

Терапия олокизумабом и сердечно-сосудистые осложнения при ревматоидном артрите

Е.В. Зонова¹, А.А. Баранов², А.Н. Егорова³, М.С. Лемак³, С.М. Кузькина³, Е.Л. Насонов⁴

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный просп., 52
²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
³АО «Р-Фарм» 119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 111, корп. 1
⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

¹Novosibirsk State Medical University 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52

²Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

³JSC R-Pharm 119421, Russian Federation, Moscow, Leninsky avenue, 111, korpus 1

⁴V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Зонова Елена Владимировна, elena_zonova@list.ru
Contacts: Elena Zonova, elena_zonova@list.ru

Поступила 09.10.2025

Принята 11.11.2025

Развитие сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклеротическим поражением сосудов, является частым осложнением иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), ведущим к снижению продолжительности жизни пациентов. В спектре ИВРЗ особое место занимает ревматоидный артрит (РА), частота развития атеросклеротического поражения сосудов при котором в 1,5 раза выше, чем в популяции, сопоставима с таковой при сахарном диабете 2-го типа и связана с общими иммунопатогенетическими механизмами РА и атеросклероза.

Цель исследования — выявление предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) на фоне терапии ингибитором интерлейкина (ИЛ) 6 олокизумабом (ОКЗ) и оценка кардиопротективного потенциала этих моноклональных антител.

В объединенном ретроспективном анализе данных рандомизированных и открытых продленных клинических исследований эффективности ОКЗ у пациентов с РА анализировали влияние терапии ОКЗ на частоту НССС и динамику липидного профиля: уровня аполипопротеина (Апо) В, АпоА1, липопротеина-а (Лп(а)), адипонектина, гомоцистеина, альбумина.

На фоне лечения ОКЗ повышение риска НССС независимо ассоциировалось с возрастом старше 60 лет (относительный риск (ОР) — 1,59; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,12–2,26), повышенным (>30) индексом массы тела (ОР=1,75; 95% ДИ: 1,26–2,45), артериальной гипертензией (АГ; ОР=2,44; 95% ДИ: 1,46–4,06) и повышением содержания АпоА1 (>2,25 г/л; ОР=2,23; 95% ДИ: 1,05–4,72). На фоне терапии ОКЗ отмечено повышение уровня адипонектина, снижение концентрации гомоцистеина, Лп(а), отсутствие динамики соотношения АпоВ/АпоА1. Благоприятная динамика биомаркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на активной терапии по сравнению с больными, получавшими плацебо, указывает на вероятное положительное воздействие ОКЗ на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерлейкин 6, олокизумаб, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, биомаркеры

Для цитирования: Зонова ЕВ, Баранов АА, Егорова АН, Лемак МС, Кузькина СМ, Насонов ЕЛ. Терапия олокизумабом и сердечно-сосудистые осложнения при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):611–618.

OLOKIZUMAB THERAPY AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Elena V. Zonova¹, Andrey A. Baranov², Alina N. Egorova³, Maria S. Lemak³, Sofia M. Kuzkina³, Evgeny L. Nasonov⁴

The development of cardiovascular disorders associated with atherosclerotic vascular lesions is a common complication of autoimmune rheumatic diseases (AIRDs), leading to a life expectancy decrease. Rheumatoid arthritis (RA) has a special place among the AIRDs, and the incidence of atherosclerotic vascular disease is 1.5-fold higher than in the general population, which is comparable to type 2 diabetes mellitus. This difference is due to the shared immunopathogenetic mechanisms of RA and atherosclerosis.

The aim of the study was to identify predictors of cardiovascular adverse events (CAE) during therapy with the interleukin 6 (IL-6) inhibitor olokizumab (OKZ) and to evaluate the cardioprotective potential of this monoclonal antibody.

In a pooled retrospective analysis of data from randomized and open-label, long-term clinical trials of the OKZ efficacy in patients with RA, we evaluated the effects of OKZ therapy on the incidence of CAE and the following lipid profile parameters: apolipoprotein B (ApoB), apolipoprotein A1 (ApoA1), lipoprotein-a (Lp(a)), adiponectin, homocysteine, and albumin.

During treatment with OKZ, an increased risk of CAE was independently associated with age over 60 years (hazard ratio (HR) — 1.59; 95% confidence interval (95% CI): 1.12–2.26), elevated (>30) body mass index (HR=1.75; 95% CI: 1.26–2.45), hypertension (HR=2.44; 95% CI: 1.46–4.06) and ApoA1 (>2.25 g/L) (OR=2.23; 95% CI: 1.05–4.72).

During treatment with OKZ, an increase in adiponectin levels, a decrease in homocysteine, Lp(a), and no changes of the ApoB/ApoA1 ratio were noted. Favorable dynamics of cardiovascular risk biomarkers in patients receiving active therapy compared to placebo indicate a likely positive effect of OKZ on the cardiovascular system.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin 6, olokizumab, adverse cardiovascular events, biomarkers

For citation: Zonova EV, Baranov AA, Egorova AN, Lemak MS, Kuzkina SM, Nasonov EL. Olokizumab therapy and cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):611–618 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-611-618

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов, патогенетически связанное с активацией врожденного и приобретенного иммунитета, которое характеризуется отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток, ведущих к формированию атеросклеротических бляшек. Субклиническое (low grade) воспаление (тромбовоспаление) играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса и определяет развитие кардиоваскулярных катастроф и летальности [1, 2]. Развитие сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклеротическим поражением сосудов, является частым и характерным осложнением иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), ведущим к снижению продолжительности жизни пациентов [3]. В спектре ИВРЗ особое место занимает ревматоидный артрит (РА), наиболее распространенное и тяжелое ИВРЗ, частота развития атеросклеротического поражения сосудов при котором в 1,5 раза выше, чем в популяции, сопоставима с таковой при сахарном диабете 2-го типа [4–6] и связана с общими иммунопатогенетическими механизмами РА и атеросклероза [7–10].

