотелиальной дисфункции независимо от конкретного иммунологического механизма, внося вклад в снижение ССР. Установлено, что ранняя эндотелиальная дисфункция, определенная посредством вазодилатации, опосредованной потоком, предшествует развитию клинического атеросклероза, сопровождающегося более выраженной дисфункцией и акселерацией атеросклероза по мере хронизации основной патологии [43].

Генно-инженерные биологические препараты могут влиять на сосудистую ригидность, однако по сравнению с функцией эндотелия подобное влияние менее стабильно, что отражает своеобразную сложность при оценке эластических свойств артериальной стенки и значимую гетерогенность оцениваемых популяций. Несмотря на подобные ограничения, патологическая жесткость сосудистой стенки, оцениваемая путем определения скорости распространения пульсовой волны, относится к подтвержденным независимым прогностическим факторам ССЗ в общей популяции, в том числе у пациентов с РА. При этом улучшение скорости распространения пульсовой волны может быть еще одним возможным объяснением снижения частоты ССЗ у больных РА [44].

Ультроструктурные признаки крупных (например, сонных) артерий можно легко оценить при помощи УЗИ, при этом их толщина комплекса «интима – медиа» считается наиболее надежным маркером субклинического атеросклероза, польза которого в оценке риска ССЗ четко доказана у пациентов с РА [45]. Толщина комплекса «интима – медиа» сонных артерий отражает гипертрофию интимы или меди (либо обоих слоев), ее патологию считают фиксированным структурным нарушением артериальной стенки, в развитии которого основную роль играют невоспалительные механизмы. В связи с этим можно предполагать, что назначения иммуносупрессивной терапии может быть недостаточно для индукции регресса подобных анатомических нарушений. Однако следует провести дальнейшие исследования с расширенным периодом наблюдения с целью анализа данной проблемы.

Таргетные базисные противовоспалительные препараты (ингибиторы янус-киназ)

Некоторые цитокины, ассоциированные с РА, включая семейства цитокинов ИЛ-6, ИЛ-23 и ИЛ-2, а также интерфероны I и II типа, передают сигналы клеточной активации через сигнальный путь янус-киназы (JAK). Ингибиторы янус-киназ применяют в качестве противовоспалительных препаратов для лечения РА из-за их функции блокирования активации цитокинов [46]. В отношении вли-

яния таргетных низкомолекулярных ингибиторов янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб) на ССР в литературе представлено относительно немного данных. Установлено, что терапия тофацитинибом обладает вазопротективным влиянием на крупные сосуды эластического типа, а также крупные и мелкие артерии мышечного типа [47]. Увеличение на 10–20% уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, подобное тому, что наблюдается при терапии тоцилизумабом, отмечено в рандомизированных клинических испытаниях тофацитиниба, что вызывает озабоченность по поводу возможного ухудшения сердечно-сосудистых исходов [48]. Оценка эффектов 24 нед. терапии тофацитинибом показала, что увеличение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, а также снижение отношения общего холестерина к данным липопротеидам ассоциировано с уменьшением риска тяжелых нежелательных ССО (МАСЕ) в будущем, в то время как увеличение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности не сопровождалось подобным защитным эффектом [49]. Возникновение венозных тромбозов при ингибировании JAK, однако, еще больше усилило первоначальные опасения, и формальное сравнение влияния тофацитиниба и ингибиторов ФНО на риск МАСЕ представлено в проспективном сравнительном исследовании III/IV фазы [49]. Кроме того, последние данные не продемонстрировали связи между лечением барицитинибом и частотой МАСЕ. Что касается риска тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии, у пациентов, получавших 4 мг барицитиниба, выявлено 6 осложнений, а в группе плацебо не зафиксировано ни одного случая; при этом все 6 случаев развились у пациентов, которые уже имели факторы риска венозной тромбозии. В расширенном анализе барицитиниба 2 мг по сравнению с 4 мг ПЗ тромбоза глубоких вен/тромбоза легочной артерии были сопоставимы в рамках сравнения дозовых групп [50].

