УДК 616.72-002.77-085.357

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВЫХ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ НА ФОНЕ КУРСОВОЙ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

Оранский С.П., Елисеева Л.Н.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», Краснодар, e-mail: s_oransky@inbox.ru

В исследование включены 20 пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом (РА) в возрасте 53 (51; 62) лет. Проведена оценка динамики некоторых сывороточных цитокиновых (фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-10) и эндотелиальных биомаркеров (общий холестерин, липопротеины, фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена) на фоне курсовой терапии моноклональными антителами против CD-20 рецепторов лимфоцитов ритуксимабом при РА. Установлено, что ритуксимаб, помимо уменьшения выраженности цитокинового дисбаланса, способствует улучшению эндотелиального статуса. Так, исходный уровень сывороточной продукции фактора Виллебранда снизился уже после первого курса терапии ритуксимабом – от 5,9 ± 0,2 до 3,7 ± 0,2 МЕ/л (p = 0,04) с сохранением этого эффекта и после второго курса – 3,2 ± 0,6 МЕ/л (p = 0,03). Концентрация тканевого активатора плазминогена от исходного уровня – 576,5 ± 33,4 пг/мл увеличилась после 2-го курса и составила 701,3 ± 43,3 пг/мл (p = 0,03). Полученные данные могут быть использованы при разработке тактики предупреждения и коррекции сердечно-сосудистых коморбидных состояний при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цитокины, эндотелиальная дисфункция, биомаркеры, фактор Виллебранда

SERUM CYTOKINE AND ENDOTHELIAL BIOMARKERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH RITUXIMAB

Oranskiy S.P., Yeliseyeva L.N.

Kuban State Medical University, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: s_oransky@inbox.ru

20 patients with seropositive rheumatoid arthritis (RA) with 53 (51, 62) years were enrolled in the study. We measured serum cytokine (tumor necrosis factor-α, interleukin-10), and endothelial biomarkers (total cholesterol, lipoproteins, von Willebrand factor, tissue plasminogen activator) due course therapy with monoclonal antibodies to CD-20 receptor cells – rituximab. We found that rituximab not only decreased proinflammatory cytokine activation, but also improves endothelial status. Thus, von Willebrand factor serum concentration decreased after the first course of rituximab – from 5,9 ± 0,2 to 3,7 ± 0,2 U/l (p = 0,04) and after the second course to 3,2 ± 0,6 IU/l (p = 0,03). Serum concentration of tissue plasminogen activator increased from the initial level – 576,5 ± 33,4 to 701,3 ± 43,3 pg/ml (p = 0,03) after the second course. This data can be used for prevention and correction of cardiovascular comorbid conditions associated with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, cytokines, endothelial dysfunction, biomarkers, von Willebrand factor

Сердечно-сосудистая патология продолжает оставаться актуальнейшей проблемой для мирового и российского здравоохранения и определяет прогноз для жизни в большинстве развитых стран [1]. В последние годы многочисленными исследованиями доказано, что эндотелиальная дисфункция является ключевым патогенетическим механизмом всех сердечно-сосудистых заболеваний [3]. В связи с этим, как на мировом, так и на российском уровнях, предпринимаются активные усилия по выработке эффективных клинических рекомендаций, в том числе при развитии сердечно-сосудистой патологии на фоне аутоиммунной [13, 15]. В то же время подходы к коррекции сердечно-сосудистой коморбидности при различной патологии остаются недостаточно исследованными. Так, особое внимание привлекают пациенты с ревматоидным артритом (РА), являющимся одним из наиболее частых аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся быстрой инвалидизацией и неблагоприятным прогнозом. В исследованиях последних лет установлено, что основными причинами неблагоприятного исхода при РА являются атеротромботические коморбидные состояния [7, 10].