Один из центральных механизмов иммунопатогенеза атеросклероза при РА связан с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α [11–15]. Разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих эффекты этих цитокинов, открыла новые возможности для снижения риска развития атеросклеротического поражения сосудов при РА [16–21]. Особый интерес представляет изучение ИЛ-6 – мультифункционального цитокина, который является аутокринным, паракринным и гормоноподобным регулятором разнообразных нормальных и патологических биологических процессов. К ним относятся острое и хроническое воспаление, координация активации врожденного и приобретенного иммунитета, а также атерогенез, иммунометаболизм, нейродегенерация, онкогенез и другие [22–24]. Внедрение в клиническую практику в начале XXI века моноклональных антител (мАТ) – тоцилизумаба (ТЦЗ), сарилумаба (САР) и олокизумаба (ОКЗ), блокирующих «провоспалительные» эффекты этого цитокина, – относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ [22, 24, 25].

Материалы, касающиеся потенциальных механизмов, предполагающих участие ИЛ-6 в развитии атеросклеротического поражения сосудов, обобщенные в серии обзоров [11, 15, 16, 23, 26], привлекли внимание

к анализу эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ-6 в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА и в общей популяции пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов [27, 28]. Установлено, что при РА блокирование эффектов ИЛ-6 через связывание ТЦЗ с рецептором к ИЛ-6 ассоциируется с изменением профиля липидов: как с нарастанием концентрации холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 12–20% (про-атерогенный профиль), так и с увеличением концентрации антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [29, 30], а также со снижением концентрации других «про-атерогенных» биомаркеров, включая окисленные ЛНП, сывороточный амилоид А, секреторную фосфолипазу А2 и Лп(а) [30–32]. Не отмечено различий по частоте кардиоваскулярных осложнений у пациентов с РА на фоне терапии ТЦЗ по сравнению с больными, которые получают ингибиторы ФНО- α и другие ГИБП [33–36].

Цель исследования является изучение факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом, получавших гуманизированные моноклональные антитела к интерлейкину 6 – олокизумаб, – разработанные российской компанией «Р-Фарм» [27, 37].

Напомним, что материалы широкомасштабной программы клинических исследований CREDO 1–4 (более 4000 пациенто-лет) свидетельствуют об эффективности и благоприятном профиле безопасности ОКЗ у больных РА с недостаточной эффективностью терапии базисными противовоспалительными препаратами и ГИБП [38–41].

Материалы и методы

Исследования проводились с 2017 по 2021 г. Подробное описание дизайна и результатов исследований опубликовано ранее [39–41].

Оценка неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) проводилась независимым советом мониторинга данных по безопасности и комитетом по сердечно-сосудистым явлениям. НССС включали инфаркт миокарда, инсульт, нарушение ритма сердца, стенокардию, сердечную недостаточность и внезапную смерть. Дополнительно учитывали наличие артериальной гипертензии (АГ) и индекс массы тела (ИМТ). Сопоставимость и различие исходных параметров пациентов анализировались по группам, имевшим и не имевшим НССС (табл. 1).

Таблица 1. Разница/сопоставимость исходных параметров между группами пациентов с и без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, получавших терапию олокизумабом*

Характеристики	Без НССС	НССС	p-значение
	1979	152	
Возраст, лет	54,0 [46,0; 61,0]	57,5 [49,0; 64,0]	<0,001
Женщины, n (%)	1586 (80,1)	114 (75,0)	0,128
ИМТ, кг/м ²	27,1 [23,9; 31,2]	29,7 [26,6; 33,9]	<0,001
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	121 (6,1)	5 (3,3)	0,155
ССЗ в анамнезе пациента, n (%)	115 (5,8)	17 (11,2)	0,008
Повышенное АД**, n (%)	92 (4,6)	18 (11,8)	<0,001
Статус курильщика, n (%)	304 (15,4)	32 (21,1)	0,064