Заключение

Ревматоидный артрит служит независимым фактором риска развития ССЗ, что в целом обусловлено хроническим воспалением, маркеры которого ассоциированы с ССО и смертностью при РА. Противовоспалительная терапия, особенно новейшие биологические и таргетные препараты, незаменимы при контроле риска ССР у пациентов с РА. Одной из актуальных проблем современной клинической медицины является междисциплинарная оптимизация коррекции ССР у больных РА, которая подразумевает важность профилактики, стратификации рисков, улучшения комплаентности пациентов, оптимизацию схем терапии и мониторинг эффективности лечения. К основным перспективам

развития в данной области можно отнести активное внедрение прецизионной и персонализированной медицины, анализ комбинированной терапии и новых мишеней для противовоспалительных препаратов, а также расширение показаний к применению последних. Все перечисленные аспекты будут способствовать разработке современных методик диагностики и профилактики ССЗ у больных РА, что, безусловно, окажет выраженное положительное влияние на их прогноз.

Информация об авторах

Понкратов Вячеслав Игоревич, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4762-151X

Мещерина Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент проректор по медицинской деятельности и непрерывному образованию – директор Института непрерывного образования, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9292-3093

Вклад авторов в статью

ПВИ – существенный вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МНС – существенный вклад в концепцию исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Конфликт интересов

В.И. Понкратов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.С. Мещерина заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Ponkratov Viacheslav I., Assistant at the Department of Internal Diseases No. 1, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Kursk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4762-151X

Mescherina Natalia S., PhD, Vice-professor, Vice-rector on Medical Activities and Continuous Education – Director of the Institute of Continuous Education, Head of the Department of Internal Diseases No. 1, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Kursk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9292-3093

Author Contribution Statement

PVI – significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, full responsibility for the content

MNS – significant contribution to the concept of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, full responsibility for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. van den Hoek J., Boshuizen H.C., Roorda L.D., Tijhuis G.J., Nurmohamed M.T., van den Bos G.A., Dekker J. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2017;37(4):487-493. doi: 10.1007/s00296-016-3638-5.
2. Liao K.P., Huang J., He Z., Cremone G., Lam E., Hainer J.M., Morgan V., Bibbo C., Di Carli M. Coronary Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Compared to Diabetes Mellitus and Association With All-Cause Mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73(2):159-165. doi: 10.1002/acr.24108.
3. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J., Kvien T.K., Dougados M., Radner H., Atzeni F., Primdahl J., Södergren A., Wallberg Jonsson S., van Rompay J., Zabalán C., Pedersen T.R., Jacobsson L., de Vlam K., Gonzalez-Gay M.A., Semb A.G., Kitis G.D., Smulders Y.M., Szekanecz Z., Sattar N., Symmons D.P., Nurmohamed M.T. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
4. Лунева Ю.В., Поветкин С.В., Сараев И.А., Артюшкова Е.Б. Возможности современной комбинированной фар-

- макотерапии у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией в условиях амбулаторной практики. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2019;(4):21-30. doi:10.21626/vestnik/2019-4/03
5. Ghosh-Swaby O.R., Kuriya B. Awareness and perceived risk of cardiovascular disease among individuals living with rheumatoid arthritis is low: results of a systematic literature review. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21(1):33. doi: 10.1186/s13075-019-1817-y.
6. DeMizio D.J., Geraldino-Pardilla L.B. Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020; 7(1):19-33. doi: 10.1007/s40744-019-00189-0.
7. Karpouzas G.A., Malpeso J., Choi T.Y., Li D., Munoz S., Budoff M.J. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(10):1797-804. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203617.
8. Løgstrup B.B., Olesen K.K.W., Masic D., Gyldenkerne C., Thrane P.G., Ellingsen T., Bøtker H.E., Maeng M. Impact of rheumatoid arthritis on major cardiovascular events in patients with and without coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(9):1182-1188. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217154.

