

Ревматоидный артрит: влияние воспаления и противовоспалительной терапии на кардиоваскулярные факторы риска

Д.И. Трухан, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Д.С. Иванова, ORCID: 0000-0002-4145-7969, e-mail: darja.ordinator@mail.ru

К.Д. Белус, ORCID: 0000-0003-4466-5947, e-mail: 15krestik1995@gmail.com

Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Ревматоидный артрит является частым и одним из наиболее тяжелых иммунновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. Одной из приоритетных проблем современной кардиоревматологии является повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артите. У пациентов с ревматоидным артритом выражены традиционные кардиоваскулярные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (метаболический синдром, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, курение и гиподинамия) и генетическая предрасположенность. Определенное влияние оказывают и их специфические особенности: «липидный парадокс» и «парадокс ожирения».

Однако ведущую роль в заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите занимает хроническое воспаление как ключевой фактор развития прогрессирования атеросклероза и эндотелиальной дисфункции. В представленном обзоре рассмотрены влияние хронического воспаления и его медиаторов на традиционные кардиоваскулярные факторы риска и его самостоятельное значение в развитии ССЗ.

Определенное влияние на кардиоваскулярные факторы риска у пациентов с РА оказывает и лекарственная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты) основного заболевания. Проведенный обзор исследований по этой проблеме позволяет предполагать позитивное влияние фармакологического вмешательства при ревматоидном артрите на кардиоваскулярные факторы риска, их снижение до уровня, сопоставимого с популяциями пациентов, не страдающих ревматоидным артритом. Взаимодействие ревматологов, кардиологов и врачей первого контакта (терапевта и врача общей практики) в изучении механизмов развития атеросклероза у больных ревматоидным артритом позволит в реальной клинической практике разработать адекватные методы своевременной диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, факторы риска, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, лекарственная терапия

Для цитирования: Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит: влияние воспаления и противовоспалительной терапии на кардиоваскулярные факторы риска. Медицинский совет. 2020;(11):32–44. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-32-44.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rheumatoid arthritis: influence of inflammation and anti-inflammatory therapy on cardiovascular risk factors

Dmitry I. Trukhan, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Darja S. Ivanova, ORCID: 0000-0002-4145-7969, e-mail: darja.ordinator@mail.ru

Kristina D. Belus, ORCID: 0000-0003-4466-5947, e-mail: 15krestik1995@gmail.com

Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

Abstract

Rheumatoid arthritis is a frequent and one of the most severe immuno-inflammatory diseases in humans, which determines the great medical and socio-economic importance of this pathology. One of the priority problems of modern cardiac rheumatology is an increased risk of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis.

In patients with rheumatoid arthritis, traditional cardiovascular risk factors for cardiovascular diseases (metabolic syndrome, obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, insulin resistance, diabetes mellitus, smoking and hypodynamia) and a genetic predisposition are expressed. Their specific features also have a certain effect: the “lipid paradox” and the “obesity paradox”.

However, chronic inflammation as a key factor in the development of progression of atherosclerosis and endothelial dysfunction plays a leading role in morbidity and mortality from cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis.

This review discusses the effect of chronic inflammation and its mediators on traditional cardiovascular risk factors and its independent significance in the development of CVD. Drug therapy (non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs) of the underlying disease also has a definite effect on cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis.

A review of studies on this problem suggests a positive effect of pharmacological intervention in rheumatoid arthritis on cardiovascular risk factors, their reduction to a level comparable to the populations of patients not suffering from rheumatoid arthritis. The interaction of rheumatologists, cardiologists and first-contact doctors (therapist and general practitioner) in studying the mechanisms of the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis will allow in real clinical practice to develop adequate methods for the timely diagnosis and prevention of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, atherosclerosis, risk factors, endothelial dysfunction, chronic inflammation, drug therapy

For citation: Trukhan D.I., Ivanova D.S., Belus K.D. Rheumatoid arthritis: influence of inflammation and anti-inflammatory therapy on cardiovascular risk factors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):32–44. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-32-44.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных (автоиммунных) заболеваний, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии [1, 2]. РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни за счет высокой частоты развития кардиоваскулярной патологии, а также онкологических заболеваний и тяжелых инфекций, а также характерных для РА осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом: ревматоидного васкулита, АА-амилоидоза, интерстициальной болезни легких и ряда других [2, 3].

У пациентов с РА имеются выраженные традиционные кардиоваскулярные факторы риска: метаболический синдром (МС), ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД), курение, гиподинамия и генетическая предрасположенность, которые в определенной степени связаны и отягощены системным воспалительным процессом при РА. В нидерландском проспективном когортном исследовании CARRÉ (исследование ССЗ и РА) изучаются ССЗ и факторы его риска у 353 пациентов с длительным РА. Конечные точки ССЗ оценивались в начале исследования и через 3, 10 и 15 лет после начала исследования и сравнивались с контрольной группой ($n = 2\,540$), включая большое количество пациентов с СД 2-го типа. Частота сердечно-сосудистых событий в установленном РА была более чем в два раза выше, чем среди населения в целом. У пациентов с РА риск ССЗ даже выше, чем у пациентов с СД. Этот риск остался после корректировки на традиционные факторы риска ССЗ, что подтверждает, что системное воспаление является независимым и высокозначимым фактором риска ССЗ у пациентов с РА [4].

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК

Наиболее выражена связь хронического системного воспаления при РА с эндотелиальной дисфункцией. Результаты современных исследований позволяют считать, что эндотелиальная дисфункция является одним из

ключевых независимых факторов риска практически всех ССЗ, включая ИБС, атеросклероз, АГ, а также СД, заболевания воспалительного, аутоиммунного и опухолевого характера [5]. Эндотелиальная дисфункция – это прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны (NO, простациклин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора), и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А2, ингибитор тканевого активатора плазминогена) – с другой [6].

В многочисленных исследованиях отмечается, что атеросклероз не является пассивным накоплением липидов в стенках сосудов, а представляет собой активное воспаление сосудов [7]. Дисфункция эндотелия сосудов является отличительной чертой большинства состояний, связанных с атеросклерозом, и, следовательно, ранним признаком атерогенеза [8]. Предполагается, что первостепенно в основе развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) стоит как общее системное воспаление, так и воспаление сосудистой стенки [9]. Высокая воспалительная активность при РА играет важную роль в регуляции липидного обмена, тем самым увеличивая риск атеросклероза и сердечно-сосудистой смертности [9, 10].

Системное воспаление у пациентов с РА способствует развитию большей выраженности процессов эндотелиальной и металлопротеиназной активации с увеличением содержания в крови растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 (sICAM-1) и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9). Наиболее информативными признаками, детерминирующими степень атеросклеротического поражения коронарных и сонных сосудов у пациентов с РА, являются: показатели воспалительной активности (уровни высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ)), значение индекса DAS 28, содержание мозгового натрийуретического пептида (МНУП), возраст и наличие АГ [11].

РОЛЬ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ

Повышенные уровни цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин-17 (IL-17), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 β (IL-1 β), обнаруживаются и при ССЗ, но при РА их уровни существенно

повышенены [12–14]. Эти цитокины участвуют в активации эндотелиальных клеток, что является важным шагом для формирования паннуса в синовиальной ткани и в патогенезе атеросклеротического ССЗ [12, 15, 16].

Эндотелиальная активация индуцирует клеточную экспрессию хемокинов и молекул адгезии, которые обеспечивают миграцию лейкоцитов в полость сустава или интиму сосудов, что способствует дальнейшему привлечению нейтрофилов, дальнейшей активации и распространению локального воспалительного процесса [17–20]. IL-17 индуцирует эндотелиальные клетки для экспрессии хемокинов, которые способствуют рекрутыванию (привлечению) нейтрофилов [21].

Локальные хелперные клетки Т1 выделяют интерферон-гамма (IFN- γ), который вместе с IL-17 и TNF- α вызывает апоптоз эндотелиальных клеток [22, 23], нивелируя анти thrombotические свойства эндотелиальных клеток [24, 25]. В условиях активного воспаления при РА атеросклеротические бляшки особенно нестабильны и подвержены разрыву [26, 27].

IL-17 и TNF- α также предотвращают синтез оксида азота и тромбомодулина и в сочетании с IL-1 увеличивают продукцию и активацию тканевого фактора [28–32]. Сходным образом IL-6 повышает уровни сигнальных путей рецептора фибриногена и рецептора IL-6, которые играют причинную роль при ишемической болезни сердца [28, 33]. В совокупности эти действия способствуют формированию гиперкоагулянтной среды в просвете сосудов.

Результаты исследований, направленных на изучение эффектов противовоспалительной терапии, подтверждают эту концепцию *in vivo*, демонстрируя роль цитокинов и системного воспаления в патогенезе РА. Так, блокада TNF- α улучшает эндотелиально-зависимую сосудистую функцию у пациентов с РА [34]. Анти-IL-1 β -терапия у пациентов с ИБС значительно снижает частоту последующих сердечно-сосудистых событий, вне зависимости от снижения уровня липидов [35]. Кроме того, ингибирование рецептора IL-6 уменьшает воспалительный ответ и высвобождение тропонина-T после острого ИМ [36].

В дополнение к прямым проатерогенным эффектам TNF- α и IL-17 увеличивают резистентность к инсулину, изменяют уровни и функцию липидов и создают окислительный стресс [37]. IL-17 также влияет на кардиомиоциты, вызывая воспаление и апоптоз, которые приводят к ремоделированию миокарда из-за повышенной активности фибробластов сердца и выработки коллагена [38–41], что может способствовать развитию кардиомиопатии и сердечной недостаточности [42].

