

Динамика традиционных модифицируемых факторов риска, суммарного сердечно-сосудистого риска и структурных изменений сонных артерий у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии ингибитором рецепторов интерлейкина-6

Е.В. Герасимова¹, Т.В. Попкова¹, А.В. Мартынова¹, И.Г. Кириллова¹, Е.И. Маркелова¹, А.С. Семашко¹, А.М. Лила^{1,3}, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Влияние ингибитора рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) на состояние сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом остается малоизученным.

Цель исследования. Изучить влияние терапии ингибитора рецепторов ИЛ-6 – тоцилизумаба на динамику модифицируемых факторов риска, суммарного сердечно-сосудистого риска и структурные изменения сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом в течение 12-месячного периода наблюдения.

Материал и методы. В исследование включены 40 пациентов с активным ревматоидным артритом (33 женщины и 7 мужчин) с неэффективностью и/или непереносимостью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП); медиана возраста составила 55 (49; 64) лет, продолжительности болезни – 102 (48; 162) месяца; DAS28 – 6,2 (5,5; 6,7) балла; все больные были серопозитивны по ревматоидному фактору, 80% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Пациенты получали терапию тоцилизумабом 8 мг/кг каждые 4 недели: у 52% проведена монотерапия тоцилизумабом, у 48% – комбинированная терапия тоцилизумабом с БПВП. Всем пациентам проведена оценка традиционных факторов риска, рассчитан суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале mSCORE, атеросклеротическое поражение сосудов оценено по обнаружению атеросклеротических бляшек.

Результаты. Через 12 месяцев терапии тоцилизумабом отмечено снижение активности заболевания: ремиссия наблюдалась у 25 (64%) больных ревматоидным артритом, низкая активность заболевания – у 12 (31%), отмечено статистически значимое снижение DAS28, HAQ, концентраций С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ. На момент включения в исследование у больных ревматоидным артритом обнаружена высокая частота традиционных факторов риска: дислипидемия – у 67%, артериальная гипертензия – у 65%, избыточная масса тела – у 55%, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) – у 35%, курение – у 15%. У каждого третьего больного выявлялось сочетание трех и более традиционных факторов риска ССЗ. Через 12 месяцев отмечено увеличение ИМТ на 2%, увеличение концентрации ХС ЛПВП сыворотки крови на 27%, снижение индекса атерогенности на 28% ($p < 0,01$). Нарастание уровня ХС ЛПВП к окончанию исследования было обнаружено у пациентов независимо от проводимой терапии статинами. Изменений концентраций других липидов крови в ходе наблюдения, в том числе на фоне терапии статинами, не отмечено. Выявлена обратная корреляционная связь между динамикой уровней Δ ХС и Δ СРБ ($R = -0,37$; $p < 0,05$), Δ ХС ЛПНП и Δ СРБ ($R = -0,42$; $p < 0,01$). Очень высокий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE определен у 78% больных, умеренный – у 2% и низкий – у 20% больных. К окончанию исследования распределение больных по величине mSCORE и уровню сердечно-сосудистого риска существенно не изменилось. Значимых структурных изменений сонных артерий у больных ревматоидным артритом к концу 12 месяцев терапии тоцилизумабом выявлено не было.

Выводы. Через 12 месяцев применения тоцилизумаба на фоне снижения активности ревматоидного артрита отмечены повышение уровня ХС ЛПВП, снижение индекса атерогенности и увеличение ИМТ, частота традиционных факторов риска и суммарный сердечно-сосудистый риск не изменились. Несмотря на очень высокий риск развития ССЗ, связанный с воспалительной активностью основного заболевания, накоплением традиционных факторов риска и их сочетанием, субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов, значимых структурных изменений сонных артерий у больных ревматоидным артритом на терапии тоцилизумабом не выявлено.

Ключевые слова: ингибитор рецепторов интерлейкина-6, тоцилизумаб, традиционные факторы риска, дислипидемия, суммарный сердечно-сосудистый риск, SCORE, атеросклеротическое поражение сосудов
Для цитирования: Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Мартынова АВ, Кириллова ИГ, Маркелова ЕИ, Семашко АС, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Динамика традиционных модифицируемых факторов риска, суммарного сердечно-сосудистого риска и структурных изменений сонных артерий у больных ревматоидным артритом на фоне длительной терапии ингибитором рецепторов интерлейкина-6. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):84–92.

DYNAMICS OF TRADITIONAL MODIFIABLE RISK FACTORS, TOTAL CARDIOVASCULAR RISK, AND STRUCTURAL CHANGES OF CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON LONG-TERM INTERLEUKIN-6 RECEPTOR ANTAGONIST TREATMENT

Elena V. Gerasimova¹, Tatiana V. Popkova¹, Alexandra V. Martynova¹, Irina G. Kirillova¹, Evgenia I. Markelova¹, Anna S. Semashko¹, Aleksander M. Lila^{1,3}, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The effect of an inhibitor of interleukin-6 (IL-6) receptors on the state of the cardiovascular system in patients with rheumatoid arthritis remains poorly understood.

Objective: to study the effect of therapy with an inhibitor of IL-6 receptors, tocilizumab (TCZ), on the dynamics of modifiable risk factors, total cardiovascular risk, and structural changes in the carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis during a 12-month follow-up period.

Material and methods. The study included 40 patients with active rheumatoid arthritis (33 women and 7 men) with ineffectiveness and/or intolerance to basic anti-inflammatory drugs (DMARDs); the median age was 55 (49; 64) years, the duration of the disease – 102 (48; 162) months; DAS28 – 6.2 (5.5; 6.7) points; all patients were seropositive for rheumatoid factor, 80% – for antibodies to cyclic citrullinated peptide. Patients received TCZ 8 mg/kg therapy every 4 weeks: 52% received TCZ monotherapy, 48% received combined TCZ therapy with DMARDs. All patients underwent an assessment of traditional risk factors, the total cardiovascular risk was calculated using the mSCORE, and atherosclerotic vascular damage was assessed by the detection of atherosclerotic plaques.

