

ВЛИЯНИЕ ТОФАЦИТИНИБА НА ВАЗОМОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И АРТЕРИАЛЬНУЮ РИГИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

© Дамьянов Н.², Князева Л.И.¹, Князева Л.А.¹, Горяйнов И.И.¹, Мещерина Н.С.¹, Степченко М.А.¹, Харди́кова Е.М.¹, Понкратов В.И.¹, Рудаков О.С.¹, Бобынцев Я.И.¹, Шунин Е.М.¹, Овсянников Н.И.¹

¹Кафедра внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета, Курск;

²Институт Ревматологии, Белград, Сербия

E-mail: rx-elena@yandex.ru

Цель исследования – оценить влияние тофацитиниба (ТОФА) на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом (РА). Обследовано 26 больных с активностью РА и неэффективностью предшествующей терапии метотрексатом или при наличии противопоказаний к его применению. Всем больным исходно и через 6 месяцев терапии ТОФА (в дозе 10 мг в сутки) проведена оценка показателей контурного анализа пульсовой волны и пробы с реактивной гиперемией. Установлено, что терапия ТОФА обладает вазопротективным влиянием на крупные сосуды эластического типа (снижение индексов аугментации и жесткости в 4 раза ($p=0,001$) и 1,3 раза ($p<0,01$) соответственно); и на крупные (увеличение величины сдвига фаз между каналами в 1,8 раза ($p=0,008$)) и мелкие артерии мышечного типа (нормализация показателей окклюзии по амплитуде и индекса отражения, которые достигли значений контрольной группы).

Ключевые слова: артериальная ригидность, вазомоторная функция эндотелия, контурный анализ пульсовой волны, проба с реактивной гиперемией, ревматоидный артрит, тофацитиниб.

TOFACITINIBUM IMPACT ON THE VASOMOTOR ENDOTHELIAL FUNCTION AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Dam'yanov N.², Knyazeva L.I.¹, Knyazeva L.A.¹, Goryainov I.I.¹, Meshcherina N.S.¹, Stepchenko M.A.¹, Khardikova E.M.¹, Ponkratov V.I.¹, Rudakov O.S.¹, Bobyntsev Ya.I.¹, Shunin E.M.¹, Ovsyannikov N.I.¹

¹Department of Internal Diseases N 1 of Kursk State Medical University, Kursk;

²Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia

The study objective is to evaluate Tofacitinibum (TOFA) impact on the vasomotor endothelial function and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis (RA). 26 patients were examined; they had active RA and either inefficient prior methotrexate therapy or contraindications to its administration. Initially and after 6 months of TOFA (10 mg/day) treatment, the pulse wave contour analysis and reactive hyperemia test were performed. It was revealed that TOFA had a vasoprotective impact on large elastic vessels (4-fold ($p=0.001$) and 1.3-fold ($p<0.01$) decrease of augmentation and stiffness indices, respectively), large vessels (1.8-fold increase in inter-channel phase shift value ($p=0.008$)) and small muscular arteries (normalization of amplitude occlusion parameters and reflection index which reached the control group values).

Keywords: arterial stiffness, vasomotor endothelial function, pulse wave contour analysis, reactive hyperemia test, rheumatoid arthritis, Tofacitinibum.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни больных [10], что обусловлено развитием коморбидной патологии и, прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [21]. Установлено, что РА характеризуется высоким кардиоваскулярным риском (КВР), поскольку до 50-60% преждевременной летальности при данной патологии приходится на сердечно-сосудистые осложнения (ССО), связанные с ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [12], несмотря на «благоприятный» липидный профиль [11].

Поэтому все большую актуальность приобретает выявление у данной категории больных интегральных показателей кардиоваскулярного риска (КВР), к которым относят такие субклинические сосудистые маркеры ССЗ, как дисфункция эндотелия, увеличение жесткости артериального русла, аугментация центрального аортального давления, снижение лодыжечно-плечевого индекса, кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) в сонных артериях [29].

