

ИНГИБИТОРЫ ФНО- α И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФАКТОРЫ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Ольга Геннадьевна Линева

Contact: Olga Gennadiyevna Lineva linevao@mail.ru

Доказано, что основной причиной преждевременной летальности при ревматоидном артрите — РА (примерно в 40—50% случаев) являются заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов (инфаркт миокарда — ИМ, застойная сердечная недостаточность — ЗСН, внезапная смерть, острое нарушение мозгового кровообращения — ОНМК), которое развивается примерно на 10 лет раньше, чем в популяции [1].

При РА отмечено двукратное по отношению к основной популяции увеличение летальности от сосудистых катастроф; нарастание риска смерти прослеживается уже в дебюте РА и ассоциируется с серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) [2].

В исследованиях последних лет показано, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА связано не только с традиционными факторами риска (ФР), но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза РА и атеросклероза [3, 4]. Полагают, что воспаление способствует отложению липидов в сосудистой стенке, имеет существенное патогенетическое значение в «дестабилизации» атеросклеротической бляшки (АТБ) и тем самым в развитии атеротромботических осложнений [5, 6].

Принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза. При хронической активации иммунного ответа (врожденного и приобретенного) создаются условия для гиперпродукции провоспалительных цитокинов и относительной недостаточности синтеза противовоспалительных медиаторов. Результатом этого дисбаланса является развитие тех сосудистых нарушений, которые составляют основу атеротромбоза: дисфункция эндотелия, вазоконстрикция, перекисное окисление липидов и липопротеидов, гиперкоагуляция. Многие иммунологические маркеры атеросклероза (белки острой фазы воспаления, «провоспалительные» цитокины, клеточные молекулы адгезии, ауоантитела, иммунные комплексы), с одной стороны, являются «предикторами» атеротромботических осложнений и ассоциируются с традиционными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а с другой — отражают течение хронического воспалительного процесса при РА [7] (см. рисунок).

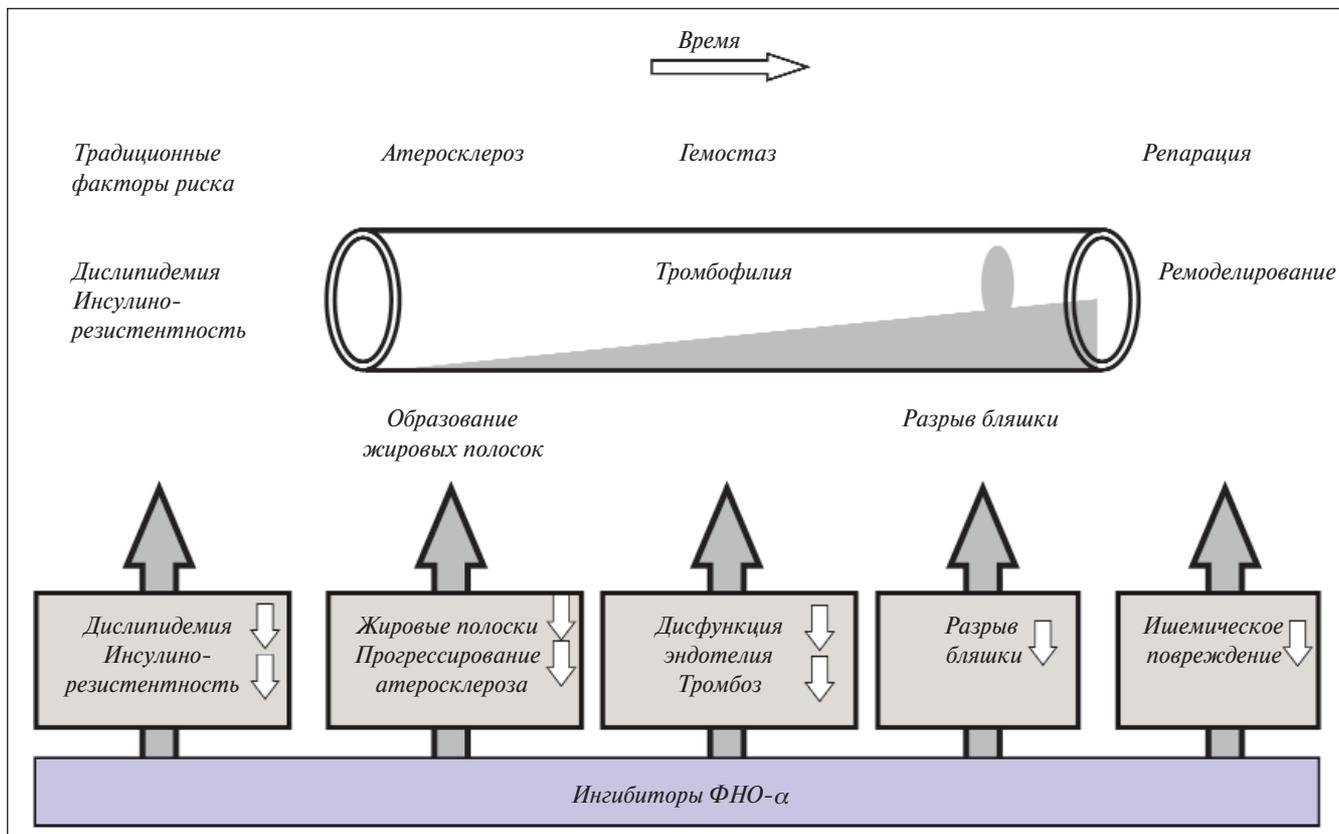
Развитие атеросклероза и увеличение риска преждевременной смерти при РА ассоциируются с внесуставными проявлениями, тяжелым течением болезни, активностью воспалительного процесса и серопозитивностью по РФ [8]. Пациенты с тяжелым системным воспалительным процессом (стойкое увеличение СОЭ > 60 мм/ч, ОР=2,3; «ревматоидный» васкулит, ОР=2,41; «ревматоидное» поражение легких, ОР=2,32) имеют увеличение сердечно-сосудистой летальности (с поправкой на традиционные ФР и наличие