Results. After 12 months of TCZ therapy, a decrease in disease activity was noted: remission was observed in 25 patients (64%) with rheumatoid arthritis, low disease activity – in 12 (31%); DAS28, HAQ, CRP and ESR concentrations decreased significantly. A high frequency of traditional risk factors was found in rheumatoid arthritis patients: dyslipidemia – 67%, arterial hypertension – 65%, overweight – 55%, burdened heredity for cardiovascular diseases (CVD) – 35%, smoking – 15%. Every third patient had a combination of three or more traditional risk factors. After 12 months of TCZ therapy, the frequency of traditional risk factors did not significantly change, there was an increase in BMI by 2%, an increase in the concentration of HDL-C in serum by 27%, a decrease in the atherogenic index by 28% ($p < 0.01$). Moreover, an increase in the level of HDL-C by the finish was found in patients regardless of statin therapy. Changes in the concentration of other lipids during the observation, including during therapy with statins, were not observed. A negative correlation the dynamics of the levels of Δ HS and Δ CRP ($R = -0.37$; $p < 0.05$), Δ HS of LDL and Δ CRP ($R = -0.42$; $p < 0.01$) was found. A very high cardiovascular risk according to the SCORE scale was determined in 78% of patients, moderate – in 2%, and low – in 20% of patients. The distribution of patients by mSCORE value and level of cardiovascular risk were not documented after 12 months of TCZ therapy. No significant structural changes in carotid arteries in rheumatoid arthritis patients were revealed by the end of 12 months of TCZ therapy.

Conclusion. After 12 months of TCZ therapy resulted in decreased rheumatoid arthritis activity, increased the level of HDL-C, atherogenic index, BMI; the frequency of traditional risk factors and the total cardiovascular risk did not change. Despite the very high risk of developing CVD associated with the inflammatory activity of rheumatoid arthritis, the accumulation of traditional risk factors and their combination, subclinical atherosclerotic vascular lesions, no significant structural changes in the carotid arteries were found in rheumatoid arthritis patients on TCZ therapy. Insufficient effectiveness of statin therapy was revealed.

Keywords: Interleukin-6 receptor inhibitor, tocilizumab, traditional risk factors, dyslipidemia, total cardiovascular risk, SCORE, atherosclerotic vascular disease

For citation: Gerasimova EV, Popkova TV, Martynova AV, Kirillova IG, Markelova EI, Semashko AS, Lila AM, Nasonov EL. Dynamics of traditional modifiable risk factors, total cardiovascular risk, and structural changes of carotid arteries in patients with rheumatoid arthritis on long-term interleukin-6 receptor antagonist treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):84–92 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-84-92

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, с прогрессирующим течением, развитием поражения внутренних органов и тяжелой коморбидности, что приводит к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией [1]. Основную роль в развитии неблагоприятных исходов РА играют сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [2, 3].

У пациентов с РА риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инфаркта миокарда выше на 48–69% по сравнению с общей популяцией [4, 5]. Традиционные факторы риска (ФР), такие как артериальная гипертензия (АГ), курение, дислипидемия и ожирение, вносят вклад в развитие ССЗ при РА, но не могут полностью объяснить их высокую частоту [6]. Важную роль в развитии ССЗ при РА играет тяжесть заболевания, характеризующаяся высоким суставным счетом, наличием внесуставных проявлений, выраженностью функциональной недостаточности суставов [7, 8].

Доказано существование тесной связи между прогрессирующим атеросклероти-

ческого поражения сосудов и гиперпродукцией широкого спектра «провоспалительных» цитокинов и аутоантител при РА [9, 10] и в общей популяции [11, 12]. Основными цитокинами, участвующими в патогенезе РА и ССО, являются интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [13]. Повышение уровня ИЛ-6 коррелирует с риском развития коронарной болезни сердца, является важным медиатором атеросклеротического поражения сосудов и предиктором развития сердечно-сосудистых событий [14–17].

Учитывая ключевую роль хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при РА, важное место в их профилактике занимает раннее назначение эффективной противовоспалительной терапии, которая позволяет не только модифицировать течение болезни, но и снижать риск сердечно-сосудистых катастроф [18]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение сердечно-сосудистых эффектов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно блокирующих важные звенья иммунопатогенеза РА. Полагают, что эти препараты с одной стороны обладают

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation (Sechenovskiy University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2
³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Герасимова Елена Владимировна, gerasimovae@list.ru

Contacts: Elena Gerasimova, gerasimovae@list.ru

Поступила 23.07.2020
 Принята 26.01.2021

«антиатерогенным» действием за счет подавления воспалительного компонента атеротромбоза, с другой – могут оказывать негативное влияние на сосудистую стенку, систему транспорта холестерина (ХС) крови [19, 20], тем самым увеличивая риск сердечно-сосудистых катастроф.

Перспективным препаратом, успешно применяемым для лечения пациентов с высокой активностью РА, является ингибитор рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб (ТЦЗ) – гуманизированные моноклональные антитела, блокирующие рецепторы (Р) ИЛ-6. Однако влияние ингибитора ИЛ-6Р на состояние сердечно-сосудистой системы у больных РА остается малоизученным.

Цель исследования – изучить влияние терапии ТЦЗ на динамику модифицируемых ФР, суммарного сердечно-сосудистого риска и структурные изменения сонных артерий (СА) у пациентов с РА в течение 12-месячного периода наблюдения.