9. Arts E.E., Popa C.D., Den Broeder A.A., Donders R., Sandoo A., Toms T., Rollefstad S., Ikdahl E., Semb A.G., Kitas G.D., Van Riel P.L., Fransen J. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(4):674-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206879.
10. Маркин А.М., Маркина Ю.В., Толстик Т.В., Богатырева А.И., Собенин И.А., Орехов А.Н. Влияние воспаления и мутаций митохондриального генома на клеточные механизмы атерогенеза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(4): 80-87. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-80-87.
11. Winchester R., Giles J.T., Nativ S., Downer K., Zhang H.Z., Bag-Ozbek A., Zartoshti A., Bokhari S., Bathon J.M. Association of Elevations of Specific T Cell and Monocyte Subpopulations in Rheumatoid Arthritis With Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(1):92-102. doi: 10.1002/art.39419.
12. Crowson C.S., Rollefstad S., Ikdahl E., Kitas G.D., van Riel P.L.C.M., Gabriel S.E., Matteson E.L., Kvien T.K., Douglas K., Sandoo A., Arts E., Wällberg-Jonsson S., Innala L., Karpouzas G., Dessein P.H., Tsang L., El-Gabalawy H., Hitchon C., Ramos V.P., Yáñez I.C., Sfikakis P.P., Zampeli E., Gonzalez-Gay M.A., Corrales A., Laar M.V., Vonkeman H.E., Meek I., Semb A.G.; A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(1):48-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735.
13. Di Minno M.N., Ambrosino P., Lupoli R., Di Minno A., Tasso M., Peluso R., Tremoli E. Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Eur J Intern Med.* 2015; 26(10):835-42. doi: 10.1016/j.ejim.2015.10.016.
14. Ikdahl E., Hisdal J., Rollefstad S., Olsen I.C., Kvien T.K., Pedersen T.R., Semb A.G. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17:279. doi: 10.1186/s13075-015-0795-y.
15. Михин В.П., Воротынцева В.В., Громнацкий Н.И., Аникин В.В. Изменения эластичности сосудистой стенки артерий и маркеров ангиопатии на фоне длительной терапии статинами больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2020;(4):37-45. doi:10.21626/vestnik/2020-4/05
16. Hashizume M., Mihara M. Atherogenic effects of TNF-alpha and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. *Cytokine* 2012; 58:424-430. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.010.
17. Vacchiaga B.C., Vacchiaga A.B., Usnayo M.J., Bedirian R., Singh G., Pinheiro G.D. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(3):e005038. doi: 10.1161/JAHA.116.005038.
18. Sokolove J., Bromberg R., Deane K.D., Lahey L.J., Derber L.A., Chandra P.E., Edison J.D., Gilliland W.R., Tibshirani R.J., Norris J.M., Holers V.M., Robinson W.H. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012; 7(5):e35296. doi: 10.1371/journal.pone.0035296.
19. Sokolove J., Brennan M.J., Sharpe O., Lahey L.J., Kao A.H., Krishnan E., Edmundowicz D., Lepus C.M., Wasko M.C., Robinson W.H. Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(7):1719-24. doi: 10.1002/art.37961.
20. Giles J.T., Fert-Bober J., Park J.K., Bingham C.O. 3rd, Andrade F., Fox-Talbot K., Pappas D., Rosen A., van Eyk J., Bathon J.M., Halushka M.K. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(1):R39. doi: 10.1186/ar3752.
21. Geraldino-Pardilla L., Russo C., Sokolove J., Robinson W.H., Zartoshti A., Van Eyk J., Fert-Bober J., Lima J., Giles J.T., Bathon J.M. Association of anti-citrullinated protein or peptide antibodies with left ventricular structure and function in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56(4):534-540. doi: 10.1093/rheumatology/kew436.
22. Klingenberg R., Luscher T.F. Rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: two cousins engaging in a dangerous liaison. *Eur Heart J* 2015; 36:3423-3425. doi: 10.1093/eurheartj/ehv489.
23. Zeisbrich M., Yanes R.E., Zhang H., Watanabe R., Li Y., Brosig L., Hong J., Wallis B.B., Giacomini J.C., Assimes T.L., Goronzy J.J., Weyand C.M. Hypermetabolic macrophages in rheumatoid arthritis and coronary artery disease due to glycogen synthase kinase 3b inactivation. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(7):1053-1062. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212647.
24. Moreno-Navarrete J.M., Fernandez-Real J.M. The complement system is dysfunctional in metabolic disease: evidences in plasma and adipose tissue from obese and insulin resistant subjects. *Semin Cell Dev Biol* 2019; 85:164-172. doi:10.1016/j.semcdb.2017.10.025.
25. Shields K.J., Mollnes T.E., Eidet J.R., Mikkelsen K., Almdahl S.M., Bottazzi B., Lyberg T., Manzi S., Ahearn J.M., Hollan I. Plasma complement and vascular complement deposition in patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic diseases. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0174577. doi: 10.1371/journal.pone.0174577.
26. England B.R., Thiele G.M., Anderson D.R., Mikuls T.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 2018; 361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036.
27. Singh S., Fumery M., Singh A.G., Singh N., Prokop L.J., Dulai P.S., Sandborn W.J., Curtis J.R. Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020; 72(4):561-576. doi: 10.1002/acr.23875.
28. del Rincón I., Battafarano D.F., Restrepo J.F., Erikson J.M., Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Feb;66(2):264-72. doi: 10.1002/art.38210.
29. Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C., McFarlane A., Fleming P., Siu S., Kraft J., Lynde C., Pope J., Gulliver W., Keeling S., Dutz J., Bessette L., Bissonnette R., Haraoui B. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(3):480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
30. Widdifield J., Abrahamowicz M., Paterson J.M., Huang A., Thorne J.C., Pope J.E., Kuriya B., Beauchamp M.E., Bernatsky S. Associations Between Methotrexate Use and the Risk of Cardiovascular Events in Patients with Elderly-onset Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2019; 46(5):467-474. doi: 10.3899/jrheum.180427.
31. Charles-Schoeman C., Wang X., Lee Y.Y., Shahbazian A., Navarro-Millán I., Yang S., Chen L., Cofield S.S., Moreland L.W., O'Dell J., Bathon J.M., Paulus H., Bridges S.L.Jr., Curtis J.R. Association of Triple Therapy With Improvement in Cholesterol Profiles Over Two-Year Followup in the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(3):577-86. doi: 10.1002/art.39502.
32. Johnson T.M., Sayles H.R., Baker J.F., George M.D., Roul P., Zheng C., Sauer B., Liao K.P., Anderson D.R., Mikuls T.R., England B.R. Investigating changes in disease activity as a mediator of cardiovascular risk reduction with methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(11):1385-1392. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220125.

