

Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях

Е.А. НАСОНОВ, Т.В. ПОПКОВА, Д.С. НОВИКОВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация

Представителями иммуновоспалительных заболеваний являются ревматические болезни, в первую очередь ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, спондилоартриты, псориатический артрит, подагрический артрит, системная красная волчанка и другие системные заболевания соединительной ткани, для которых характерен высокий риск преждевременной смерти больных. Установлено, что высокий риск преждевременной смерти при этих заболеваниях связан с «тяжестью» иммуновоспалительного процесса, приводящего к тяжелому необратимому повреждению жизненно важных органов и систем, и с развитием широкого спектра сочетанных состояний (инфекции, интерстициальное заболевание легких, злокачественные новообразования, остеопоротические переломы и др.). Среди них центрально место занимает патология сердечно-сосудистой системы, наиболее часто обусловленная ранним развитием и ускоренным прогрессированием атеросклеротического поражения коронарных сосудов. В статье представлены данные литературы последних лет, касающиеся влияния антиревматической терапии (базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов) на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: ревматические заболевания, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Cardiovascular disease in rheumatic diseases

E.L. NASONOV, T.V. POPKOVA, D.S. NOVIKOVA

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

The representatives of immunoinflammatory diseases are rheumatic ones, such as primarily rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, spondyloarthritis, psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus, and other systemic connective tissue diseases, which are characterized by a high risk for untimely death. The high risk of untimely death in these diseases has been found to be associated with the severity of an immunoinflammatory process that gives rise to severe irreversible damage to vital organs and systems and with the development of a wide spectrum of comorbidities (infections, interstitial lung disease, malignant tumors, osteoporotic fractures, etc.). Among them, diseases of the cardiovascular system, which are most commonly caused by the early development and accelerated progression of atherosclerotic coronary lesions, hold a central position. The paper gives the data available in the recent literature on the impact of antirheumatic therapy (disease-modifying antirheumatic drugs and biological agents) on the cardiovascular system.

Keywords: rheumatic diseases; risk factors for cardiovascular diseases; methotrexate; biological agents; cardiovascular risk.

АМФ — аденозинмонофосфат
 АМФК — АМФ, активированный киназой
 АСБ — атеросклеротические бляшки
 АЦЦБ — антитела к циклическим цитрулинированным белкам
 ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
 ДЭ — дисфункция эндотелия
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИВРЗ — иммуновоспалительные ревматические заболевания
 ИЛ — интерлейкин
 ИМ — инфаркт миокарда
 МТ — метотрексат
 МУН — моноурат натрия
 РА — ревматоидный артрит

РТМ — ритуксимаб
 РФ — ревматодные факторы
 СКВ — системная красная волчанка
 СРБ — С-реактивный белок
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения
 ССС — сердечно-сосудистая система
 ТИМ — толщина комплекса интима—медиа
 ТЦЗ — тоцилизумаб
 ФНО — фактор некроза опухоли
 ФР — фактор риска
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 DAMPs — damage-associated molecular patterns
 PAMPs — pathogen-associated molecular patterns

Имуновоспалительные заболевания относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека, их распространенность в популяции приближается к 10% [1]. В зависимости от ведущего механизма активации иммунитета они условно разделяются на 2 основные категории: аутоиммунные и аутовоспалительные. Классические

аутоиммунные заболевания характеризуются в первую очередь активацией приобретенного (Т-клеточного) иммунитета и синтезом широкого спектра аутоантител [2], во время как аутовоспалительные — преобладанием активации приобретенного иммунитета, характеризующейся в первую очередь гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ) 1,

ИЛ-18 и других представителей этого семейства цитокинов [3, 4]. В то же время между аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями много общего как в отношении спектра клинических проявлений, так и «триггерных» (внешнесредовые, эпигенетические и генетические) факторов, медиаторов воспаления, повреждения тканей и, наконец, подходов к фармакотерапии.

Наиболее яркими представителями иммуновоспалительных заболеваний являются ревматические болезни, в первую очередь ревматоидный артрит (РА), ювенильный идиопатический артрит, спондилоартриты, псориатический артрит, подагрический артрит, системная красная волчанка (СКВ) и другие системные заболевания соединительной ткани, для которых характерен высокий риск преждевременной смерти больных [5]. По данным эпидемиологических исследований, смертность при «тяжелом» РА сравнима с такой при лимфогранулематозе и тяжелом поражении коронарных артерий. При системных васкулитах стандартизованный уровень смертности составляет 4,8 и сопоставим с летальностью при синдроме приобретенного иммунодефицита — 4,55.

Эти данные доложены на Бюро секции клинической медицины отделения медицинских наук Российской академии медицинских наук 26 февраля 2015 г.