Материал и методы

В исследование включено 40 пациентов с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» с 2015 по 2019 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались лица старше 70 лет, а также имеющие ХСН III–IV функционального класса по NYHA, тяжелые хронические заболевания (онкологические, почечную и печеночную недостаточность), состояния, препятствующие проведению терапии ГИБП.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с РА

Показатель	Пациенты (n=40)
Возраст, годы	56,5 (48,0; 63,5)
Пол, ж/м, n (%)	33 (83) / 7 (17)
Длительность заболевания, мес.	102 (48; 162)
Стадия:	
ранняя, n (%)	4 (10)
развернутая, n (%)	11 (28)
поздняя, n (%)	25 (62)
Внесуставные проявления, n (%)	22 (55)
DAS28, баллы	6,2 (5,5; 6,7)
РФ+, %	100
АЦЦП+, %	80
SDAI, баллы	35 (29; 41)
CDAI, баллы	31 (24; 37)
HAQ	1,75 (1,25; 2,125)
Непереносимость БПВП, %	18
Неэффективность двух или более БПВП, %	72
MT+ЛФ+сульфасалазин, %	9
MT+ЛФ, %	23
MT+сульфасалазин, %	40
Прием ГК, %	55
Прием НПВП, %	60
Прием статинов, %	18

Примечание: MT – метотрексат, ЛФ – лефлуноמיד, ГК – глюкокортикоиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Большинство пациентов (83%) были женского пола, медиана возраста составила 55 (49; 64) лет (70% пациентов старше 55 лет), длительности РА – 102 (48; 162) мес. Ранняя стадия РА зафиксирована у 4 (10%), развернутая – у 11 (28%), поздняя – у 25 (62%) больных. Активность РА была высокой (3-й степени) у всех пациентов, медиана DAS28 – 6,2 (5,5; 6,7) балла. Внесуставные проявления имели более половины (55%) больных. Все пациенты с РА были серопозитивны по IgM ревматоидному фактору (РФ), 80% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

У всех пациентов с РА в анамнезе наблюдалось отсутствие лечебного эффекта или непереносимость двух и более базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). На момент включения в исследование 44% больных получали метотрексат (медиана дозы – 20 (15; 27) мг/нед.), 12% – лефлуноמיד (20 мг/сут.), 12% – сульфасалазин (2000 мг/сут.), 55% – глюкокортикоиды (ГК) (медиана дозы – 6 (4; 11) мг/сут.), 60% – нестероидные противовоспалительные препараты. ГИБП до включения в исследование пациенты не получали. ТЦЗ назначали в дозе 8 мг/кг, в/в с интервалом в 4 недели, у 52% проводилась монотерапия ТЦЗ, у 48% – комбинированная терапия ТЦЗ с БПВП, период наблюдения составил 12 мес. На момент включения в исследование 7 больных получали статины, после включения в исследование еще 19 пациентам был назначен аторвастатин (медиана дозы – 10 мг/сут.). Общая характеристика пациентов с РА представлена в таблице 1.

Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР ССЗ. Для расчета суммарного сердечно-сосудистого риска была использована европейская шкала SCORE, прогнозирующая 10-летний риск кардиоваскулярной летальности. По шкале SCORE оценка риска производилась в зависимости от пола, возраста, статуса курения, уровня систолического артериального давления (САД) и общего холестерина (ХС), использовалась поправка ($\times 1,5$), рекомендованная Европейской антиревматической лигой (EULAR) для больных РА. Сердечно-сосудистый риск был рассчитан согласно градациям европейской шкалы SCORE (Рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, 2012; scardio.ru).

Исследование СА проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Атеросклеротическое поражение сосудов оценивали по значению толщины комплекса «интима – медиа» (ТИМ) СА в виде утолщения ИМ ($\geq 0,9$ мм) и обнаружению атеросклеротической бляшки (АСБ) – по локальному увеличению толщины КИМ $\geq 1,2$ мм.

Концентрации ХС, ХС ЛПВП, триглицеридов (ТГ) определяли стандартными ферментативными методами, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ХС - ТГ/5 - ХС\ ЛПВП$; индекс атерогенности (ИА) – по формуле: $ИА\ (усл.\ ed.) = (ОХС - ЛПВП) / ЛПВП$. Уровень СРБ, IgM-РФ в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN Pro Spec (Siemens, Германия). Концентрацию АЦЦП определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора фирмы AxisShield (Великобритания).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS Statistics 14.0 (IBM, США). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного

интервала – *Me* (25-й; 75-й перцентили). Для сравнения частот качественных признаков в группах применялся критерий χ^2 . При сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Для определения прогностической ценности оптимального порогового уровня показателя применяли ROC-анализ, для анализа связи между несколькими независимыми и зависимой переменной – метод логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне проводимой в течение 12-месячной терапии ТЦЗ ремиссия наблюдалась у 25 (64%) больных РА, низкая активность заболевания – у 12 (31%), отмечено значительное снижение DAS28, HAQ, концентраций СРБ и СОЭ. Кроме того, уменьшилось число больных, принимающих НПВП, и в два раза снизилась доза ГК ($p < 0,01$) (табл. 2).

На момент включения в исследование из традиционных ФР дислипидемия зарегистрирована у 27 (67%) больных, АГ – у 26 (65%), избыточная масса тела – у 22 (55%), отягощенная наследственность по ССЗ – у 14 (35%) и курение – у 6 (15%) пациентов. Гиперхолестеринемия была выявлена у 63%, повышение уровня ХС ЛПНП – у 72%, снижение уровня ХС ЛПВП – у 23%, гипертриглицеридемия – у 13% больных. Сахарный диабет 2-го типа зарегистрирован у троих больных РА (7,5%). У каждого третьего больного выявлялось сочетание трех и более традиционных ФР ССЗ.

Через 12 мес. терапии частота традиционных ФР статистически значимо не изменилась (табл. 3). Зафиксировано увеличение ИМТ на 2%, у трех больных дефицит массы тела не определялся, у четырех – ИМТ увеличился на 8–10%. К концу 12 мес. наблюдения уровень ХС ЛПВП сыворотки крови увеличился на 27%, ИА снизился на 28% ($p < 0,01$). Изменений концентраций других липидов крови не отмечалось (табл. 4).

Выявлена обратная корреляционная связь между динамикой уровней Δ ХС и Δ СРБ ($R = -0,37$, $p < 0,05$), Δ ХС ЛПНП и Δ СРБ ($R = -0,42$, $p < 0,01$).

