

Динамика модифицированных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом на фоне 5-летней терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6

Е.В. Герасимова¹, Т.В. Попкова¹, И.Г. Кириллова¹, Д.А. Герасимова², 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

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 Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Герасимова Елена Владимировна, gerasimovaev@list.ru
Contacts: Elena Gerasimova, gerasimovaev@list.ru

Поступила 31.03.2023
Принята 12.01.2024

Влияние ингибитора рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 на состояние сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом (РА) остается малоизученным, особенно при его длительном применении. **Цель** исследования — изучить влияние терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6 тоцилизумабом (ТЦЗ) на динамику модифицируемых факторов риска (ФР), суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР), структурные изменения сонных артерий (СА) и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ревматоидным артритом в течение 260-недельного периода наблюдения. **Материал и методы.** В исследование включены 37 пациентов с активным РА (32 женщины, 5 мужчин) с неэффективностью и/или непереносимостью базисных противовоспалительных препаратов (БПВП); медиана возраста составила 56 [48; 68] лет, продолжительности болезни — 92 [49; 158] месяца; оценка по DAS28 (Disease Activity Score 28) — 6,2 [5,5; 6,7]. Все больные были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 86% — по антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП). Всем пациентам назначался ТЦЗ по 8 мг/кг внутривенно (в/в) каждые 4 недели. 60% больных позднее перешли на подкожное введение препарата в дозе 162 мг 1 раз в неделю. Медиана продолжительности курса в/в инфузий у них составила 192 [176; 210] недели. У 51% пациентов с РА проводилась монотерапия ТЦЗ, у 49% — комбинированная терапия ТЦЗ с БПВП. Статины получали 17 (46%) больных (7 из них начали эту терапию до включения в исследование, 10 — после). Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР; рассчитан суммарный ССР по шкале mSCORE; атеросклеротическое поражение сосудов диагностировалось при обнаружении атеросклеротических бляшек СА. Медиана периода наблюдения составила 260,4 [251,5; 283,4] недели. **Результаты.** После 260 недель терапии ТЦЗ ремиссия РА наблюдалась у 32 (86%), низкая активность — у 5 (14%) больных. За время наблюдения частота модифицируемых ФР и суммарный ССР статистически значимо не изменились; зафиксировано повышение индекса массы тела (ИМТ) на 11%; уменьшилось число больных с гиперхолестеринемией и сниженным уровнем холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). У пациентов без терапии статинами статистически значимых изменений в липидном спектре крови замечено не было. В группе пациентов, получающих статины, было отмечено увеличение содержания ХС ЛПВП на 43%, снижение уровня ХС на 15%, индекса атерогенности — на 56% ($p < 0,01$ во всех случаях); выявлены ассоциации между Δ ХС и Δ С-реактивного белка (СРБ) ($r = 0,35$; $p = 0,04$), Δ ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и Δ СРБ ($r = 0,41$; $p = 0,03$). Статистически значимых структурных изменений СА у больных РА к концу 260-й недели терапии ТЦЗ выявлено не было. Исходно толщина комплекса «интима-медиа» (ТИМ) СА положительно умеренно коррелировала с возрастом ($r = 0,7$; $p < 0,01$), ИМТ ($r = 0,37$; $p < 0,01$), систолическим артериальным давлением ($r = 0,62$; $p < 0,01$) и слабо — с параметрами липидного спектра: ХС ($r = 0,29$; $p < 0,01$) и ХС ЛПНП ($r = 0,36$; $p < 0,01$). Новых ассоциаций ТИМ СА к концу наблюдения, как и связи величины ТИМ с показателями активности РА и проводимой терапией, выявлено не было. К окончанию исследования распределение больных по величине mSCORE и уровню ССР существенно не изменилось. Частота развития ССО составила 0,54 на 100 пациенто-лет за 260-недельный период применения ТЦЗ. **Заключение.** На фоне длительной терапии ТЦЗ у больных РА не отмечено увеличения ССР и значимых структурных изменений СА. Необходимо динамическое наблюдение за липидным спектром крови и ССР у пациентов с РА, получающих ТЦЗ. Терапия статинами позволяет успешно контролировать дислипидемию у пациентов с РА, длительно получающих ТЦЗ. **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, Кириллова ИГ, Герасимова ДА, Насонов ЕЛ. Динамика модифицированных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом на фоне 5-летней терапии ингибитором рецепторов интерлейкина 6. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):81–89.

DYNAMICS OF MODIFIED CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ON THE BACKGROUND OF 5-YEAR THERAPY WITH AN INTERLEUKIN 6 RECEPTOR INHIBITOR

Elena V. Gerasimova¹, Tatiana V. Popkova¹, Irina G. Kirillova¹, Daria A. Gerasimova², Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The effect of an inhibitor of interleukin (IL) 6 receptors on the state of the cardiovascular system in patients with rheumatoid arthritis (RA) remains poorly understood, especially with its long-term use.

The aim — to study the effect of therapy with the IL-6 receptor inhibitor tocilizumab (TCZ) on the dynamics of modifiable risk factors (RF), total cardiovascular risk (CVR), structural changes in the carotid arteries (CA) and the incidence of cardiovascular complications (CVC) in patients with rheumatoid arthritis during the 260-week follow-up period.