Стандартизованный уровень смертности при СКВ, системной склеродермии и полимиозите колеблется от 2,4 до 48 и более, при сахарном диабете 2-го типа — 2,26. Установлено, что высокий риск преждевременной смерти при этих заболеваниях связан не только с «тяжестью» самого иммуновоспалительного процесса, приводящего к тяжелому необратимому повреждению жизненно важных органов и систем, но и с развитием широкого спектра сочетанных состояний (инфекции, интерстициальное заболевание легких, злокачественные новообразования, остеопоретические переломы и др.) [6, 7]. Среди них центральное место занимает патология сердечно-сосудистой системы (ССС), наиболее часто обусловленная ранним развитием и ускоренным прогрессированием атеросклеротического поражения коронарных сосудов [8, 9]. В то же время заболеваемость и летальность при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) может быть обусловлена не только с осложнениями, связанными с атеросклерозом, но и с другими формами патологии ССС — ишемической сердечной недостаточностью, микроваскулярной дисфункцией, автономной невропатией сердца, нарушениями ритма сердца или нарушениями проводимости и поражением аортального клапана сердца, характерными для спондилоартритов [10].

Наблюдается снижение летальности при РА, во многом связанное с совершенствованием стратегии противовоспалительной терапии (лечение до достижения цели), направленной на достижение ремиссии заболевания [11]. Напомним, что эта стратегия основана на применении метотрексата (МТ), начиная с ранних стадий болезни, а при недостаточной эффективности монотерапии МТ, комбинированной терапии МТ и генно-инженер-

ными биологическими препаратами (ГИБП) [12, 13]. Однако поскольку наблюдалась четкая тенденция к увеличению продолжительности жизни в популяции, смертность при РА остается в 1,5—2 раза выше популяционной [14].

Следует особо подчеркнуть, что по современным представлениям развитие атеросклеротического поражения сосудов рассматривается как следствие системного (субклинического) воспалительного процесса, индуцируемого патологической активацией основных звеньев врожденного и приобретенного иммунитета [15—17]. Примечательно, что конкретные механизмы атерогенеза имеют много общих черт с иммунопатологическими нарушениями, лежащими в основе ИВРЗ, в первую очередь РА [18, 19]. В целом развитие атеросклеротического поражения сосудов при РА определяется сложным взаимодействием традиционных факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронического «ревматоидного» воспаления. Определенный вклад может вносить и противовоспалительная терапия, которая потенциально может оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на развитие ССЗ. Полагают, что накопление традиционных ФР развития ССЗ наблюдается еще до клинической манифестации заболевания, а системное ревматоидное воспаление способствует прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов и провоцирует развитие тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Действительно, доказано существование тесной связи между прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов и активностью ревматоидного воспаления, развитием внесуставных (системных) проявлений, выраженностью функциональной недостаточности и гиперпродукцией широкого спектра «провоспалительных» медиаторов и аутоантител (ревматоидные факторы — РФ, антитела к циклическим цитруллинированным белкам — АЦЦБ), отражающих выраженность воспаления, патологическую активацию врожденного и приобретенного иммунитета и дисфункцию эндотелия (ДЭ) [20]. В этой связи особый интерес представляет изучение патогенетического значения АЦЦБ, гиперпродукция которого при РА ассоциируется с синтезом «протромботических» и «провоспалительных» медиаторов, окислительным стрессом, увеличением толщины комплекса интима—медиа (ТИМ) сонных артерий и высоким риском смерти от ССЗ [21]. Примечательно, что некоторые иммунные биомаркеры выявляются в сыворотках пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания и, с одной стороны, отражают развитие «субклинического» воспаления суставов (предболезнь), а с другой — являются «предикторами» риска атеротромботических осложнений. Например, по данным эпидемиологических исследований обнаружение РФ и АЦЦБ ассоциируется с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) в общей популяции больных, не страдающих ИВРЗ, и не зависит от традиционных ФР развития ССЗ [20]. Следует обратить внимание на существования общих

Сведения об авторах:

Насонов Евгений Львович — д.м.н., акад. РАН, дир. ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Новикова Диана Сергеевна — д.м.н., зав. лаб. ревмакардиологии

Контактная информация:

Попкова Татьяна Валентиновна — д.м.н., зав. лаб. системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений отд. сосудистой патологии; e-mail: popkovatv@mail.ru

ФР развития РА и атеросклеротического поражения сосудов у пациентов, страдающих РА (и без этого заболевания). К таким наряду с классическими ФР развития ССЗ (курение, сахарный диабет, ожирение, пародонтоз) относятся полиморфизмы ряда генов, кодирующих антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA-DRB1), фактор некроза опухоли (ФНО)-308 (rs1800629), а также факторов транскрипции, регулирующих синтез «провоспалительных» медиаторов — NF κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), MHC2TA (Class II, Major Histocompatibility Complex, Transactivator), IFR (interferon regulatory factor). Представляет несомненный интерес связь между активностью воспаления при РА, риском развития атеросклероза и метаболическими нарушениями [22]. Установлено, что у пациентов с РА, у которых повышен риск развития метаболического синдрома (и его отдельных компонентов), наблюдается более высокая активность РА. Напомним, что жировая ткань рассматривается как важный «иммуноэндокринный» орган, клетки которой (адипоциты) синтезируют широкий спектр «провоспалительных» медиаторов (цитокины и адипоцитокины), участвующих в развитии воспаления как у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, так и РА. Кроме того, для РА характерно развитие гипотиреоза, который ассоциируется с нарастанием риска развития ССЗ.