Результаты проведенных исследований указывают на многофакторный генез эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности при РА, включающий целый спектр механизмов, среди которых наряду с традиционными факторами риска (ТФР) обсуждаются «болезнь-ассоциированные», связанные с персистирующим аутоим-

мунным воспалением, индуцирующим гиперпродукцию многочисленных провоспалительных медиаторов и «иммунных» клеток (цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6; молекул адгезии лейкоцитов, металлопротеиназ, факторов роста, аутоантител: ревматоидного фактора, антител к цитруллинированным белкам и др.) [13]. В связи с чем научно-практическую значимость имеет проблема изучения влияния болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) на функциональное состояние эндотелия, артериальную ригидность и механизмы, их определяющие, поскольку ее решение позволит разработать дифференцированные подходы к профилактике и лечению ССО и созданию системы динамического контроля и наблюдения за прогрессированием атеросклероза при РА [14].

В настоящее время продемонстрирован целый ряд позитивных эффектов как стандартных БМАРП (метотрексат, лефлуномид), так и генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (инфликсимаба, этанерцепта, адалимумаба и др.) на риск манифестации ССО при РА, редукцию жесткости артериальной стенки и толщины КИМ сонных артерий, в основе развития которых, по мнению авторов, лежит снижение активности системного воспаления [3, 4, 18, 30]. Нельзя при этом не отметить дискуссионность данных положений: так, появились сведения о проатерогенном влиянии ингибиторов ФНО- α на липидный спектр крови [17, 24], отмечено увеличение риска кардиоваскулярной летальности и отсутствие вазопротективных эффектов при применении БМАРП [2, 8, 17, 26]. Кроме того, накопленные результаты исследований показывают не всегда достаточную активность или плохую переносимость метотрексата, лефлуномида, генно-инженерных биологических препаратов у больных РА (в среднем в 40% случаев), также наличие противопоказаний для их назначения [1, 27, 28]. В этих условиях для реализации стратегии «TREAT TO TARGET» в качестве альтернативы предлагается использование новой группы препаратов, так называемых таргетных БМАРП, обладающих направленным действием на цитоплазматические протеинкиназы («малые молекулы»). Одним из представителей этой группы является тофацитиниб (ТОФА), который по механизму действия является ингибитором JAK-киназы (янус-киназы). В его состав входят 4 фермента (Jak1, Jak2, Jak3, Tyk2), представляющие промежуточные звенья между клеточными мембранными рецепторами и внутриклеточными трансмиттерами различных сигналов. Киназы этого семейства имеют два домена: один – для связывания с рецептором, второй – каталитический, по-

лучающий способность фосфорилировать тирозин-аминокислотные остатки, входящие в состав других белков, при активации киназы. Взаимодействие с определенными лигандами приводит к аутофосфорилированию JAK-киназ, с активацией фосфорилирования каскада белков (семейство STAT, фосфатидилинозитол-3-киназа АКТ, MAP-киназа), которые передают сигналы, направленные на активацию пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников к ядру [5, 10]. ТОФА является единственным представителем «малых молекул», зарегистрированным для использования в Российской Федерации. Выполненные к настоящему времени рандомизированные плацебо-контролируемые исследования показали высокую клиническую эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом [5, 6]. При этом следует подчеркнуть, что значительно менее изученной является кардиоваскулярная безопасность ТОФА, не сформировано окончательное суждение о воздействии препарата на функциональное состояние эндотелия и морфофункциональные показатели сосудистой стенки при РА, что особенно актуально с учетом обсуждаемых в литературе свойств ТОФА потенцировать дислипидемию, являющуюся одним из основных факторов риска прогрессирования атеросклероза [15].

Цель настоящего исследования – оценить влияние тофацитиниба на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом КГМУ. До включения в исследование все пациенты подписали информированное согласие установленной формы.

В исследовании приняло участие 26 больных с активным течением РА и неэффективностью предшествующей терапии метотрексатом или наличии противопоказаний к его применению (табл. 1).

Критерии включения: возраст от 18 до 50 лет; длительность заболевания не более 2 лет; активность РА в течение последних 3 мес.; индекс DAS 28 на момент включения в исследование выше 3,2 балла; сохраненная способность к самообслуживанию; использование любых БМАРП в течение последних 3 мес. до начала исследования.

Критерии исключения: низкая активность РА (индекс DAS 28 – менее 3,2 балла); наличие коморбидной кардиоваскулярной патологии (артериальная гипертензия, любые формы ишемической болезни сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания почек (уровень креатинина – выше 133 мкмоль/л) и печени (уровень АСТ, АЛТ, билирубина, в 3 раза и более превышающие нормальные значения), ожирение (индекс массы тела – более 30 кг/м²).