Отмечена и связь ИР с повышением TNF- α , IL-6, СОЭ и СРБ, показателями активности заболевания РА, а также кальцификацией коронарных артерий [43]. В другом исследовании отмечена связь ИР и СД 2-го типа с интерлейкином-1 β (IL-1 β) и TNF- α [44–46].

Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6), при активном иммуновоспалительном процессе связаны с высоким артериальным давлением [47].

Наличие сосудистой дисфункции с нарушением вазодилатации коррелирует с повышенными маркерами воспаления, такими как СРБ [48–51]. Кроме того, в популяции РА снижается резерв коронарного кровотока и увеличивается толщина интима-медиа сонной артерии [52]. В британском исследовании процент обнаруженных атеросклеротических бляшек был более распространенным в группе РА (53,1% против 37,0% у лиц без РА) и связан с уровнями IL-6 [53].

Таким образом, провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6, IL-1, IL-17), ассоциированные с РА, являются значимыми факторами в развитии атеросклероза [54, 55].

МС и измененные паттерны секреции провоспалительных адипокинов могут рассматриваться в качестве связующего звена между ССЗ и РА. Кроме того, активация при РА провоспалительных сигнальных путей приводит к индукции ряда биологических маркеров хронического воспаления, способствующих развитию ССЗ [56, 57]. Кроме этого, в многочисленных исследованиях выявлена прямая связь между концентрацией лептина и активностью РА: уровень сывороточного лептина повышен у пациентов с активным РА [58, 59].

Для прогнозирования у пациентов с РА 10-летнего риска фатального сердечно-сосудистого события EULAR (European League Against Rheumatism) представила модифицированный индекс оценки системного коронарного риска (SCORE) [60]. Помимо курения, АГ и дислипидемии, которые рассматривались для расчета сердечно-сосудистого риска, у пациентов с РА SCORE должен быть адаптирован после умножения на 1,5 у пациентов при наличии трех критериев: длительность РА более 10 лет; серопозитивность по ревматоидному фактору или наличие АЦЦП; внесуставные проявления РА [55, 61].

ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Одной из фундаментальных базисных причин коморбидности в настоящее время рассматривается «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [62]. Соответственно, и лекарственная терапия РА может оказывать влияние на выраженность тех или иных факторов риска ССЗ.

Каждый отдельный класс лекарственных препаратов по-разному влияет на сердечно-сосудистый риск.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (НПВП)

НПВП относятся к широко применяемым лекарственным препаратам в клинической практике. Кардиотоксичность НПВП относится к класс-специфической патологии, может определяться степенью селективности к действию на фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и имеет для многих препаратов дозозависимое и курсовое влияние. По результатам ряда метаанализов и крупных клинических и наблюдатель-

ных исследований (регистров) применение НПВП может приводить к повышению уровня АД (более 5 мм рт. ст.) и развитию АГ (от 10 до 29%), а также противодействовать эффекту антигипертензивных препаратов (бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов медленных кальциевых каналов). По данным крупных метаанализов, НПВП повышают риск развития инфаркта миокарда, инсульта, декомпенсации сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, смертности. Эти риски повышенны как для селективных ингибиторов ЦОГ-2, так и традиционных неселективных НПВП. Неблагоприятное влияние НПВП на сердечно-сосудистые исходы увеличивается при высоком сердечно-сосудистом риске [63, 64].

Одним из способов снижения кардиоваскулярного риска при использовании НПВП может быть активное использование местных трансдермальных форм. Так, в исследовании американских и тайваньских ученых при местном применении НПВП кардиоваскулярный риск у пациентов с РА был на 36% ниже по сравнению с пероральным приемом [65].

Вместе с тем необходимо отметить, что НПВП могут снижать интенсивность воспаления, что является независимым фактором риска развития ССЗ. Поэтому продолжаются исследования, направленные на поиск НПВП, который может оказывать нейтральное или даже позитивное действие на сердечно-сосудистую систему, в т. ч. с учетом возможного антиагрегантного эффекта препаратов этой группы [66–69].

Глюкокортикоиды (ГКС). ГКС часто назначают пациентам с РА при обострениях заболевания [70], однако применение ГКС связано с ИР, АГ, дислипидемией, ожирением и СД, которые, в свою очередь, связаны с развитием ССЗ. ГКС повышают риск ССЗ у пациентов с РА (до 47%) по всем типам сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, и эта негативная связь также отмечается в других группах населения без РА [71].

На основании различных наблюдательных исследований даже низкие дозы ГКС 5–10 мг в преднизолоновом эквиваленте в день несут дополнительный сердечно-сосудистый риск. Высказано предположение, что существует связь между ГКС и смертностью от любых причин, которая зависит от дозы, с порогом, начинающимся с 8 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [72].

В шотландском исследовании авторы показали дозозависимое повышение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений под влиянием ГКС с 5-кратным увеличением риска у пациентов с заболеваниями суставов, получающих ГКС в дозе > 7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [73].

Монотерапия ГКС у больных РА приводит к увеличению риска ССЗ в 1,3–1,5 раза по сравнению с пациентами, принимающими метотрексат [74, 75]. Длительное (>6 мес.) использование средних доз ГКС (7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте и более) при РА ассоциируется с развитием новых случаев СД [75] и более высокой частотой АГ по сравнению с таковой у больных, не использующих ГКС или принимающих более

низкие дозы в течение короткого периода времени, независимо от других факторов риска – АГ и тяжести заболевания [76].

Тем не менее некоторые исследования показывают, что ГКС могут оказаться полезными в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний путем контроля воспаления. Так, в рандомизированном исследовании шведские ученые продемонстрировали, что низкие дозы ГКС (<7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте) оказывают существенное влияние на функцию эндотелия и степень атеросклеротического поражения сосудов, оцененную по величине толщины интима-медиа и диаметру сонных артерий, у больных РА [77]. Использование ГКС в низких дозах (<7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте) в комбинации с базисной терапией РА приводит к снижению синтеза основных медиаторов воспаления, нормализации индекса атерогенности, улучшению функции эндотелия, снижению ИР параллельно со снижением активности болезни [78, 79].

По данным исследования QUEST-RA, применение ГКС независимо ассоциируется со снижением риска всех ССЗ (ОР = 0,95) [80], в то же время длительное (более 10 лет) применение низких доз ГКС (<10 мг/сут) ассоциируется с увеличением риска смертности на 69% [81]. У пациентов с РА, вынужденных длительно принимать ГКС, целесообразно мониторировать уровень АД и активно лечить АГ.

БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (БПП)

Традиционные базисные БПП (метотрексат, гидроксихлорохин, сульфасалазин) могут оказывать защитную роль в развитии ССЗ [82] за счет выраженного противо воспалительного действия при хроническом иммуновоспалительном процессе [82–84].

Метотрексат. В настоящее время метотрексат рассматривается в качестве «золотого стандарта» в лечении РА [2, 60, 85]. При использовании метотрексата при РА повышаются уровни ОХС, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов, но главным образом ЛПВП, что приводит к менее атерогенному отношению ОХС /ЛПВП [60, 86].

В проспективном исследовании американских ученых показано, что использование метотрексата у больных РА ассоциируется с 60%-ным снижением всех случаев кардиоваскулярной смертности [83]. В двух независимых систематических обзорах американских ученых также продемонстрировано снижение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих метотрексат [87, 88].

В систематическом обзоре и метаанализе канадских исследователей отмечается, что кардиопротективное действие метотрексата может быть обусловлено блокадой эффектов проатеросклеротических цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF- α , что приводит к улучшению эндотелиальной функции и гомеостаза сосудов [89].

В систематическом обзоре международной исследовательской группы, опубликованном в конце 2019 г.,

отмечается, что метотрексат является препаратом выбора у пожилых пациентов с РА для управления риском ССЗ ввиду его позитивного воздействия как на системное воспаление, так и на сосудистый гемостаз и артериальное давление [90]. С учетом позитивных системных сердечно-сосудистых эффектов метотрексат следует рассматривать как важный терапевтический агент не только для контроля активности заболевания при РА, но и для снижения сердечно-сосудистого риска и смертности [91].

Гидроксихлорохин. Противовоспалительный эффект гидроксихлорохина сочетается с гиполипидемическим и антитромботическим действием [92–94]. Метаанализ французских ученых показал, что гидроксихлорохин может улучшать метаболический профиль и снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА [95]. Гидроксихлорохин у пациентов с РА снижает ОХС, повышает ЛПВП, что приводит к более благоприятному атерогенному отношению ОХС/ЛПВП [96, 97].

Многофакторный анализ, проведенный китайскими учеными, показал, что использование гидроксихлорохина является защитным фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний при РА [98]. Кроме этого, использование гидроксихлорохина при РА ассоциируется со снижением общей смертности пациентов [99].

Применение гидроксихлорохина в комплексной терапии РА продемонстрировало снижение риска развития СД и ИР [99–101], ИБС [102], АГ [103]. Однако при совместном применении гидроксихлорохина с ГКС его кардиопротективный эффект нивелируется [104].

Сульфасалазин. В популяционном ретроспективном когортном исследовании сульфасалазин снижал риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с анкилозирующим спондилитом [105]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ИБС было отмечено, что контроль индуцированной воспалением эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сонной артерии сульфасалазином может помочь в улучшении терапевтического исхода заболевания [106].

В совместном исследовании ирландских и канадских ученых продемонстрировано ингибирирование индуцированной агрегации тромбоцитов сульфасалазином, сравнимое с ацетилсалациловой кислотой у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [107], что может лежать в основе кардиопротективного эффекта сульфасалазина при РА [108, 109].

Профиль кардиоваскулярного риска других препаратов из группы БПП (лефлуномида и циклоспорина) остается неопределенным [70, 110, 111].