Тяжелые ССО при РА имеют особенности, характеризующиеся множественным поражением коронарных сосудов, ранними рецидивами острого коронарного синдрома, увеличением летальности после первого ИМ, высокой частотой «безболевого» ишемии миокарда и «бессимптомного» ИМ, низкой частотой «критического» стеноза коронарных артерий, но при этом высокой частотой «ранних» бляшек и более выраженных признаков воспаления сосудистой стенки [23]. Клинические проявления атеросклероза (стенокардия, ИМ, поражение мозговых и периферических артерий) наблюдаются у $\frac{1}{3}$ пациентов с РА, а субклинические — ДЭ, снижение эластичности мелких и крупных сосудов, увеличение системной резистентности сосудов, увеличение ТИМ сонных артерий, обнаружение кальция в коронарных артериях и формирование атеросклеротических бляшек (АСБ) выявляются значительно чаще, почти у 50% больных. В недавних исследованиях показано, что для РА характерно увеличение частоты всех типов АСБ по сравнению с контролем, независимо от наличия классических ФР развития ССЗ.

Для РА характерно развитие нарушений, связанных с системой транспорта холестерина (ХС) крови, которые могут быть следствием как системного воспаления, так и фармакотерапии заболевания [24]. Примечательно, что «атерогенный» профиль липопротеидов может выявляться за несколько лет до клинической манифестации РА. Однако на фоне воспаления нарушения липидного состава крови характеризуются снижением концентрации ХС, триглицеридов, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Такой характер изменения липидного спектра получил название (иммуно)-липидный парадокс [25], который определяется наличие высокого риска развития ССО при ИВРЗ, несмотря на отсутствие повышения концентрации «атерогенных» ЛП. Это подтверждает предположение о более важной роли неконтролируемого воспаления, чем дислипидемии, в развитии атероскле-

ротического поражения сосудов при этих заболеваниях. Однако следует принимать во внимание, что на фоне воспаления под действием разнообразных факторов (миелопероксидаза, амилоидный белок А сыворотки крови — SAA, гаптоглобин, компоненты комплемента, аполипопротеин J, дефект параоксаназы и др.) ХС ЛПВП теряет «антиатерогенные» и приобретает «провоспалительные» свойства. Важный вклад могут вносить «атерогенные» эффекты других ассоциированных с липопротеидами молекул, например, ЛП(a), фосфолипазы A₂, ацетилгидролазы (активатор тромбоцитов), уровень которых повышен при РА [24].

Учитывая представленные данные, свидетельствующие о ключевой роли хронического воспаления в развитии атеросклероза при РА, следует признать, что центральное место в профилактике и лечении ССЗ занимает эффективная противовоспалительная терапия в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», позволяющая снизить риск развития фатальных сосудистых осложнений [26, 27]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение влияния МТ [28] и ГИБП на ССС, которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА [29, 30]. Следует подчеркнуть, что данные, полученные в отношении эффектов, оказываемых используемыми для лечения ИВРЗ противовоспалительными препаратами на ССС, могут иметь существенное значение для разработки новой стратегии профилактики и лечения атеросклеротического поражения сосудов [31–33] (см. таблицу).

Метотрексат. В настоящее время убедительно доказано, что МТ эффективен не только в отношении контроля клинической активности РА, но и снижения риска развития ССЗ [34–36]. По данным длительного (25 лет) наблюдательного исследования, включавшего более 5 тыс. пациентов с РА, лечение МТ в течение более 1 года ассоциируется с 70% снижением летальности [37]. Механизмы действия МТ связаны с подавлением образования таких важных медиаторов воспаления и атерогенеза, как ИЛ-6, ИЛ-1 и α -ФНО [28], которое обусловлено индукцией образования аденозина, обладающего мощной противовоспалительной активностью. Однако имеются данные и о прямом антиатерогенном эффекте МТ. На модели холестеринового атеросклероза у кроликов показано, что МТ эффективно подавляет образование новых АСБ и снижает экспрессию «провоспалительных» биомаркеров в макрофагах [38]. Недавно появились данные, позволяющие по-новому оценить механизмы «антиатерогенного» действия МТ [39]. Предполагается, что, поскольку ДЭ предшествует развитию атеросклероза, большое значение имеет применение препаратов, способных активировать цитопротективные сигнальные пути, предотвращающие (или отменяющие) ДЭ. Один из этих важных цитопротективных путей регулируется активированной аденозинмонофосфатазной (АМФК). Установлено, что в клетках сосудистого эндотелия АМФК проявляют многообразные протективные эффекты, включающие усиление образования синтазы оксида азота, предотвращение апоптоза и окислительного повреждения эндотелиальных клеток. У NZWxBXSB F1 мышей, у которых спонтанно развивается воспалительная васкулопатия, введение МТ существенно снижает выраженность повреждения сосудов. Этот эффект связан с активацией АМФК, опосредуемой