Несмотря на активное изучение в настоящее время сердечно-сосудистой коморбидности при РА, в этой области остается много неясных моментов, особенно в плане выбора рациональной медикаментозной терапии. Лишь в отдельных работах исследовались некоторые параметры эндотелиальной дисфункции у пациентов с РА и потенциальная возможность ее коррекции с помощью препаратов различных групп [8, 12]. Весьма важно изучение классических эндотелиальных биомаркеров при РА в сопоставлении с цитокиновым пулом, поскольку последний не только влияет на активность РА, но и непосредственно воздействует на состояние эндотелия [14]. Противоречивы-

ми остаются данные о возможном влиянии базисных средств для лечения РА, в частности, генноинженерных биологических агентов, на эндотелиальный статус, в то же время эти препараты зарекомендовали себя как эффективные в плане воздействия на аутоиммунный процесс при РА [13, 15].

Целью данного исследования явилась оценка возможной динамики некоторых цитокиновых и эндотелиальных биомаркеров на фоне терапии пациентов с РА генноинженерным биологическим агентом ритуксимабом.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.). У всех пациентов получено письменное согласие на включение в исследование. Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями АРА (1987) и АРР (2007). В основную группу были включены 20 пациентов (2 мужчин и 18 женщин) с серопозитивным РА средней и высокой степени активности в возрасте 53 (51; 62) лет, с длительностью заболевания 6,5 (4,5; 9) лет, у которых традиционная базисная терапия метотрексатом на протяжении 4,2 ± 2,1 лет не позволяла добиться клинико-лабораторной ремиссии.

Клиническая характеристика пациентов групп, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Пациенты основной группы получали генноинженерный биологический препарат ритуксимаб (мабтера, производства компании Roche) – химерное моноклональное антитело мыши/человека против CD-20 рецепторов пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов. Согласно существующим клиническим рекомендациям, препарат использовался на фоне продолжения терапии метотрексатом в дозе 10–15 мг в неделю. Введение ритуксимаба осуществлялось строго по рекомендациям производителя – первый курс – 1000 мг в/в капельно медленно 1 раз в 2 недели, повторный курс – через 6–12 мес. – 2 инфузии. Полный курс (4 инфузии) выполнен 18 пациентам, 2 пациентам повторные инфузии не выполнены в связи с наличием респираторных вирусных инфекций.

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика групп, включенных в исследование

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	Группа на фоне терапии метотрексатом (n = 30)	Группа на фоне терапии метотрексат + ритуксимаб (n = 20)
Женщины n, %	20 (80)	25 (83)	16 (80)
Возраст, лет	52 (50; 60)	53 (51; 62)	52 (50; 57)
Курящие n, %	5 (20)	6 (20)	4 (20)
Продолжительность РА, годы	–	6,5 (4,5; 9)	6 (4; 10,8)
Серопозитивность по РФ n, %	–	25 (83)	17 (85)
АССР-позитивность, n, %	–	24 (80)	16 (80)
СРБ, мг/л	–	20,5 (14,9; 20,2)	20 (14; 28)
СОЭ, мм/ч	8 (2; 10)	33,5 (26; 37,5)	20 (14; 28)
DAS28	-	7,3 (6,3; 7,8)	7,2 (6,9; 7,7)
Прием метотрексата n, %	-	25 (83)	16 (80)
Артериальная гипертензия n, %	-	9 (30)	7 (35)

Примечание. Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль), значимость различий определена с помощью критерия Манна–Уитни.

Группа сравнения была сформирована методом стратифицированной рандомизации, ее составили пациенты серопозитивным РА (n = 30), получавшие в качестве базисной терапии, метотрексат в дозах и со сроками терапии сопоставимыми с основной группой. Исходные изучаемые параметры не отличались в группах, включенных в исследование (см. табл. 1). Из клинически значимой сердечно-сосудистой патологии у пациентов обеих групп регистрировалась умеренно выраженная артериальная гипертензия при среднем уровне АД 142,5 ± 10,3 мм рт. ст. (частота встречамости в основной группе составила 35 %, в группе сравнения 30 % – без статистически значимых отличий).