Material and methods. The study included 37 patients with active RA (32 women and 5 men) with ineffectiveness and/or intolerance to disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs); median age was 56 [48; 68] years, disease duration was 92 [49; 158] months; DAS28 (Disease Activity Score 28) – 6.2 [5.5; 6.7] points; all patients were seropositive for rheumatoid factor (RF), 86% – for antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP). Patients received TCZ therapy 8 mg/kg intravenously every 4 weeks; after 192 [176; 210] weeks, 60% of patients switched to subcutaneous administration of the drug at a dose of 162 mg once a week. In 51% of patients with RA, TCZ monotherapy was performed, in 49% – combination therapy of TCZ with DMARDs. Statins were received by 17 (46%) patients, including 7 patients before and 10 after inclusion in the study. All patients underwent an assessment of traditional risk factors, the total cardiovascular risk was calculated using the mSCORE scale, atherosclerotic vascular lesions were assessed by the detection of atherosclerotic plaques (ASP) of CA. The observation period was 260.4 [251.5; 283.4] weeks.

Results. After 260 weeks of TCZ therapy, RA remission was observed in 32 (86%) patients, low activity – in 5 (14%) patients. During the observation period, the frequency of modified RF and the total CVR did not change significantly, an increase in body mass index (BMI) by 11% was recorded, the number of patients with hypercholesterolemia and a reduced level of HDL cholesterol (C) decreased. In patients without statin therapy, there were no significant changes in the blood lipid spectrum. In the group of patients receiving statins, there was an increase in HDL-C by 43%, a decrease in cholesterol levels by 15%, atherogenic index (AI) by 56% ($p < 0.01$ in all cases) and associations between the dynamics of Δ cholesterol and Δ CRP ($r = 0.35$; $p = 0.04$), Δ LDL-C and Δ CRP ($r = 0.41$; $p = 0.03$). Significant structural changes in CA in RA patients by the end of 260 weeks of TCZ therapy were not identified. Initially, intima-media thickness (IMT) CA positively moderately correlated with age ($r = 0.7$; $p < 0.01$), BMI ($r = 0.37$; $p < 0.01$), systolic blood pressure (SBP) ($r = 0.62$; $p < 0.01$) and weakly with lipid spectrum parameters – cholesterol ($r = 0.29$; $p < 0.01$), LDL-C ($r = 0.36$; $p < 0.01$). No new associations of IMT CA by the end of the observation, as well as the relationship of the IMT CA value with the indicators of RA activity and the ongoing therapy, were identified. By the end of the study, the distribution of patients by mSCORE value and CVR level did not change significantly. The incidence of CVC was 0.54 per 100 patient-years over a 260-week period of TCZ use.

Conclusion. Against the background of long-term TCZ therapy in RA patients, there was no increase in CVR and significant structural changes in CA. It is necessary to dynamically monitor the blood lipid profile and CVR in RA patients receiving TCZ therapy. Statin therapy can successfully control dyslipidemia in RA patients who receive long-term TCZ.

Key words: interleukin 6 receptor inhibitor, tocilizumab, traditional risk factors, dyslipidemia, total cardiovascular risk, SCORE, atherosclerotic vascular disease

For citation: Gerasimova EV, Popkova TV, Kirillova IG, Gerasimova DA, Nasonov EL. Dynamics of modified cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis on the background of 5-year therapy with an interleukin 6 receptor inhibitor. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):81–89 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-81-89

Ревматоидный артрит (РА) – заболевание с высоким кардиоваскулярным риском. Установлено, что преждевременная смертность при РА связана с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО), обусловленных прогрессированием атеросклероза [1–3].

К причинам ускоренного развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с атеросклерозом, у больных РА относят накопление традиционных факторов риска (ФР) ССЗ, хроническое воспаление и побочные эффекты противоревматической терапии [3, 4]. Ведущим из провоспалительных цитокинов, гиперпродукция которых может оказывать влияние на уровень липидов крови и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, является интерлейкин (ИЛ) 6 [5–7].

Важное место в профилактике ССО занимает раннее назначение эффективной противовоспалительной терапии, которая позволяет не только модифицировать течение болезни, но и снижать риск сердечно-сосудистых катастроф [8, 9]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Эти медикаменты, с одной стороны, обладают «антиатерогенным» действием за счет подавления воспалительного компонента атеротромбоза, с другой – могут оказывать влияние на сосудистую стенку, систему транспорта холестерина (ХС) крови [10, 11], тем самым влияя на 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 ИЛ-6. Долгосрочная эффективность и безопасность терапии ТЦЗ у больных РА была продемонстрирована в ряде исследований [12, 13]. Однако влияние ингибитора рецепторов ИЛ-6 на состояние сердечно-сосудистой системы у больных РА остается недостаточно изученным, особенно при его длительном использовании.

Цель исследования – изучить влияние терапии тоцилизумаба на динамику модифицируемых факторов риска, суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР), структурные изменения сонных артерий (СА) и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ревматоидным артритом в течение 260-недельного периода наблюдения.

Материал и методы

Включено 37 пациентов с достоверным диагнозом РА, установленным согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 2015 по 2022 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Большинство из них (86%) были женского пола, медиана возраста составила 56 [48; 68] лет, длительности РА – 92 [49; 158] месяцев. Ранняя стадия РА зафиксирована у 2 (5%), развернутая – у 11 (30%), поздняя – у 24 (65%) больных. Активность РА была высокой (DAS28 (Disease Activity Score 28) >5,6; SDAI (Simplified Disease Activity Index) >26 или CDAI (Clinical Disease Activity Index) >22) у всех пациентов, медиана DAS28 – 6,2 [5,5; 6,7], SDAI – 35 [29; 41], CDAI – 31 [24; 37]. Внесуставные проявления имели более половины (59%) больных. Все пациенты были серопозитивны по IgM-ревматоидному фактору (РФ), 86% – по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (табл. 1).