Противовоспалительная терапия ИВРЗ и атеросклероза

Препарат	Экспериментальные данные	Динамика биомаркеров воспаления	ССЗ
Метотрексат (антагонист фолиевой кислоты)	Атеросклероз у кроликов с гиперхолестеринемией ↓	СРБ ↓, ИЛ-1 ↓, ИЛ-6 ↓, α-ФНО ↓	Риск развития ССО при РА ↓ ХСН ↓ Уровень липидов, включая ХС ЛПНП ↔ ↑ Уровень гликированного гемоглобина ↓ Резистентность к инсулину ↓
Ингибиторы α-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб)	Утолщение неоинтимы сосудов у кроликов с гиперхолестеринемией ↓ ↔ Атеросклероз у ApoE-/- мышей ↓	СРБ ↓, ИЛ-1 ↓, ИЛ-6 ↓, α-ФНО ↓	Риск развития ССО при РА ↓ Функция эндотелия при РА ↑ ТИМ ↓ Уровень глюкозы ↓ Уровень липидов, включая ХС ЛПНП ↑ ХСН (в том числе при РА) ↑ Артериальное давление ↓
Ингибиторы ИЛ-6 (тоцилизумаб)	Нет данных	СРБ ↓ ↓, ИЛ-1 ↓, ИЛ-6 ↓, α-ФНО ↓	Риск развития ССО при РА ↔ Уровень липидов, включая ХС ЛПНП ↑ ↑
Ингибиторы ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра)	Атеросклероз у LdLr-/- мышей ↓	СРБ ↓, ИЛ-6 ↓	Функция эндотелия при РА ↑ Уровень глюкозы ↓ Уровень гликированного гемоглобина ↓ Резистентность к инсулину ↓
Деплеция В-клеток (ритуксимаб)	Атеросклероз у ApoE-/- и LdLr-/- мышей ↓	СРБ ↓, ИЛ-1 ↓, ИЛ-6 ↓, α-ФНО ↓	Риск развития ССО при РА? Уровень липидов, включая ХС ЛПНП ↑ Функция эндотелия при РА ↑ ТИМ ↓
Блокада ко-стимуляции Т-клеток (абатацепт)	Атеросклероз у ApoE3 Leiden мышей	СРБ ↓, ИЛ-1 ↓, ИЛ-6 ↓, α-ФНО ↓	Риск развития ССО при РА? Жесткость сосудов ↔
Ингибиторы JAK1-3 киназы (тофацитиниб)	Нет данных	СРБ ↓, ИЛ-1 ↓, ИЛ-6 ↓, α-ФНО ↓	Уровень липидов, включая ХС ЛПНП ↑ (подавление катаболизма эфиров ХС)
Блокада ИЛ-17 (секукинумаб)	Атеросклероз у ApoE-/- мышей ↓ Стабильность бляшки у LdLr-/- мышей ↓	Нет данных	Риск развития ССО при ПсА ↑ ↑
Блокада ИЛ-12/23 (устекинумаб, бриакинумаб)	Атеросклероз у ApoE-/- мышей при введение ИЛ-12 ↑ Атеросклероз у ApoE и ИЛ-12 нокаутированных мышей ↓ Стабильность бляшки у LdLr-/- мышей ↓	Нет данных	Риск развития ССО при псориазе ↓ ↑
Гидроксихлорохин	Нет данных	Нет эффекта	Уровень липидов, включая ХС ЛПНП и триглицеридов при РА ↑ Риск развития сахарного диабета при РА ↓ Уровень гликированного гемоглобина при РА ↓ Резистентность к инсулину ↓ Активация тромбоцитов и риск тромбозов (СКВ) ↓
НПВП	Нет данных	Нет эффекта	Риск развития ССО при РА ↑ ↓
Глюкокортикостероиды	Нет данных	СРБ ↓, ИЛ-1 ↓, ИЛ-6 ↓, α-ФНО ↓	Риск развития ССО при РА (высокие дозы в течение длительного времени) ↑ Уровень липидов, включая ХС ЛПНП ↑ Резистентность к инсулину ↑
Колхицин	Атеросклероз у кроликов с гиперхолестеринемией ↓	Нет данных	Риск развития ССО при ИБС и подагре ↓
Аллопуринол	Атеросклероз у ApoE-/- мышей ↓	Нет данных	Риск развития ИМ ↓