Характеристики	Без НССС	НССС	p-значение
Прием липидснижающих и кардиологических препаратов, n (%)	742 (37,5)	69 (45,4)	0,053
ГК, n (%)	1109 (56,0)	91 (59,9)	0,359
НПВП, n (%)	1205 (60,9)	95 (62,5)	0,695
Использование МТ, нед.	122,3 [45,8; 292,7]	116,4 [46,3; 280,4]	0,525
Доза МТ, мг	15,0 [15,0; 20,0]	15,0 [15,0; 20,0]	0,247
Длительность РА, лет	5,7 [2,3; 11,5]	5,8 [1,8; 10,8]	0,505
Серопозитивность по РФ, n (%)	1520 (76,8)	119 (78,3)	0,676
DAS28-СРБ	5,9 [5,3; 6,5]	6,0 [5,4; 6,6]	0,250
ЧБС из 28	14,0 [10,0; 19,0]	15,5 [10,0; 20,0]	0,225
ЧПС из 28	10,0 [8,0; 14,0]	10,0 [7,0; 15,0]	0,538
ООАЗП, мм	70,0 [55,0; 82,0]	70,0 [56,5; 82,0]	0,670
ХС, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,6]	5,0 [4,4; 5,8]	0,035
ЛВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,8]	1,4 [1,2; 1,8]	0,897
ЛНП, ммоль/л	2,8 [2,2; 3,3]	2,8 [2,3; 3,5]	0,192
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [0,9; 1,7]	1,4 [1,1; 1,9]	0,001
Адипонектин, мкг/л	9558,0 [6538,6; 13608,2]	8601,6 [5658,9; 12905,9]	0,040
Аполипопротеин А1	1,5 [1,3; 1,7]	1,5 [1,3; 1,8]	0,273
Аполипопротеин В, г/л	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [0,9; 1,2]	0,055
АпоА1 : АпоВ	0,7 [0,5; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	0,303
Липопротеин-а, нмоль/л	27,5 [12,0; 74,9]	32,2 [13,7; 90,9]	0,260
СРБ, мг/л	10,0 [4,0; 21,0]	11,0 [6,0; 23,2]	0,120
СОЭ, мм/час	38,0 [23,0; 58,0]	43,5 [30,0; 60,0]	0,014
АЦЦП, Ед/мл	154,3 [11,6; 702,1]	267,2 [28,1; 936,9]	0,022
Фибриноген, г/л	4,8 [4,0; 5,7]	4,8 [4,0; 5,8]	0,853
Гомоцистеин, ммоль/л	13,9 [11,5; 17,1]	14,3 [12,1; 17,8]	0,059
ХС ЛВП, ммоль/л	3,4 [2,8; 4,1]	3,5 [2,9; 4,4]	0,160
Альбумин, г/л	43,0 [41,0; 45,0]	42,0 [40,0; 45,0]	0,047
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	5,1 [3,9; 6,8]	5,9 [3,9; 7,5]	0,034
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	297,0 [244,0; 356,5]	291,5 [235,8; 363,5]	0,486

Примечание: данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе; * – учитывались оба режима дозирования (1 раз в 4 нед. и 1 раз в 2 нед. 64 мг подкожно); НССС – нежелательные сердечно-сосудистые события; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АД – артериальное давление; ** – повышенным артериальным давлением считалось систолическое ≥ 150 мм рт. ст. или диастолическое > 90 мм рт. ст.; ГК – глюкокортикоиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; МТ – метотрексат; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ООАЗП – общая оценка активности заболевания пациентом; ХС – холестерин; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; АпоА1 – аполипопротеин А1; АпоВ – аполипопротеин В; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Был проведен анализ влияния исходных клинико-демографических и лабораторных параметров на риск развития НССС в объединенной когорте пациентов, получавших олокизумаб в исследованиях CREDO 1–4. В качестве лабораторных параметров в анализ были включены гематологические и биохимические маркеры, ассоциированные с системным воспалением у пациентов с РА: С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), фибриноген, гомоцистеин, число нейтрофилов и тромбоцитов, а также уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и альбумина. Для поиска факторов, влияющих на риск развития НССС, были проанализированы все пациенты, имеющие данные липидного профиля и получающие ОКЗ в любой дозировке ($n = 2131$).

Также в объединенной популяции пациентов, получавших ОКЗ, адалимумаб и плацебо в исследованиях

CREDO 1–3, была изучена динамика лабораторных параметров, отражающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая липидный профиль и уровни воспалительно-метаболических маркеров: адипонектина, АпоВ, АпоА1, соотношения АпоВ/АпоА1, ЛП(а), гомоцистеина и альбумина в сыворотке крови. Исследование биомаркеров проводилось в центральной лаборатории (Quintiles Central Laboratory) с использованием стандартных методов.

Статистический анализ

Демографические и исходные клинические характеристики пациентов, включая лабораторные показатели, активность РА и наличие в анамнезе ССЗ, описывали с использованием стандартных методов описательной статистики. В связи с тем, что не все пациенты начинали терапию

исследуемым препаратом одновременно, в анализе времени до события в качестве исходной точки использовался момент первого введения ОКЗ. Для улучшения клинической интерпретации лабораторные переменные были предварительно дихотомизированы по референсным значениям. При этом значения коэффициентов инфляции дисперсии (VIF, variance inflation factor) во всех переменных оставались в допустимых пределах (все <2), что указывает на отсутствие существенной мультиколлинеарности. Допущение пропорциональности рисков было подтверждено с использованием глобального теста на остатки Шенфельда ($p>0,05$). Динамику анализируемых лабораторных параметров оценивали на исходном уровне, а также на 12-й и 24-й неделях для основных контролируемых исследований (CREDO 1–3) по группам терапии. Изменения по сравнению с исходным уровнем анализировались внутри групп с использованием парного критерия Вилкоксона, а межгрупповые сравнения между ОКЗ, плацебо и МАТ к ФНО- α (адалимуабом) проводились с помощью непараметрического теста Манна – Уитни. Для оценки факторов, ассоциированных с риском развития НССС на фоне терапии ОКЗ (объединенная когорта вне зависимости от частоты введения), применялись модели пропорциональных рисков Кокса. Продолжительность наблюдения рассчитывалась от момента начала лечения до первого эпизода НССС, даты завершения участия в исследовании или даты последнего визита (цензурирование). В анализе учитывался только первый эпизод НССС, даже если у пациента в дальнейшем возникали повторные события. Однофакторный анализ проводился с использованием отдельных моделей Кокса для каждой переменной. Предикторы с уровнем статистической значимости $p<0,10$ включались в процедуру пошагового отбора с применением критерия Акаике (AIC, Akaike Information Criterion) для построения окончательной многофакторной модели. Все статистические анализы выполнялись в программной среде R версии 4.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Общая продолжительность лечения ОКЗ составила 3625 пациенто-лет, средняя продолжительность лечения – 1,6 года (максимально – 2,4 года). Исследователями был репортирован 121 случай НССС, и еще 31 случай НССС был установлен и подтвержден независимым комитетом. Таким образом, число больных с наличием НССС составило 152, без таковых – 1979 (табл. 1). Медиана времени от назначения исследуемого препарата до развития НССС составила 61 нед. События не имели очевидной временной тенденции и были равномерно распределены по времени.