Тройная противовоспалительная терапия РА (метотрексат + гидроксихлорохин + сульфасалазин) в многоцентровом исследовании американских ученых была тесно связана с более высокими уровнями ЛПВП ($p < 0,001$), более низкими уровнями ЛПНП и снижением атерогенного индекса по сравнению с монотерапией метотрексатом или терапией «метотрексат + этанерцепт» в течение 2-летнего периода наблюдения [110].

ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ГИБП)

Оригинальные ГИБП действуют как рецепторы (этанерцепт) или как антитела против TNF (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, пэгол, голимумаб). Ингибирирование действия TNF приводит к уменьшению воспаления и снижает риск ССЗ благодаря антиатерогенным эффектам ГИБП: подавлению синтеза провоспалительных и проатерогенных медиаторов [46, 112]; коррекции дислипидемии [4, 37]; уменьшению ИР [37, 46, 100]; улучшению эндотелиальной функции [34, 113, 114]; снижению жесткости сосудистой стенки [115–119]; замедлению прогрессирования атеросклероза сонных артерий [120, 121].

В итальянском исследовании применение моноклональных антител к TNF- α (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб) продемонстрировали их активную роль в изменении влияния дисрегуляции липидного профиля и уровней глюкозы у пациентов с РА. Авторы считают, что ингибирирование TNF- α может быть потенциальной стратегией для предотвращения развития МС и может играть существенную роль в снижении сердечно-сосудистого риска при РА [46].

В шведском исследовании у пациентов, получавших ГИБП, скорректированный по возрасту риск развития первого сердечно-сосудистого события составил 14,0/1000 человеко-лет в группе риска (95% ДИ 5,7–22,4) по сравнению с 35,4/1000 человеко-лет (95% ДИ 16,5–54,4) у тех, кто не принимал ГИБП [122].

Отмечено, что риск инфаркта миокарда был ниже у пациентов с РА, получающих оригинальные ГИБП, по сравнению с субъектами, не получающими лечения (ОР 0,85, 95% ДИ 0,76–0,95) [123, 124], а также по сравнению с пациентами, принимающими обычные БПП [125]. Это может быть связано с прямым воздействием ГИБП на атеросклеротический процесс или улучшением общего контроля заболевания [125], однако у пациентов, прекративших биологическую терапию, снижения риска ССЗ не наблюдалось [124].

В то же время на фоне лечения пациентов с РА оригинальными ГИБП отмечен и ряд негативных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. В итальянском исследовании у пациентов с РА на фоне длительного лечения инфликсимабом отмечено увеличение толщины интима-медиа общей сонной артерии [126]. Результаты другого итальянского исследования указывают на возможность у ряда пациентов повышения риска развития желудочковых аритмий при внутривенном введении инфликсимаба [127]. Американские ученые указывают на возможность утяжеления клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) III или IV функционального класса NYHA на фоне применения инфликсимаба [128].

ГИБП с другим механизмом действия (ритуксимаб, абатацепт тоцилизумаб, анакинра) в аспекте влияния на кардиоваскулярные факторы риска в настоящее время еще недостаточно изучены. В российских клинических

рекомендациях [3] отмечена необходимость определения липидного профиля (ХХС, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды, коэффициент атерогенности) пациентам с РА при планировании назначения тоцилизумаба и тофацитиниба в связи с повышением уровня холестерина и ЛПНП на фоне терапии данными препаратами [129, 130]. В исследовании израильских ученых отмечается благоприятное влияние ритуксимаба на липидный профиль пациентов с РА и другими болезнями суставов [131].

Применение тоцилизумаба в сравнении с оригинальными ГИБП связано с позитивным влиянием на уровень липопротеина (а) и на отношение «лептин – адипонектин», характеризующее состояние инсулинерезистентности у пациентов с РА [132]. В испанском исследовании показано, что внутривенное введение тоцилизумаба (моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-6) приводит к быстрому улучшению ИР при РА: отмечено статистически значимое снижение инсулинерезистентности (HOMA-IR: среднее \pm стандартное отклонение непосредственно перед: $2,62 \pm 2,03$ против $1,65 \pm 1,15$ через 1 ч после окончания инфузии; $p < 0,01$) и статистически значимое повышение чувствительности к инсулину (QUICKI непосредственно перед $0,34 \pm 0,03$ против $0,37 \pm 0,04$ через 1 ч после окончания инфузии тоцилизумаба). Эти данные подтверждают потенциальное положительное влияние блокады IL-6 на механизмы, связанные с развитием МС и ССЗ у пациентов с РА [133].

Лечение тоцилизумабом и ритуксимабом снижает скорость распространения пульсовой волны, которая рассматривается в качестве маркера риска ССЗ у пациентов с РА [134]. В метаанализе (19 исследований) французских ученых рассматривались сердечно-сосудистые исходы при использовании тоцилизумаба, и/или абатацепта, и/или ритуксимаба, и/или ингибиторов фактора некроза опухоли (ГИБП). Вместе с тем при использовании ритуксимаба отмечалось меньшее число сердечно-сосудистых событий, различий по другим препаратам и их комбинациям не было выявлено [135].

В систематическом обзоре (27 исследований) итальянских ученых продемонстрировано значимое влияние абатацепта, анакинры, ритуксимаба и тоцилизумаба на улучшение эндотелиальной дисфункции, связанной с РА, однако влияние этих препаратов на артериальную жесткость было менее выраженным и нуждается в дальнейшем изучении [136].

В систематическом обзоре испанских исследователей отмечается, что биологические методы лечения имеют разумный профиль безопасности и их преимущества намного перевешивают возможный риск побочных эффектов. В настоящее время после длительного клинического опыта применения этих методов лечения не выявлено повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий [137].

Необходимо отметить, что фармакологическое вмешательство при РА существенно уменьшает активность воспалительного процесса и, следовательно, риск ССЗ, снижая его до уровня, сопоставимого с популяциями, не относящимися к РА [138]. В клинических исследованиях у пациентов с РА при оценке эффективности фармакотерапии в отношении суставных проявлений важно проводить оценку кардиоваскулярного риска.

Лучшее понимание фармакологической активности лечения РА в отношении атеросклеротического процесса может привести к улучшению результатов лечения и прогноза, устраняя повреждения как суставов, так и сердца [139, 140].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного обзора следует отметить, что ключевой особенностью, объясняющей увеличенный риск ССЗ при РА, является хроническое воспаление, которое не только усиливает/потенцирует традиционные факторы, но и играет важную роль в различных стадиях атерогенеза, а маркеры хронического воспаления независимо связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью при РА.

Повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений при РА является одной из приоритетных проблем современной кардиоревматологии, и в реальной клинической практике к проблеме кардиоваскулярного риска у больных РА необходим междисциплинарный подход, подразумевающий более тесное взаимодействие ревматологов, кардиологов и врачей первого контакта (терапевта и врача общей практики) в изучении механизмов развития атеросклероза у больных РА, что позволит разработать адекватные методы своевременной диагностики и активной профилактики ССЗ у пациентов РА и окажет существенное влияние на прогноз пациентов с РА.



Поступила / Received: 29.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised: 18.02.2020

Принята в печать / Accepted: 02.03.2020

Список литературы

- Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
- Насонов Е.Л., Лила А.М., Мазуров В.И., Гордеев А.В., Белов Б.С., Жиляев Е.В. и др. Ревматоидный артрит Клинические рекомендации. М.; 2018. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/173>.
- Agca R., Hopman L.H.G.A., Laan K.J.C., van Halm V.P., Peters M.J.L., Smulders Y.M. et al. Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis Compared with Type 2 Diabetes: A 15-year Longitudinal Study. *J Rheumatol*. 2020;47(3):316–324. doi: 10.3899/jrheum.180726.
- Подзолков В.И., Сафонова Т.А., Наткина Д.У. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):108–114. doi: 10.2644/2/00403660.2019.09.000344.
- Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный медицинский журнал*. 2001;3(7):202–208. Режим доступа: <https://medi.ru/info/9108/>.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит; 2016. 319 с.
- Verma I., Syngle A., Krishan P. Predictors of endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis in Indian population. *Indian Heart J*. 2017;69(2):200–206. doi: 10.1016/j.ihj.2016.10.013.