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

фосфорилированием CREB (cyclic AMF response element-binding protein) и не зависит от синтеза аденозина. У пациентов, страдающих РА, отмечается снижение «антивоспалительной» и антиоксидантной активности ХС ЛПВП и ослабление обратного транспорта ХС из клеток, коррелирующее с активностью воспаления. Следует напомнить, что обратный транспорт ХС из макрофагов осуществляется главным образом за счет мембранных транспортеров, к которым относятся SR-B1 (scavenger receptor class B type 1), ABCA1 (ATP-binding cassette A1) и ABCG1 (ATP-binding cassette G1). При этом параметр, получивший название «способность к обратному транспорту ХС» (SEC — *seum cholesterol efflux capacity*), коррелирует с нарушениями функции сосудистой стенки и риском развития атеросклероза. Установлено, что лечение МТ ассоциируется с увеличением концентрации ХС ЛПВП в сыворотке на фоне усиления опосредованного ABCA1 и SR-B1 обратного транспорта ХС из макрофагов. Таким образом, снижение риска развития ССО на фоне лечения МТ при РА определяется не только с противовоспалительными эффектами этого препарата, но и способностью оказывать специфический «антиатерогенный» эффект, связанный с прямым влиянием на функцию ЛП, их транспорт, и поглощение ХС макрофагами. Выраженное противовоспалительное и антиатерогенное действие, высокая безопасность и многочисленные данные о «кардиопротективном» эффекте МТ при РА (а также псориазе) послужили основанием для проведения контролируемых исследований, цель которых подтверждение гипотезы о воспалительной природе атеросклероза как в общей популяции пациентов, страдающих ИБС, так и РА. В исследование CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) планируется включить более 7 тыс. пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и/или страдающих сахарным диабетом 2-го типа или метаболическим синдромом [40]. Больные будут разделены на 2 группы: получающие низкие дозы МТ (15—20 мг/нед) и плацебо (ПЛ). Основным критерием оценки («первичной конечной точкой») в исследовании будет частота развития ИМ, инсульта и смерти, связанных с ССЗ, а дополнительным критерием («вторичной конечной точкой») — общая летальность или потребность в реваскуляризации миокарда либо хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В исследование CADERA (Coronary Artery Disease Evaluation in Rheumatoid Arthritis) войдут пациенты, которые будут получать терапию МТ и комбинированную терапию МТ и ингибитором α -ФНО этанерцептом [41]. Суррогатными оцениваемыми исходами в исследовании будет широкий спектр показателей магнитно-резонансной томографии, отражающих патологию коронарных сосудов и миокарда.

Ингибиторы α -ФНО. Его рассматривают как один из ключевых медиаторов атерогенеза, поскольку он индуцирует ДЭ; усиливает экспрессию клеточных молекул, способствующих миграции лейкоцитов в сосудистую стенку; принимает участие в «дестабилизации» АСБ; подавляет антикоагулянтные и усиливает «прокоагулянтные» свойства сосудистого эндотелия; вызывает нарушение сократимости миокарда; принимает участие в синтезе острофазовых белков [29]. Данные клинико-эпидемиологических исследований и их метаанализы свидетельствуют о снижении частоты развития ССО у пациентов, получающих

лечение ингибиторами α -ФНО [36, 42], несмотря на увеличение уровней ХС ЛПНП и ХС [43]. Таким образом, положительный эффект ингибиторов α -ФНО, оказываемый на ССС у больных РА, трудно объяснить динамикой ЛП крови. Хотя гиперпродукция α -ФНО участвует в развитии ХСН, применение ингибиторов α -ФНО у пациентов с ХСН (в том числе с РА) не только не приводит к улучшению их состояния, но и способствуют декомпенсации ХСН [44, 45].

Ингибиторы ИЛ-6. Результаты многочисленных исследований указывают на связь между повышением уровня ИЛ-6, прогрессированием атеросклероза и развитием сосудистых осложнений как в общей популяции пациентов ИБС, так и РА [46]. В рамках программы широкомасштабного скрининга генома (Genome-Wide Association Studies) выявлена ассоциация между носительством однонуклеотидных полиморфизмов гена, кодирующего рецептор ИЛ-6 (*IL6R* rs7529229), и риском развития ИБС [47]. Это позволило предположить, что моноклональные антитела, блокирующие рецептор ИЛ-6, тоцилизумаб (ТЦЗ), которые с успехом применяются для лечения РА [29], могут предотвращать развитие атеросклеротического поражения сосудов [48]. Однако, по нашим данным, на фоне лечения ТЦЗ одновременно со снижением воспалительной активности заболевания наблюдается повышение концентрации ХС и ХС ЛПНП, увеличение ТИМ сонных артерий, а у ряда пациентов отмечено появление АСБ в сонных артериях [49, 50]. Разумеется, эти результаты требуют дополнительного анализа и динамического наблюдения за больными РА. Предполагается, что, несмотря на повышение концентрации атерогенных ЛП на фоне приема ТЦЗ, подавление активности воспаления опосредованно приводит к улучшению качественного состава частиц ХС ЛПВП, тем самым нивелируя негативные эффекты гиперлипидемии. Ретроспективный анализ результатов контролируемых исследований свидетельствует о том, что развитие ССО у пациентов с РА на фоне лечения ТЦЗ ассоциируется не с негативной динамикой липидного состава сыворотки, а с сохраняющейся активностью воспалительного процесса [51].