Липидный спектр крови не отличался у больных, получающих монотерапию ТЦЗ и комбинированную терапию ТЦЗ с БПВП.

К окончанию исследования 26 (65%) пациентов принимали статины не менее 12 мес., 9 из них – нерегулярно. В зависимости от проводимой терапии статины пациенты были разделены на две группы: 1-я группа больных без терапии статинами ($n = 14$) и 2-я группа пациентов, получающих статины не менее 12 мес. ($n = 26$). Значимое увеличение уровня ХС ЛПВП к окончанию исследования было обнаружено в обеих группах больных, в 1-й группе этот показатель вырос на 36%, во 2-й группе – на 19% (табл. 4). Динамики концентрации других липидов крови и ИА в группах больных через 12 мес. не выявлено. Динамика изменений Δ ХС ЛПНП у больных 1-й и 2-й групп оказалась разнонаправленной: у пациентов 1-й группы уровень ХС ЛПНП увеличился на 14%,

Таблица 2. Динамика DAS28, HAQ, концентраций РФ IgM, АЦЦП, СРБ, СОЭ на фоне терапии ТЦЗ

Показатель	Пациенты (n=40)	
	до лечения	через 12 мес.
DAS28, баллы	6,2 (5,5; 6,7)	2,3 (1,8; 2,9)*
HAQ, баллы	1,75 (1,25; 2,125)	1,25 (1,0; 1,5)*
РФ IgM, МЕ/мл	226,0 (40,8; 568,0)	75,9 (23,4; 282)
АЦЦП, Ед/мл	300 (30; 300)	285 (32; 300)
СРБ, мг/л	29,0 (11,0; 80,8)	0,5 (0,2; 2,3)*
СОЭ, мм/ч	45 (30; 67)	10 (4; 16)*
Доза МТ, мг/нед.	20 (15; 23)	15 (15; 20)
Прием ГК, %	55	38
Доза ГК, мг/сут.	6 (4; 11)	3 (2; 5)*
Прием НПВП, %	60	28*

Примечание: * – статистическая значимость различий до лечения ТЦЗ и через 12 мес. по Уилкоксоу ($p < 0,01$); МТ – метотрексат, ГК – глюкокортикоиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 3. Динамика традиционных ФР ССЗ, ИМТ, показателей липидного спектра крови у больных РА

Показатель	Пациенты (n=40)		Изменения в % по медиане
	до лечения	через 12 мес.	
Дислипидемия, n (%)	27 (67)	23 (57)	–
Артериальная гипертензия, n (%)	26 (65)	26 (65)	–
Дефицит массы тела, n (%)	5 (12,5)	2 (5)	–
Избыточная масса тела, n (%)	22 (55)	26 (65)	–
ИМТ, кг/м ²	26,9 (22,4; 30,3)	27,4 (24,0; 31,2)*	1,9
Курение, n (%)	6 (15)	3 (7,5)	–
Сахарный диабет, n (%)	3 (7,5)	3 (7,5)	–
Сочетание ≥ 3 традиционных ФР, n (%)	15 (38)	13 (33)	–
ХС $> 5,0$ ммоль/л, %	63	58	–
ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин или $< 1,2$ ммоль/л у женщин, %	23	8	–
ХС ЛПНП $> 2,6$ ммоль/л, %	72	63	–
ТГ $> 1,7$ ммоль/л, %	13	23	–
ХС, ммоль/л	5,1 (4,6; 5,9)	5,6 (4,5; 6,3)	9,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,8)	1,9 (1,4; 2,2)**	27
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,6; 3,5)	3,1 (2,2; 4,0)	–3
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,9; 1,5)	1,1 (0,9; 1,7)	–8,3
Индекс атерогенности, усл. ед.	2,5 (1,9; 3,0)	1,8 (1,3; 3,0)**	–28

Примечание: * – статистическая значимость различий по Уилкоксоу ($p < 0,001$), ** – статистическая значимость различий по Уилкоксоу ($p < 0,01$), «–» – динамики показателей не обнаружено.

Таблица 4. Динамика показателей липидного спектра крови у больных РА 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (n=14)		2-я группа (n=26)	
	до лечения	через 12 мес.	до лечения	через 12 мес.
ХС, ммоль/л	5,0 (4,4; 5,3)	5,3 (4,4; 6,1)	5,2 (4,6; 6,2)	5,5 (4,6; 6,6)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,6)*	1,9 (1,5; 2,2)*	1,6 (1,3; 1,8)**	1,9 (1,4; 2,2)**
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,5; 3,4)	3,3 (2,2; 3,8)	3,3 (2,8; 3,6)	3,0 (2,3; 4,2)
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,9; 1,5)	1,1 (0,8; 1,5)	1,2 (1,0; 1,5)	1,3 (1,0; 1,9)
Индекс атерогенности	2,7 (1,9; 3,2)	1,8 (1,3; 3,0)	2,4 (1,8; 2,8)	1,9 (1,2; 3,1)

Примечание: * – статистическая значимость различий по Уилкоксоу ($p < 0,01$), ** – статистическая значимость различий по Уилкоксоу ($p = 0,049$).

у больных 2-й группы данный показатель ожидаемо снизился на 9% ($p = 0,049$). В 1-й группе больных определены отрицательные корреляционные связи динамики уровней Δ ХС и Δ СРБ ($R = -0,55$; $p = 0,03$), Δ ХС ЛПНП и Δ СРБ ($R = -0,57$; $p = 0,03$), во 2-й группе – Δ ХС ЛПВП и Δ СРБ ($R = -0,64$; $p < 0,01$), Δ ХС ЛПВП и Δ СОЭ ($R = -0,52$; $p < 0,05$).