Системные проявления заболевания были определены у 24 (92,3%) больных, среди которых наиболее часто встречались ревматоидные узелки (n=9) и амиотрофический синдром (n=16), также наблюдались анемия (n=5) и капиллярит (n=4). Среди пациентов, включенных в исследование, у 8 (30,7%) больных имел место отягощенный по ССЗ семейный анамнез, при оценке по модифицированной шкале SCORE определен умеренный (n=18) или низкий (n=8) КВР.

До включения в исследование пациенты получали терапию БМАРП: метотрексат – 69,2% (n=18), сульфасалазин – 7,7% (n=2), лефлуномид – 23,1% (n=6), а также нестероидные противовоспалительные препараты – 46,1% (n=12) и ГК – 31% (n=8).

Группу контроля составили 26 здоровых лиц в возрасте 38,8 [31,6;46,7] года (из них 19 (73%) женщин и 7 (27%) мужчин).

Оценка активности РА включала вычисление индекса DAS28-СОЭ [10], исследование крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, IgM ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), проводилась исходно и далее каждые 8 недель. Рентгенологическую стадию РА определяли по Штейнброкеру.

Концентрацию общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в крови исследовали колориметрически, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – гомогенным ферментным колориметрическим методом, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – количественным фотометрическим методом (Roche, Швейцария). Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ, уровень IgM РФ и АЦЦП оценивали иммуноферментным методом («ORGenTec Diagnostika», Германия).

Таблица 1

Общая характеристика больных РА при включении в исследование (n=26)

Показатели	Значение
Возраст, годы	41,4±8,3
Пол, мужчины/женщины, n (%)	8 (30,7) / 18 (69,3)
Длительность РА, мес.	96 [48; 228]
ЧПС	8,4±6,3
ЧБС	12,4±7,0
Индекс DAS28	5,27±1,78
Степень активности РА по индексу DAS28, n (%):	
умеренная	3 (11,5)
высокая	23 (88,5)
Рентгенологическая стадия РА, n (%):	
I	0 (0)
II	12 (46,1)
III	14 (53,9)
IV	0 (0)
Функциональный класс РА, n (%)	
I	2 (7,7)
II	13 (50,0)
III	11 (42,3)
IV	0 (0)
РФ/АЦЦП-позитивны, n (%)	16 (61,5)
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	24 [16,6; 38,2]
СРБ, мг/л	16,2 [8,1; 32,7]
Показатели липидного спектра:	
ОХС, ммоль/л	5,1 [4,5; 5,8]
ТГ, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,6]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,36 [1,2; 1,6]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,6; 4,0]

Исследование эндотелиальной функции и артериальной ригидности включало оценку контурного анализа пульсовой волны и проведение пробы с реактивной гиперемией на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов [9].

Протокол исследования: контурный анализ пульсовой волны и окклюзионная проба проводились в затемненной комнате после 15-минутного отдыха, в утренние часы, натощак, в удобном сидячем положении с неподвижными кистями с фотоплетизмографическими датчиками на концевых фалангах указательных пальцев. При оценке функции эндотелия окклюзионная манжета до надувания свободно пропускала палец в зазор между манжетой и кожей плеча, располагалась на предплечье, на 2-3 см ниже локтевого сгиба. За 24 часа до исследования исключался прием кофеина, алкоголя и других стимуляторов, физические нагрузки и курение.

По результатам контурного анализа пульсовой волны проведена оценка таких параметров, как индекс жесткости (SI, stiffness index), индекс отражения (RI, reflection index), индекс аугментации (Alp, augmentation index), центральное систолическое давление – прогноз (Spa, SystolicPressureAortic – prognosis).

В ходе выполнения окклюзионной пробы анализировался индекс окклюзии по амплитуде и сдвиг фаз между каналами.

Анализ результативности вмешательства базировался на промежуточных «суррогатных» критериях. Для оценки клинической эффективности терапии использовали критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS28. Оценку липидного профиля крови, вазомоторной функции эндотелия и упруго-эластических свойств сосудистой стенки у больных РА проводили дважды: до лечения и после 6 месяцев терапии ТОФА в дозе 10 мг в сутки постоянно.