У всех больных в анамнезе наблюдалось отсутствие лечебного эффекта или непереносимость двух и более базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). ТЦЗ назначался в дозе 8 мг/кг внутривенно (в/в) капельно

с интервалом в 4 недели; у 51% — в виде монотерапии, у 49% — в комбинации с БПВП. Части больных (60%) в/в введение препарата позднее было заменено на подкожное в дозе 162 мг 1 раз в неделю. Медиана длительности курса в/в инфузий у этих пациентов составила 192 [176; 210] недели. На момент включения в исследование 19 (51%) больных принимали глюкокортикоиды (ГК; медиана дозы в пересчете на преднизолон — 7,5 [5,5; 10,4] мг/сут.), 25 (68%) — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 7 (19%) — статины. После включения в исследование еще 10 пациентам был назначен аторвастатин в дозе 10 мг/сут. Медиана периода наблюдения составила 260,4 [251,5; 283,4] недель. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

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

Всем пациентам проведена оценка традиционных ФР ССЗ. Для расчета суммарного ССР была использована модифицированная шкала mSCORE, рассчитанная с поправкой ($\times 1,5$), рекомендованная EULAR для больных РА.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ревматоидным артритом при включении в исследование ($n=37$)

Показатели	Значения
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	56 [48; 68]
Пол (женщины/мужчины), n (%)	32 (86) / 5 (14)
Длительность заболевания (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	92 [49; 158]
Стадия, n (%)	
ранняя	2 (5)
развернутая	11 (30)
поздняя	24 (65)
Внесуставные проявления, n (%)	22 (59)
DAS-28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,2 [5,5; 6,7]
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	35 [29; 41]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [24; 37]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,75 [1,25; 2,125]
РФ+, %	100
АЦЦП+, %	86
Непереносимость БПВП, %	19
Неэффективность двух или более БПВП, %	81
MT + Лефлуномид + сульфасалазин, n	5
MT + Лефлуномид, n	13
MT + сульфасалазин, n	12
ГК, %	51
НПВП, %	68
Статины, %	19

Примечание: DAS28 – Disease Activity Score 28; SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; MT – метотрексат; ГК – глюкокортикоиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Исследование сонных артерий (СА) проводилось на ультразвуковой системе Esaote MyLab Twice (Италия). Атеросклеротическое поражение сосудов диагностировали при обнаружении атеросклеротической бляшки (АСБ) – локального увеличения СА более чем на 50% в сравнении с окружающими участками или при толщине комплекса интима-медиа (ТИМ) $>1,5$ мм с протрузией в сторону просвета сосуда [14]. Утолщение комплекса интима-медиа регистрировали при ТИМ $\geq 0,9$ мм.

Концентрацию ХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли стандартными ферментативными методами; ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - \text{ТГ}/5 - \text{ХС ЛПВП}$. Индекс атерогенности (ИА) вычисляли по формуле: $\text{ИА (усл. ед.)} = (\text{ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ЛПВП}$. Уровень С-реактивного белка (СРБ) и 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 (StatSoft Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины, для количественных – медиана, 25-й и 75-й перцентили. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна – Уитни, по качественным – χ^2 (для малого числа наблюдений – с поправкой Йетса). Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Доля пациентов с РА, достигших ремиссии ($\text{DAS28} < 2,6$, $\text{SDAI} \leq 3,3$ или $\text{CDAI} \leq 2,8$), после 260 недель терапии ТЦЗ составила 86%, низкая активность заболевания ($2,6 < \text{DAS28} < 3,1$, $\text{SDAI} = 3,3 - 11$ или $\text{CDAI} = 2,8 - 10$) достигнута в 14% случаев. К окончанию исследования отмечено значительное снижение DAS28, HAQ (Health Assessment Questionnaire), концентрации СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (табл. 2); ни один пациент не получал НПВП, 10 из 19 больных (53%) удалось отменить ГК ($p < 0,01$).

Таблица 2. Динамика основных показателей воспалительной и иммунологической активности, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Пациенты ($n=37$)	
	до лечения	через 260 недель
DAS28	6,2 [5,5; 6,7]	2,1 [1,5; 2,9]*
SDAI	35 [29; 41]	2,8 [1,9; 3,5]
CDAI	31 [24; 37]	2,1 [1,5; 3,1]
HAQ	1,75 [1,25; 2,125]	0,5 [0,25; 1,0]*
IgM-РФ, 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]	0,3 [0,1; 2,1]*
СОЭ, мм/ч	45 [30; 67]	5 [3; 11]*

Примечание: DAS28 – Disease Activity Score 28; SDAI – Simplified Disease Activity Index; CDAI – Clinical Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; IgM – иммуноглобулин М; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; * – $p < 0,01$

На момент включения в исследование при оценке традиционных ФР дислипидемия зарегистрирована у 25 (68%), артериальная гипертензия (АГ) — у 24 (65%), избыточная масса тела — у 20 (54%), отягощенная наследственность по ССЗ — у 13 (35%), курение — у 5 (14%) пациентов. У каждого третьего больного выявлялось сочетание трех и более традиционных ФР ССЗ. Из числа проявлений дислипидемии гиперхолестеринемия была выявлена у 68%, повышение уровня ХС ЛПНП — у 70%, снижение уровня ХС ЛПВП — у 33%, гипертриглицеридемия — у 19% больных. Среди больных РА были зарегистрированы 3 (8%) случая сахарного диабета 2-го типа, 2 (5%) случая стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) I ФК (один из этих больных перенес инфаркт миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST более 5 лет назад и одно стентирование коронарных артерий более 2 лет назад), в 2 (5%) случаях отмечалась ХСН I и II ФК. Через 260 недель модифицируемые ФР (дислипидемия, АГ, избыточная масса тела, курение) встречались с прежней частотой (табл. 3). Отмечено уменьшение числа больных с гиперхолестеринемией и с пониженным содержанием ХС ЛПВП крови; число лиц с повышенным уровнем ХС ЛПНП и ТГ за время наблюдения статистически значимо не изменилось. К окончанию исследования у большинства (70%) больных зафиксировано увеличение индекса массы тела (ИМТ), у 5 из них перестал определяться дефицит массы тела, у 6 масса тела перешла в избыточную. 3 больных прекратили курить, но это не оказало существенного влияния на распространенность данного ФР при повторном обследовании.