Контрольная группа включала 25 относительно здоровых лиц в возрасте 52 (50; 60) лет. Из исследования исключались пациенты РА с сопутствующими инфекционными, онкологическими, гнойными заболеваниями любой локализации, почечной, печеночной, тяжелой сердечной недостаточностью, непереносимостью метотрексата или ритуксимаба.

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), общего холестерина и его фракций в крови оценивали с помощью автоматического биохимического анализатора. Сывороточную концентрацию фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) определяли с использованием готовых наборов реактивов производства компании «Протеиновый контур», тканевого активатора плазминогена и фактора Виллебранда – компаний «Bender Medsystems» и «Axis Shield Diagnostics» соответственно, с помощью иммуноферментного анализатора Statfax 2100. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы

Statistica 6.0. Данные представлены в виде M ± SD или в виде медианы и 25 и 75 процентилей в зависимости от распределения.

Результаты исследования и их обсуждение

У большинства пациентов на фоне проводимой курсовой терапии отмечен быстро развившийся положительный клинический эффект, проявившийся в снижении индекса DAS28 от исходного уровня 7,2 ± 0,9 до 3,4 ± 1,0 после 1-го курса ($p = 0,03$) и до 3,5 ± 0,2 после 2-го курса терапии ритуксимабом ($p = 0,04$) (табл. 2). Быструю положительную динамику продемонстрировали также показатели боли и состояния по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (см. табл. 2).

Таблица 2

Динамика традиционных клинико-лабораторных показателей, некоторых цитокиновых и эндотелиальных биомаркеров на фоне терапии ритуксимабом у пациентов с ревматоидным артритом

Показатель	Контроль (n = 25)	Метотрексат (n = 30)	Ритуксимаб + метотрексат		
			Исходно (n = 20)	После 1-го курса (n = 20)	После 2-го курса (n = 18)
DAS28	-	6,6 ± 1,9*	7,2 ± 0,9*	3,4 ± 1*§†	3,5 ± 0,2*§†
Боль ВАШ, см	-	9,3 ± 1,2*	8,7 ± 0,6*	5,6 ± 2,4*§†	5,1 ± 0,3*§†
Состояние ВАШ, см	-	6,7 ± 1,6*	7,1 ± 0,8*	6,5 ± 0,4*§	3,2 ± 0,6*§†
СОЭ, мм/час	12,3 ± 6,5	42,5 ± 12,2*	42,1 ± 6,8*	31,3 ± 7,8*§†	22,5 ± 9,4*§†
СРБ, мг/л	4,2 ± 0,1	39,3 ± 5,6*	30,3 ± 5,4*	22,3 ± 9,5*§†	16,7 ± 8,6*§†
РФ, МЕ/мл	1,7 ± 0,2	49 ± 16,5*	57,6 ± 13,7*	41,6 ± 9,7*§	10,3 ± 4,8*§†
Фактор Виллебранда, МЕ/л	0,8 ± 0,06	5,6 ± 0,4*	5,9 ± 0,2*	3,7 ± 0,9*§†	3,2 ± 0,6*§†
Тканевой активатор плазминогена, пг/мл	1205,6 ± ± 109,1	405,4 ± ± 24,4*	576,5 ± ± 33,4*	604,5 ± ± 79,4*†	701,3 ± ± 43,3*§†
Фибриноген, г/л	3,4 ± 1,2	7,1 ± 1,5*	7,6 ± 2,6*	4,4 ± 2,4*§†	4,0 ± 1,8*§†
Общий холестерин, ммоль/л	4,1 ± 1,1	5,8 ± 2,3*	5,4 ± 1,9*	5,0 ± 1,7*	4,4 ± 1,1*§
ЛПНП, ммоль/л	3,0 ± 0,5	4,6 ± 2,4*	4,9 ± 1,7*	4,3 ± 1,2*	4,0 ± 0,6*§
ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,2 ± 0,2
ФНО-α, пг/мл	15,2 6,3 21,7	135,8 72,5 187,9*	163,5 142,2 201,8*	90,8 82,4 102,5*§†	79,0 73,5 86,4*§†
ИЛ-10, пг/мл	63,8 29,1 79,05	385,25 275,2 498,3*	294,9 123,2 345,6*	568,8 467,4 730,4*§†	652,4 344,2 674,9*§†