Статистическую обработку цифровых данных выполняли с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Характер распределения вариант определялся по критерию Колмогорова–Смирнова, равенство генеральных дисперсий контролировали с помощью F-критерия Фишера. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, а SD – стандартное отклонение среднего по группе, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для установления значимости различий между группами применяли непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) по критериям Крускала–Уоллиса (для независимых групп). Для определе-

ния достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных выявлено достоверное снижение активности РА начиная с 4-й недели лечения ТОФА, с сохранением положительной динамики в течение всего периода наблюдения. К концу исследования (после 6 месяцев терапии) клиническое улучшение (хороший/умеренный эффект по критериям EULAR) было определено у 69,2% больных ($n=18$), ремиссия достигнута у 30,8% пациентов с РА ($n=8$). Поскольку С-реактивный белок (СРБ) является одним из основных маркеров воспаления, установленное достоверное снижение его уровня к 6 месяцу наблюдения подтверждает снижение активности заболевания на фоне применения ТОФА (табл. 2). Кроме того, у 8 (30,7%) пациентов наблюдалось значимое снижение содержания РФ ($p<0,05$), при этом более чем у 9 (34,6%) больных РА достигнуто снижение его уровня на 70%, у 3 (11,5%) пациентов была зарегистрирована сероконверсия по РФ.

В нашем исследовании при применении ТОФА тяжелых неблагоприятных реакций не отмечено. У 5 (19,2%) пациентов в ходе лечения были зафиксированы: рецидивирующая герпесвирусная инфекция – у 1 (3,8%) больного; лихорадка (максимально 38,5°C в течение первых 48 ч от начала приема) – у 2 (7,7%) пациентов; НР со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, изжога) – в 2 случаях (7,7%), которые не потребовали отмены препарата и были купированы симптоматическими препаратами (парацетамол, ингибиторы протонной помпы, ацикловир и др.).

По современным представлениям, хроническое субклиническое (low grade) воспаление, развитие которого связывают с неконтролируемой активацией как врожденного, так и приобретенного иммунитета, играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса: дисфункция эндотелия; модификация липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); образование «пенистых» клеток; апоптоз эндотелиальных клеток; разрыв атеросклеротической бляшки; атеротромбоз [7]. Поэтому, принимая во внимание, что воспаление и дислипидемия являются важнейшими механизмами атерогенеза, определяющими темпы развития и прогрессирования атеросклероза, нами проведена оценка вли-

лечения терапии ТОФА на динамику показателей липидного профиля у больных РА.

Важно отметить, что после 6 месяцев лечения ТОФА оценка влияния на липидный спектр крови показала увеличение общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП (табл. 2).

Данные, полученные в нашей работе, соответствуют результатам ранее выполненных исследований, указывающих на дозозависимое увеличение концентрации общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности (без существенного нарастания индекса атерогенности) на фоне терапии ТОФА, которое тем не менее не приводило к нарастанию частоты сердечно-сосудистых катастроф [15]. Что объясняют свойствами ТОФА повышать уровень «антиатерогенных» факторов (лецитин-холестерин ацетилтрансферазы и параоксоназы), снижать содержание «проатерогенных» медиаторов (амилоидного белка – SSA, липопротеида высокой плотности, ассоциированного с SAA) и указывает на участие JAK-зависимых механизмов в модификации структуры и функции липидов, прежде всего частицы ЛВП [23].

В двух когортных исследованиях [19, 20] было показано, что при комбинированном применении ТОФА с метотрексатом при РА достигается уменьшение артериальной жесткости (снижение

сосудистого индекса САVI и индекса аугментации, толщины КИМ). Однако до настоящего времени отсутствуют достоверные подтверждения влияния монотерапии ТОФА на ранние проявления и выраженность атеросклеротического поражения сосудов при РА, что послужило основанием для выполнения настоящего исследования. Оценка параметров функционального состояния эндотелия у обследованных нами больных РА после 6 месяцев лечения ТОФА показала статистически значимое повышение индекса окклюзии по амплитуде, до величины контроля; показатель сдвига фаз между каналами в среднем увеличился в 1,8 раза ($p=0,008$) в сравнении с исходным значением (табл. 3).