Однофакторный анализ выявил статистически значимые исходные характеристики пациентов с РА, связанные с повышением риска НССС, такие как более пожилой возраст, увеличение ИМТ, наличие ССЗ в анамнезе, АГ (рис. 1) и лабораторные показатели – повышение СОЭ, уровня ХС, ТГ, АЦП, числа нейтрофилов и снижение концентрации альбумина (рис. 2).

В многофакторной модели (рис. 3) пропорциональных рисков Кокса несколько исходных факторов оказались статистически значимо связанными с риском развития НССС у пациентов с РА, получавших ОКЗ, включая пожилой возраст (относительный риск (ОР) – 1,59; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,12–2,26; $p=0,0091$), избыточная масса тела (ОР=1,75; 95% ДИ: 1,26–2,45; $p=0,0010$), наличие АГ (ОР=2,44; 95% ДИ: 1,46–4,06; $p=0,0006$), увеличение концентрации АпоА1 (ОР=2,23; 95% ДИ: 1,05–4,72; $p=0,0366$), в то время как увеличение содержания альбумина ассоциировалось со снижением риска (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,49–0,96; $p=0,0293$).

При анализе исходного уровня биомаркеров и его динамики (на 12-й и 24-й неделях) установлено, что на фоне терапии ОКЗ отмечено статистически значимое повышение концентрации адипонектина, снижение уровня гомотеистеина и Лп(а) и отсутствие динамики соотношения АпоВ/АпоА1 (рис. 4).

Характеристики	ОР (95% ДИ)	p-значение
Возраст (>60 vs ≤ 60)	1,90 (1,30–2,60)	$<0,001$
Пол (Женщины vs Мужчины)	0,73 (0,50–1,00)	0,088
ИМТ (>30 vs ≤ 30)	1,90 (1,40–2,60)	$<0,001$
Семейный анамнез ССЗ (Наличие vs Отсутствие)	0,56 (0,23–1,40)	0,200
ССЗ в анамнезе пациента (Наличие vs Отсутствие)	2,10 (1,20–3,40)	0,005
Повышенное АД (Наличие vs Отсутствие)	2,80 (1,70–4,60)	$<0,001$
Статус курильщика (Курит vs Не курит)	1,50 (1,00–2,20)	0,042
Прием лип. и кардиопрепарат (Да vs Нет)	1,40 (1,00–2,00)	0,027
Использование ГК (Да vs Нет)	1,20 (0,84–1,60)	0,370
Использование НПВП (Да vs Нет)	1,00 (0,74–1,40)	0,850
Длительность приема МТ	0,95 (0,83–1,10)	0,410
Доза МТ	0,98 (0,94–1,00)	0,400
Серопозитивность по РФ (Да vs Нет)	1,10 (0,72–1,60)	0,750
DAS28-CPB	1,10 (0,94–1,40)	0,170
ЧБС28	1,20 (0,82–1,80)	0,340
ЧПС28	0,90 (0,62–1,30)	0,570
ООА3П	1,00 (0,95–1,10)	0,420
Стаж РА	0,94 (0,82–1,10)	0,340

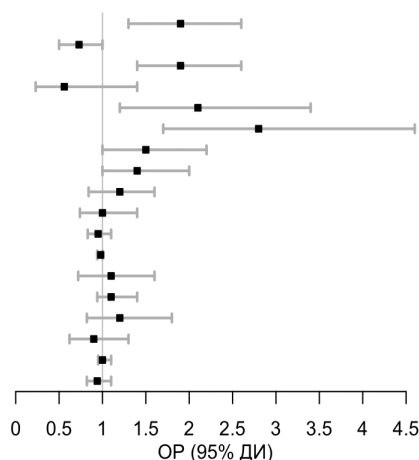


Рис. 1. Однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса (основанная на референсных значениях) – клинико-демографические показатели: ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АД – артериальное давление; ГК – глюкокортикоиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; МТ – метотрексат; РФ – ревматоидный фактор; DAS28-CPB – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка; ЧБС28 – число болезненных суставов из 28; ЧПС28 – число припухших суставов из 28; ООА3П – общая оценка активности заболевания пациентом; РА – ревматоидный артрит