Примечание. Данные представлены в виде M ± SD или в виде медианы с 25 и 75 процентилями (в зависимости от типа распределения). Статистические различия оценены по критериям Стьюдента с поправкой Бонферонни (при нормальном распределении) или Манна–Уитни, Вилкоксона, Краскелла–Уоллиса (при распределении отличном от нормального). Значимость различий обозначена значками * – с контрольной группой; ***†*** – ***с*** пациентов с РА на фоне терапии метотрексатом; ***§*** – сравнении с исходным состоянием в группе ритуксимаб + метотрексат.

При исходной высокой активности традиционных острофазовых маркеров активности ревматоидного артрита – СРБ, РФ, СОЭ на фоне терапии ритуксимабом (см. табл. 2) наблюдалось быстрое снижение указанных показателей уже после 1-го курса терапии, которое сохранялось и после 2-го курса. Согласно данным многочисленных исследований, известно, что дисбаланс фактора Виллебранда и тканевого активатора плазминогена отражает не только нарушения в системе тромбоцитарного гемостаза, но и дисфункцию эндотелия [11, 16]. В связи с этим, согласно поставленным задачам, нами выполнено изучение концентрации фактора Виллебранда и тканевого активатора плазминогена на фоне терапии ритуксимабом, поскольку в проанализированной доступной литературе отмечается лишь одно указание на возможное положительное влияние на баланс данных факторов на фоне одного курса терапии этим препаратом у пациентов с РА [6].

По установленным нами данным, исходный уровень сывороточной продукции фактора Виллебранда снизился уже после первого курса терапии ритуксимабом – от 5,9 ± 0,2 до 3,7 ± 0,2 МЕ/л с сохранением этого эффекта и после второго курса

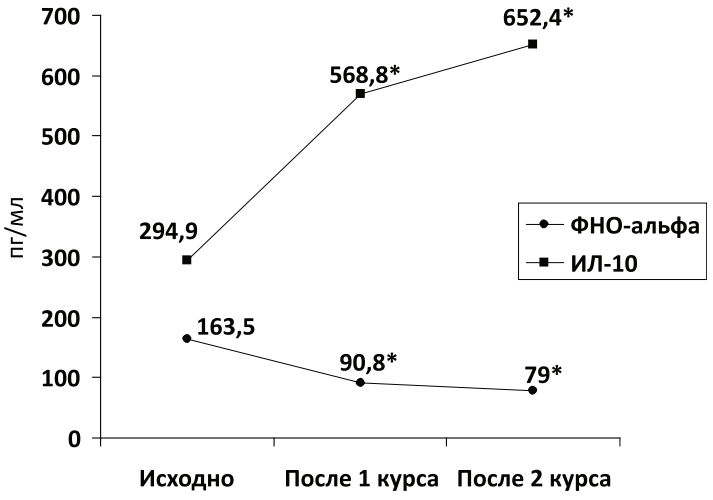
(3,2 ± 0,6 МЕ/л) (см. табл. 2). Концентрация же тканевого активатора плазминогена от исходного уровня (576,5 ± 33,4 пг/мл) увеличилась только после 2-го курса и составила 701,3 ± 43,3 пг/мл (см. табл. 2). Таким образом, нами был отмечен положительный эффект ритуксимаба на исследованные маркеры дисфункции эндотелия, заключающийся в уменьшении патологического дисбаланса изучаемых факторов.

Имеются отдельные сообщения, в частности, Kerekes G. et al. [9], а также Ajeganova S. et al. [2] о возможном гиполипидемическом эффекте ритуксимаба, в связи с чем нами проанализировано также влияние курсовой терапии ритуксимаба на липидный профиль при РА. По нашим данным определялся незначительный гиполипидемический эффект препарата – уменьшение уровня общего холестерина и ЛПНП и отсутствие влияния на уровень триглицеридов и ЛПВП, механизм данного эффекта до настоящего времени остается неуточненным.