Изучение характеристик контурного анализа пульсовой волны после лечения ТОФА у больных РА показало снижение в сравнении с исходными показателями индекса аугментации (Alp) и индекса ригидности (SI) в 4 раза ($p=0,001$) и 1,3 раза ($p<0,01$) соответственно, при сохранении статистически значимых различий с контрольными значениями. Также после 6 месяцев терапии ТОФА установлена нормализация показателей индекса отражения (RI), характеризующего тонус мелких мышечных артерий и наличие спазма, который является важным компонентом патогенеза ССЗ.

Таблица 2
Результаты исследования уровня СРБ и липидного профиля у больных РА на фоне терапии ТОФА (n=26)

Показатель	Больные РА	
	исходно	через 6 месяцев
СРБ, мг/л, Ме	16,2 [8,1; 32,7]	10,8 [2,2; 23,3]*
ХС ЛПНП $\geq 3,5$ ммоль/л, n (%)	6 (27,4)	8 (26,3)*
ОХС, ммоль/л	5,1 [4,5; 5,8]	5,08 [4,1; 5,6]*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,6; 4,0]	3,6 [2,1; 4,1]*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,36 [1,2; 1,6]	1,59 [1,2; 2,4]*

Примечание: * – $p<0,05$ – по сравнению с исходными значениями (по критерию Вилкоксона).

Таблица 3
Изменения показателей вазомоторной функции эндотелия и артериальной ригидности у больных РА на фоне терапии ТОФА

Показатель	Контроль (n=26)	Больные РА	
		исходно	через 6 месяцев
Индекс окклюзии по амплитуде	2,1 [1,8; 2,3]	1,2 [1,0; 1,7]	1,9 [1,5; 2,8]**
Сдвиг фаз между каналами, мс	11,2 [8,1; 15,4]	4,8 [3,7; 8,7]	8,6 [7,1; 12,1]**
Alp, %	-12,1 [6,8; -18,6]	9,4 [13,7; -5,6]	-8,1 [8,67; -10,8]***
SI, м/с	6,7 [5,9; 7,8]	10,6 [8,1; 12,3]	8,3 [6,8; 9,4]***
RI, %	25,6 [20,8; 36,9]	39,6 [28,6; 59,4]	28,4 [20,3; 40,1]***
Sra, мм рт. ст	125 [115; 131]	128 [121; 135]	125 [118; 132]

Примечание: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ – по сравнению с исходными значениями (по критерию Вилкоксона).

Известно, что по механизму действия ТОФА является ингибитором JAK-киназ, функция которых заключается в передаче сигналов от ряда биологически активных молекул (интерферонов, эритропоэтинов и цитокинов, в частности ИЛ-6) и обеспечении ответа на эти сигналы клеток-мишеней. ТОФА обратимо ингибирует Jak1 и Jak3, что прерывает JAK-STAT сигнальный путь и, следовательно, предотвращает реализацию биологических эффектов ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21), участвующих в регуляции иммунного ответа, ослабляет передачу сигнала других провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и интерферон γ (ИФН γ) [10]. Указанные противовоспалительные механизмы, по-видимому, лежат в основе выявленного в нашем исследовании улучшения функции эндотелия и уменьшения жесткости сосудистой стенки на фоне терапии ТОФА.

Важно отметить, что вазопротективное действие ТОФА было реализовано на фоне прогрессирования дислипидемии (увеличение ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), что можно объяснить влиянием ТОФА на модификацию структуры и функции липидов и, прежде всего, на частицу ЛПВ путем снижения активности амилоидного SSA [15].