Для анализа динамики липидного спектра крови были сформированы две группы: в первой больные получали статины ($n=17$), во второй такое лечение не проводилось ($n=20$). В конце наблюдения в 1-й группе обнаружено снижение уровня ХС на 15%, увеличение содержания ХС ЛПВП на 43% и, соответственно, снижение ИА на 56%; концентрация ХС ЛПНП и ТГ не менялась (табл. 4). Каких-либо неблагоприятных явлений (НЯ), связанных с терапией статинами, у пациентов, получавших в течение 260 недель ТЦЗ, нами не зафиксировано. Во 2-й группе статистически значимых колебаний липидного спектра крови не отмечено. Почти у трети (35%) пациентов 2-й группы наблюдалась отрицательная динамика липидного спектра крови (увеличение концентрации ХС ЛПНП и ТГ на 35–44%, снижение уровня ХС ЛПВП на 15–25%), нивелируемая в целом по группе за счет некоторого улучшения (на 10–15%) липидного спектра у части больных.

В 1-й группе обнаружена корреляционная связь Δ СРБ с Δ ХС и Δ ХС ЛПНП ($r=0,41$; $p=0,03$ во всех случаях), во 2-й группе — аналогичных связей не выявлено.

Таблица 3. Динамика частоты модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и индекса массы тела у больных ревматоидным артритом за 260 недель терапии тоцилизумабом

Показатели	Пациенты ($n=37$)	
	до лечения	через 260 недель
Дислипидемия, n (%)	25 (68)	19 (51)
ХС>5,0 ммоль/л, n (%)	25 (68)	7 (19)*
ХС ЛПВП<1,0 ммоль/л у мужчин или <1,2 ммоль/л у женщин, n (%)	9 (33)	2 (5)*
ХС ЛПНП>2,6 ммоль/л, n (%)	26 (70)	18 (49)
ТГ>1,7 ммоль/л, n (%)	7 (19)	11 (27)
АГ, n (%)	24 (65)	28 (76)
Дефицит массы тела, n (%)	5 (14)	—
Избыточная масса тела, n (%)	20 (54)	26 (65)
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,2 [21,5;32,1]	29,1 [27,3;34,1]*
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	13 (35)	—
Курение, n (%)	5 (14)	2 (5)

Примечание: ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; * — $p<0,05$

Исходно среди больных РА отмечалась высокая распространенность АСБ СА. В 20 (54%) случаях выявлена одна, в 4 (11%) — две АСБ СА; кроме того, у 20 (54%) пациентов зафиксировано утолщение ТИМ СА (табл. 5). Некоторое нарастание ТИМ СА за время наблюдения отмечалось с обеих сторон, однако статистически значимых изменений данного показателя не выявлено. У 3 (8%) больных обнаружены новые АСБ СА: у двоих впервые и у одного — новая АСБ в правой СА. Каких-либо статистически значимых различий по ТИМ СА и частоте обнаружения АСБ у больных 1-й и 2-й групп не было ни при включении в исследование, ни в конце наблюдения.

Исходно ТИМ СА положительно умеренно коррелировала с возрастом ($r=0,7$; $p<0,01$), ИМТ ($r=0,37$; $p<0,01$), систолическим артериальным давлением (САД) ($r=0,62$; $p<0,01$) и слабо — с параметрами липидного спектра: ХС ($r=0,29$; $p<0,01$), ХС ЛПНП ($r=0,36$; $p<0,01$). Новых ассоциаций ТИМ к концу наблюдения, как и связи ТИМ с показателями активности РА (DAS28, уровень СРБ, СОЭ) и проводимой терапией, не выявлено.

Таблица 4. Динамика показателей липидного спектра крови у больных ревматоидным артритом 1-й и 2-й групп, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	1-я группа ($n=17$)		2-я группа ($n=20$)	
	до лечения	через 260 недель	до лечения	через 260 недель
ХС, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,0]*	4,4 [3,2; 4,1]*	4,9 [4,4; 6,2]	5,3 [4,6; 6,6]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,0; 1,5]*	2,0 [1,5; 2,2]*	1,6 [1,3; 1,8]	1,9 [1,3; 2,1]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 [2,5; 3,4]	2,9 [2,2; 3,8]	3,4 [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]	1,1 [0,9; 1,4]	1,4 [1,0; 1,9]
Индекс атерогенности	2,7 [2,1; 3,2]*	1,2 [1,0; 2,7]*	2,1 [1,8; 2,6]	1,8 [1,3; 2,8]

Примечание: ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; * — $p<0,01$; полужирным выделено значение между выделенными показателями в 1-й группе

Таблица 5. Динамика толщины комплекса «интима-медиа» сонной артерии у больных ревматоидным артритом (n=37)

Показатели	До лечения	Через 5 лет
Увеличение ТИМ СА, %	54	59
АСБ СА, %:		
нет	35	27
1 АСБ	54	59
≥2 АСБ	11	14
ТИМ СА максимальная слева, мм	0,9 [0,7; 0,9]	1,1 [0,8; 1,4]
ТИМ СА максимальная справа, мм	0,8 [0,6; 0,9]	1,0 [0,8; 1,1]

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

К окончанию исследования существенно не изменилось распределение больных по величине mSCORE и уровню ССР. Медиана mSCORE составила 2,4% в начале исследования и 3,1% к его окончанию ($p>0,05$). Очень высокий ССР по шкале mSCORE в начале исследования выявлен у 29 (78%) больных, причем у 25 (68%) из них он был обусловлен диагностированным атеросклерозом СА, сахарным диабетом 2-го с поражением органов-мишеней. К концу исследования в эту группу риска вошел еще один человек с величиной mSCORE, увеличившейся с 7 до 11%. У единичных больных обнаружен умеренный (у 5% и 8%) и низкий (у 17% и 11%) ССР в начале и в конце исследования соответственно.