33. Князева Л.А., Князева Л.И., Мещерина Н.С., Горяйнов И.И., Понкратов В.И. Изменение показателей эндотелиальной функции и жесткости артериального русла у больных ревматоидным артритом на фоне терапии лефлуномидом. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2016;(2):20-28. doi: 10.21626/vestnik/2016-2/04.
34. 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. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(4):522-9. doi: 10.1002/acr.20371.
35. Ljung L., Rantapää-Dahlqvist S., Jacobsson L.T., Askling J. Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(12):2087-2094. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208995.
36. Jin Y., Kang E.H., Brill G., Desai R.J., Kim S.C. Cardiovascular (CV) Risk after Initiation of Abatacept versus TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients with and without Baseline CV Disease. *J Rheumatol*. 2018; 45(9):1240-1248. doi: 10.3899/jrheum.170926.
37. McInnes I.B., Thompson L., Giles J.T., Bathon J.M., Salmon J.E., Beaulieu A.D., Codding C.E., Carlson T.H., Delles C., Lee J.S., Sattar N. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(4):694-702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345.
38. Kleveland O., Ueland T., Kunszt G., Bratlie M., Yndestad A., Broch K., Holte E., Ryan L., Amundsen B.H., Bendz B., Aakhus S., Espevik T., Halvorsen B., Mollnes T.E., Wiseth R., Gullestad L., Aukrust P., Damås J.K. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab induces a selective and substantial increase in plasma IP-10 and MIP-1 β in non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2018; 271:1-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.136.
39. Provan S.A., Berg I.J., Hammer H.B., Mathiessen A., Kvien T.K., Semb A.G. The impact of newer biological disease modifying antirheumatic drugs on cardiovascular risk factors: a 12-month longitudinal study in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, abatacept and tocilizumab. *PLoS One* 2015; 10:e0130709. doi: 10.1371/journal.pone.0130709.
40. van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. 3rd, Keystone E.C., Fleischmann R.M., Furst D.E., Tyson N., Collinson N., Lehane P.B. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(9):1496-502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956.
41. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., Kastelein J.J.P., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Simiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
42. Ikonomidis I., Tzortzis S., Andreadou I., Paraskevaidis I., Katseli C., Katsimbri P., Pavlidis G., Parissis J., Kremastinos D., Anastasiou-Nana M., Lekakis J. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(4):619-28. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001193.
43. Ambrosino P., Tasso M., Lupoli R., Di Minno A., Baldassarre D., Tremoli E., Di Minno M.N. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015; 47(6):457-67. doi: 10.3109/07853890.2015.1068950.
44. Ikdahl E., Rollefstad S., Wibetoe G., Olsen I.C., Berg I.J., Hisdal J., Uhlig T., Haugeberg G., Kvien T.K., Provan S.A., Semb A.G. Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2016; 43(9):1622-30. doi: 10.3899/jrheum.160053.
45. Corrales A., González-Juanatey C., Peiró M.E., Blanco R., Llorca J., González-Gay M.A. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(4):722-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203101.
46. Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., Clark J.D., Telliez J.B., Dowty M.E., Menon S., Lamba M., Zwillich S. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):318-28.
47. Дамьянов Н., Князева Л.И., Князева Л.А., Горяйнов И.И., Мещерина Н.С., Степченко М.А., Хардинова Е.М., Понкратов В.И., Рудаков О.С., Бобынцев Я.И., Шунин Е.М., Овсянников Н.И. Влияние тофацитиниба на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018;(4):37-44. doi: 10.21626/vestnik/2018-4/06.
48. Tanaka Y., Suzuki M., Nakamura H., Toyozumi S., Zwillich S.H.; Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(8):1150-8. doi: 10.1002/acr.20494.
49. Charles-Schoeman C., DeMasi R., Valdez H., Soma K., Hwang L.J., Boy M.G., Biswas P., McInnes I.B. Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Phase III and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(9):1450-1459. doi: 10.1002/art.40911.
50. Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R., Rooney T.P., Witt S., Walls C.D., Issa M., Salinas C.A., Saifan C., Zhang X., Cardoso A., González-Gay M.A., Takeuchi T. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71(7):1042-1055. doi: 10.1002/art.40841.