сопутствующих заболеваний). Однако, по данным ретроспективного анализа В.Л. Radovits и соавт. [9], связи между активностью РА и развитием ИМ не было обнаружено. Авторы предположили, что одной из причин развития сердечно-сосудистых катастроф у больных РА является не активность заболевания на момент исследования, выражаемая индексом DAS, а уровень хронического ревматоидного воспаления, который повышен даже при «низкой» активности болезни. Эта гипотеза подтверждена в работах других авторов [10, 11]. Например, у пациентов с DAS28 < 3,2 толщина комплекса интима—медиа (КИМ) сонных артерий была выше, чем в контроле [10]. Ранние проявления атеросклероза (нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации) также были обнаружены у пациентов молодого и среднего возраста с низкой активностью заболевания, не имеющих ССЗ и традиционных ФР развития ССО [11].

При РА риск развития атеросклероза и ССО нарастает до клинической манифестации основного заболевания [12] и коррелирует с увеличением концентрации СРБ и «атерогенным» профилем липидов [13]. Однако прогностическое значение увеличения концентрации СРБ > 10 мг/л до конца не ясно. Некоторые исследователи полагают, что столь выраженное увеличение уровня СРБ может отражать неспецифическое воспаление (а не воспалительный компонент атеросклероза) и, следовательно, не позволяет прогнозировать тяжелые ССО. Однако у мужчин с недифференцированным артритом увеличение концентрации СРБ от 5 до 15 мг/л связано с увеличением сердечно-сосудистой смертности в 3,7 раза (в течение 10 лет), при концентрации СРБ > 16 мг/л — в 4 раза [14]. В другом исследовании у больных РА медиана уровня СРБ составила 12,8 мг/л и ассоциировалась с индексом активности и тяжестью РА. При этом развитие ССО наблюдалось при разных концентрациях СРБ (7—173 мг/л) [15].

Существуют противоположные данные о влиянии уровня СРБ на выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий. I. Del Rincon и соавт. отметили при РА линейную связь между уровнем СРБ (и СОЭ) и толщиной КИМ с поправкой на традиционные ФР ($p < 0,001$) [16]. Однако по данным С. Gonzales-Juanatey и соавт. связи между концентрацией СРБ и толщиной КИМ при одномоментном (cross-sectional) исследовании этих показателей не прослеживалось [17]. М. Nagata-Sakurai и соавт. отметили, что при повторном исследовании через 18—36 мес сывороточный уровень СРБ ассоциируется с динамикой толщины КИМ сонных артерий [18].