На 22-й неделе терапии ТЦЗ у мужчины 66 лет со стабильной стенокардией II ФК было зафиксировано развитие ИМ, потребовавшего экстренного рентген-эндоваскулярного лечения в объеме чрескожной баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Пациент получал комбинированную терапию ТЦЗ с метотрексатом, которая была продолжена в прежнем объеме. У другой пациентки 68 лет на 24-й неделе терапии ТЦЗ развилась нестабильная стенокардия, купированная консервативным лечением. У остальных пациентов в течение 260 недель наблюдения клиническая симптоматика ИБС не возникала. Случаев инсульта у наших больных зафиксировано не было. Таким образом, частота развития ССО составила 0,54 на 100 пациенто-лет за 260-недельный период применения ТЦЗ.

Обсуждение

Результаты, полученные ранее [15] и в ходе настоящей работы, свидетельствуют о высокой эффективности терапии ТЦЗ у больных РА: ремиссия по DAS28 наблюдалась у 64% пациентов после 12 месяцев и у 86% — после 5 лет терапии ТЦЗ. Результаты 5-летнего исследования AMBITION подтверждают устойчивую и возрастающую с течением времени эффективность монотерапии ТЦЗ: доля пациентов, достигших клинической ремиссии по DAS28 через 24 и 264 недели, составила 40,2% и 65,2% соответственно [12].

Что касается безопасности использования ингибиторов рецепторов ИЛ-6 в отношении сердечно-сосудистой системы, то получены обнадеживающие результаты их кратковременного применения [10, 15–17]; данных о влиянии длительной терапии гораздо меньше.

В нашем исследовании у пациентов с РА традиционные ФР до назначения и после 260 недель терапии ТЦЗ встречались с одинаковой частотой; также за период наблюдения не изменились величины mSCORE и ССР. К окончанию исследования у больных РА статистически значимо увеличился ИМТ — его прирост составил в среднем 11%. В большинстве работ по изучению динамики антропометрических показателей на фоне терапии ингибитором ИЛ-6 было зарегистрировано повышение ИМТ [18, 19]. I. Choi и соавт. [19] у больных РА после 24, 48 и 72 недель лечения ТЦЗ наблюдали увеличение массы тела на 0,7 кг, 1,2 кг и 1,1 кг при среднем процентном изменении веса по сравнению с исходным уровнем на 1,3%, 2,2% и 2,0% соответственно.

Показано, что повышение веса у больных РА, получающих ТЦЗ, происходит за счет увеличения мышечной, но не жировой массы [18, 20]. В исследовании ADIPRAT при использовании метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у 107 пациентов с РА выявлено значительное увеличение общей безжировой массы на 1 кг и 1,3 кг после 6 и 12 месяцев использования ТЦЗ соответственно ($p<0,05$) [18].

Известно, что ИЛ-6 представляет собой миокин, т. е. цитокин, продуцируемый и высвобождаемый миоцитами под действием сократительной активности. Ингибирование ИЛ-6 может приводить к уменьшению мышечной атрофии [21]. Известно, что повышение уровня ИЛ-6 связано с кахексией, и ингибиторы ИЛ-6 используются в качестве возможных вспомогательных средств при лечении онкологических больных для предотвращения этого катаболического эффекта [22].

Большинство исследований [10, 23–26] и проведенные метаанализы [11, 27, 28] свидетельствуют о нарастании уровня липидов крови на фоне терапии ингибиторами рецепторов ИЛ-6 у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов.

Объединенный отчет о безопасности ТЦЗ, представленный по материалам 5 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) и их долгосрочных расширенных исследований (AMBITION, RADIATE, TOWARD, OPTION, LITHE), продемонстрировал, что повышение содержания липидов в сыворотке крови у пациентов отмечалось уже через 6 недель после первой инфузии ТЦЗ и сохранялось на этом уровне в течение 104 недель лечения [26].

Позже G. Navarro и соавт. [28], обобщив данные РКИ AMBITION, TOWARD и LITHE, отметили, что у 33% пациентов с РА, получающих ТЦЗ в дозе 8 мг/кг, наблюдалось клинически значимое повышение уровня ХС и ХС ЛПНП. У наших больных РА, не получающих статины, после 260 недель использования ТЦЗ каких-либо негативных изменений липидного спектра крови зафиксировано не было, однако примерно у трети из них отмечалось статистически значимое нарастание уровня ХС ЛПНП и снижение содержания ХС ЛПВП. В исследовании M. Soubrier и соавт. [24] у 30% пациентов, не получающих статины, после 2 лет применения ТЦЗ наблюдалось увеличение уровня ХС ЛПНП с $<3,4$ ммоль/л в начале исследования до $\geq 3,4$ ммоль/л к его окончанию.