9. Jagpal A., Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol.* 2018;2:10. doi: 10.1186/s41927-018-0014-y.
10. Meyer PW., Anderson R., Ker J.A., Ally M.T. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr.* 2018;29(5):317–321. doi: 10.5830/CVIA-2018-018.
11. Курак Т.А., Митьковская Н.П., Авдей Л.Л., Оганова Е.Г., Молочников М.Г., Ильина Т.В. и др. Металлопротеиназная активность у пациентов с ревматоидным артритом: роль системного воспаления и традиционных факторов риска кардиоваскулярных заболеваний. *Кардиология в Беларусь.* 2011;(3):34–44. Режим доступа: <https://elibraryru/item.asp?id=16545061>.
12. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135–1143. doi: 10.1161/hc0902.104353.
13. Arend W.P. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;45(1):101–106. doi: 10.1002/1529-0131(200102)45:1<101::AID-ANR90>3.0.CO;2-7.
14. Robert M., Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):984–991. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.009.
15. McInnes I.B., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429–442. doi: 10.1038/nri2094.
16. Meune C., Touzé E., Trinquart L., Allamore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(4):253–261. doi: 10.1016/j.acvd.2010.03.007.
17. Pober J.S., Cotran R.S. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev.* 1990;70(2):427–451. doi: 10.1152/physrev.1990.70.2.427.
18. Fossiez F., Djossou O., Chomarat P., Flores-Romo L., Ait-Yahia S., Maat C. et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183(6):2593–2603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593.
19. Rodríguez-Carrio J., Alperi-López M., López P., Alonso-Castro S., Carro-Esteban S.R., Ballina-García F.J., Suárez A. Red cell distribution width is associated with endothelial progenitor cell depletion and vascular-related mediators in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):131–136. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.009.
20. Slowikowski K., Wei K., Brenner M.B., Raychaudhuri S. Functional genomics of stromal cells in chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(1):65–71. doi: 10.1097/BOR.0000000000000455.
21. Yuan S., Zhang S., Zhuang Y., Zhang H., Bai J., Hou Q. Interleukin-17 Stimulates STAT3-Mediated Endothelial Cell Activation for Neutrophil Recruitment. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(6):2340–2356. doi: 10.1159/000430197.
22. Li J.H., Pober J.S. The cathepsin B death pathway contributes to TNF plus IFN-gamma-mediated human endothelial injury. *J Immunol.* 2005;175(3):1858–1866. doi: 10.4049/jimmunol.175.3.1858.
23. Zhu F., Wang Q., Guo C., Wang X., Cao X., Shi Y. et al. IL-17 induces apoptosis of vascular endothelial cells: a potential mechanism for human acute coronary syndrome. *Clin Immunol.* 2011;141(2):152–160. doi: 10.1016/j.clim.2011.07.003.
24. Bombeli T., Mueller M., Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost.* 1997;77(3):408–423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9065986>.
25. Yang X., Chang Y., Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6813016. doi: 10.1155/2016/6813016.
26. Aubry M.C., Maradit-Kremers H., Reinalda M.S., Crowson C.S., Edwards W.D., Gabriel S.E. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(5):937–942. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1736198/>.
27. Kitas G.D., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):8–14. doi: 10.1136/ard.2010.142133.
28. Grignani G., Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica.* 2000;85(9):967–972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10980636/>.
29. Sohn R.H., Deming C.B., Johns D.C., Champion H.C., Bian C., Gardner K., Rade JJ. Regulation of endothelial thrombomodulin expression by inflammatory cytokines is mediated by activation of nuclear factor-kappa B. *Blood.* 2005;105(10):3910–3917. doi: 10.1182/blood-2004-03-0928.
30. Hot A., Lenief V., Miossec P. Combination of IL-17 and TNFalpha induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):768–776. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200468.
31. Habets K.L., Trouw L.A., Levarht E.W., Korporaal S.J., Habets P.A., de Groot P. et al. Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):209. doi: 10.1186/s13075-015-0665-7.
32. Manfredi A.A., Baldini M., Camera M., Baldissera E., Brambilla M., Peretti G. et al. Anti-TNF α agents curb platelet activation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1511–1520. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208442.
33. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Butterworth A.S., Freitag D.F., Gregson J., Willeit P., Gorman D.N. et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012;379(9822):1205–1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
34. Hurlimann D., Forster A., Noll G., Enselein F., Chenevard R., Distler O. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002;106(17):2184–2187. doi: 10.1161/01.cir.0000037521.71373.44.
35. Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118(1):145–156. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
36. Kleveland O., Kunzst G., Bratlie M., Ueland T., Broch K., Holte E. et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2406–2413. doi: 10.1093/euroheartj/ehw171.
37. Schultz O., Oberhauser F., Saech J., Rubbert-Roth A., Hahn M., Krone W., Laudes M. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One.* 2010;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328.
38. Zúñiga L.A., Shen W.J., Joyce-Shaikh B., Pyatnova E.A., Richards A.G., Thom C. et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J Immunol.* 2010;185(11):6947–6959. doi: 10.4049/jimmunol.1001269.
39. Liao K.P., Solomon D.H. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):45–52. doi: 10.1093/rheumatology/kes243.
40. Zhou S.F., Yuan J., Liao M.Y., Xia N., Tang T.T., Li J.J. et al. IL-17A promotes ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Mol Med (Berl).* 2014;92(10):1105–1116. doi: 10.1007/s00109-014-1176-8.
41. Su S.A., Yang D., Zhu W., Cai Z., Zhang N., Zhao L. et al. Interleukin-17A mediates cardiomyocyte apoptosis through Stat3-iNOS pathway. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(11):2784–2794. doi: 10.1016/j.bbampcr.2016.08.013.
42. Wu L., Ong S., Talor M.V., Barin J.G., Baldeviano G.C., Kass D.A. et al. Cardiac fibroblasts mediate IL-17A-driven inflammatory dilated cardiomyopathy. *J Exp Med.* 2014;211(7):1449–1464. doi: 10.1084/jem.20132126.
43. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F., Gebretsadik T., Shintani A., Avalos I. et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2105–2112. doi: 10.1002/art.23600.
44. Giacomelli R., Ruscitti P., Alvaro S., Ciccia F., Liakouli V., Di Benedetto P. et al. IL-1 β at the crossroad between rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: may we kill two birds with one stone? *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(8):849–855. doi: 10.1586/1744666X.2016.1168293.
45. Ruscitti P., Ursini F., Cipriani P., Greco M., Alvaro S., Vasiliki L. et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(7):e14587. doi: 10.1097/MD.00000000000014587.
46. Corrado A., Colia R., Rotondo C., Sanpaolo E., Cantatore F.P. Changes in serum adipokines profile and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α . *Curr Med Res Opin.* 2019;35(12):2197–2205. doi: 10.1080/03007995.2019.1654988.
47. Cohen Tervaert J.W. Hypertension: an autoimmune disease? *Hypertens Res.* 2011;34(4):443–444. doi: 10.1038/hr.2011.15.
48. Datta D., Ferrell W.R., Sturrock R.D., Jadhav S.T., Sattar N. Inflammatory suppression rapidly attenuates microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2007;192(2):391–395. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.034.
49. Arosio E., De Marchi S., Rigoni A., Prior M., Delva P., Lechi A. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *J Hypertens.* 2007;25(6):1273–1278. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280b0157e.
50. Galarraga B., Khan F., Kumar PPular T., Belch JJ. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(12):1780–1784. doi: 10.1093/rheumatology/ken386.
51. Jeong H., Baek S.Y., Kim S.W., Park E.J., Lee J., Kim H., Jeon C.H. C reactive protein level as a marker for dyslipidaemia, diabetes and metabolic syndrome: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open.* 2019;9(8):e029861. doi: 10.1136/bmjjopen-2019-029861.
52. Ciftci O., Yilmaz S., Topcu S., Caliskan M., Gullu H., Erdogan D. et al. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2008;198(2):332–337. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.013.
53. Skeoch S., Cristinacce PLH., Williams H., Pemberton P., Xu D., Sun J. et al. Imaging atherosclerosis in rheumatoid arthritis: evidence for increased prevalence, altered phenotype and a link between systemic and localised plaque inflammation. *Sci Rep.* 2017;7(1):827. doi: 10.1038/s41598-017-00989-w.
54. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., Pepys M.B., Thompson S.G., Collins R., Danesh J. C-reactive pro-