Результаты ряда работ свидетельствуют о важной роли ФНО- α в развитии РА и ССО. Влияние ФНО- α на сосудистую стенку обусловлено его способностью индуцировать дисфункцию эндотелия, подавлять антикоагулянтные и



Ингибиторы ФНО-α и атеросклеротическое поражение сосудов

усиливать прокоагулянтные свойства сосудистого эндотелия, вызывать нарушение сократимости миокарда и дестабилизацию АТБ [19].

Учитывая ключевую роль хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при РА, важную роль в профилактике этих осложнений играет проведение эффективной противовоспалительной терапии [20]. В рамках проблемы атеросклероза при РА несомненный интерес представляет изучение сосудистых эффектов противоревматических лекарственных средств. В этом контексте представляет значение исследование, в котором было показано, что лечение метотрексатом (в настоящее время наиболее эффективный из применяемых стандартных базисных противовоспалительных препаратов) ассоциируется со снижением общей (на 60%) и сердечно-сосудистой (на 70%) летальности [21], несмотря на способность препарата индуцировать гипергомоцистеинемию.

Особый интерес представляют сосудистые эффекты генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые могут оказывать потенциально негативное влияние на сосудистую стенку, свертывание крови, уровень АД и тем самым увеличивать риск развития ССО, но этот негативный эффект может компенсироваться их антиатерогенным действием за счет подавления воспалительного компонента атеротромбоза.

Наиболее эффективными ГИБП для лечения РА являются ингибиторы фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) [22]. Ингибиторы ФНО-α подавляют продукцию провоспалительных и проатерогенных медиаторов — СРБ, ИЛ-6, ФНО-α, клеточных молекул адгезии; вызывают деплецию CD4⁺CD28⁻ Т-лимфоцитов, играющих важную роль в дес-

табилизации атеросклеротической бляшки, и увеличивают количество эндотелиальных прогениторных клеток, недостаток которых ассоциируется с риском развития ССО [22, 23].

D. Hurliman и соавт., оценив функцию эндотелия у 11 пациентов с РА до и после 12 нед лечения инфликсимабом, сообщили о незначительном улучшении поток-зависимой вазодилатации (ПЗВ) [24]. С. Gonzalez-Juanatey и соавт. изучили параметры вазодилатации у 7 больных РА, которые принимали инфликсимаб на протяжении года [25]. Авторы наблюдали нарастание показателей ПЗВ на 2-й и 7-й дни после введения препарата, однако показатели возвращались к исходным значениям уже на 4-й неделе терапии. Впоследствии С. Grace и соавт. подтвердили временное увеличение ПЗВ после инфузии ингибиторов ФНО-α, но предположили, что этот эффект был обусловлен системной вазоконстрикцией, вероятно из-за антагонизма вазодилаторных свойств ФНО-α, а не из-за улучшения функций клеток эндотелия [26].

К настоящему времени в ряде работ изучено влияние ингибиторов ФНО-α на липидный спектр у пациентов с РА (см. таблицу). В исследовании M. Vis и соавт. отмечено значительное повышение общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) после 6 нед лечения инфликсимабом, что не сопровождалось положительным влиянием на атерогенные показатели, а длительность действия сохранялась до 30 нед [27]. С. Rora и соавт. сообщают об аналогичном увеличении уровня ОХС, ХС ЛВП без изменений содержания триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), атерогенном индексе (ЛНП/ЛВП) после 2-недельной терапии адалимумабом. В ходе наблюдения выявлена