Риск по шкале mSCORE варьировал от 0 до 24,5%, медиана составила 2,4%. У 4 (10%) больных РА индекс mSCORE составлял $\geq 10\%$, у 8 (20%) – mSCORE $> 5\%$ и $< 10\%$, у 17 (43%) – mSCORE $> 1\%$ и $< 5\%$, у 11 (27%) больных – mSCORE $< 1\%$ (рис. 1). Очень высокий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE определен у 31 (78%) больных, причем у 27 (68%) из них был обусловлен диагностированным атеросклерозом СА, сахарный диабет 2-го типа с поражением органов-мишеней, и только у 4 пациентов SCORE превышала 10%. Умеренный сердечно-сосудистый риск обнаружен у одного (2%) пациента и низкий – у 8 (20%) больных (рис. 1).

К окончанию исследования распределение больных по величине индексов mSCORE и уровню сердечно-сосудистого риска существенно не изменилось (рис. 1).

Значимых структурных изменений СА у больных РА к концу 12 мес. терапии ТЦЗ выявлено не было (табл. 5). Только у одного пациента через 12 мес. наблюдения стала визуализироваться новая АСБ в правой СА.

Обсуждение

Анализ пациентов с РА, включенных в исследование, продемонстрировал высокую частоту выявления традиционных ФР. Этот факт можно объяснить высокой активностью РА и большим числом пожилых пациентов. Как известно, накопление кардиоваскулярных ФР при РА коррелирует с высоким суставным счетом, выраженностью функциональной недостаточности, наличием внесуставных проявлений,

позитивностью по РФ и АЦЦП и увеличением уровня лабораторных маркеров воспаления – СОЭ, СРБ, ИЛ-6 [9, 21, 22]. Большинство пациентов (70%), вошедших в исследование, были старше 55 лет, и у половины больных РА дебютировал после 50 лет. По данным метаанализа [23], у пациентов в возрасте старше 55 лет наблюдался более высокий риск развития ССЗ (ОР=2,35) по сравнению с больными младше 55 лет (ОР=2,04).

По нашим данным, среди традиционных ФР ССЗ наиболее распространенными оказались дислипидемия, АГ и избыточная масса тела. Дислипидемия зарегистрирована у 67% больных РА, что несколько выше в сравнении с другими работами, в которых частота ее колебалась от 28 до 54% [24–26].

Большинство исследований [19, 27–32] и их мета-анализы [20, 33] свидетельствуют о нарастании уровня липидов крови на фоне терапии ингибиторами ИЛ-6Р у пациентов с РА [27, 28]. По нашим данным, через 24 нед. лечения ТЦЗ выявлены увеличение концентраций ХС на 11,6%, ХС ЛПВП – на 48,9% ($p < 0,05$) [29]. В связи с неблагоприятным влиянием терапии ТЦЗ на уровень липидов, авторами было рекомендовано включать статины в комплексную терапию РА. О необходимости использования статинов для коррекции увеличения ХС ЛПНП на фоне терапии ТЦЗ свидетельствуют данные других исследований [33, 34].

Большинство (65%) наших больных получали гиполлипидемическую терапию, поэтому возможно, что прием статинов нивелировал нарастание уровней ХС, ХС ЛПНП, ТГ через 12 мес. применения ТЦЗ. В то же время увеличение содержания ХС ЛПВП имело место независимо от проводимой терапии статинами. Полученные данные согласуются с результатами других авторов, согласно которым через 12 мес. терапии ТЦЗ концентрация ХС ЛПВП увеличилась на 27% [35]. В единичных работах [36, 37] длительная терапия ТЦЗ не оказывала влияния на липидный

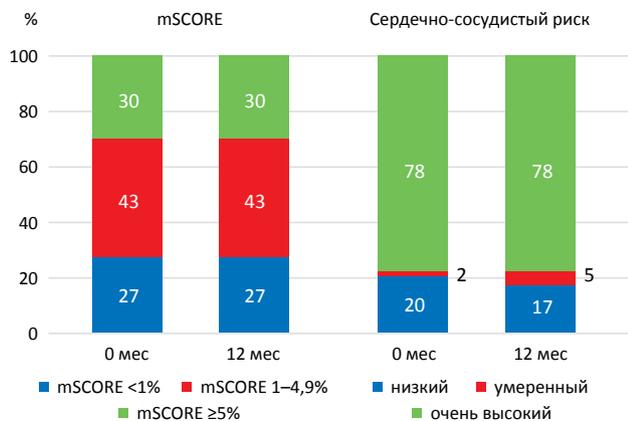


Рис. 1. Динамика mSCORE и сердечно-сосудистого риска у больных РА

Таблица 5. Динамика показателей ТИМ СА у больных РА

Показатели	Пациенты (n=40)	
	до лечения	через 12 мес.
Наличие АСБ слева:		
нет, %	28	28
1 АСБ, %	54	51
≥ 2 АСБ, %	18	21
ТИМ макс. слева, мм	0,9 (0,7; 0,9)	0,8 (0,6; 1,0)
Наличие АСБ справа:		
нет, %	35	32
1 АСБ, %	40	46
≥ 2 АСБ, %	25	22
ТИМ макс. справа, мм	0,8 (0,6; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)

Примечание: ТИМ – толщина комплекса «интима – медиа», СА – сонная артерия, АСБ – атеросклеротическая бляшка.

спектр крови. У наших пациентов, несмотря на прием статинов, целевые уровни липидов, прежде всего ХС ЛПНП, не были достигнуты. Скорее всего, это связано с недостаточной дозой статинов и/или с нерегулярностью приема препарата больными.