REFERENCES

1. van den Hoek J., Boshuizen H.C., Roorda L.D., Tjhuis G.J., Nurmohamed M.T., van den Bos G.A., Dekker J. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2017;37(4):487-493. doi: 10.1007/s00296-016-3638-5.
2. Liao K.P., Huang J., He Z., Cremone G., Lam E., Hainer J.M., Morgan V., Bibbo C., Di Carli M. Coronary Microvascular Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Compared to Diabetes Mellitus and Association With All-Cause Mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73(2):159-165. doi: 10.1002/acr.24108.
3. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J., Kvien T.K., Dougados M., Radner H., Atzeni F., Primdahl J., Södergren A., Wallberg Jonsson S., van Rompay J., Zabalán C., Pedersen T.R., Jacobsson L., de Vlam K., Gonzalez-Gay M.A., Semb A.G., Kitas G.D., Smulders Y.M., Szekanecz Z., Sattar N., Symmons D.P., Nurmohamed M.T. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775.
4. Luneva Y.V., Povetkin S.V., Saraev I.A., Artyushkova E.B. Possibilities of modern combined pharmacotherapy in patients with combined cardiovascular pathology under conditions of outpatient practice. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(4):21-30. (In Russian) doi:10.21626/vestnik/2019-4/03

5. Ghosh-Swaby O.R., Kuriya B. Awareness and perceived risk of cardiovascular disease among individuals living with rheumatoid arthritis is low: results of a systematic literature review. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21(1):33. doi: 10.1186/s13075-019-1817-y.
6. DeMizio D.J., Geraldino-Pardilla L.B. Autoimmunity and Inflammation Link to Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2020; 7(1):19-33. doi: 10.1007/s40744-019-00189-0.
7. Karpouzas G.A., Malpeso J., Choi T.Y., Li D., Munoz S., Budoff M.J. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(10):1797-804. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203617.
8. Løgstrup B.B., Olesen K.K.W., Masic D., Gyldenkerne C., Thrane P.G., Ellingsen T., Bøtker H.E., Maeng M. Impact of rheumatoid arthritis on major cardiovascular events in patients with and without coronary artery disease. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(9):1182-1188. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217154.
9. Arts E.E., Popa C.D., Den Broeder A.A., Donders R., Sandoo A., Toms T., Rollefstad S., Ikdahl E., Semb A.G., Kitas G.D., Van Riel P.L., Fransen J. Prediction of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: performance of original and adapted SCORE algorithms. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(4):674-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206879.
10. Markin A.M., Markina Yu.V., Tolstik T.V., Bogatyreva A.I., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Influence of inflammation and mitochondrial mutations on cellular mechanisms of atherogenesis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020;9(4):80-87. (In Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-4-80-87.
11. Winchester R., Giles J.T., Nativ S., Downer K., Zhang H.Z., Bag-Ozbek A., Zartoshti A., Bokhari S., Bathon J.M. Association of Elevations of Specific T Cell and Monocyte Subpopulations in Rheumatoid Arthritis With Subclinical Coronary Artery Atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(1):92-102. doi: 10.1002/art.39419.
12. Crowson C.S., Rollefstad S., Ikdahl E., Kitas G.D., van Riel P.L.C.M., Gabriel S.E., Matteson E.L., Kvien T.K., Douglas K., Sandoo A., Arts E., Wållberg-Jonsson S., Innala L., Karpouzas G., Desseinh P.H., Tsang L., El-Gabalawy H., Hitchon C., Ramos V.P., Yáñez I.C., Sfikakis P.P., Zampeli E., Gonzalez-Gay M.A., Corrales A., Laar M.V., Vonkeman H.E., Meek I., Semb A.G.; A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(1):48-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735.
13. Di Minno M.N., Ambrosino P., Lupoli R., Di Minno A., Tasso M., Peluso R., Tremoli E. Clinical assessment of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of literature studies. *Eur J Intern Med.* 2015; 26(10):835-42. doi: 10.1016/j.ejim.2015.10.016.
14. Ikdahl E., Hisdal J., Rollefstad S., Olsen I.C., Kvien T.K., Pedersen T.R., Semb A.G. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17:279. doi: 10.1186/s13075-015-0795-y.