В настоящее время остается неясным, влияет ли повышенный уровень липидов на ССР у больных РА, получающих ТЦЗ, однако польза от гиполипидемической терапии у данных пациентов очевидна и не вызывает сомнений. Это четко продемонстрировано при анализе динамики

липидов крови у больных РА в зависимости от проводимой терапии статинами. В исследовании TOWARD [23] у 16 пациентов с РА, получающих ТЦЗ и статины, после 24 недель наблюдения отмечено снижение концентрации общего ХС на 1,9 ммоль/л. Авторы отмечают, что наиболее эффективно снижает уровень ХС ЛПНП одновременное назначение ТЦЗ и статинов.

Ретроспективный анализ по изучению эффектов статинов у пациентов с РА, получавших в течение 2 лет ТЦЗ [24], также выявил стабилизирующее действие статинов на уровень липидов без клинически значимого увеличения числа НЯ. У пациентов, которые при назначении ТЦЗ начали лечение статинами, наблюдалось стойкое снижение уровня ХС ЛПНП, в то время как у пациентов, которые принимали статины до начала терапии ТЦЗ или никогда не получали их, наблюдалось стойкое повышение уровня ХС ЛПНП после 3–4 месяцев лечения. Аналогичные тенденции наблюдались для ХС, ХС ЛПВП и ТГ.

Можно предположить, что при своевременном назначении статинов больным РА с дислипидемией наблюдаются благоприятные сдвиги липидного спектра крови. Так, около 45% наших пациентов получали статины, и к окончанию исследования число больных с гиперхолестеринемией и сниженным уровнем ХС ЛПВП уменьшилось более чем в 3 раза, ИА снизился почти в 2 раза. Кроме того, выявленные положительные ассоциации динамики уровней ХС, ХС ЛПНП и СРБ в группе больных, получающих статины, могут свидетельствовать о противовоспалительном эффекте статинов.

Систематический обзор и метаанализ 15 РКИ продемонстрировали в большинстве исследований статистически значимое снижение уровня СРБ, СОЭ и активности заболевания по DAS28, а в ряде работ — уменьшение концентрации ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α у больных РА, получающих статины, по сравнению с пациентами без гиплипидемической терапии [29]. Предположительно противовоспалительное влияние статинов реализуется через уменьшение содержания продуктов окисления эндотелия, ингибирование адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток и снижение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО- α [30, 31].

С другой стороны, корреляция концентрации СРБ с уровнем ХС, ХС ЛПНП, обнаруженная в нашей работе, позволяет предположить, что активность заболевания может оказывать прямое влияние на липидный профиль крови у больных РА. Выявленная в работах других исследований [32, 33] аналогичная связь изменений активности заболевания (DAS28 и CDAI) и уровня липидов крови подтверждает метаболические эффекты системных воспалительных нарушений.

Кроме того, при использовании ТЦЗ наблюдалось улучшение качественных и функциональных параметров липидов, включая благоприятную модификацию частиц липопротеинов очень низкой плотности, восстановление антиатерогенной функции ХС ЛПВП, снижение содержания липопротеина, а также уменьшение количества сывороточного амилоида А, секреторной фосфолипазы А2-IIa и увеличение содержания сывороточной параоксоназы-1 [9, 34]. Было описано влияние блокады рецепторов ИЛ-6 на фермент пропротеин-конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), играющий важную роль в гомео-

стазе ХС [35]. О благоприятном влиянии ТЦЗ на клиренс липидов в печени может свидетельствовать обнаруженная в экспериментах *in vitro* повышенная экспрессия рецептора ЛПНП на клетках печени, культивированных с ИЛ-6 [36].

Ряд исследований [37–39], помимо изменений липидов и липопротеидов в сыворотке крови, демонстрируют также улучшение эндотелиальной функции, протромботического статуса, снижение скорости пульсовой волны с улучшением жесткости артерий, улучшение показателей окислительного стресса, подавление воспалительного профиля моноцитов и образование нетоза у больных, получающих ТЦЗ.

В работах по изучению динамики ТИМ СА у больных, получающих ТЦЗ, существенных ее изменений зафиксировано не было [40, 41]. Результаты нашей работы свидетельствуют об отсутствии отрицательной динамики состояния СА у больных РА при лечении ТЦЗ в течение 5 лет. У единичных (8%) пациентов были обнаружены новые АСБ СА. В то же время в ранее проведенном нами исследовании [16] по оценке влияния 24-недельной терапии ТЦЗ новые АСБ СА выявлялись с большей частотой — у 24% больных. Такая отрицательная динамика могла быть обусловлена высокой активностью РА в первые месяцы наблюдения и непродолжительным временем терапии ТЦЗ, т. к. известно, что именно активность заболевания приводит к развитию поражения сердечно-сосудистой системы [42]. Об этом могут свидетельствовать два сердечно-сосудистых события, развившихся у наших больных в первые 6 месяцев терапии ТЦЗ, и ни одного случая ССО при дальнейшем использовании препарата.

Сделать вывод о благоприятном влиянии именно длительного применения ингибитора рецепторов ИЛ-6 на прогрессирование атеросклеротического процесса позволяет выявленная в работе S. Okazaki и соавт. [43] ассоциация долгосрочной средней (измерения проводились в течение 3 лет), а не исходной концентрации ИЛ-6 с увеличением ТИМ СА.

В популяционных исследованиях была показана положительная корреляция уровня ИЛ-6 с наличием нестабильных АСБ, динамикой их морфологических изменений и степенью каротидного стеноза [6, 44]. У пациентов с ранним началом ИБС уровень ИЛ-6 негативно коррелировал с диаметром восходящей аорты, фракцией выброса левого желудочка и конечно-диастолическим диаметром правого желудочка [45]. Данные изменения могут способствовать ремоделированию правого желудочка и систолической дисфункции левого желудочка.