Анти-В-клеточная терапия. Получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности анти-В-клеточного препарата ритуксимаба (РТМ), представляющего собой химерные моноклональные антитела к антигену CD20 В-клеток, при ИВРЗ [29]. Изучение влияния РТМ на развитие атеросклеротического поражения сосудов позволяет по-новому взглянуть на роль В-клеточного (гуморального) звена иммунитета в развитии этой патологии [52, 53]. По нашим данным, при РА эффективная терапия РТМ ассоциируется с повышением концентрации ХС ЛПВП, снижением индекса атерогенности, минимальным увеличением уровней ХС, ХС ЛПНП, а также положительной динамикой ТИМ сонных артерий [54]. Кроме того, отмечено стойкое благоприятное влияние лечения РТМ на такой предиктор внезапной смерти от заболевания сердца, как вариабельность ритма сердца [55]. Таким образом, подавление активности РА на фоне лечения РТМ приводит к снижению риска развития ССЗ.

Ингибиторы ИЛ-1. ИЛ-1 — «провоспалительный» цитокин, играющий фундаментальную роль в развитии многих острых и хронических иммуновоспалительных заболеваний человека [56, 57]. Синтез ИЛ-1 β осуществляется

многими клетками иммунной системы (моноциты, макрофаги, ДК и нейтрофилы) и индуцируется разнообразными патогенными стимулами (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs и damage-associated molecular patterns — DAMPs), активирующими мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR) и цитоплазматические NOD-подобные рецепторы (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor — NLR). Его биологически активная форма представляет собой белок молекулярной массой 17 кД и образуется из крупного (31 кД) биологически неактивного предшественника — про-ИЛ-1 β . Расщепление про-ИЛ-1 β , ведущее к образованию ИЛ-1 β , реализуется главным образом в моноцитах и макрофагах и зависит от инфламасомы — белкового комплекса, который формируется в цитоплазме клеток в ответ на PAMPs и DAMPs. Основное внимание привлечено к инфламасоме NLRP3 (криопирин), активация которой рассматривается как центральный механизм развития так называемых связанных с NLRP3 заболеваний (криопиринопатии), ассоциирующихся с гиперпродукцией ИЛ-1 β . Напомним, что активированная NLRP3 катализирует конверсию прокаспазы-1 в каспазу-1 — ключевого фермента, участвующего в образовании и секреции ИЛ-1 β и ИЛ-18 из соответствующих предшественников. Разработано несколько ингибиторов ИЛ-1, в первую очередь анакинра (рекомбинантный рецепторный антагонист ИЛ-1) и канакинумаб — моноклональные антитела человека к ИЛ-1 β . Эти препараты применяются для лечения редких врожденных аутовоспалительных заболеваний у детей, РА, подагры, а также широкого спектра других иммуновоспалительных заболеваний [56]. В последние годы обсуждается роль ИЛ-1 в развитии атеросклеротического поражения сосудов [58]. Доказана способность кристаллов ХС активировать NLRP3 и тем самым индуцировать синтез ИЛ-1 β [58] макрофагами, инфильтрующими атеросклеротическую бляшку. В свою очередь ИЛ-1 индуцирует пролиферацию гладких мышечных клеток, привлечение «воспалительных» клеток в зону атеросклеротической бляшки и сосудистого эндотелия. Недавно получены данные о том, что кластеризация 3 однонуклеотидных полиморфизмов гена *IL-1* ассоциируется с увеличением синтеза ИЛ-1, образованием окисленного ЛПНП и развитием тяжелых ССО. Следует отметить, что не только кристаллы ХС, но и гемодинамические нарушения индуцируют сборку NLRP3, активацию каспазы-1 и продукцию ИЛ-1. С этим связан особый интерес к исследованию CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), посвященному оценке эффективности канакинумаба как нового подхода к вторичной профилактике ССО [59]. В это исследование планируется включить 17 тыс. пациентов со стабильной ИБС, у которых наблюдается увеличение концентрации С-реактивного белка — СРБ (>2 мг/л), несмотря на применение статинов, т.е. сохраняется высокий риск рецидива ССО. Критериями оценки («конечными точками») исследования будут снижение частоты повторных тяжелых ССО, летальности и замедление прогрессирования сахарного диабета 2-го типа. В то же время недавно получены данные, свидетельствующие о потенциально неблагоприятных эффектах ингибиторов ИЛ-1 (анакинры), оказываемых на ССС. Проведен широкомасштабный скрининг генома, в процессе которого изучены аллели генов, кодирующих

синтез рецепторного антагониста ИЛ-1 (rs6743376 и rs1542176) у большой группы пациентов с РА и группы контроля в отношении развития кардиометаболических заболеваний. Оказалось, что распределение этих аллелей, которое как бы имитирует эффект, наблюдаемый при лечении пациентов анакинрой, ассоциируется со снижением риска развития РА (а также концентрации ИЛ-6 и СРБ), но увеличением риска развития ИБС и аневризмы абдоминальной аорты [60]. По мнению авторов, эти ассоциации связаны в первую очередь с увеличением концентрации «проатерогенных» липидов, включая ХС ЛПНП.