15. Mikhin V.P., Vorotyntseva V.V., Gromnatsky N.I., Anikin V.V. Changes in the elasticity of the vascular wall of arteries and markers of angiopathy on the background of long statin therapy in patients with arterial hypertension with high cardiovascular risk. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2020;(4):37-45. (In Russian) doi:10.21626/vestnik/2020-4/05
16. Hashizume M., Mihara M. Atherogenic effects of TNF-alpha and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. *Cytokine* 2012; 58:424-430. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.010.
17. Bacchiega B.C., Bacchiega A.B., Usnayo M.J., Bedirian R., Singh G., Pinheiro G.D. Interleukin 6 Inhibition and Coronary Artery Disease in a High-Risk Population: A Prospective Community-Based Clinical Study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(3):e005038. doi: 10.1161/JAHA.116.005038.
18. Sokolove J., Bromberg R., Deane K.D., Lahey L.J., Derber L.A., Chandra P.E., Edison J.D., Gilliland W.R., Tibshirani R.J., Norris J.M., Holers V.M., Robinson W.H. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012; 7(5):e35296. doi: 10.1371/journal.pone.0035296.
19. Sokolove J., Brennan M.J., Sharpe O., Lahey L.J., Kao A.H., Krishnan E., Edmundowicz D., Lepus C.M., Wasko M.C., Robinson W.H. Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(7):1719-24. doi: 10.1002/art.37961.
20. Giles J.T., Fert-Bober J., Park J.K., Bingham C.O. 3rd, Andrade F., Fox-Talbot K., Pappas D., Rosen A., van Eyk J., Bathon J.M., Halushka M.K. Myocardial citrullination in rheumatoid arthritis: a correlative histopathologic study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(1):R39. doi: 10.1186/ar3752.
21. Geraldino-Pardilla L., Russo C., Sokolove J., Robinson W.H., Zartoshti A., Van Eyk J., Fert-Bober J., Lima J., Giles J.T., Bathon J.M. Association of anti-citrullinated protein or peptide antibodies with left ventricular structure and function in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56(4):534-540. doi: 10.1093/rheumatology/kew436.
22. Klingenberg R., Luscher T.F. Rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: two cousins engaging in a dangerous liaison. *Eur Heart J* 2015; 36:3423-3425. doi: 10.1093/eurheartj/ehv489.
23. Zeisbrich M., Yanes R.E., Zhang H., Watanabe R., Li Y., Brosig L., Hong J., Wallis B.B., Giacomini J.C., Assimes T.L., Goronzy J.J., Weyand C.M. Hypermetabolic macrophages in rheumatoid arthritis and coronary artery disease due to glycogen synthase kinase 3b inactivation. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(7):1053-1062. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212647.
24. Moreno-Navarrete J.M., Fernandez-Real J.M. The complement system is dysfunctional in metabolic disease: evidences in plasma and adipose tissue from obese and insulin resistant subjects. *Semin Cell Dev Biol* 2019; 85:164-172. doi:10.1016/j.semcdb.2017.10.025.
25. Shields K.J., Mollnes T.E., Eidet J.R., Mikkelsen K., Almdahl S.M., Bottazzi B., Lyberg T., Manzi S., Ahearn J.M., Hollan I. Plasma complement and vascular complement deposition in patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic diseases. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0174577. doi: 10.1371/journal.pone.0174577.
26. England B.R., Thiele G.M., Anderson D.R., Mikuls T.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ* 2018; 361:k1036. doi: 10.1136/bmj.k1036.
27. Singh S., Fumery M., Singh A.G., Singh N., Prokop L.J., Dulai P.S., Sandborn W.J., Curtis J.R. Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020; 72(4):561-576. doi: 10.1002/acr.23875.
28. del Rincón I., Battafarano D.F., Restrepo J.F., Erikson J.M., Escalante A. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Feb;66(2):264-72. doi: 10.1002/art.38210.
29. Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C., McFarlane A., Fleming P., Siu S., Kraft J., Lynde C., Pope J., Gulliver W., Keeling S., Dutz J., Bessette L., Bissonnette R., Haraoui B. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(3):480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
30. Widdifield J., Abrahamowicz M., Paterson J.M., Huang A., Thorne J.C., Pope J.E., Kuriya B., Beauchamp M.E.,