Таким образом, результаты выполненного нами исследования показывают, что применение ТОФА наряду с эффективным контролем воспалительной активности у больных РА с неэффективностью предшествующей терапии метотрексатом или при наличии противопоказаний к его применению обладает вазопротективным действием на уровне крупных сосудов эластического типа (снижение индексов аугментации и жесткости), крупных (увеличение величины сдвига фаз между каналами) и мелких артерий мышечного типа (увеличение индекса окклюзии по амплитуде, снижение индекса отражения), что согласуется с результатами исследований, показавших снижение риска развития ССО у больных РА, получавших терапию ТОФА в течение 24 недель [16]. Поскольку РА является заболеванием с высоким КВР, при выборе противоревматических препаратов необходимо учитывать их сердечно-сосудистую безопасность. Поэтому наличие у ТОФА наряду с высокой противовоспалительной активностью вазопротективных свойств позволяет рекомендовать препарат для более широкого использования, включая больных РА с коморбидной патологией, для контроля и профилактики прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений, улучшения прогноза и качества жизни данной категории пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балабанова Р.М. Эффективность и безопасность препарата лефлуномид (Арава) при ревматических заболеваниях // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 11. – С. 744-746. [Balabanova R.M. Efficacy and safety of the drug Leflunomide (Arava) for rheumatic diseases. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2010; 18(11): 744-746 (in Russ.).]
2. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. – 552 с.: ил. [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. E.L. Nasonov, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2013: 552 (in Russ.).]
3. Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии метотрексатом // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 5. – С. 26-31. [Gerasimova E.V., Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis during long-term methotrexate therapy. Terapevticheskiy arkhiv. 2014; 86(5): 26-31 (in Russ.).]
4. Князева Л.А., Мещерина Н.С. Влияние инфликсимаба на параметры ремоделирования артериального русла, уровень RANKL и остеопротегерина у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т. 51, № 6. – С. 666-670. – DOI: 10.14412/1995-4484-2013-666-70. [Knyazeva L.A., Meshcherina N.S. Effect of Infliximab on parameters of remodeling of arterial bloodstream, RANKL and osteoprotegerin levels in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2013; 51(6): 666-670 (in Russ.).]
5. Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р., Гайдукова И.З. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 2. – С. 152-156. – DOI: 10.14412/1995-4484-2018-152-156. [Mazurov V.I., Trofimov E.A., Samigullina R.R., Gaidukova I.Z. The place of tofacitinib in the treatment strategy of rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2018; 56(2): 152-156 (in Russ.).]
6. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, № 2. – С. 209-221. – DOI: 10.14412/1995-4484-2014-209-221. [Nasonov E.L. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2014; 52(2): 209-221 (in Russ.).]
7. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии // Научно-практическая ревматология. –