Характеристики ОР (95% ДИ) р-значение

ХС (>5,6 vs ≤ 5,6)	1,60 (1,10–2,20)	0,011
ЛВП (>1,55 vs ≤ 1,55)	1,10 (0,77–1,50)	0,700
ЛНП (>3,37 vs ≤ 3,37)	1,30 (0,93–1,90)	0,120
Триглицериды (>2,25 vs ≤ 2,25)	1,70 (1,10–2,60)	0,015
Адипонектин (>9,28 vs ≤ 9,28)	0,78 (0,57–1,10)	0,130
АпоА1 (>2,25 (2,02) vs ≤ 2,25 (2,02))	2,20 (1,10–4,50)	0,028
АпоВ (>1,4 vs ≤ 1,4)	1,70 (1,00–2,80)	0,038
АпоА1 : АпоВ (>0,8 vs ≤ 0,8)	1,20 (0,82–1,60)	0,410
Липопротеин-а (>29 vs ≤ 29)	1,20 (0,88–1,70)	0,250
СРБ (>5 vs ≤ 5)	1,30 (0,88–1,80)	0,200
СОЭ (>20 (>15) vs ≤ 20 (<15))	1,70 (1,00–2,80)	0,033
АЦЦП (>163 vs ≤ 163)	1,30 (0,93–1,80)	0,140
Фибриноген (>4 vs ≤ 4)	0,98 (0,68–1,40)	0,920
Гомоцистеин (>14,1 vs ≤ 14,1)	1,20 (0,89–1,70)	0,200
ХС-ЛВП (>3,4 vs ≤ 3,4)	1,20 (0,91–1,70)	0,170
(ХС-ЛВП) - ХС (>3,5 vs ≤ 3,5)	1,50 (1,00–2,20)	0,034
Альбумин (>42 vs ≤ 42)	0,70 (0,51–0,97)	0,030
Нейтрофилы (>5,56 vs ≤ 5,56)	1,50 (1,10–2,00)	0,018
Тромбоциты (>306 vs ≤ 306)	0,94 (0,68–1,30)	0,720

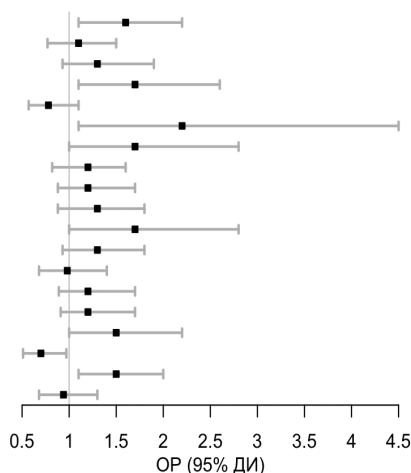


Рис. 2. Однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса (основанная на референсных значениях) – лабораторные показатели: ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ХС – холестерин; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; АпоА1 – аполипопротеин А1; АпоВ – аполипопротеин В; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Характеристики ОР (95% ДИ) р-значение

Возраст (>60 vs ≤ 60)	1,59 (1,12–2,26)	0,0091
Пол (Женщины vs Мужчины)	0,81 (0,54–1,21)	0,3015
ИМТ (>30 vs ≤ 30)	1,75 (1,26–2,45)	0,001
ССЗ в анамнезе пациента (Наличие vs Отсутствие)	1,52 (0,88–2,63)	0,1348
Повышенное АД (Наличие vs Отсутствие)	2,44 (1,46–4,06)	6e-04
Статус курильщика (Курит vs Не курит)	1,34 (0,89–2,02)	0,167
Прием лип. и кардиопрепарат (Да vs Нет)	0,97 (0,68–1,38)	0,867
ХС (>5,6 vs ≤ 5,6)	1,43 (0,95–2,17)	0,0868
Триглицериды (>2,25 vs ≤ 2,25)	1,3 (0,8–2,12)	0,2893
АпоА1 (>2,25 (2,02) vs ≤ 2,25 (2,02))	2,23 (1,05–4,72)	0,0366
АпоВ (>1,4 vs ≤ 1,4)	1,28 (0,68–2,4)	0,4396
СОЭ (>20 (>15) vs ≤ 20 (<15))	1,61 (0,97–2,66)	0,0642
(ХС-ЛВП) - ХС (>3,5 vs ≤ 3,5)	1,04 (0,65–1,66)	0,8829
Альбумин (>42 vs ≤ 42)	0,69 (0,49–0,96)	0,0293
Нейтрофилы (>5,56 vs ≤ 5,56)	1,33 (0,95–1,85)	0,0956

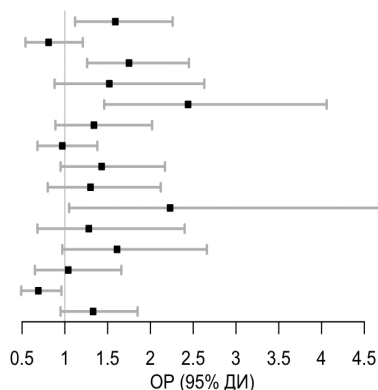


Рис. 3. Многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса: ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХС – холестерин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЛВП – липопротеины высокой плотности