В недавних исследованиях установлено, что в увеличении риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ревматоидным артритом имеют значение как традиционные факторы (ожирение, прогрессирование атеросклеротического процесса, выраженность артериальной гипертензии, дисфункция левого желудочка и др.), так и дополнительные, ассоциированные с патогенетическими звеньями самого РА, в частности взаимовлияние цитокинового дисбаланса и эндотелиальной дисфункции [4, 14]. В то же время до сих пор данные о динамике сывороточной продукции ФНО-α и ИЛ-10, являющихся ключевыми про- и противовоспалительными цитокинами соответственно, на фоне терапии ритуксимабом чрезвычайно малочисленны [5], поэтому нами проведено определение сывороточной концентрации ключевых цитокинов – провоспалительного ФНО-α и противовоспалительного – ИЛ-10 на фоне терапии ритуксимабом.

Исходная сывороточная концентрация ключевого провоспалительного цитокина ФНО-α составила 163,5 (142,2; 201,8) пг/мл и превосходила показатель в контрольной группе более чем в 10 раз (см. табл. 2). Сывороточный уровень ФНО-α быстро снижался уже после 1-го курса терапии – до 90,8 (82,4; 102,5) пг/мл с сохранением данного эффекта и после 2-го курса, когда значение концентрации составило – 79,0 (73,5; 86,4) пг/мл (рисунок). Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 до начала применения ритуксимаба составила 294,9 (123,2; 345,6) пг/мл. На фоне терапии ритуксимабом зарегистрирован рост концентрации ИЛ-10 до 568,8 (467,4; 730,4) после первого курса и до 652,4 (344,2; 674,9) пг/мл – после второго курса.

Таким образом, ритуксимаб, помимо быстроразвивающегося положительного влияния на традиционные острофазовые маркеры при РА, уменьшает выраженность цитокинового дисбаланса и активации эндотелиальных маркеров. Полученные данные о способности ритуксимаба корригировать эндотелиальный статус имеют как фундаментальное, так и клиническое значение. Выявленный плейотропный эффект препарата может расцениваться как положительный, в то же время результаты данного исследования являются предварительными и требуют получения дополнительных сведений на больших когортах пациентов при более длительных сроках терапии.



*Динамика сывороточных концентраций фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-10 на фоне курсовой терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите. Примечание: * – статистическая значимость сравнения с исходным состоянием в группе (критерий Вилкоксона)*

Список литературы

1. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 216 с.

2. Ajeganova S., Fiskesund R., de Faire U., Hafström I., Frostegård J. Effect of biological therapy on levels of atheroprotective antibodies against phosphorylcholine and apolipoproteins in rheumatoid arthritis – a one year study // Clin. Exp. Rheumatol. – 2011. – Vol. 29(6). – P. 942–950.

3. Davel A.P., Wenceslau C.F., Akamine E.H. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular and endocrine-metabolic diseases: an update // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2011. – Vol. 44(9). – P. 920–932.

4. Gremese E., Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk // Autoimmun. Rev. – 2011. – Vol. 10. – P. 582–589.

5. Hasan E., Olusi S., Al-Awadhi A., Mokaddem K., Sharma P., George S. Effects of rituximab treatment on the serum concentrations of vitamin D and interleukins 2, 6, 7, and 10 in patients with rheumatoid arthritis // Biologics. – 2012. – Vol. 6. – P. 31–35.

6. Jin T., Bokarewa M., Amu S., Tarkowski A. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. – 2009. – Vol. 27(3). – P. 491–494.

7. John H., Kitas G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease // Eur J. Intern. Med. – 2012. – Vol. 23(7). – P. 575–579.

8. Kerekes G., Soltész P., Dér H. et al. Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis // Ann N.Y. Acad. Sci. – 2009. – P. 1173: 814–21.

9. Kerekes G., Soltész P., Dér H. et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction,carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis // Clin. Rheumatol. – 2009. – Vol. 28(6). – P. 705–710.