Кардиоваскулярные эффекты ингибиторов ФНО- α

Автор	Год наблюдения	Кол-во пациентов; длительность наблюдения	Результат исследования
B. Serilio	2006	34; 24 нед	Увеличение ХС, ХС ЛВП. ТГ, ХС ЛНП не изменялись. Снижение DAS28
M. Peters	2007	80; 48 нед	Увеличение ХС и ХС ЛВП, но к 48-й неделе уровни возвращались к исходным
O. Saiki	2007	43; 24 нед	Увеличение ХС, ТГ
C. Popa	2005	33; 12 нед	Увеличение ХС ЛВП. ТГ и ХС ЛНП не изменялись
C. Popa	2007	55; 24 нед	Снижение ТГ и увеличение ХС ЛВП, снижение DAS28
M. Vis	2004	69; 6 нед	Увеличение ХС, ХС ЛВП, снижение DAS28. ТГ и ХС ЛНП не изменялись
D. Kiortis	2005	82; 24 нед	Увеличение ХС, ТГ. ХС ЛНП и ЛВП не изменялись
E. Spanakis	2006	77; 12 нед	Увеличение ХС ЛВП, ХС. Снижение индекса атерогенности
M.A. Gonzales-Gay	2006	21	Снижение инсулинорезистентности, индекса НОМА
F. Huvers	2007	8	Снижение инсулинорезистентности
F. Del Porto	2007	39	Уменьшение толщины КИМ
A. Kaisa	2006	77; 12 нед	Снижение импульсно-волновой скорости
V. Doorum	2005	14; 6 нед	Артериальная жесткость не изменилась
M.A. Gonzales-Gay	2006	7; 48 нед	Увеличение ПЗВ, снижение индекса атерогенности
C. Igrace	2003	10; 6 нед	Временное увеличение ПЗВ
M.A. Gonzales-Gay	2004	7; 48 нед	Увеличение ПЗВ, возвращение к исходному уровню на 4-й неделе
K. Raza	2005	—	Увеличение ПЗВ и сохранение до 14-й недели
D. Hurliman	2002	28; 12 нед	Увеличение ПЗВ, снижение СРБ, СОЭ
W. G. Dixon	2007	Когортное исследование	Уменьшение ССО на фоне лечения ингибиторами ФНО- α
J. Curtis	2007	4018	Снижение риска первого ССО
M. Daniela	2008	1430	Уменьшение летальности на фоне лечения ингибиторами ФНО- α
D.L. Mann	2004	150	Уменьшение летальности и числа госпитализаций из-за ССО
L. Jacobsson	2005	983	Снижение риска ССО в год (14/1000 против 35,4/1000 случаев)

корреляция между уменьшающейся активностью заболевания (СРБ, СОЭ) и нормализацией концентрации антиатерогенного ХС ЛВП [28]. Авторы предполагают, что применение ингибиторов ФНО- α может способствовать улучшению прогноза в отношении ССЗ при РА. Эта же группа авторов позже установила, что эффект сохраняется на протяжении 6 мес на фоне введения адалимумаба [29]. Представляются интересными данные E. Spanakis и соавт., которые также оценивали влияние ингибиторов ФНО- α на дислипидемию, риск ССЗ у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями (РА, анкилозирующий спондилит — АС, псориатический артрит — ПсА) [30]. Авторы выявили повышение уровня ХС ЛВП, значения ТГ были существенно увеличены, а отношения ТГ/ХС ЛВП и ХС ЛНП/ХС уменьшились только после 1-го месяца наблюдения. У пациентов с исходно высоким уровнем ХС ЛНП отношение ХС ЛНП/ХС ЛВП снизилось за весь период наблюдения, тогда как отношение ТГ/ХС ЛНП уменьшилось к 1-му и 3-му месяцам терапии. Результаты

работы показывают, что действие ингибиторов ФНО- α вызывает небольшое, но длительно сохраняющееся увеличение ХС ЛВП, которое, в свою очередь, может оказать благоприятный эффект на показатели сердечно-сосудистого риска у пациентов с хроническим воспалительным артритом. В противоположность приведенным выше данным, D.N. Kiortsis и соавт. было показано, что терапия инфликсимабом не оказывает влияния на липидный профиль, поскольку ни ХС ЛНП, ни соотношения ОХС/ХС ЛВП и ТГ/ХС ЛВП существенно не изменились за 6 мес лечения [31]. С. Igrace и соавт. отметили на следующий день после инфузии инфликсимаба значительное уменьшение ХС ЛВП, который приходил к исходному уровню на 6-й неделе терапии [26]. В исследовании E. Sauza и соавт. сообщается о неблагоприятном воздействии ингибиторов ФНО- α (повышение концентрации ТГ и низкий уровень ХС ЛВП) после 6 нед лечения 7 больных РА и 8 больных ПсА. Поскольку группа пациентов была небольшой и разнородной, в данной работе нельзя исключить возможность

получения случайных результатов [32]. Кроме того, предполагают, что наблюдаемые изменения после введения ингибиторов ФНО- α могут отражать влияние одновременно применяемых статинов и глюкокортикоидов.