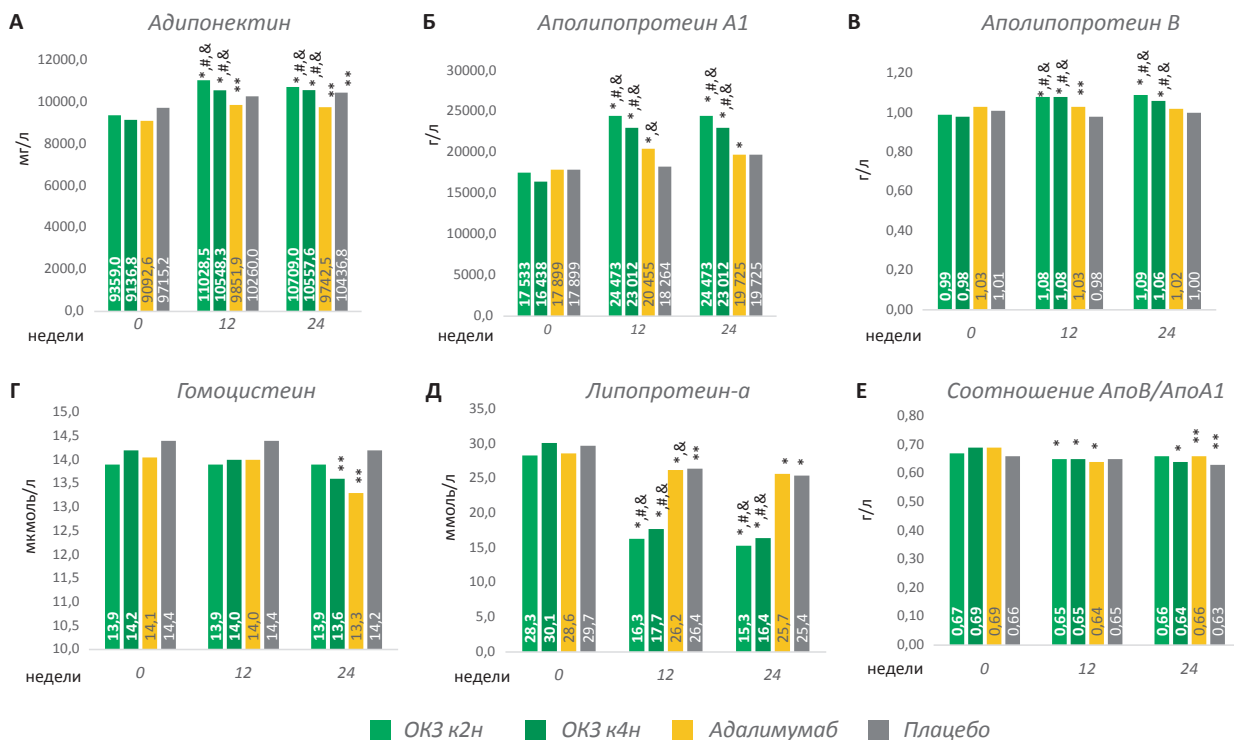


Рис. 4. Динамика биомаркеров (CREDO 1–3) на фоне терапии олокизумабом (OK3); к2н – каждые 2 недели; к4н – каждые 4 недели; АпоВ – аполипопротеин В; АпоА1 – аполипопротеин А1; * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$ по сравнению с исходным; # – $p < 0,001$ по сравнению с адалимумабом; & – $p < 0,001$ по сравнению с плацебо

Обсуждение

Предполагается, что при РА подавление активности воспаления может оказывать благоприятное влияние не только на прогрессирование деструкции суставов, но и на риск развития сопутствующей кардиоваскулярной патологии, в первую очередь атеросклеротического поражения сосудов [21, 42, 43]. В то же время материалы нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с РА, получавших ОКЗ, классические факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (пожилой возраст, избыточная масса тела и АГ) являются независимыми предикторами развития НССС. Это соответствует представлениям о том, что традиционные факторы риска являются важными детерминантами сердечно-сосудистых исходов при РА независимо от активности воспаления и типа противовоспалительной терапии [21, 44]. Установлено также, что лечение ОКЗ (как и ТЦЗ) ассоциируется с увеличением уровней ХС и ТГ [29, 30, 45–47]. Однако развитие дислипотеинемии на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6 не приводит к повышению риска НССС [33, 48–50].

Системное воспаление и блокада ИЛ-6 оказывают влияние и на другие потенциальные факторы риска ССЗ, такие как резистентность к инсулину и ИМТ [50–52]. В наших предыдущих исследованиях установлено, что у пациентов с РА на фоне терапии ТЦЗ и ОКЗ снижение активности заболевания ассоциируется с увеличением как жировой, так и тощей массы, а также уровней лептина, адипонектина и инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови [53], что соответствует материалам данной работы [54].

Представляет интерес изучение связи между гиперпродукцией ИЛ-6 и увеличением концентрации Лп(а) [55–58]. Напомним, что ЛП(а) является частицей ЛНП, в которой АпоВ ковалентно связан с белком АпоА, напоминающим плазминоген. Концентрация Лп(а), кодирующаяся геном *LPA*, повышается на фоне широкого спектра воспалительных заболеваний, включая РА, и ассоциируется с атеросклеротическим поражением сосудов. Примечательно, что ген *LPA* имеет несколько отвечающих элементов для ИЛ-6 и ведет себя как белок острой фазы воспаления. Имеются сообщения о снижении концентрации Лп(а) на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6 [57], что соответствует данным, полученным в нашем исследовании.

АпоВ отражает суммарное число атерогенных частиц, способных проникать в сосудистую стенку и инициировать атеросклероз, тогда как АпоА1 является ключевым компонентом антиатерогенных ЛВП, обеспечивающих обратный транспорт ХС, обладающий противовоспалитель-

ными свойствами [59, 60]. При этом соотношение АпоВ/АпоА1 рассматривается как интегральный показатель атерогенности. По нашим данным, на фоне терапии ОКЗ, несмотря на повышение абсолютных концентраций АпоВ и АпоА1, не отмечено отрицательной динамики соотношения АпоВ/АпоА1.

Настоящее исследование имеет ряд методологических ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Результаты не корректировались с учетом множественного тестирования, а само исследование не было изначально спланировано и статистически рассчитано для оценки риска развития НССС. Несмотря на объем выборки (2131 пациент), количество зарегистрированных случаев НССС (152 события) относительно невелико, что ограничивает статистическую мощность многофакторного анализа и может приводить к нестабильности оценок коэффициентов регрессии. Анализ не учитывал возможные временные ковариаты и потенциальные смешивающие факторы, такие как АГ, прием статинов, антитромбоцитарных средств и глюкокортикоидов.