Различают два основных пути влияния ТЦЗ на метаболизм липидов. Во-первых, увеличение количества липидов крови (ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ), наблюдаемое на фоне лечения БПВП, может быть связано с подавлением активности воспалительного процесса [38]. Об этом механизме может свидетельствовать негативная связь уровнем ХС, ХС ЛПНП с концентрацией СРБ, выявленная в нашем и в ряде других исследований [27, 31]. По данным J. Lee и соавт. [31], повышение ХС у пациентов с РА, леченных ТЦЗ, ассоциировалось со снижением не только СРБ, но и других воспалительных белков: сывороточного амилоида А (САА) 4, липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, липопротеина (а). Во-вторых, нельзя исключить специфическое влияние ТЦЗ, проявляющееся качественными изменениями липидов [31]. Продемонстрировано позитивное влияние блокады ИЛ-6Р на белки-переносчики эфиров ХС, отток ХС из макрофагов и содержание внеклеточных сосудистых протеогликанов [35, 39, 40]. Кроме того, отмечено увеличение популяции «атеропротективных» ЛПВП, обладающих антиоксидантной и противовоспалительной активностью [19], активации липопротеинлипазы (ЛПЛ) и повышение уровня мономерной ЛПЛ в плазме, что, в конечном итоге, может подавлять поглощение липидов макрофагами и образование пенных клеток [41]. Недавно было описано влияние блокады ИЛ-6Р на важнейший фермент, регулирующий циркулирующие ЛПНП, — пропротеин-конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK-9) [35].

Наше исследование свидетельствует об отрицательной ассоциации динамики уровня ДХС ЛПВП с изменениями ΔСРБ и ΔСОЭ только у больных РА, принимающих статины. Недавно проведенный метаанализ подтвердил противовоспалительный эффект статинов у больных РА, проявляющийся снижением DAS28, СРБ и СОЭ [42]. В экспериментальных работах было подтверждено влияние статинов на повышение абсолютного числа Т-регуляторных клеток и их активацию, что может обуславливать снижение воспалительного ответа при аутоиммунных заболеваниях [43]. Противовоспалительный эффект статинов ассоциировался также со снижением концентраций «провоспалительных» цитокинов, в частности ИЛ-6 [44].

Частота выявления АГ при РА варьирует от 20 до 71% [24, 45, 46], по нашим данным — 65%. Развитие АГ связывают с возрастом, активностью основного заболевания, аутоиммунными нарушениями, серопозитивностью по РФ и АЦЦП, абдоминальным ожирением, проводимой терапией (НПВП, ГК) [46, 47]. Доказано взаимодействие «провоспалительных» цитокинов с системами регуляции артериального давления (АД): ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [48, 49] и симпатической нервной системы [47, 50]. В нашем и в ряде других исследований [51, 52] изменений уровней АД у больных РА на фоне терапии ТЦЗ не обнаружено. Однако имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о снижении среднего АД под влиянием ТЦЗ [53].

Результаты нашего исследования могут свидетельствовать о влиянии терапии ТЦЗ на динамику ИМТ, который значимо увеличился к окончанию исследования на 2%. Наши данные согласуются с работами, посвященными

изучению динамики антропометрических показателей на фоне терапии ингибитором ИЛ-6, где также было отмечено увеличение ИМТ [36, 54–56]. Известно, что ИЛ-6 играет ключевую роль в протеолизе и митохондриальной дисфункции мышечных волокон [57], стимулирует дифференцировку адипоцитов и снижает их чувствительность к сигналам инсулина [53, 58]. Это может объяснять нарастание ИМТ у больных, получающих терапию ТЦЗ. В исследовании A. Toumpadze и соавт. [36] по изучению влияния ингибирования ИЛ-6 на состав тела у больных РА выявлено увеличение веса, связанное с увеличением мышечной массы, т. к. изменений массы жира обнаружено не было. Увеличение мышечной массы предполагает, что блокирование ИЛ-6 может быть эффективным при лечении саркопении, связанной с РА [56].

По нашим данным, очень высокий риск по шкале SCORE был определен у 78% больных, причем в основном он был обусловлен диагностированным субклиническим атеросклерозом СА. В других наших исследованиях АСБ СА диагностировались реже (у 41% пациентов) и через 6 месяцев терапии ТЦЗ определялись увеличение ТИМ СА на 8,2% и новые АСБ у 5 (12%) пациентов [29]. Различия в результатах мы связываем с включением статинов в комплексное лечение наших пациентов. По данным D. Chen и соавт. [59], предикторами тяжелого субклинического атеросклероза у больных РА, получающих ТЦЗ и ингибиторы ФНО-α, оказались возраст, инсулинорезистентность и DAS28 (ОШ=1,08, 2,77 и 2,52 соответственно).

Данные различных исследований указывают на экспрессию ИЛ-6 и его рецепторов в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому поражению (коронарные артерии, сосуды головного мозга, периферические артерии) [60], а также на активацию иммунных клеток, участвующих в образовании и разрыве бляшек, в повреждении кардиомиоцитов [61–63] и в развитии эндотелиального повреждения, лежащего в основе атеросклероза [64, 65].

Важно добавить, что блокада ИЛ-6 может рассматриваться как регулятор альтернативной активации макрофагов М2-типа при воспалительных состояниях [58]. М2-макрофаги являются источником противовоспалительных медиаторов и могут ограничивать воспаление, тормозить прогрессирование атеросклероза и увеличивать устойчивость к инсулину [58, 67]. Это может свидетельствовать о едином механизме благоприятного влияния блокады ИЛ-6Р на развитие ревматоидного воспаления, атеросклеротического поражения сосудов, инсулинорезистентности и саркопении.

Таким образом, несмотря на очень высокий риск развития ССО, связанный с воспалительной активностью основного заболевания, накоплением традиционных ФР и их сочетанием, субклиническим атеросклеротическим поражением сосудов, значимых структурных изменений сосудов у больных РА на терапии ТЦЗ в течение 12-месячного периода наблюдения, не выявлено. Через 12 мес. применения ТЦЗ на фоне снижения активности РА отмечено повышение уровня ХС ЛПВП, снижение ИА. Дальнейшее изучение влияния терапии ТЦЗ на сердечно-сосудистую систему будет способствовать более глубокому пониманию механизмов участия ИЛ-6 в развитии кардиоваскулярной патологии при РА и уточнению безопасности терапии у пациентов с ССЗ, а также способствовать разработке новых и улучшению известных терапевтических стратегий при РА.