В отношении роли ИЛ-1 в развитии ССЗ большой интерес представляет изучение подагрического артрита, развитие которого связывают с активацией NLRP3 кристаллами моноурата натрия (МУН) и растворимой мочевой кислотой [56]. Установлено, что пациенты с подагрой имеют очень высокий риск летальности от ССЗ [61], который связан как с сочетанной патологией (метаболический синдром, патология почек), так и с текущим воспалением суставов. Хотя крупных исследований «кардиопротективных» эффектов ингибиторов ИЛ-1 при подагре до сих пор не проводилось, имеются данные о снижении риска развития тяжелых ССО на фоне лечения колхицином как в общей популяции пациентов с ИБС, так и с подагрой. Напомним, что колхицин — натуральный лекарственный препарат, дающий мощный противовоспалительный эффект, который связан в том числе с ингибированием активации NLRP3 инфламасомы в ответ на кристаллы МУН [62]. Обращает внимание частое развитие гиперурикемии при РА, которая коррелирует с нарастанием риска развития ССО. Следует отметить, что на фоне лечения МТ наблюдается достоверное снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке, а это может являться одним из важных дополнительных механизмов «кардиопротективного» действия данного препарата при РА.

Другие препараты. Наряду с противовоспалительной терапией важное место в профилактике кардиоваскулярной летальности при РА принадлежит статинам, которые не только снижают уровень ЛП, но и дают многообразные противовоспалительные и иммуномодулирующие плеiotропные эффекты, имеющие прямое отношение к иммунопатогенезу этого заболевания [63]. Установлено, что при РА применение статинов ассоциируется с подавлением клинических и лабораторных признаков активности [64] и снижением общей летальности [65]. Следует, однако, подчеркнуть, что контролируемое исследование TRACE-RA (Trial of Atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis), целью которого была оценка эффективности аторвастатина в отношении снижения риска развития ССО при РА, приостановлено из-за малого числа ССО в сравниваемых группах. Очевидно, что вопрос о целесообразности применения статинов у пациентов с ИВРЗ, не имеющих классических ФР развития ССЗ, нуждается в дальнейшем изучении.

Таким образом, в процессе многолетнего сотрудничества ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой РАН и ФБГУ «Российского кардиологического научно-производственного комплекса» МЗ РФ активно разрабатываются методы ранней диагностики, изучаются механизмы иммунопатогенеза и подходы к профилактике и лечению поражения

ССС при ИВРЗ, в первую очередь атеросклеротического поражения сосудов при РА. Не вызывает сомнения, что эти проблемы являются актуальными как с позиций фундаментальной и прикладной биологии и медицины, так и с точки зрения медицинских, социальных и экономиче-

ских проблем здравоохранения и обуславливают необходимость междисциплинарного подхода к ведению больных ИВРЗ с участием ревматологов, кардиологов и терапевтов.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Cooper GS, Vynum MLK, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering diseases. *J Autoimmun.* 2009;33:197-207. doi:10.1016/j.jaut.
- McGonagle D, McDermott MF. A Proposed Classification of the Immunological Diseases. *PLoS Med.* 2006;3:e297. doi:10.1371/journal.pmed.0030297.
- Wang L, Wang F-S, Gershwin ME. Human autoimmune disease: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015;278:369-395. doi:10.1111/joim.12395.
- Doria A, Zen M, Bettio S et al. Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide. *Autoimm Rev.* 2012;12:22-30. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.018.
- Pincus T, Gibson KA, Block JA. Premature mortality: a neglected outcome in rheumatic diseases? *Arthritis Care Res.* 2015;67:1043-1046. doi:10.1002/acr.22554.
- Cutolo M, Kitas GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joints. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43:479-488. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.08.004.
- Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А. Ревматические заболевания и мультиморбидность. *Терапевтический архив.* 2015;5:4-9.
- Crowson CS, Liao KP, Davis JM et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2013;166:622-628. doi:10.1016/j.ahj.2013.07.010.
- Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:693-704. doi:10.1038/nrrheum.2015.112.
- Prasad M, Hermann J, Gabriel SE et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:168-176. doi:10.1038/nrcardio.2014.206.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-637. doi:10.1136/ard.2009.123919.
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жиляев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.М., Чичасова Н.В. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России-2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52:477-494. doi:10.14412/1995-4484-2014-477-494.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492-509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:152401529. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200726.
- Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011;473:317-325. doi:10.1038/nature10146.
- Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100:2124-2126.
- Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН.* 2003;7:6-10.
- Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:390-400. doi:10.1038/nrrheum.2015.40.
- Barbarroja N, Perez-Sanchez C, Ouiz-Limon P et al. Anticyclic citrullinized protein antibodies are implicated in the development of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2706-2716. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304475
- Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Метаболический синдром при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51:302-312. doi:10.14412/1995-4484-2013-1506.
- Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: *Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита.* Под ред. акад. РАМН Насонова Е.Л. М.: ИМА-пресс; 2013.
- Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:513-523. doi:10.1038/nrrheum.2013.91.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Thorneau TM et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:482-487.
- Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1449-1455. doi:10.1002/art.39098.