Таким образом, у пациентов с РА, получавших ОКЗ, факторами риска развития НССС были пожилой возраст, увеличение ИМТ, АГ, повышение уровня АпоА1 и снижение концентрации альбумина. Эти результаты подчеркивают важность комплексного мониторинга сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов с РА [61, 62]. Благоприятная динамика биомаркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на активной терапии по сравнению с группой плацебо указывает на вероятное положительное воздействие ОКЗ на сердечно-сосудистую систему.

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. Лемак М.С., Кузькина С.М. и Егорова А.Н. являются сотрудниками АО «Р-Фарм».

Дополнительная информация

Исследование выполнено при спонсорской поддержке АО «Р-Фарм». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также в принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Libby P. Inflammation in atherosclerosis — no longer a theory. *Clin Chem*. 2021;67(1):131–142. doi: 10.1093/clinchem/hvaa275
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):4–9. [Nassonov EL, Popkova TV. Cardiovascular problems of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):4–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-794
- Porsch F, Binder CJ. Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(11):780–807. doi: 10.1038/s41569-024-01045-7
- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–1697. doi: 10.1002/art.24092
- del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3413–3423. doi: 10.1002/art.21397
- Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular

- disease. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):560-565. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206411
7. Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(7):417-428. doi: 10.1038/s41584-023-00969-7
 8. Raj R, Thomas S, Gorantla V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: A systematic review. *F1000Res*. 2022;11:466. doi: 10.12688/f1000research.112921.2
 9. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):122-128. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):122-128 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
 10. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):465-473. [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):465-473 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473
 11. Попкова ТВ, Новиков ДС, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(4):64-72. [Popkova TV, Novikov DS, Nasonov EL. Interleukin 6 and cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):64-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-63
 12. Ajoalabady A, Pratico D, Lin L, Mantzoros CS, Bahijri S, Tuomilehto J, et al. Inflammation in atherosclerosis: Pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Dis*. 2024;15(11):817. doi: 10.1038/s41419-024-07166-8
 13. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2022;128(11):1728-1746. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
 14. Mehta NN, deGoma E, Shapiro MD. IL-6 and cardiovascular risk: A narrative review. *Curr Atheroscler Rep*. 2024;27(1):12. doi: 10.1007/s11883-024-01259-7
 15. Katkenov N, Mukhatayev Z, Kozhakhmetov S, Sailybayeva A, Bekbossynova M, Kushugulova A. Systematic review on the role of IL-6 and IL-1 β in cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11(7):206. doi: 10.3390/jcdd11070206
 16. Taylor PC, Feist E, Pope JE, Nash P, Sibilia J, Caporali R, et al. What have we learnt from the inhibition of IL-6 in RA and what are the clinical opportunities for patient outcomes? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2024;16:1759720X241283340. doi: 10.1177/1759720X241283340
 17. Jia X, Yang Z, Li J, Mei Z, Jia L, Yan C. The impact of biologic agents on cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: A meta analysis. *PLoS One*. 2024;19(8):e0306513. doi: 10.1371/journal.pone.0306513
 18. Garmish O, Smiyan S, Hladkykh F, Koshak B, Komorovsky R. The effects of disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular risk in inflammatory joint diseases: Current evidence and uncertainties. *Vasc Health Risk Manag*. 2025;21:593-605. doi: 10.2147/VHRM.S523939
 19. Giachi A, Cugno M, Gualtierotti R. Disease-modifying anti-rheumatic drugs improve the cardiovascular profile in patients with rheumatoid arthritis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1012661. doi: 10.3389/fcvm.2022.1012661
 20. Karpouzas GA, Ormseth SR, van Riel PLCM, Gonzalez-Gay MA, Corrales A, Rantapää-Dahlqvist S, et al. Biological use influences the impact of inflammation on risk of major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2024;10(3):e004546. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004546
 21. Buch MH, Mallat Z, Dweck MR, Tarkin JM, O'Regan DP, Ferreira V, et al. Current understanding and management of cardiovascular involvement in rheumatic immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(10):614-634. doi: 10.1038/s41584-024-01149-x
 22. Насонов ЕЛ, Лиля 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
 23. Su JH, Luo MY, Liang N, Gong SX, Chen W, Huang WQ, et al. Interleukin-6: A novel target for cardio-cerebrovascular diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:745061. doi: 10.3389/fphar.2021.745061
 24. Rose-John S, Jenkins BJ, Garbers C, Moll JM, Scheller J. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(10):666-681. doi: 10.1038/s41577-023-00856-y
 25. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
 26. Cau R, Saba L. Interlinking pathways: A narrative review on the role of IL-6 in cancer and atherosclerosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2024;14(6):1186-1201. doi: 10.21037/cdt-24-344
 27. Насонов ЕЛ, Фейст Е. Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.147360/1995-4484-2022-505-518
 28. Dimosiari A, Patoulas D, Kitas GD, Dimitroulas T. Do interleukin-1 and interleukin-6 antagonists hold any place in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease and related co-morbidities? An overview of available clinical evidence. *J Clin Med*. 2023;12(4):1302. doi: 10.3390/jcm12041302
 29. 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
 30. 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
 31. Albers JJ, Slee A, Fleg JL, O'Brien KD, Marcovina SM. Relationship of baseline HDL subclasses, small dense LDL and LDL triglyceride to cardiovascular events in the AIM-HIGH clinical trial. *Atherosclerosis*. 2016;251:454-459. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.019
 32. Pierini FS, Botta E, Soriano ER, Martin M, Boero L, Meroño T, et al. Effect of tocilizumab on LDL and HDL characteristics in patients with rheumatoid arthritis. An observational study. *Rheumatol Ther*. 2021;8(2):803-815. doi: 10.1007/s40744-021-00304-0
 33. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):31-40. doi: 10.1002/art.41095
 34. Castagné B, Viprey M, Martin J, 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
 35. Xie F, Yun H, Levitan EB, Muntner P, Curtis JR. Tocilizumab and the risk of cardiovascular disease: Direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1004-1018. doi: 10.1002/acr.23737
 36. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. No difference in cardiovascular risk of tocilizumab versus abatacept for rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):399-405. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.012