Компонентом атеросклероза является инсулинорезистентность, имеющая большое значение. В работе Н. Dominguez изучалось влияние этанарцепта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением без РА [33]. После 1 мес лечения не отмечено снижения показателей воспаления и не обнаружено никаких изменений в уровне липидов, глюкозы, инсулина. В отличие от этих данных, в исследовании D.N. Kiortsis и соавт., проведенном на 28 больных РА и 17 больных АС, продемонстрировано, что применение инфликсимаба в течение 6 мес положительно влияло на чувствительность к инсулину, существенно снижало индекс НОМА, увеличивало QUICK у части пациентов с высокими значениями инсулинорезистентности. Согласно результатам исследования, снижение инсулинорезистентности не коррелировало со снижением показателей активности воспаления [34]. М.А. Gonzales-Gay и соавт. при обследовании 27 пациентов с РА, получавших в течение 1 мес инфликсимаб, выявили снижение концентрации инсулина, индекса НОМА, уменьшение инсулинорезистентности через 2 ч после инфузии. Авторы, отметив быстрое положительное влияние ингибиторов ФНО- α , не установили, как долго сохраняется этот эффект [35].

Существуют противоположные данные о влиянии ингибиторов ФНО- α на выраженность атеросклеротического поражения сосудов. С одной стороны, применение инфликсимаба в течение 3 лет не предотвратило прогрессирование субклинического атеросклероза сонных артерий у 8 больных с длительным течением и высокой активностью РА [36]. С другой стороны, ингибиторы ФНО- α уменьшали толщину КИМ сонных артерий при условии эффективного снижения активности заболевания [37].

Последние клинико-эпидемиологические исследования также демонстрируют снижение частоты ССЗ и сердечно-сосудистой летальности при применении ингибиторов ФНО- α по сравнению с пациентами, не лечеными

ГИБП [38—41], подтверждая ключевую роль воспаления в развитии ИМ у больных РА. С другой стороны, D.H. Solomon и соавт. выявили, что риск ИМ у пациентов с РА, которых лечили ГИБП, существенно не отличался от такового у пациентов, получающих монотерапию метотрексатом или находящихся без базисных противовоспалительных препаратов [42]. Но при этом авторы не учитывали ряд важных факторов, влияющих на исход исследования, в том числе активность воспаления.

В то же время у больных РА с застойной сердечной недостаточностью ингибиторы ФНО- α должны применяться с особой осторожностью, поскольку они способны приводить к декомпенсации кровообращения и увеличению летальности. E.S. Chung и соавт., анализируя результаты собственных наблюдений, показали, что высокие дозы инфликсимаба оказывали отрицательное действие на пациентов с умеренной и тяжелой степенью сердечной недостаточности [43]. Следовательно, выраженная хроническая сердечная недостаточность является противопоказанием для проведения терапии ГИБП. Н.К. Kwon и соавт. проанализировали 47 случаев (38 — с РА) после лечения ингибиторами ФНО- α и сообщили, что на фоне лечения у половины больных РА появились признаки сердечной недостаточности, причем 10 пациентов были моложе 50 лет [44].

Таким образом, данные проводимых исследований демонстрируют благоприятные эффекты ингибиторов ФНО- α не только на механизмы, способствующие возникновению воспалительного процесса, но и на факторы, принимающие участие в формировании риска ССЗ. Эти исследования имеют важное теоретическое и практическое значение при разработке новых подходов к профилактике и лечению атеросклеротического поражения сосудов при РА. Однако приведенные результаты работ, посвященных установлению действия ингибиторов ФНО- α на факторы риска ССЗ, недостаточны и во многом разноречивы, поэтому необходимо дальнейшее изучение их влияния на все компоненты риска кардиоваскулярной патологии в течение более продолжительного времени, что особенно важно у пациентов с РА.