Bernatsky S. Associations Between Methotrexate Use and the Risk of Cardiovascular Events in Patients with Elderly-onset Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2019; 46(5):467-474. doi: 10.3899/jrheum.180427.

31. Charles-Schoeman C., Wang X., Lee Y.Y., Shahbazian A., Navarro-Millán I., Yang S., Chen L., Cofield S.S., Moreland L.W., O'Dell J., Bathon J.M., Paulus H., Bridges S.L.Jr., Curtis J.R. Association of Triple Therapy With Improvement in Cholesterol Profiles Over Two-Year Followup in the Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(3):577-86. doi: 10.1002/art.39502.

32. Johnson T.M., Sayles H.R., Baker J.F., George M.D., Roul P., Zheng C., Sauer B., Liao K.P., Anderson D.R., Mikuls T.R., England B.R. Investigating changes in disease activity as a mediator of cardiovascular risk reduction with methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(11):1385-1392. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220125.

33. Knyazeva L.A., Knyazeva L.I., Meshcherina N.S., Goryainov I.I., Ponkratov V.I. Changes in endothelial function and arterial stiffness parameters in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2016;(2):20-28. (In Russian) doi: 10.21626/vestnik/2016-2/04.

34. 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. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63(4):522-9. doi: 10.1002/acr.20371.

35. Ljung L., Rantapää-Dahlqvist S., Jacobsson L.T., Askling J. Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(12):2087-2094. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208995.

36. Jin Y., Kang E.H., Brill G., Desai R.J., Kim S.C. Cardiovascular (CV) Risk after Initiation of Abatacept versus TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients with and without Baseline CV Disease. *J Rheumatol.* 2018; 45(9):1240-1248. doi: 10.3899/jrheum.170926.

37. McInnes I.B., Thompson L., Giles J.T., Bathon J.M., Salmon J.E., Beaulieu A.D., Codding C.E., Carlson T.H., Delles C., Lee J.S., Sattar N. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(4):694-702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345.