37. Feist E, Nasonov E. Interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis: Highlight on olokizumab. *touchREVIEWS in RMD*. 2023;2(1):17-27. doi: 10.17925/RMD.2023.2.1.17
38. Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, Bukhanova D, Grishin S, Kuzkina S, et al. Olokizumab plus methotrexate: Safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(11):1454-1464. doi: 10.1136/ard-2023-225473
39. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
40. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, Korneva EV, Nasonov EL, et al.; CREDO2 Group. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302
41. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630
42. Godbole S, Solomon JL, Johnson M, Srivastava A, Carsons SE, Belilos E, et al. Treating cardiovascular disease in the inflammatory setting of rheumatoid arthritis: An ongoing challenge. *Biomedicine*. 2024;12(7):1608. doi: 10.3390/biomedicine12071608
43. 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/terarkh201890514-12
44. Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, Nurmohamed MT, Szűcs G, Szekanecz Z. Publisher correction: Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(5):306. doi: 10.1038/s41584-021-00616-z
45. 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
46. Liu D, Luo S, Li Z. Multifaceted roles of adiponectin in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2015;28(2):1084-1090. doi: 10.1016/j.intimp.2015.08.013
47. Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Абрамкин АА, Лисицына ТА, Демин НВ, и др. Влияние ингибиторов интерлейкина 6 на состав тела, адипоцитокينات и инсулиноподобный фактор роста 1 у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):298-304. [Kondratyeva LV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Abramkin AA, Lisitsyna TA, Demin NV, et al. Effect of interleukin 6 blockers on body composition, adipocytokines and insulin-like growth factor 1 in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):298-304 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-298-304
48. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein – the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med*. 1989;321(19):1311-1316.
49. Babyak MA. What you see may not be what you get: A brief, non-technical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med*. 2004;66(3):411-421.
50. Tong X, Shen CY, Jeon HL, Li Y, Shin JY, Chan SC, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients treated with targeted synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: A multi-centre cohort study. *J Intern Med*. 2023;294(3):314-325. doi: 10.1111/joim.13681
51. Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Блокада сигнального пути интерлейкина 6 при ревматоидном артрите: влияние на ожирение, адипоцитокينات и метаболизм глюкозы. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):658-666. [Kondratyeva LV, Gorbunova YuS, Popkova TV, Nasonov EL. Blockade of the interleukin-6 signaling pathway in rheumatoid arthritis: Effects on obesity, adipocytokines and glucose metabolism. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):658-666 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-658-666
52. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Инсулинорезистентность при ревматоидном артрите: взаимосвязь с нарушениями липидного обмена и метаболическим синдромом. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):280-283. [Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: Relationship to lipid metabolism disorders and metabolic syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):280-283 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-280-283
53. Bilski J, Schramm-Luc A, Szczepanik M, Mazur-Biały AI, Bonior J, Luc K, et al. Adipokines in rheumatoid arthritis: Emerging biomarkers and therapeutic targets. *Biomedicine*. 2023;11(11):2998. doi: 10.3390/biomedicine11112998
54. Zonova E, Abbate A, Feist E, Yakushin S, Lemak M, Egorova A, et al. Elevated serum adiponectin levels during olokizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis correlate with high-density lipoprotein lipid profile independently of body mass index: Results from the double-blind, randomized controlled phase III studies. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(Suppl 9).
55. Reyes-Soffer G, Yeang C, Michos ED, Boatwright W, Ballantyne CM. High lipoprotein(a): Actionable strategies for risk assessment and mitigation. *Am J Prev Cardiol*. 2024;18:100651. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100651
56. Mohammadnia N, van Broekhoven A, Bax WA, Eikelboom JW, Mosterd A, Fiolet ATL, et al. Interleukin-6 modifies lipoprotein(a) and oxidized phospholipids associated cardiovascular disease risk in a secondary prevention cohort. *Atherosclerosis*. 2025;405:119211. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119211
57. Makris A, Barkas F, Sfrikakis PP, Liberopoulos E, Filippatos TD, Ray KK, et al. Lipoprotein(a), interleukin-6 inhibitors, and atherosclerotic cardiovascular disease: Is there an association? *Atheroscler Plus*. 2023;54:1-6. doi: 10.1016/j.athplu.2023.09.001
58. Volgman AS, Koschinsky ML, Mehta A, Rosenson RS. Genetics and pathophysiological mechanisms of lipoprotein(a)-associated cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(12):e033654. doi: 10.1161/JAHA.123.033654
59. Ahmad M, Sniderman AD, Hegele RA. Apolipoprotein B in cardiovascular risk assessment. *CMAJ*. 2023;195(33):E1124. doi: 10.1503/cmaj.230048
60. Mehta A, Shapiro MD. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(3):168-179. doi: 10.1038/s41569-021-00613-5
61. Agca R, Smulders Y, Nurmohamed M. Cardiovascular disease risk in immune-mediated inflammatory diseases: Recommendations for clinical practice. *Heart*. 2022;108(1):73-79. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316378
62. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: A framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-138. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2

Зонина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

Егорова А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0405-9590>

Лемак М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4793-7477>

Кузькина С.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2230-5847>

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