10. Kleinert S., Krueger K. Cardiovascular comorbidity and its risk factors in rheumatoid arthritis // Z. Rheumatol. – 2011. – Vol. 70(6). – P. 464–572.

11. Lenting P.J., Casari C., Christophe O.D., Denis C.V. Von Willebrand factor: the old,the new and the unknown // J. Thromb. Haemost. – 2012. – doi: 10.1111/jth.12008.

12. Marks J.L., Edwards C.J. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2012. – Vol. 4(3). – P. 149–157.

13. Saag K.G. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 59. – P. 762–784.

14. Sandoo A., Veldhuijzen van Zanten J.J., Metsios G.S., Carroll D., Kitas G.D. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review // Rheumatology (Oxford). – 2011. – Vol. 50(11). – P. 2125–2139.

15. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // Ann. Rheum. Dis. 2010. – Vol. 69(6). – P. 964–975.

16. van Galen K.P., Tuinenburg A., Smeets E.M., Schutgens R.E. Von Willebrand factor deficiency and atherosclerosis // Blood Rev. – 2012. – Vol. 26(5). – P. 189–196.

References

1. Oganov R.G., Shalnova S.A., Kalinina A.M. *Profilaktika serdechno-sosudistyh zabolevanij*. [Prevention of cardiovascular diseases]. Moscow: Geotar-Media, 2009, 216 p.

2. Ajeganova S., Fiskesund R., de Faire U., Hafström I., Frostegård J. Effect of biological therapy on levels of atheroprotective antibodies against phosphorylcholine and apolipoproteins in rheumatoid arthritis – a one year study. *Clin. Exp. Rheumatol*, 2011, vol. 29(6), pp. 942–950.

3. Davel A.P., Wenceslau C.F., Akamine E.H. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular and endocrine-metabolic diseases: an update. *Braz. J. Med. Biol. Res*., 2011, vol. 44(9), pp. 920–932.

4. Gremese E., Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun. Rev*., 2011, vol. 10, pp. 582–589.

5. Hasan E., Olusi S., Al-Awadhi A., Mokaddem K., Sharma P., George S. Effects of rituximab treatment on the serum concentrations of vitamin D and interleukins 2, 6, 7, and 10 in patients with rheumatoid arthritis. *Biologics*, 2012, vol. 6, pp. 31–35.

6. Jin T., Bokarewa M., Amu S., Tarkowski A. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*., 2009, vol. 27(3), pp. 491–494.

7. John H., Kitas G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease. *Eur J. Intern. Med.*, 2012, vol. 23(7), pp. 575–579.

8. Kerekes G., Soltész P., Dér H. et al. Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 2009, pp. 1173: 814–21.

9. Kerekes G., Soltész P., Dér H. et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction,carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.,* 2009, vol. 28(6), pp. 705–710.

10. Kleinert S., Krueger K. Cardiovascular comorbidity and its risk factors in rheumatoid arthritis. *Z. Rheumatol*., 2011, vol. 70(6), pp. 464–572.

11. Lenting P.J., Casari C., Christophe O.D., Denis C.V. Von Willebrand factor: the old,the new and the unknown . *J. Thromb. Haemost*., 2012, Accepted Article, doi: 10.1111/jth.12008.

12. Marks J.L., Edwards C.J. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*., 2012, vol. 4(3), pp. 149–157.

13. Saag K.G. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*., 2008, vol. 59, pp. 762–784.

14. Sandoo A., Veldhuijzen van Zanten J.J., Metsios G.S., Carroll D., Kitas G.D. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, vol. 50(11), pp. 2125–2139.

15. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, vol. 69(6), pp. 964–975.

16. van Galen K.P., Tuinenburg A., Smeets E.M., Schutgens R.E. Von Willebrand factor deficiency and atherosclerosis. *Blood Rev*., 2012, vol. 26(5), pp. 189–196.

Рецензенты:

Болотова Е.В., д.м.н., профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России;

Канорский С.Г., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России.

Работа поступила в редакцию 26.11.2012.