38. Kleveland O., Ueland T., Kunszt G., Bratlie M., Yndestad A., Broch K., Holte E., Ryan L., Amundsen B.H., Bendz B., Aakhus S., Espevik T., Halvorsen B., Mollnes T.E., Wiseth R., Gullestad L., Aukrust P., Damås J.K. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab induces a selective and substantial increase in plasma IP-10 and MIP-1 β in non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2018; 271:1-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.136.

39. Provan S.A., Berg I.J., Hammer H.B., Mathiessen A., Kvien T.K., Semb A.G. The impact of newer biological disease modifying antirheumatic drugs on cardiovascular risk factors: a 12-month longitudinal study in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, abatacept and tocilizumab. *PLoS One* 2015; 10:e0130709. doi: 10.1371/journal.pone.0130709.

40. van Vollenhoven R.F., Emery P., Bingham C.O. 3rd, Keystone E.C., Fleischmann R.M., Furst D.E., Tyson N., Collinson N., Lehane P.B. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(9):1496-502. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956.

41. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., Fonseca F., Nicolau J., Koenig W., Anker S.D., Kastelein J.J.P., Cornel J.H., Pais P., Pella D., Genest J., Cifkova R., Lorenzatti A., Forster T., Kobalava Z., Vida-Simiti L., Flather M., Shimokawa H., Ogawa H., Dellborg M., Rossi P.R.F., Troquay R.P.T., Libby P., Glynn R.J.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.

42. Ikonomidis I., Tzortzis S., Andreadou I., Paraskevidis I., Katseli C., Katsimbri P., Pavlidis G., Parissis J., Kremastinos D., Anastasiou-Nana M., Lekakis J. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(4):619-28. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001193.

43. Ambrosino P., Tasso M., Lupoli R., Di Minno A., Baldassarre D., Tremoli E., Di Minno M.N. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med.* 2015; 47(6):457-67. doi: 10.3109/07853890.2015.1068950.

44. Ikdahl E., Rollefstad S., Wibetoe G., Olsen I.C., Berg I.J., Hisdal J., Uhlig T., Haugeberg G., Kvien T.K., Provan S.A., Semb A.G. Predictive Value of Arterial Stiffness and Subclinical Carotid Atherosclerosis for Cardiovascular Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2016; 43(9):1622-30. doi: 10.3899/jrheum.160053.

45. Corrales A., González-Juanatey C., Peiró M.E., Blanco R., Llorca J., González-Gay M.A. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(4):722-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203101.

46. Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S., Clark J.D., Telliez J.B., Dowty M.E., Menon S., Lamba M., Zwillich S. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2):318-28.

47. Dam'Yanov N., Knyazeva L.I., Knyazeva L.A., Goryainov I.I., Meshcherina N.S., Stepchenko M.A., Khardikova E.M., Ponkratov V.I., Rudakov O.S., Bobyntsev Y.I., Shunin E.M., Ovsyannikov N.I. Tofacitinib impact on the vasomotor endothelial function and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2018;(4):37-44. (In Russian) doi: 10.21626/vestnik/2018-4/06.

48. Tanaka Y., Suzuki M., Nakamura H., Toyozumi S., Zwillich S.H.; Tofacitinib Study Investigators. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63(8):1150-8. doi: 10.1002/acr.20494.

49. Charles-Schoeman C., DeMasi R., Valdez H., Soma K., Hwang L.J., Boy M.G., Biswas P., McInnes I.B. Risk Factors for Major Adverse Cardiovascular Events in Phase III and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(9):1450-1459. doi: 10.1002/art.40911.

50. Taylor P.C., Weinblatt M.E., Burmester G.R., Rooney T.P., Witt S., Walls C.D., Issa M., Salinas C.A., Saifan C., Zhang X., Cardoso A., González-Gay M.A., Takeuchi T. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(7):1042-1055. doi: 10.1002/art.40841.

Для цитирования: *Понкратов В.И., Мещерина Н.С. Иммуновоспалительные механизмы развития RA-ассоциированного атеросклероза: перспективные направления оптимизации терапевтической стратегии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4): 105-117. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-105-117*

To cite: *Ponkratov V.I., Mescherina N.S. RA-associated atherosclerosis: mechanisms of development and therapeutic perspectives. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(4): 105-117. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-105-117*