2017. – Т. 55, № 5. – С. 465-473. – DOI: 10.14412/1995-4484-2017-465-473. [Nasonov E.L., Popkova T.V. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2017; 55(5): 465-473 (in Russ.).]
8. Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50, № 6. – С. 70-79. – DOI: 10.14412/1995-4484-2016-122-128. [Popkova T.V., Gerasimova E.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012; 50(6): 70-79 (in Russ.).]
9. Парфёнов А.С. Экспресс диагностика сердечно-сосудистых заболеваний // Мир измерений. – 2008. – № 6. – С. 74-82. – Режим доступа: <https://www.angioscan.ru/attachments/Ekspr-diag-ss-zabolevaniy.pdf>, свободный (17.08.2018). [Parfyonov A.S. Express diagnosis of cardiovascular diseases. Mir izmereniy. 2008; (6): 74-82 (in Russ.).]
10. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. E.L. Nasonov, editor. Moscow : GEOTAR-Media; 2017: 464 (in Russ.).]
11. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Кириллова И.Г., Горбунова Ю.Н., Маркелова Е.И., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Демидова Н.В., Канонирова М.А., Лукина Г.В., Волков А.В., Насонов Е.Л. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения) // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 2. – С. 164-170. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-164-170. [Udachkina E.V., Novikova D.S., Popkova T.V., Kirillova I.G., Gorbunova Yu.N., Markelova E.I., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Demidova N.V., Kanonirova M.A., Lukina G.V., Volkov A.V., Nasonov E.L. Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: according to 18-month follow-up findings. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2016; 54(2): 164-170 (in Russ.).]
12. Alemao E., Cawston H., Bourhis F., Al M., Rutten-van Mölken M.P., Liao K.P., Solomon D.H. Cardiovascular risk factor management in patients with RA compared to matched non-RA patients // Rheumatology. – 2016. – Vol. 55, N 5. – P. 809-816. – DOI: 10.1093/rheumatology/kev427.
13. Arida A., Zampeli E., Konstantonis G., Fragiadaki K., Kitas G.D., Protogerou A.D., Sfikakis P.P. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors // Clin. Rheumatol. – 2015. – Vol. 34, N 5. – P. 853-859. – DOI: 10.1007/s10067-015-2914-1.
14. Arida A., Protogerou A.D., Konstantonis G., Fragiadaki K., Kitas G.D., Sfikakis P.P. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities // Rheumatology (Oxford). – 2017. – Vol. 56, N 6. – P. 934-939. – DOI: 10.1093/rheumatology/kew506
15. Charles-Schoeman C., Gonzalez-Gay M.A., Kaplan I., Boy M., Geier J., Luo Z., Zuckerman A., Riese R. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2016. – Vol. 46, N 1. – P. 71-80. – DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.004.
16. Charles-Schoeman C., Valdez H., Soma K, Hwang L.-J., DeMasi R., Boy M., McInnes I.B. Major adverse cardiovascular events: risk factors in patients with RA treated with tofacitinib // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2017. – Vol. 76. – P. 1034-1035. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2434
17. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R., Miranda-Filloo J.A., Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy // Ann. NY. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 1193, N 1. – P. 153-159. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05287.x.
18. Knyazeva L.A., Meshcherina N.S., Knyazeva L.I., Goryainov I.I., Stepchenko M.A., Ponkratov V.I. Effect of subcutaneous form of methotrexate on structural-functional state of the vascular wall in patients with rheumatoid arthritis // Ciência e Técnica Vitivinícola. – 2016. – Vol. 31, N. 6. – P. 162-175.
19. Kume K., Amano K., Yamada S. Tofacitinib improves arterial stiffness with methotrexate resistant active rheumatoid arthritis. A Cohort Study. // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2014. – Vol. 73, Suppl 2. – P. 961. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1019.
20. Kume K., Amano K., Yamada S., Kanazawa T., Ohta H., Hatta K., Kuwaba N. Tofacitinib improves atherosclerosis despite up-regulating serum cholesterol in patients with active rheumatoid arthritis: a cohort study // Rheumatol. Int. – 2017. – Vol. 37, N 12. – P. 2079-2085. – DOI: 10.1007/s00296-017-3844-9.
21. Liao K.P. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis // Trends Cardiovasc Med. – 2017. – Vol. 27, N 2. – P. 136-140. – DOI: 10.1016/j.tcm.2016.07.006.
22. Maki-Petaja K.M., Wilkinson I.B. Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction // Curr. Pharm. Des. – 2009. – Vol. 15, N 3. – P. 290-303. – DOI: 10.2174/138161209787354221.
23. McInnes I.B., Kim H.Y., Lee S.H., Mandel D., Song Y.W., Connell C.A., Luo Z., Brosnan M.J., Zuckerman A., Zwillich S.H., Bradley J.D. Open-label tofacitinib and double-blind atorvastatin in rheumatoid arthritis patients: a randomised study // Ann Rheum Dis. – 2014. – Vol. 73, N 1. – P. 124-131. – DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202442.
24. Popa C., van den Hoogen F.H., Radstake T.R., Netea M.G., Eijsbouts A.E., den Heijer M., van der Meer J.W., van Riel P.L., Stalenhoef A.F., Barrera P. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active

- rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66, N 11. – P 1503-1507. – DOI: 10.1136/ard.2006.066191.
25. *Rigby W.F.C., Lampl K., Low J.M., Furst D.E.* Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs // *Int J Rheumatol.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 9614241. – DOI: 10.1155/2017/9614241.
26. *Sandoo A., Hodson J., Douglas K.M., Smith J.P., Kitas G.D.* The association between functional and morphological assessments of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study // *Arthritis Res. Ther.* – 2013. – Vol. 15, N 5. – P. R107. – DOI: 10.1186/ar4287.
27. *Simsek I.* Predictors of response to TNF inhibitors in rheumatoid arthritis - do we have new tools for personalized medicine? // *Bull. N.Y.U. Hosp. Jt. Dis.* – 2012. – Vol. 70, N 3. – P. 187-190.
28. *Tak P.P.* A personalized medicine approach to biologic treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary treatment algorithm // *Rheumatology (Oxford).* – 2012. – Vol. 51, N 4. – P. 600-609. – DOI: 10.1093/rheumatology/ker300.
29. *Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J.K., De Backer T., Filipovsky J., Huybrechts S., Mattace-Raso F.U., Protogerou A.D., Schillaci G., Segers P., Vermeersch S., Weber T.; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries.* Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, N 3. – P. 445-448. – DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
30. *Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J., Curzen N., Kiely P., Quinn M., Choy E., Ostor A.J., Edwards C.J.* Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review // *Rheumatology.* – 2011. – Vol. 50, N 3. – P. 518-531. – DOI: 10.1093/rheumatology/keq316.

Поступила в редакцию 12.10.2018

Подписана в печать 20.12.2018