Данные, полученные в отношении кардиоваскулярных эффектов противовоспалительных препаратов, используемых для лечения РА, могут иметь существенное значение для разработки новой стратегии профилактики и лечения атеросклеротического поражения сосудов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Источник финансирования: работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по фундаментальной научной теме «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» № АААА-А19-119021190151-3

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. ЕЛ Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:448. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:448 (In Russ.).]
2. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, García-Manrique M, Ordóñez-Cañizares C, Pérez L, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: The Spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clin.* 2019;15(2):102–108. doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.002
3. Попкова ТВ, Новикова ДС. Кардиоваскулярная патология у больных ревматоидным артритом. В кн.: Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020:321–340. [Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in patients with rheumatoid arthritis. In: Rheumatology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:321–340 (In Russ.).]
4. 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(9):1524–1529. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
5. Schieir O, Tosevski C, Glazier R, Hogg-Johnson S, Badley EM. Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1396–1404. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210275
6. Ferguson LD, Siebert S, McInnes IB, Sattar N. Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: Lessons learned and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(8):461–474. doi: 10.1038/s41584-019-0256-0
7. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2268–2274. doi: 10.1002/art.23650
8. Amaya-Amaya J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla RD, Pineda-Tamayo R, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Novel risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Immunol Res.* 2013;56(2-3):267–286. doi: 10.1007/s12026-013-8398-7
9. Beinsberger J, Heemskerk JW, Cosemans JM. Chronic arthritis and cardiovascular disease: Altered blood parameters give rise to a prothrombotic propensity. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):345–352. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.006
10. Barbarroja N, Perez-Sanchez C, Ouzil-Limon P. Anticyclic citrullinated 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
11. Hamzic-Mehmedbasic A. Inflammatory cytokines as risk factors for mortality after acute cardiac events. *Med Arch.* 2016;70(4):252–255. doi: 10.5455/medarch.2016.70.252-255
12. Ait-Oufella H, Libby P, Tedgui A. Anticytokine immune therapy and atherothrombotic cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(8):1510–1519. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311998
13. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: Is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(7):390–400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40
14. Su D, Li Z, Li X, Chen Y, Zhang Y, Ding D, et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. *Mediators Inflamm.* 2013;726178. doi: 10.1155/2013/726178
15. Wang XH, Liu SQ, Wang YL, Jin Y. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome. *Genet Mol Res.* 2014;13(2):4260–4266. doi: 10.4238/2014.June.9.11
16. Caselli C, De Graaf MA, Lorenzoni V, Rovai D, Marinelli M, Del Ry S, et al. HDL cholesterol, leptin and interleukin-6 predict high risk coronary anatomy assessed by CT angiography in patients with stable chest pain. *Atherosclerosis.* 2015;241:55–61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.811
17. AlBadri A, Lai K, Wei J, Landes S, Mehta PK, Li Q, et al. Inflammatory biomarkers as predictors of heart failure in women without obstructive coronary artery disease: A report from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *PLoS One.* 2017;12(5):e0177684. doi: 10.1371/journal.pone.0177684
18. Barra L, Pope JE, Hitchon C, Boire G, Schieir O, Lin D, et al. The effect of rheumatoid arthritis-associated autoantibodies on the incidence of cardiovascular events in a large inception cohort of early inflammatory arthritis. *Rheumatology.* 2017;56(5):768–776. doi: 10.1093/rheumatology/kew474
19. McInnes IB, Thompson L, Giles J, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):694–702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345
20. Castagné B, Viprey M, Martin K, Schott AM, 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
21. 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(6):1449–1455. doi: 10.1002/art.39098
22. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):48–54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735
23. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
24. Панафидина ТА, Кондратьева ЛВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ. Коморбидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(3):283–289. [Panafidina TA, Kondratyeva LV, Gerasimova EV, Novikova DS, Popkova TV. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):283–289 (In Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-283-289
25. Erum U, Ahsan T, Khowaja D. Lipid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Pak J Med Sci.* 2017;33(1):227–230. doi: 10.12669/pjms.331.11699