27. Nurmohamed MT. Editorial: Treat to Target in Rheumatoid Arthritis: Good for the Joints as Well as the Heart? *Arthritis Rheum.* 2015;67:1412-1415.
doi:10.1002/art.39096.
28. Насонов Е.Л. *Метотрексат: перспективы применения в ревматологии.* М.: Филоматис; 2005.
29. *Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита.* Под ред. Насонова Е.Л. М.: ИМА-пресс; 2013.
30. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev.* 2015;280-309.
doi:10.1124/pr.114.009639.
31. Khan R, Spagnoli V, Tardif J-C, L'Allier PL. Novel anti-inflammatory therapies for treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;240:497-509.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.783.
32. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;14(35):1782-1791.
doi:10.1093/eurheartj/ehu203.
33. Back M, Hansson GK. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:199-211.
doi:10.1038/nrcardio.2015/5.
34. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem.* 2015;22:1903-1910.
35. Micha R, Imamura F, von Ballmoos MV et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108:1362-1370.
doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
36. Roubille C, Richer V, Startino T et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:480-489.
doi:10.1136/annrheumdis-2014-206624.
37. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, Fries JF, Ward MM. Propensity-adjustment association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:334-342.
doi:10.1002/art.37723.
38. Bulgarelli A, Martins Dias AA, Caramelli B, Maranhao RC. Treatment with methotrexate inhibits atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;59:308-314.
doi:10.1097/FJC.0b013e318241c385.
39. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53:64-76.
40. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, Amjadi S, FitzGerald J, Ranganath VK, Taylor M, McMahon M, Paulus HE, Reddy ST. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1157-1162.
doi:10.1136/annrheumdis-2011-200493.
41. Erhayiem B, Pavitt S, Baxter P et al. Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:436.
42. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011;63:522-529.
doi:10.1002/acr.20371.
43. Daïen CI, Duny Y, Barnette T, Daurès JP, Combe B, Morel J. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:862-868.
doi:10.1136/annrheumdis-2011-201148.
44. Mann DL, McMurray JJ, Packer M et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109:1594-1602.
45. Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107:3133-3140.
46. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит и атеросклероз: роль интерлейкина-6. *Клиническая фармакология и терапия.* 2012;21(1):86-92.
47. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, Gregson J, Willeit P, Gorman DN et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet.* 2012;379:1205-1213.
doi:10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
48. Hingorani AD, Casas JP. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 2012;379:1214-1224.
doi:10.1016/S0140-6736(11)61931-4.
49. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Панасюк Е.Ю. и др. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив.* 2012;5:9-18.
50. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и др. Динамика липидных параметров крови у больных ревматоидным артритом на фоне комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом в сравнении с монотерапией метотрексатом при 24-недельном наблюдении. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015;11(5):510-516.
51. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, Giles JT, Bathon JM, Sattar N, Lee JS. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheum.* 2015;67(2):372-380.
doi:10.1002/art.38920.
52. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Cur Pharm Des.* 2012;18:1512-1518.
53. Tsiantoulas D, Sage AP, Mallat Z, Binder JC. Targeting B Cells in Atherosclerosis Closing the Gap From Bench to Bedside. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2015;35:296-302.
doi:10.1161/ATVBAHA.114.303569.
54. Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV et al. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2016;31:202-207.
doi:10.3346/jkms.2016.31.2.202.
55. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Динамика частоты сердечных сокращений, показателей вариабельности ритма сердца и величины интервала QT у женщин с ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология.* 2014;3:270-277.
doi:10.14412/1995-4484-2014-270-276.
56. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54 (принята к печати).

57. Dinarello C.A. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Molecular Med.* 2014;20(Suppl 1):S43-S58. doi:10.2119/molmed.2014.00232.
58. Van Tassel BW, Noldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting Interleukin-1 in Heart Disease. *Circulation.* 2013;128:1910-1923. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003199.
59. Ridker P M, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011;162:597-605. doi:10.1016/j.ahj.2011.06.012.
60. The Interleukin 1 genetics Consortium. Cardiometabolic effects of genetic upregulation of the interleukin 1 receptor antagonists: a Mendelian randomization analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:243-253. doi:10.1016/S2213-8587(15)00034-0.
61. Liu S-H, Xie L, Zhang J et al. Gout and risk of myocardial infarction: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *PLOS ONE.* 2015. doi:10.1371/journal.pone.0134088.
62. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clin Ther.* 2014;36:1465-1479. doi:10.1016/j.clinthera.2014.07.017.
63. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Снижение кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите: двойная польза статинов. *Научно-практическая ревматология.* 2010;6:61-72. doi:10.14412/1995-4484-2010-826.
64. Xing B, Yin Y-F, Zhao L-D et al. Effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor on disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Medicine.* 2015;94:e572.
65. Schoenfeld SR, Lu L, Rai SK et al. Statin use and mortality in rheumatoid arthritis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2015. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207714.

Поступила 28.01.2016