Систематический обзор [11] и ряд исследований [46, 47] продемонстрировали обнадеживающие данные о риске развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий при назначении ТЦЗ по сравнению с другими ГИБП. В исследовании J. Zhang и соавт. [46] риск ИМ у больных РА, получающих ТЦЗ, оказался на 36% ниже, чем при использовании абатацепта. В другом исследовании на фоне лечения ТЦЗ сердечно-сосудистые исходы были лучше, чем при назначении ингибиторов ФНО- α (относительный риск — 0,68; 95%-й доверительный интервал: 0,49–0,94) [34]. В. Castagné и соавт. отметили, что применение ТЦЗ демонстрирует благоприятный сердечно-сосудистый профиль, несмотря на более выраженный, чем при использовании других ГИБП, прирост уровня ХС и ХС ЛПНП [11].

В недавнем крупном проспективном исследовании по изучению эффективности и безопасности 2-летней терапии ТЦЗ у пожилых пациентов была выявлена повышенная частота развития тяжелых сердечно-сосудистых событий в более старшей возрастной группе больных РА [48]. Так, ИМ или внезапная коронарная смерть наблюдались у единичных (0,3–0,7%) больных ≤65 лет и у 1,2% больных >65 лет ($p=0,011$). Возможно, что более высокая частота НЯ у пациентов старше 65 лет связана с тяжелым «бременем» сопутствующих заболеваний на момент включения в исследование.

По данным нашей и других работ, частота развития ССО на фоне терапии ТЦЗ не превышала таковую у больных РА, не получающих ТЦЗ.

В интегрированных РКИ по безопасности применения ТЦЗ [26] частота ИМ составила 0,25 случая на 100 пациенто-лет, инсульта — 0,19 случая на 100 пациенто-лет; в исследовании ICHIBAN [49] зарегистрировано 0,7 случая ИМ и острого коронарного синдрома на 100 пациенто-лет и 0,4 случая инсульта на 100 пациенто-лет. G. Jones и соавт. [50] за 276 недель наблюдали 1,21 случая ССО на 100 пациенто-лет.

Анализ базы данных США MarketScan, в которую были включены более 15 тысяч пациентов с РА, ранее не получавших ТЦЗ, выявил сходную частоту развития ССО: ИМ — 0,8 события на 100 пациенто-лет, инсульт — 0,51 события на 100 пациенто-лет [51].

Заключение

За 5-летний период наблюдения за больными РА, получающими ТЦЗ, не выявлено увеличения ССР, ТИМ СА, частоты традиционных ФР, АСБ СА и ССО. Терапия статинами позволила успешно контролировать дислипидемию у больных, длительно получающих ТЦЗ. В группе, получающей статины, обнаружено значительное снижение ИА, а содержание липидов и липопротеидов крови коррелировало с параметрами активности заболевания.

Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 1021051402790-6 «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».