26. Pappas DA, Nyberg F, Kremer JM, Lampl K, Reed GW, Horne L, et al. Prevalence of cardiovascular disease and major risk factors in patients with rheumatoid arthritis: A multinational cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2331–2340. doi: 10.1007/s10067-018-4113-3
27. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987–997. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
28. Schiff MH, Kremer J, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141. doi: 10.1186/ar3455
29. Попкова ТВ, Новикова ДС, Панасюк ЕЮ, Авдеева АС, Удачкина ЕВ, Александрова ЕН, и др. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):9–18. [Popkova TV, Novikova DS, Panasyuk EY, Avdeeva AS, Udachkina EV, Aleksandrova EN, et al. Tocilizumab impact on blood cholesterol transport and early manifestation of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. 2012;84(5):9–18 (In Russ.)].
30. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):117–127. doi: 10.1002/art.38894
31. Lee JS, Chapman MJ, Piraino P, Lamerz J, Schindler T, Cutler P, et al. Remodeling of plasma lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis: Interleukin-6 receptor- α inhibition with tocilizumab. *Proteomics Clin Appl*. 2016;10(2):183–194. doi: 10.1002/prca.201500036
32. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, Boy M, Geier J, Luo Z, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: Implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):71–80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.004
33. Sarwar N, Butterworth A, Freitag D, 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(9822):1205–1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
34. Soubrier M, Pei J, Durand F, Gullestad L, John A. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis: A post hoc analysis. *Rheumatology and Therapy*. 2016;4(1):133–149. doi: 10.1007/s40744-016-0049-8
35. Ferraz-Amaro I, Hernández-Hernández M, Tejera-Segura B, Delgado-Frías E, Macía-Díaz M, Machado JD, et al. Effect of IL-6 receptor blockade on proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 and cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis patients. *Horm Metab*. 2019;51(3):200–209. doi: 10.1055/a-0833-4627
36. Tournadre A, Pereira B, Dutheil F, Giraud C, Courteix D, Sapin V, et al. Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(4):639–646. doi: 10.1002/jcsm.12189
37. Provan SA, Berg IJ, Hammer HB, Mathiessen A, Kvien TK, Semb AG. 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
38. Mackey RH, Kuller LH, Moreland LW. Inflammatory joint diseases and atherosclerosis: Time to look beyond the ‘lipid paradox’. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(4):342–349. doi: 10.1097/MOL.0000000000000620
39. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: The immune system and atherogenesis: lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res*. 2005;46:389–403. doi: 10.1194/jlr.R400017-JLR200
40. Wang X, Liao D, Bharadwaj U, Li M, Yao Q, Chen C. C-reactive protein inhibits cholesterol efflux from human macrophage-derived foam cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:519–526. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.159467
41. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000;148:209–214. doi: 10.1016/S0021-9150(99)00463-3
42. Li GM, Zhao J, Li B, Zhang XF, Ma JX, Ma XL, et al. The anti-inflammatory effects of statins on patients with rheumatoid arthritis: A systemic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):215–225. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.013
43. Shahbaz SK, Sadeghi M, Koushki K, Penson PE, Sahebkar A. Regulatory T cells: Possible mediators for the anti-inflammatory action of statins. *Pharmacol Res*. 2019;149:104469. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104469
44. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD008226. doi: 10.1002/14651858.CD008226.pub3
45. Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;50(3):52–68. [Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;50(3):52–68 (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-574
46. Мясоедова ЕЕ. Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(2):31–34. [Myasoedova EE. The prevalence and risk factors of arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):31–34 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1270
47. Taylor EB, Wolf VL, Dent E, Ryan MJ. Mechanisms of hypertension in autoimmune rheumatic diseases. *Br J Pharmacol*. 2019;176(12):1897–1913. doi: 10.1111/bph.14604
48. Lee DL, Sturgis LC, Labazi H, Osborne JB Jr, Fleming C, Pollock JS, et al. Angiotensin II hypertension is attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(3):H935–H940. doi: 10.1152/ajpheart.00708.2005
49. Hashmat S, Rudemiller N, Lund H, Abais-Battat JM, Van Why S, Mattson DL. Interleukin-6 inhibition attenuates hypertension and associated renal damage in Dahl salt-sensitive rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311(3):F555–F561. doi: 10.1152/ajprenal.00594.2015
50. Pongratz G, Straub RH. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):504. doi: 10.1186/s13075-014-0504-2
51. Xie F, Yun H, Levitan EB, Muntner P, Curtis JR. Tocilizumab and the risk for cardiovascular disease: A direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2019;71(8):1004–1018. doi: 10.1002/acr.23737
52. Hsieh MJ, Lee CH, Tsai M, Kao CF, Lan WC, Huang YT, et al. Biologic agents reduce cardiovascular events in rheumatoid arthritis not responsive to tumour necrosis factor inhibitors: A national cohort study. *Can J Cardiol*. 2020;15:S0828–282X(20)30035-0. doi: 10.1016/j.cjca.2020.01.003
53. Abdelrahman AM, Suleimani YM, Ashique M, Manoj P, Ali BH. Effect of infliximab and tocilizumab on fructose-induced hyperinsulinemia and hypertension in rats. *Biomed Pharmacother*. 2018;105:182–186. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.118
54. Febbraio MA, Rose-John S, Pedersen BK. Is interleukin-6 receptor blockade the Holy Grail for inflammatory diseases? *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(4):396–398. doi: 10.1038/clpt.2010.1
55. Younis S, Rosner I, Rimar D, Boulman N, Rozenbaum M, Odeh M, et al. Interleukin 6 blockade-associated weight gain with abdominal

- enlargement in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(1):48–49. doi: 10.1097/RHU.0b013e31827cdda7
56. Choi I, Sagawa A, Lee E, Song WY. Tocilizumab increases body weight and serum adipokine levels in patients with rheumatoid arthritis independently of their treatment response: A retrospective cohort study. *J Korean Med Sci*. 2020;35(22):e155. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e155
 57. Ji C, Chen X, Gao C, Jiao L, Wang J, Xu G, et al. IL-6 induces lipolysis and mitochondrial dysfunction, but does not affect insulin-mediated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes. *J Bioenerg Biomembr*. 2011;43(4):367–375. doi: 10.1007/s10863-011-9361-8
 58. Mauer J, Chaurasia B, Goldau J, Vogt MC, Ruud J, Nguyen KD, et al. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nat Immunol*. 2014;15(5):423–430. doi: 10.1038/ni.2865
 59. Chen D, Chen Y, Hsieh T, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):52. doi: 10.1186/s13075-015-0559-8
 60. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: Indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J*. 2008;10(7):494–498.
 61. Cheng HF, Feng Y, Jiang D, Tao KY, Kong MJ. Protective function of tocilizumab in human cardiac myocytes ischemia reperfusion injury. *Asian Pac J Trop Med*. 2015;8(1):48–52. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60186-3
 62. Zhao L, Cheng G, Jin R, Afzal MR, Samanta A, Xuan YT, et al. Deletion of interleukin-6 attenuates pressure overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction. *Circ Res*. 2016;118(12):1918–1929. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308688
 63. Wang C, Li Q, Yang H, Gao C, Du Q, Zhang C, et al. MMP9, CXCR1, TLR6, and MPO participant in the progression of coronary artery disease. *J Cell Physiol*. 2020;235(11):8283–8292. doi: 10.1002/jcp.29485
 64. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014;35(9):540–543. doi: 10.1093/eurheartj/ehs398
 65. Pauli N, Puchałowicz K, Kuligowska A, Krzystolik A, Dziedziejko V, Safranow K, et al. Associations between IL-6 and echo-parameters in patients with early onset coronary artery disease. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(4):E189. doi: 10.3390/diagnostics9040189
 66. Bories GFP, Leitinger N. Macrophage metabolism in atherosclerosis. *FEBS Lett*. 2017;591(19):3042–3060. doi: 10.1002/1873-3468.12786

Герасимова Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Мартынова А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6840-4552>

Кириллова И.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1003-2087>

Маркелова Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1729-4610>

Семашко А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6862-2645>

Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>