- tein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant metaanalysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132–140. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
55. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2016;8(3):86–101. doi: 10.1177/1759720X16643340.
 56. Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro A.L., Jiménez-Arellano M.P., Saavedra M.A., Cruz-Domínguez M.P., Jara L.J. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res.* 2018;133:277–288. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.009.
 57. Francisco V, Ruiz-Fernández C, Pino J, Mera A, González-Gay M.A, Gómez R. et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol.* 2019;165:196–206. doi: 10.1016/j.bcp.2019.03.030.
 58. Batún-Garrido J.A.J., Salas-Magaña M., Juárez-Rojop I.E., Hernández-Núñez E., Olán F. Relationship between leptin concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc).* 2018;150(9):341–344. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.020.
 59. Batún-Garrido J.A.J., Salas-Magaña M., Juárez-Rojop I.E. Association between leptin and IL-6 concentrations with cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):631–637. doi: 10.1007/s10067-017-3897-x.
 60. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J. et al. 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.
 61. Hollan I., Dessein P.H., Ronda N., Wasko M.C., Svennungsson E., Agewall S. et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015;14(10):952–969. doi: 10.1016/j.autrev.2015.06.004.
 62. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015;1:26–31. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2015/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_kardiologii_skvoz_prizmu_komorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/.
 63. Трухан Д.И. Нестероидные противовоспалительные препараты сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности: в фокусе – амлопетин гуцил. *Consilium Medicum.* 2015;17(2):27–33. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2015/nesteroidnye_protivovospalitelnye_preparaty_skvoz_prizmu_komorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/.
 64. Леонова М.В. Кардиотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов. *Consilium Medicum.* 2019;21(10):107–116. Режим доступа: https://consilium.orscience.ru/archive/2019/vol-21-10-2019/kardiotoksichnost-nesteroidnykh-protivovospalitelnykh-preparatov_6358/?element.
 65. Lin T.C., Solomon D.H., Tedeschi S.K., Yoshida K., Kao Yang Y.H. Comparative Risk of Cardiovascular Outcomes Between Topical and Oral Nonselective NSAIDs in Taiwanese Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006874. doi: 10.1161/JAHA.117.006874.
 66. Grigoriou A., Ibrahim F., Chaabo K., Scott D.L., Steer S., Galloway J. Cardiovascular risk with NSAIDs in rheumatoid arthritis: an analysis using routinely collected data. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):763–764. doi: 10.1093/rheumatology/kev386.
 67. Заводовский Б.В., Свирдова Л.Е. Кардиоваскулярная безопасность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при хронических воспалительных ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):101–106. doi: 10.26442/terarkh2018908101-106.
 68. Sparks J.A. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):ITC1–ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010.
 69. Braun J., Baraliakos X., Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk – a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):285–288. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.07.012.
 70. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2019;57(1):27–36. doi: 10.5114/reum.2019.83236.
 71. Dvirnik N., Belley-Cote E.P., Hanif H., Devereaux PJ., Lamy A., Dieleman J.M. et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2018;120(4):657–667. doi: 10.1016/j.bja.2017.10.025.
 72. Rincón del 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;66(2):264–272. doi: 10.1002/art.38210.
 73. Wei L., MacDonald T.M., Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):764–770. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-20041116-00007.
 74. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 2006;55(4):531–536. doi: 10.1002/art.22094.
 75. Wolfe F., Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis. A cohort and nested case-control analysis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2612–2621. doi: 10.1002/art.23811.
 76. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J., Stavropoulos-Kalinglou A., Nightingale P., Kita M.D. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(9):1477–82. doi: 10.1093/rheumatology/kem169.
 77. Hafström I., Rohani M., Deneberg S., Wörnert M., Jögestrand T., Frostegård J. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis – a randomized study. *J Rheumatol.* 2007;34(9):1810–1816. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/6143870>.
 78. Georgiadis A.N., Papavasiliou E.C., Lourida E.S., Alamanos Y., Kostara C., Tselepis A.D., Drosos A.A. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R82. doi: 10.1186/ar1952.
 79. Davis J.M. 3rd, Maradit Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J., Ballman K.V., Therneau T.M. et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):820–830. doi: 10.1002/art.22418.
 80. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A., Calvo-Alén J., Hørslev-Petersen K., Luukkainen R.K. et al. QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R30. doi: 10.1186/ar2383.
 81. Sihnoen S., Korpela M., Mustonen J., Huhtala H., Karstila K., Pasternack A. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study. *J Rheumatol.* 2006;33(9):1740–1746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1688109/>.
 82. Van Halm V.P., Nurmoohamed M.T., Twisk J.W., Dijkmans B.A., Voskuyl A.E. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):R151. doi: 10.1186/ar2045.
 83. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D., Robins J.M., Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359(9313):1173–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(02)80213-2.
 84. Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100–1104. doi: 10.1136/ard.2008.093690.
 85. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Dougados M., Emery P., Gaujoux-Viala C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964–975. doi: 10.1136/ard.2009.126532.
 86. Mori H., Okada Y., Kawaguchi M., Iwata S., Yoshioka M., Sonoda S. et al. A Study of the Vascular Endothelial Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2019;58(10):1383–1390. doi: 10.2169/internalmedicine.1564-18.
 87. Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J., Kiely P., Quinn M., Choy E. et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):295–307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366.
 88. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M., Solomon D.H., Hernán M.A., Ridker P.M., Mozaffarian D. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1362–1370. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
 89. Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C., McFarlane A., Fleming P. et al. 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):480–489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
 90. Mangoni A.A., Tommasi S., Zinelli A., Sotgia S., Bassu S., Piga M. et al. Methotrexate and Vasculoprotection: Mechanistic Insights and Potential Therapeutic Applications in Old Age. *Curr Pharm Des.* 2019;25(39):4175–4184. doi: 10.2174/1381612825666191112091700.
 91. Bălănescu A.R., Bojină C.V., Bojină C.M., Donisan T., Bălănescu S.M. Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1024–1029. doi: 10.3892/etm.2018.6992.
 92. Wallace DJ., Metzger A.L., Stecher V.J., Turnbull B.A., Kern P.A. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med.* 1990;89(3):322–326. doi: 10.1016/0002-9343(90)90345-e.
 93. Atzeni F., Turiel M., Caporali R., Cavagna L., Tomasoni L., Sitia S., Sarzi-Puttini P. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2010;9(12):835–839. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.018.
 94. Shapiro M., Levy Y. The association between hydroxychloroquine treatment and cardiovascular morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Oncotarget.* 2017;9(5):6615–6622. doi: 10.18632/oncotarget.23570.
 95. Rempental C., Combe B., Barnetche T., Gaujoux-Viala C., Lukas C., Morel J., Hua C. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):98–103. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211836.

96. Morris S.J., Wasko M.C., Antohe J.L., Sartorius J.A., Kirchner H.L., Dancea S., Bili A. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):530–534. doi: 10.1002/acr.20393.
97. Kerr G., AuJero M., Richards J., Sayles H., Davis L., Cannon G. et al. Associations of Hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1619–1626. doi: 10.1002/acr.22341.
98. Li C., Wang X.R., Ji H.J., Zhang X.Y., Li X.F., Wang L.Z. et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: medications and risk factors in China. *Clin Rheumatol.* 2017;36(5):1023–1029. doi: 10.1007/s10067-017-3596-7.
99. Wasko M.C., Hubert H.B., Lingala V.B., Elliott J.R., Luggen M.E., Fries J.F., Ward M.M. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2007;298(2):187–193. doi: 10.1001/jama.298.2.187.
100. Nicolau J., Lequerre T., Bacquet H., Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):411–416. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.001.
101. Bili A., Sartorius J.A., Kirchner H.L., Morris S.J., Ledwich L.J., Antohe J.L. et al. Hydroxychloroquine use and decreased risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(3):115–120. doi: 10.1097/RHU.0b013e318214b6b5.
102. Hung Y.M., Wang Y.H., Lin L., Wang P.Y.P., Chiou J.Y., Wei J.C. Hydroxychloroquine may be associated with reduced risk of coronary artery diseases in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract.* 2018;72(5):e13095. doi: 10.1111/ijcp.13095.
103. Rho Y.H., Oeser A., Chung C.P., Milne G.L., Stein C.M. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Arch Drug Inf.* 2009;2(2):34–40. doi: 10.1111/j.1753-5174.2009.00019.x.
104. Wasko MC. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(5):390–397. doi: 10.1007/s11926-008-0063-0.
105. Tam H-W., Yeo K-J., Leong P-Y., Chen C.H., Li Y.C., Ma C.M. et al. Sulfasalazine might reduce risk of cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis: A nationwide population-based retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(3):363–370. doi: 10.1111/1756-185X.12986.
106. Vohra K., Krishan P., Varma S., Kalra H.S. Exploring the potential of low-dose sulfasalazine in stable coronary artery disease patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1(4):214–216. doi: 10.1093/ejhcvp/pvv021.
107. MacMullan P.A., Madigan A.M., Paul N., Peace A.J., Alagha A., Nolan K.B. et al. Sulfasalazine and its metabolites inhibit platelet function in patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):447–455. doi: 10.1007/s10067-014-2769-x.
108. Woodworth T.G., den Broeder A.A. Treating to target in established rheumatoid arthritis: Challenges and opportunities in an era of novel targeted therapies and biosimilars. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(4–5):543–549. doi: 10.1016/j.bepr.2015.10.001.
109. Day A.L., Singh J.A. Cardiovascular Disease Risk in Older Adults and Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What Role Can Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Play in Cardiovascular Risk Reduction? *Drugs Aging.* 2019;36(6):493–510. doi: 10.1007/s40266-019-00653-0.
110. Charles-Schoeman C., Wang X., Lee Y.Y., Shahbazian A., Navarro-Millán I., Yang S. et al. 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):577–586. doi: 10.1002/art.39502.
111. Kisiel B., Kruszewski R., Juszkewicz A., Raczkiewicz A., Bachta A., Tkustochowicz M. et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.* 2015;2015:759610. doi: 10.1155/2015/759610.
112. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(11):1428–1432. doi: 10.1093/rheumatology/kei033.
113. Tikiz H., Arslan O., Pirildar T., Tikiz C., Bayindir P. The effect of anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy with etanercept on endothelial functions in patients with rheumatoid arthritis. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010;10(2):98–103. doi: 10.5152/akd.2010.031.
114. Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A., Garcia-Porrúa C., Llorca J., Gonzalez-Gay M.A. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):447–450. doi: 10.1002/art.20407.
115. Mäki-Petäjä K.M., Hall F.C., Booth A.D., Wallace S.M., Yasmin, Bearcroft P.W., Harish S. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation.* 2006;114(11):1185–1192. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601641.
116. Wong M., Oakley S.P., Young L., Jiang B.Y., Wierzbicki A., Panayi G. et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1277–1284. doi: 10.1136/ard.2007.086157.
117. Angel K., Provan S.A., Fagerhol M.K., Mowinkel P., Kvien T.K., Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens.* 2012;25(6):644–650. doi: 10.1038/ajh.2012.12.
118. Dulai R., Perry M., Twycross-Lewis R., Morrissey D., Atzeni F., Greenwald S. The effect of tumor necrosis factor- α antagonists on arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(1):1–8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.02.002.
119. Vlachopoulos C., Gravos A., Georgopoulos G., Terentes-Printzios D., Ioakeimidis N., Vassilopoulos D. et al. The effect of TNF- α antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(2):515–526. doi: 10.1007/s10067-017-3657-y.
120. Del Porto F., Laganà B., Lai S., Nofroni I., Tinti F., Vitale M. et al. Response to anti-tumor necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1111–1115. doi: 10.1093/rheumatology/kem089.
121. 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;56(6):934–939. doi: 10.1093/rheumatology/kew506.
122. Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A., Kapetanovic M.C., Petersson I.F., Saxne T., Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1213–1218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996054>.
123. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M., Hyrich K.L., Silman A.J., Symmons D.P. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Rheum.* 2007;56(9):2905–2912. doi: 10.1002/art.22809.
124. Lee J.L., Sinnathurai P., Buchbinder R., Hill C., Lassere M., March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):171. doi: 10.1186/s13075-018-1669-x.
125. Low A.S.L., Symmons D.P.M., Lunt M., Mercer L.K., Gale C.P., Watson K.D. et al. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):654–660. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209784.
126. Di Micco P., Ferrazzi P., Libré L., Mendolicchio L., Quaglia I., De Marco M. et al. Intima-media thickness evolution after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Gen Med.* 2009;2:141–144. doi: 10.2147/ijgm.s5178.
127. Lazzarini P.E., Acampa M., Hammoud M., Maffei S., Capecchi P.L., Selvi E. et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(10):1958–1965. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709695>.
128. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Randomized, double-blind, placebocontrolled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107(25):3133–3140. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
129. Widdifield J., Bernatsky S., Paterson J.M., Thorne J.C., Cividino A., Pope J. et al. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):53–57. doi: 10.1002/acr.20304.
130. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A., Curtis J.R., Kavanaugh A.F., Kremer J.M. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625–639. doi: 10.1002/acr.21641.
131. Hassan S., Feld J., Cohen S., Zisman D. The effect of biologic therapy on the lipid profile of rheumatoid arthritis (ra), psoriatic arthritis (psa) and ankylosing spondylitis (as) patients. *Harefuah.* 2017;156(7):446–450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28786273>.
132. Virone A., Bastard J.P., Fellahi S., Capeau J., Rouanet S., Sibilia J. et al. Comparative effect of tumour necrosis factor inhibitors versus other biological agents on cardiovascular risk-associated biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2019;5(2):e000897. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000897.
133. Castañeda S., Remuzgo-Martínez S., López-Mejías R., Genre F., Calvo-Alén J., Llorente I. et al. Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(3):465–473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30418124>.
134. Provan S.A., Berg I.J., Hammer H.B., Mathiessen A., Kvien T.K., Semb A.G. The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid

- Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab. *PLoS One.* 2015;10(6):e0130709. doi: 10.1371/journal.pone.0130709.
135. Castagné B, Viprey M, Martin J, Schott A.M., Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178.
136. Ursini F, Ruscitti P, Caio G.P.I., Manfredini R, Giacomelli R., De Giorgio R. The effect of non-TNF-targeted biologics on vascular dysfunction in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev.* 2019;18(5):501–509. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.008.
137. Cañete J.D., Hernández M.V., Sanmartí R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(9):1089–1103. doi: 10.1080/14712598.2017.1346078.
138. Fragouli G.E., Panayotidis I., Nikiphorou E. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis and Mechanistic Links: From Pathophysiology to Treatment. *Curr Vasc Pharmacol.* 2020;18(5):431–446. doi: 10.2174/15701611766190619143842.
139. Reiss A.B., Silverman A., Khalfan M., Vernice N.A., Kasselman L.J., Carsons S.E., De Leon J. Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Treatment. *Curr Pharm Des.* 2019;25(9):969–986. doi: 10.2174/138161282566190430113212.
140. Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит и традиционные кардиосклеротические факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики. *Consilium Medicum.* 2020;22(1):19–25. doi: 10.26442/20751753.2020.1.200052.

References

- Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
- Nasonov E.L. *Russian clinical recommendations. Rheumatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
- Nasonov E.L., Lila A.M., Mazurov V.I., Gordeev A.V., Belov B.S., Zhilyaev E.V. et al. *Rheumatoid arthritis. Clinical recommendations.* Moscow; 2018. (In Russ.) Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/173>.
- Agca R., Hopman L.H.G.A., Laan K.J.C., van Halm V.P., Peters M.J.L., Smulders Y.M. et al. Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis Compared with Type 2 Diabetes: A 15-year Longitudinal Study. *Rheumatol.* 2020;47(3):316–324. doi: 10.3899/jrheum.180726.
- Podzolkov V.I., Safranova T.A., Natkina D.U. Endothelial dysfunction in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2019;91(9):108–114. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.09.000344.
- Buvatsev V.I. Endothelial dysfunction as a new concept in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Mezhdunarodnyy meditsinskii zhurnal = International Medical Journal.* 2001;3(7):202–208. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/9108/>.
- Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Diseases of the cardiovascular system: clinic, diagnosis and treatment.* St Petersburg: SpecLit; 2016. 319 p. (In Russ.)
- Verma I., Syngle A., Krishan P. Predictors of endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis in Indian population. *Indian Heart J.* 2017;69(2):200–206. doi: 10.1016/j.ihj.2016.10.013.
- Jagpal A., Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol.* 2018;2:10. doi: 10.1186/s41927-018-0014-y.
- Meyer P.W., Anderson R., Ker J.A., Ally M.T. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr.* 2018;29(5):317–321. doi: 10.5830/CVJA-2018-0018.
- Kurak T.A., Mitkovskaya N.P., Avdey L.L., Oganova E.G., Molochnikov M.G., Ilina T.V. et al. Metalloproteinase activity in patients with rheumatoid arthritis: role of systemic inflammation and traditional cardiovascular disease risk factors. *Kardiologiya v Belarusi = Cardiology in Belarus.* 2011;(3):34–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16545061>.
- Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135–1143. doi: 10.1161/hc0902.104353.
- Arend W.P. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;45(1):101–106. doi: 10.1002/1529-0131(200102)45:1<101::AID-ANR90>3.0.CO;2-7.
- Robert M., Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):984–991. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.009.
- McInnes I.B., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429–442. doi: 10.1038/nri2094.
- Meune C., Touzé E., Trinquart L., Allamore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: Levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(4):253–261. doi: 10.1016/j.acvd.2010.03.007.
- Pober J.S., Cotran R.S. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev.* 1990;70(2):427–451. doi: 10.1152/physrev.1990.70.2.427.
- Fossiez F., Djossou O., Chomarat P., Flores-Rome L., Ait-Yahia S., Maat C. et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183(6):2593–2603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593.
- Rodríguez-Carrio J., Alperi-López M., López P., Alonso-Castro S., Carro-Esteban S.R., Ballina-García F.J., Suárez A. Red cell distribution width is associated with endothelial progenitor cell depletion and vascular-related mediators in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):131–136. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.009.
- Slowikowski K., Wei K., Brenner M.B., Raychaudhuri S. Functional genomics of stromal cells in chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(1):65–71. doi: 10.1097/BOR.0000000000000455.
- Yuan S., Zhang S., Zhuang Y., Zhang H., Bai J., Hou Q. Interleukin-17 Stimulates STAT3-Mediated Endothelial Cell Activation for Neutrophil Recruitment. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(6):2340–2356. doi: 10.1159/000430197.
- Li J.H., Pober J.S. The cathepsin B death pathway contributes to TNF plus IFN-gamma-mediated human endothelial injury. *J Immunol.* 2005;175(3):1858–1866. doi: 10.4049/jimmunol.175.3.1858.
- Zhu F., Wang Q., Guo C., Wang X., Cao X., Shi Y. et al. IL-17 induces apoptosis of vascular endothelial cells: a potential mechanism for human acute coronary syndrome. *Clin Immunol.* 2011;141(2):152–160. doi: 10.1016/j.clim.2011.07.003.
- Bombeli T., Mueller M., Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost.* 1997;77(3):408–423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9065986>.
- Yang X., Chang Y., Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:6813016. doi: 10.1155/2016/6813016.
- Aubry M.C., Maradit-Kremers H., Reinalda M.S., Crowson C.S., Edwards W.D., Gabriel S.E. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(5):937–942. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17361987>.
- Kitas G.D., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):8–14. doi: 10.1136/ard.2010.142133.
- Grignani G., Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica.* 2000;85(9):967–972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10980636>.
- Sohn R.H., Deming C.B., Johns D.C., Champion H.C., Bian C., Gardner K., Rade J.J. Regulation of endothelial thrombomodulin expression by inflammatory cytokines is mediated by activation of nuclear factor-kappa B. *Blood.* 2005;105(10):3910–3917. doi: 10.1182/blood-2004-03-0928.
- Hot A., Lenief V., Miossec P. Combination of IL-17 and TNFalpha induces a pro-inflammatory, pro-coagulant and pro-thrombotic phenotype in human endothelial cells. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):768–776. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200468.
- Habets L.K., Trouw L.A., Levarht E.W., Korpela S.J., Habets P.A., de Groot P. et al. Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet activation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):209. doi: 10.1186/s13075-015-0665-7.
- Manfredi A.A., Baldini M., Camera M., Baldissera E., Brambilla M., Peretti G. et al. Anti-TNF α agents curb platelet activation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1511–1520. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208442.
- IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Butterworth A.S., Freitag D.F., Gregson J., Willeit P., Gorman D.N. et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012;379(9822):1205–1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
- Hurlmann D., Forster A., Noll G., Enselein F., Chenevard R., Distler O. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2002;106(17):2184–2187. doi: 10.1161/01.cir.0000037521.71373.44.
- Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118(1):145–156. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
- Kleveland O., Kunszt G., Brattlie M., Ueland T., Broch K., Holte E. et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J.* 2016;37(30):2406–2413. doi: 10.1093/euroheartj/ehw171.
- Schultz O., Oberhauser F., Saech J., Rubbert-Roth A., Hahn M., Krone W., Laudes M. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One.* 2010;5(12):e14328. doi: 10.1371/journal.pone.0014328.