ЛИТЕРАТУРА

- Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology* 2005;44:1473—82.
- Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010—19.
- Leuven S.I., Franssen R., Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 2008;47:3—7.
- Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер арх* 2002;5:80—5.
- Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115—26.
- Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135—43.
- Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004.
- Gonzalez A., Kremers M.H., Crowson C.S. et al. Survival trends and risk factors for mortality in rheumatoid arthritis. *Int J Adv Rheumatol* 2005;3:38—46.
- Radovits B.J., Popa-Diaconu D.A., Popa C. et al. Disease activity as a risk factor for myocardial infarction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;8:10—15.
- Bartoloni B.E., Marchesi S., Delle Monache F. et al. Subclinical atherosclerosis in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Rheumatismo* 2005;57(1):16—21.
- Vaudo G., Marchesi S., Gerli R. et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004;63(1):31—5.
- Kremers M.H., Crowson C., Nicola P. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths rheumatoid arthritis. A population-based controlled study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402—11.
- Nielen M.J., van Halm V.P., Numohamed M.T. et al. Rheumatoid arthritis is preceded by a preclinical phase, characterized by increased C-reactive protein levels and a more atherogenic lipid profile. *Arthritis Rheum* 2003;48:344—50.
- Goodson N.J., Symmons D.P., Scott D.I. et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2293—9.
- Попкова Т.В., Хелковская А.Н., Мач Э.С. и др. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2007;5:9—14.
- Del Rincon I., Williams K., Stern M. et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48(7):1833—40.
- Gonzalez-Juanatey C., Liorca J., Testa A. et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:407—13.
- Nagata-Sakurai M., Inaba M., Goto H. et al. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial

- wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2003;48:3061—7.
19. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(3):289—97.
20. Peterson M.J., Symmons D.P., McCarrey D.W. et al. Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — EULAR TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):310.
21. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173—7.
22. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 647—60.
23. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 1232 с.
24. Hurliman D., Forster A., Noll G. et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184—7.
25. Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A. et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor- α antibody. *Arthritis Rheum* 2004;51:447—50.
26. Irace C., Mancuso G., Fiaschi E. et al. Effect of anti TNF α therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. *Atherosclerosis* 2004;177:113—8.
27. Vis M., Nurmohamed M.T., Wolbink G. et al. Short-term effects on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:252—5.
28. Popa C., Radstake T., Netea M.G. et al. Influence of anti-tumor necrosis factor- α therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid. *Ann Rheum Dis* 2005;64:303—5.
29. Popa C., Radstake T., Netea M.G. et al. Long-term anti TNF α therapy effect on lipoprotein concentrations in patients with active rheumatoid arthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 2006;54:9.
30. Spanakis E., Sidiropoulos P., Papadakis J. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with Infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:12.
31. Kiortsis D.N., Mavridis A.K. Effects of infliximab lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheum Dis* 2006;33:4921—3.
32. Cauza E., Cauza K., Hanusch-Ensener U. et al. Intravenous anti TNF- α antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:1004—7.
33. Dominguez H., Storaard H., Rask-Madsen C. et al. Metabolic and vascular effects of tumor- α blockades with atarcept in obese patients with type 2 diabetes. *J Vasc Res* 2005;42:517—25.
34. Kiortsis D.N., Mavridis A.K. Effects of infliximab on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:765—6.
35. Gonzales-Gay M.A., De Matias J.M., Gonzalez-Juanatey C. et al. Anti-tumor factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:83—6.
36. Gonzalez-Juanatey C., Liorca J., Garcia-Porrua C. et al. Effect of anti-tumor necrosis factor- α therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;55:150—3.
37. Del Porto F., Lagana B., Lai S. et al. Response to anti-tumor necrosis factor α blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1111—5.
38. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R30.
39. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905—12.
40. Jacobsson L.T., Askling J., Rantapaa-Dahlgvist S. Anti-TNF therapy and risk of death up to 8 years after treatment start. Results from the Swedish biologics register (ARTIS). *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):183.
41. Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213—8.
42. Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3790—8.
43. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Randomized, double-blind, placebo controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- 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—40.
44. Kwon H.J., Cote T.R., Cuffe M.S. et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138:807—11.

Поступила 18.05.09

Н.В. Торощова, Т.А. Короткова
НИИР РАМН, Москва

СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ

Контакты: Наталья Владимировна Торощова
Contact: Natalya Vladimirovna Toroptsova epid@irramn.ru

Большой интерес к остеопорозу (ОП) в настоящее время вызван прежде всего высокой распространенностью среди населения как самого заболевания, так и его последствий — переломов. Центральным звеном патогенеза ОП является нарушение баланса костного ремоделирования, при котором костеобразование не в состоянии компенсировать костную резорбцию, что ведет к потере костной ткани, нарушению микроархитектоники и, как следствие,

к снижению прочности кости. При этом в процесс вовлекается как трабекулярная, так и кортикальная кость. Поскольку заболевание имеет хроническое течение, то продолжающееся нарастание скорости костного обмена приводит к образованию глубоких полостей резорбции, трабекулярные пластины приобретают перфорированную структуру, нарушается связь между ними. Как следствие пластинчатая структура кости заменяется на цилиндрическую.