Прозрачность исследования

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.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;23(361):1036. doi: 10.1136/bmj.k1036
- 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. *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(2):102-108. doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.002
- Насонов ЕЛ (ред.). Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.) Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
- 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):0117952. doi: 10.1371/journal.pone.0117952
- Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Современная ревматология*. 2013;7(3):25-32. [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):25-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-7
- Eltoft A, Arntzen KA, Wilsaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. Interleukin-6 is an independent predictor of progressive atherosclerosis in the carotid artery: The Tromsø Study. *Atherosclerosis*. 2018;271:1-8.
- Lubrano V, Gabriele M, Puntoni MR, Longo V, Pucci L. Relationship among IL-6, LDL cholesterol and lipid peroxidation. *Cell Mol Biol Lett*. 2015;20(2):310-322. doi: 10.1515/cmb-2015-0020
- Barra LJ, Pope JE, Hitchon C, Boire G, Schieir O, Lin D, et al.; CATCH group. The effect of rheumatoid arthritis-associated autoantibodies on the incidence of cardiovascular events in a large inception cohort of early inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):768-776. doi: 10.1093/rheumatology/kew474
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):4-12. [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: Perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh20189054-12
- McInnes IB, Thompson L, Giles JT, 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
- Castagné B, Viprey M, Martin K, Schott A-M, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178
- Jones G, Wallace T, McIntosh MJ, Brockwell L, Gómez-Reino JJ, Sebba A. Five-year efficacy and safety of tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who were methotrexate- and biologic-naïve or free of methotrexate for 6 months: The AMBITION study. *J Rheumatol*. 2017;44(2):142-146. doi: 10.3899/jrheum.160287
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Комитет экспертов РКО. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6 Прил. 2.):46. [Committee of Experts RCS. National recommendations for cardiovascular prophylaxis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; 10(6 Suppl 2):46 (In Russ.)].
- Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Мартынова АВ, Кириллова ИГ, Маркелова ЕИ, Семашко АС, и др. 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. [Gerasimova EV, Popkova TV, Martynova AV, Kirillova IG, Markelova EI, Semashko AS, et al. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):84-92 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-84-92
16. 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, Alexandrova EN, et al. Tocilizumab impact on blood cholesterol transport and early manifestation of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(5):9-18. (In Russ.)].
 17. Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, Tuckwell K, Klearman M, Pulley J, et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1806-1812. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207872
 18. Toussiot E. The Interrelations between biological and targeted synthetic agents used in inflammatory joint diseases, and obesity or body composition. *Metabolites*. 2020;10(3):107. doi: 10.3390/metabo10030107
 19. Choi I, Sagawa A, Lee E, Lee EB, Song YW. 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):e55. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e155
 20. 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
 21. Wada E, Tanihata J, Iwamura A, Takeda S, Hayashi YK, Matsuda R. Treatment with the anti-IL-6 receptor antibody attenuates muscular dystrophy via promoting skeletal muscle regeneration in dystrophin-/utrophin-deficient mice. *Skelet Muscle*. 2017;7(1):23. doi: 10.1186/s13395-017-0140-z
 22. Ando K, Takahashi F, Kato M, Kaneko N, Doi T, Ohe Y, et al. Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of interleukin 6-expressing lung cancer. *PLoS One*. 2014;9(7):e102436. doi: 10.1371/journal.pone.0102436
 23. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):2968-2980. doi: 10.1002/art.23940
 24. 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. *Rheumatol Ther*. 2017;4(1):133-149. doi: 10.1007/s40744-016-0049-8
 25. Hoffman E, Rahat MA, Feld J, Elias M, Rosner I, Kaly L, et al. Effects of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, on serum lipid and adipokine levels in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4633. doi: 10.3390/ijms20184633
 26. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Volkenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:141. doi: 10.1186/ar3455
 27. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration; 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(9822):1205-1213. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61931-4
 28. Navarro G, Taroumian S, Barroso N, Duan L, Furs D. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of efficacy and selected clinical conundrums. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):458-469. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.001
 29. Kitaz GD, Nightingale P, Armitage J, Sattar N, Belch JFF, Symmons DP. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1437-1449. doi: 10.1002/art.40892
 30. Abeles AM, Pilling MH. Statins as antiinflammatory and immunomodulatory agents: A future in rheumatologic therapy? *Arthritis Rheumatol*. 2006;54(2):393-407. doi: 10.1002/art.21521
 31. Halacoglu J, Shea LA. Cardiovascular risk assessment and therapeutic implications in rheumatoid arthritis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13:878-90. doi: 10.1007/s12265-020-09964-9
 32. Tanaka T, Narazaki M, Ogata A, Kishimoto T. A new era for the treatment of inflammatory autoimmune diseases by interleukin-6 blockade strategy. *Semin Immunol*. 2014;26(1):88-96. doi: 10.1016/j.smim.2014.01.009
 33. Cacciapaglia F, Anelli MG, Rinaldi A, Fornaro M, Lopalco G, Scioscia C, et al. Lipids and atherogenic indices fluctuation in rheumatoid arthritis patients on long-term tocilizumab treatment. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:2453265. doi: 10.1155/2018/2453265
 34. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1154-1164. doi: 10.1002/art.40084
 35. Ferraz-Amaro I, Hernández-Hernández MV, 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 Res*. 2019;51(3):200-209. doi: 10.1055/a-0833-4627
 36. Strang AC, Bisceglia RJ, Kootte RS, Schulte DM, Dall'ing-Thie GM, Levels JH, et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):174-181. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.031
 37. Ruiz-Limón P, Ortega R, Arias de la Rosa I, Abalos-Aguilera MDC, Perez-Sanchez C, Jimenez-Gomez Y, et al. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation. *Transl Res*. 2017;183:87-103. doi: 10.1016/j.trsl.2016.12.003
 38. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJG, Bedirian R, Singh G, Pinheiro G. Interleukin 6 inhibition and coronary artery disease in a high-risk population: A prospective community-based clinical study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3):e005038. doi: 10.1161/JAHA.116.005038
 39. Ikonomidis I, Pavlidis G, Katsimbri P, Andreadou I, Triantafyllidis H, Tsoumani M, et al. Differential effects of inhibition of interleukin 1 and 6 on myocardial, coronary and vascular function. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(10):1093-1101. doi: 10.1007/s00392-019-01443-9
 40. Kume K, Amano K, Yamada S, Hatta K, Ohta H, Kuwaba N. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38(10):2169-2171. doi: 10.3899/jrheum.110340
 41. Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, 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
 42. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, Giles JT, Bathon JM, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):372-380. doi: 10.1002/art.38920
 43. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, Furukado S, Yamagami H, Yagita Y, et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: A 9-year follow-up study. *Stroke*. 2014;45(10):2924-2929. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005991

44. Puz P, Lasek-Bal A. Repeated measurements of serum concentrations of TNF-alpha, interleukin-6 and interleukin-10 in the evaluation of internal carotid artery stenosis progression. *Atherosclerosis*. 2017;263:97-103. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.008
45. Pauli N, Puchałowicz K, Kuligowska A, Krzystolik A, Dziedzicko 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):189. doi: 10.3390/diagnostics9040189
46. Zhang J, Xie F, Yun H, Chen L, Muntner P, Levitan EB, et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1813-1818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207870
47. Grange S, Schmitt C, Ganeshalingam K, Choy EH. Tocilizumab did not significantly increase serum cholesterol levels in healthy subjects. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:95-96. doi: 10.1093/rheumatology/keu101.023
48. Specker C, Aringer M, Burmester GR, Killy B, Hofmann MW, Kellner H, et al. The safety and effectiveness of tocilizumab in elderly patients with rheumatoid arthritis and in patients with comorbidities associated with age. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(9):1657-1665. doi: 10.55563/clinexprheumatol/f7ff6q
49. Specker C, Alberding A, Aringer M, Burmester GR, Flacke JP, Hofmann MW, et al. ICHIBAN, a non-interventional study evaluating tocilizumab long-term effectiveness and safety in patients with active rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(2):319-328. doi: 10.55563/clinexprheumatol/3qdgil
50. Jones G, Panova E. New insights and long-term safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(10):195-199. doi: 10.1177/1759720X18798462
51. Gale S, Trinh H, Tuckwell K, Collinson N, Stone JH, Sarsour K, et al. Adverse events in giant cell arteritis and rheumatoid arthritis patient populations: Analyses of tocilizumab clinical trials and claims data. *Rheumatol Ther*. 2019;6(1):77-88. doi: 10.1007/s40744-019-0139-5

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

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

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

Герасимова Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4958-0400>

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