38. Zúñiga L.A., Shen W.J., Joyce-Shaikh B., Pyatnova E.A., Richards A.G., Thom C. et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity. *J Immunol.* 2010;185(11):6947–6959. doi: 10.4049/jimmunol.1001269.
39. Liao K.P., Solomon D.H. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):45–52. doi: 10.1093/rheumatology/kes243.
40. Zhou S.F., Yuan J., Liao M.Y., Xia N., Tang T.T., Li J.J. et al. IL-17A promotes ventricular remodeling after myocardial infarction. *J Mol Med (Berl).* 2014;92(10):1105–1116. doi: 10.1007/s00109-014-1176-8.
41. Su S.A., Yang D., Zhu W., Cai Z., Zhang N., Zhao L. et al. Interleukin-17A mediates cardiomyocyte apoptosis through Stat3-iNOS pathway. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(11):2784–2794. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.08.013.
42. Wu L., Ong S., Talor M.V., Barin J.G., Baldeviana G.C., Kass D.A. et al. Cardiac fibroblasts mediate IL-17A-driven inflammatory dilated cardiomyopathy. *J Exp Med.* 2014;211(7):1449–1464. doi: 10.1084/jem.20132126.
43. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F., Gebretsadik T., Shintani A., Avalos I. et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2105–2112. doi: 10.1002/art.23600.
44. Giacomelli R., Ruscitti P., Alvaro S., Ciccia F., Liakouli V., Di Benedetto P. et al. IL-1 β at the crossroad between rheumatoid arthritis and type 2 diabetes: may we kill two birds with one stone? *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(8):849–855. doi: 10.1586/1744666X.2016.1168293.
45. Ruscitti P., Ursini F., Cipriani P., Greco M., Alvaro S., Vasiliki L. et al. IL-1 inhibition improves insulin resistance and adipokines in rheumatoid arthritis patients with comorbid type 2 diabetes: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(7):e14587. doi: 10.1097/MD.00000000000014587.
46. Corrado A., Colia R., Rotondo C., Sanpaolo E., Cantatore F.P. Changes in serum adipokines profile and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF- α . *Curr Med Res Opin.* 2019;35(12):2197–2205. doi: 10.1080/03007995.2019.1654988.
47. Cohen Tervaert J.W. Hypertension: an autoimmune disease? *Hypertens Res.* 2011;34(4):443–444. doi: 10.1038/hr.2011.15.
48. Datta D., Ferrell W.R., Sturrock R.D., Jadhav S.T., Sattar N. Inflammatory suppression rapidly attenuates microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2007;192(2):391–395. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.034.
49. Arosio E., De Marchi S., Rigoni A., Prior M., Delva P., Lechi A. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *J Hypertens.* 2007;25(6):1273–1278. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280b0157e.
50. Galarraga B., Khan F., Kumar P., PULLAR T., Belch J.J. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(12):1780–1784. doi: 10.1093/rheumatology/ken386.
51. Jeong H., Baek S.Y., Kim S.W., Park E.J., Lee J., Kim H., Jeon C.H. C reactive protein level as a marker for dyslipidaemia, diabetes and metabolic syndrome: results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *BMJ Open.* 2019;9(8)e029861. doi: 10.1136/bmjjopen-2019-029861.
52. Ciftci O., Yilmaz S., Topcu S., Caliskan M., Gullu H., Erdogan D. et al. Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2008;198(2):332–337. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.013.
53. Skeoch S., Cristinacce P.L.H., Williams H., Pemberton P., Xu D., Sun J. et al. Imaging atherosclerosis in rheumatoid arthritis: evidence for increased prevalence, altered phenotype and a link between systemic and localised plaque inflammation. *Sci Rep.* 2017;7(1):827. doi: 10.1038/s41598-017-00989-w.
54. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., Pepys M.B., Thompson S.G., Collins R., Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant metaanalysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132–140. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61717-7.
55. Zegkos T., Kitas G., Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2016;8(3):86–101. doi: 10.1177/1759720X16643340.
56. Medina G., Vera-Lastra O., Peralta-Amaro A.L., Jiménez-Arellano M.P., Saavedra M.A., Cruz-Domínguez M.P., Jara L.J. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacol Res.* 2018;133:277–288. doi: 10.1016/j.phrs.2018.01.009.
57. Francisco V., Ruiz-Fernández C., Pino J., Mera A., González-Gay M.A., Gómez R. et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochem Pharmacol.* 2019;165:196–206. doi: 10.1016/j.bcp.2019.03.030.
58. Batún-Garrido J.A.J., Salas-Magaña M., Juárez-Rojop I.E., Hernández-Núñez E., Olán F. Relationship between leptin concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Med Clin (Barc).* 2018;150(9):341–344. doi: 10.1016/j.medcli.2017.10.020.
59. Batún-Garrido J.A.J., Salas-Magaña M., Juárez-Rojop I.E. Association between leptin and IL-6 concentrations with cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):631–637. doi: 10.1007/s10067-017-3897-x.
60. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S., Heslinga M., McInnes I.B., Peters M.J. et al. 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.
61. Hollan I., Dessein P.H., Ronda N., Wasko M.C., Svenungsson E., Agewall S. et al. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015;14(10):952–969. doi: 10.1016/j.autrev.2015.06.004.
62. Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in cardiology through the prism of comorbidity and drug safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Reference Book of Outpatient Physician.* 2015;(1):26–31. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2015/ratsional-naya_farmakoterapiya_v_kardiologii_skvoz_prizmu_komorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/.
63. Trukhan D.I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs through the prism of comorbidity and drug safety: in focus amlotolmetin guatsil. *Consilium Medicum.* 2015;17(2):27–33. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-02-2015/nesteroidnye_protivovospalitelnye_preparaty_skvoz_prizmu_komorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/.
64. Leonova M.V. Cardiotoxicity of non-steroid anti-inflammatory drugs. *Consilium Medicum.* 2019;21(10):107–116. (In Russ.) Available at: https://consilium.orscience.ru/archive/2019/vol-21-10-2019/kardiotoksichnost-nesteroidnykh-protivovospalitelnykh-preparatov_6358/?element.
65. Lin T.C., Solomon D.H., Tedeschi S.K., Yoshida K., Kao Yang Y.H. Comparative Risk of Cardiovascular Outcomes Between Topical and Oral Nonselective NSAIDs in Taiwanese Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006874. doi: 10.1161/JAHA.117.006874.
66. Grigoriou A., Ibrahim F., Chaabo K., Scott D.L., Steer S., Galloway J. Cardiovascular risk with NSAIDs in rheumatoid arthritis: an analysis using routinely collected data. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):763–764. doi: 10.1093/rheumatology/kev386.
67. Zavodovsky B.V., Sivordova L.E. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Ter Arkh.* 2018;90(8):101–106. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh2018908101-106.
68. Sparks J.A. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):ITC1–ITC16. doi: 10.7326/ITC201901010.
69. Braun J., Baraliakos X., Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk – a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):285–288. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.07.012.
70. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2019;57(1):27–36. doi: 10.5114/reum.2019.83236.
71. Dvirnik N., Belley-Cote E.P., Hanif H., Devereaux PJ., Lamy A., Dieleman J.M. et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2018;120(4):657–667. doi: 10.1016/j.bja.2017.10.025.
72. Rincón del 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;66(2):264–272. doi: 10.1002/art.38210.
73. Wei L., MacDonald T.M., Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):764–770. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-20041116-00007.
74. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 2006;55(4):531–536. doi: 10.1002/art.22094.
75. Wolfe F., Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: A cohort and nested case-control analysis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2612–2621. doi: 10.1002/art.23811.
76. Panoulas V.F., Douglas K.M., Milionis H.J., Stavropoulos-Kalingou A., Nightingale P., Kita M.D. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(9):1477–82. doi: 10.1093/rheumatology/kem169.
77. Hafström I., Rohani M., Deneberg S., Wörnert M., Jögestrand T., Frostegård J. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis – a randomized study. *J Rheumatol.* 2007;34(9):1810–1816. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/6143870>.
78. Georgiadis A.N., Papavasiliou E.C., Lourida E.S., Alamanos Y., Kostara C., Tselepis A.D., Drosos A.A. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R82. doi: 10.1186/ar1952.
79. Davis J.M. 3rd, Maradit Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J., Ballman K.V., Therneau T.M. et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):820–830. doi: 10.1002/art.22418.
80. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A., Calvo-Alén J., Hørslev-Petersen K., Luukkainen R.K. et al. QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R30. doi: 10.1186/ar2383.

81. Sihonnen S., Korpela M., Mustonen J., Huhtala H., Karstila K., Pasternack A. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study. *J Rheumatol.* 2006;33(9):1740–1746. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC16881099/>.
82. Van Halm V.P., Nurmohamed M.T., Twisk J.W., Dijkmans B.A., Voskuyl A.E. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):R151. doi: 10.1186/ar2045.
83. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D., Robins J.M., Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359(9313):1173–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08213-2.
84. Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100–1104. doi: 10.1136/ard.2008.093690.
85. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Dougados M., Emery P., Gaujoux-Viala C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964–975. doi:10.1136/ard.2009.126532.
86. Mori H., Okada Y., Kawaguchi M., Iwata S., Yoshikawa M., Sonoda S. et al. A Study of the Vascular Endothelial Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2019;58(10):1383–1390. doi: 10.2169/internalmedicine.1564-18.
87. Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J., Kiely P., Quinn M., Choy E. et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):295–307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366.
88. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M., Solomon D.H., Hernán M.A., Ridker P.M., Mozaffarian D. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1362–1370. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
89. Roubille C., Richer V., Starnino T., McCourt C., McFarlane A., Fleming P. et al. 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):480–489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
90. Mangoni A.A., Tommasi S., Zinelli A., Sotgia S., Bassu S., Piga M. et al. Methotrexate and Vasculoprotection: Mechanistic Insights and Potential Therapeutic Applications in Old Age. *Curr Pharm Des.* 2019;25(39):4175–4184. doi: 10.2174/138161282566619112091700.
91. Bălănescu A.R., Bojină V.C., Bojină M., Donisan T., Bălănescu S.M. Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1024–1029. doi: 10.3892/etm.2018.6992.
92. Wallace D.J., Metzger A.L., Stecher V.J., Turnbull B.A., Kern P.A. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med.* 1990;89(3):322–326. doi: 10.1016/0002-9343(90)90345-e.
93. Atzeni F., Turiel M., Caporali R., Cavagna L., Tomasoni L., Sitia S., Sarzi-Puttini P. The effect of pharmacological therapy on the cardiovascular system of patients with systemic rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2010;9(12):835–839. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.018.
94. Shapiro M., Levy Y. The association between hydroxychloroquine treatment and cardiovascular morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Oncotarget.* 2017;9(5):6615–6622. doi: 10.18633/oncotarget.23570.
95. Rempenault C., Combe B., Barnetche T., Gaujoux-Viala C., Lukas C., Morel J., Hua C. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):98–103. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211836.
96. Morris S.J., Wasko M.C., Antohe J.L., Sartorius J.A., Kirchner H.L., Dancea S., Bili A. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(4):530–534. doi: 10.1002/acr.20393.
97. Kerr G., Aujero M., Richards J., Sayles H., Davis L., Cannon G. et al. Associations of Hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(11):1619–1626. doi: 10.1002/acr.22341.
98. Li C., Wang X.R., Ji H.J., Zhang X.Y., Li X.F., Wang L.Z. et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: medications and risk factors in China. *Clin Rheumatol.* 2017;36(5):1023–1029. doi: 10.1007/s10067-017-3596-7.
99. Wasko M.C., Hubert H.B., Lingala V.B., Elliott J.R., Luggen M.E., Fries J.F., Ward M.M. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA.* 2007;298(2):187–193. doi: 10.1001/jama.298.2.187.
100. Nicolau J., Lequerre T., Bacquet H., Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine.* 2017;84(4):411–416. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.001.
101. Bili A., Sartorius J.A., Kirchner H.L., Morris S.J., Ledwich L.J., Antohe J.L. et al. Hydroxychloroquine use and decreased risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(3):115–120. doi: 10.1097/RHU.0b013e318214b6b5.
102. Hung Y.M., Wang Y.H., Lin L., Wang P.Y.P., Chiou J.Y., Wei J.C. Hydroxychloroquine may be associated with reduced risk of coronary artery diseases in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract.* 2018;72(5):e13095. doi: 10.1111/ijcp.13095.
103. Rho Y.H., Oeser A., Chung C.P., Milne G.L., Stein C.M. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Arch Drug Inf.* 2009;2(2):34–40. doi: 10.1111/j.1753-5174.2009.00019.x.
104. Wasko MC. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(5):390–397. doi: 10.1007/s11926-008-0063-0.
105. Tam H.-W., Yeo K.-J., Leong P.-Y., Chen C.H., Li Y.C., Ma C.M. et al. Sulfasalazine might reduce risk of cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis: A nationwide population-based retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(3):363–370. doi: 10.1111/1756-185X.12986.
106. Vohra K., Krishnan P., Varma S., Kalra H.S. Exploring the potential of low-dose sulfasalazine in stable coronary artery disease patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1(4):214–216. doi: 10.1093/ejhcvp/pvv021.
107. MacMullan P.A., Madigan A.M., Paul N., Peace A.J., Alaghva A., Nolan K.B. et al. Sulfasalazine and its metabolites inhibit platelet function in patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(2):447–455. doi: 10.1007/s10067-014-2769-x.
108. Woodworth T.G., den Broeder A.A. Treating to target in established rheumatoid arthritis: Challenges and opportunities in an era of novel targeted therapies and biosimilars. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(4–5):543–549. doi: 10.1016/j.bepr.2015.10.001.
109. Day A.L., Singh J.A. Cardiovascular Disease Risk in Older Adults and Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: What Role Can Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Play in Cardiovascular Risk Reduction? *Drugs Aging.* 2019;36(6):493–510. doi: 10.1007/s40266-019-00653-0.
110. Charles-Schoeman C., Wang X., Lee Y.Y., Shahbazian A., Navarro-Millán I., Yang S. et al. 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):577–586. doi: 10.1002/art.39502.
111. Kisieli B., Kruszewski R., Juszkiewicz A., Raczkiewicz A., Bachta A., Tłustochowicz M. et al. Methotrexate, Cyclosporine A, and Biologics Protect against Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.* 2015;2015:759610. doi: 10.1155/2015/759610.
112. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(11):1428–1432. doi: 10.1093/rheumatology/kei033.
113. Tikiz H., Arslan O., Pirildar T., Tikiz C., Bayindir P. The effect of anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha therapy with etanercept on endothelial functions in patients with rheumatoid arthritis. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010;10(2):98–103. doi: 10.5152/akd.2010.031.
114. Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A., Garcia-Porrúa C., Llorca J., Gonzalez-Gay M.A. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):447–450. doi: 10.1002/art.20407.
115. Mäki-Petäjä K.M., Hall F.C., Booth A.D., Wallace S.M., Yasmin, Bearcroft P.W., Harish S. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation.* 2006;114(11):1185–1192. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601641.
116. Wong M., Oakley S.P., Young L., Jiang B.Y., Wierzbicki A., Panayi G. et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1277–1284. doi: 10.1136/ard.2007.086157.
117. Angel K., Provan S.A., Fagerhol M.K., Mowinckel P., Kvien T.K., Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens.* 2012;25(6):644–650. doi: 10.1038/ajh.2012.12.
118. Dulai R., Perry M., Twycross-Lewis R., Morrissey D., Atzeni F., Greenwald S. The effect of tumor necrosis factor- α antagonists on arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(1):1–8. doi: 10.1016/j.semarthr.2012.02.002.
119. Vlachopoulos C., Gravos A., Georgopoulos G., Terentes-Printzios D., Ioakeimidis N., Vassilopoulos D. et al. The effect of TNF- α antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(2):515–526. doi: 10.1007/s10067-017-3657-y.
120. Del Porto F., Laganà B., Lai S., Nofroni I., Tinti F., Vitale M. et al. Response to anti-tumor necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1111–1115. doi: 10.1093/rheumatology/kem089.
121. Arida A., Protopsaltis A.D., Konstantonis G., Fragiadaki K., Kitas G.D., Sifakis P.P. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of

- low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):934–939. doi: 10.1093/rheumatology/kew506.
122. Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A., Kapetanovic M.C., Petersson I.F., Saxe T., Gebrek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(7):1213–1218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996054>.
 123. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M., Hyrich K.L., Silman A.J., Symmons D.P. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Rheum*. 2007;56(9):2905–2912. doi: 10.1002/art.22809.
 124. Lee J.L., Sinnathurai P., Buchbinder R., Hill C., Lassere M., March L. Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):171. doi: 10.1186/s13075-018-1669-x.
 125. Low A.S.L., Symmons D.P.M., Lunt M., Mercer L.K., Gale C.P., Watson K.D. et al. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):654–660. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209784.
 126. Di Micco P., Ferrazzi P., Librè L., Mendolicchio L., Quaglia I., De Marco M. et al. Intima-media thickness evolution after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Gen Med*. 2009;2:141–144. doi: 10.2147/ijgm.s5178.
 127. Lazzarini P.E., Acampa M., Hammoud M., Maffei S., Capecci P.L., Selvi E. et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(10):1958–1965. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709695>.
 128. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasammade A.A., Willerson J.T. Randomized, double-blind, placebocontrolled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133–3140. doi: 10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2.
 129. Widdifield J., Bernatsky S., Paterson J.M., Thorne J.C., Cividino A., Pope J. et al. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):53–57. doi: 10.1002/acr.20304.
 130. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A., Curtis J.R., Kavanaugh A.F., Kremer J.M. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625–639. doi: 10.1002/acr.21641.
 131. Hassan S., Feld J., Cohen S., Zisman D. The effect of biologic therapy on the lipid profile of rheumatoid arthritis (ra), psoriatic arthritis (psa) and ankylosing spondylitis (as) patients. *Harefuah*. 2017;156(7):446–450. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28786273>.
 132. Vironne A., Bastard J.P., Fellahi S., Capeau J., Rouanet S., Sibilia J. et al. Comparative effect of tumour necrosis factor inhibitors versus other biological agents on cardiovascular risk-associated biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2019;5(2):e000897. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000897.
 133. Castañeda S., Remuzgo-Martínez S., López-Mejías R., Genre F., Calvo-Alén J., Llorente I. et al. Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):465–473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30418124>.
 134. Provan S.A., Berg I.J., Hammer H.B., Mathiessen A., Kvien T.K., Semb A.G. The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors: A 12-Month Longitudinal Study in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Rituximab, Abatacept and Tocilizumab. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130709. doi: 10.1371/journal.pone.0130709.
 135. Castagné B., Viprey M., Martin J., Schott A.M., Cucherat M., Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178.
 136. Ursini F., Ruscitti P., Caio G.P.I., Manfredini R., Giacomelli R., De Giorgio R. The effect of non-TNF-targeted biologics on vascular dysfunction in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2019;18(5):501–509. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.008.
 137. Cañete J.D., Hernández M.V., Sanmartí R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(9):1089–1103. doi: 10.1080/14712598.2017.1346078.
 138. Fragouli G.E., Panayotidis I., Nikiphorou E. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis and Mechanistic Links: From Pathophysiology to Treatment. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(5):431–446. doi: 10.2174/15701611766190619145842.
 139. Reiss A.B., Silverman A., Khalaf M., Vernice N.A., Kasselman L.J., Carsons S.E., De Leon J. Accelerated Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis: Mechanisms and Treatment. *Curr Pharm Des*. 2019;25(9):969–986. doi: 10.2174/138161282566190430113212.
 140. Trukhan D.I., Ivanova D.S., Belus K.D. Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020;22(1):19–25. doi: 10.26442/20751753.2020.1.200052.

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Иванова Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: darja.ordinator@mail.ru

Белус Кристина Дмитриевна, студентка 6-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: 15krestik1995@gmail.com

Information about the authors:

Dmitriy I. Trukhan, Dmitriy I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Chair for Internal Diseases and Outpatient Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Darja S. Ivanova, Cand. of Sci. (Med.), assistant professor of the Chair of polyclinic therapy and internal diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: darja.ordinator@mail.ru

Kristina D. Belus, 6th year student of medical faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: 15krestik1995@gmail.com