

УДК 616.72-002.77-085

## ВЛИЯНИЕ ИНФЛИКСИМАБА НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА, ЛЕПТИНЕМИЮ И РИГИДНОСТЬ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Князева Л.А., Мещерина Н.С.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России»,  
Курск, e-mail: n.mescherina@yandex.ru

В данной статье представлены результаты исследования сывороточного содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, вч-СРБ, лептина и структурно-функциональных свойств сосудистого русла у 54 больных серонегативным по JgM РФ ревматоидным артритом (РА). Установлено повышение концентрации ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, вч-СРБ, лептина в сыворотке крови у обследованных больных в сравнении с контролем. Выявлены нарушения структурно-функциональных свойств артериального русла, характеризующиеся достоверным снижением у всех обследованных больных РА времени распространения пульсовой волны (РТТ), увеличением индексов ригидности, аугментации и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Определены достоверные корреляционные связи между показателями активности иммунного воспаления, уровнем лептина и параметрами ремоделирования сосудистого русла у больных РА. Терапия инфликсимабом наряду с противовоспалительной эффективностью (снижение сывороточной концентрации вч-СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) уменьшает гиперлептинемию, что сопровождается достоверным улучшением структурно-функциональных свойств сосудистого русла (снижением скорости пульсовой волны, индексов аугментации и ригидности, КИМ и диаметра ОСА).

**Ключевые слова:** иммунологические маркеры сердечно-сосудистого риска, инфликсимаб, лептин, ревматоидный артрит, ремоделирование сосудистого русла

## THE IMPACT OF INFlixIMAB ON IMMUNOLOGICAL MARKERS OF CARDIOVASCULAR RISK, LEPTINEMIA AND VASCULATURE RIGIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Knyazeva L.A., Mescherina N.S.

ГБОУ ВПО «Kursk State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia»,  
Kursk, e-mail: n.mescherina@yandex.ru

This article presents the results of research of serum concentrations of TNF- $\alpha$ , IL-6, highly sensitive C-reactive protein, leptin and structural-functional vasculature properties in 54 patients with JgM RF-seronegative rheumatoid arthritis (RA). Increase in concentrations of TNF- $\alpha$ , IL-6, hs-C-reactive protein, leptin in the blood serum of examined patients was found out in comparison with control. Disturbances of structural-functional arterial vasculature properties were determined, characterized by significant reduction of pulse wave transmission time (PTT), increase of rigidity, augmentation indices and pulse wave transmission velocity in all examined patients with RA. Significant correlation relationships were determined between immune inflammation activity parameters, leptin level and vasculature remodeling parameters in patients with RA. Infliximab treatment, along with anti-inflammatory efficacy (reduction of serum concentrations of hs-C-reactive protein, TNF- $\alpha$ , IL-6), reduces hyperleptinemia, which is accompanied by significant improvement of structural-functional vasculature properties (decrease of pulse wave velocity, augmentation and rigidity indices, IMC and CCA diameter).

**Keywords:** immunological markers of cardiovascular risk, infliximab, leptin, rheumatoid arthritis, vasculature remodeling

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов и у большинства пациентов приводит к быстрой потере временной и стойкой трудоспособности, сокращению продолжительности жизни. Кроме того, в настоящее время признанным фактом является повышение заболеваемости и смертности от преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА. До 50% избыточной смертности обусловлено ишемической болезнью сердца (ИБС), за которой тесно следуют цереброваскулярные заболевания. По данным мировой литературы у больных РА стандартизированный коэффициент смертности от ССЗ повышен в 1,5 раза по сравнению с общей популяци-

ей. Однако традиционные факторы риска ССЗ не позволяют полностью объяснить наблюдаемое при РА повышение частоты заболеваемости и смертности [7].

В развитии этих осложнений наряду с хорошо известными традиционными факторами сердечно-сосудистого риска важное значение отводится так называемым «новым» факторам, среди которых особое место отводится провоспалительным медиаторам, таким как цитокины, молекулы межклеточной адгезии SVCAM-1, С-реактивный белок, которые позиционируются в качестве маркеров атеросклеротического риска. Важное значение в этом процессе отводится лептину – адипоцитокину, который не только участвует в регулировании обмена липидов и углеводов, но и,

как предполагается, оказывает влияние на функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки, процессы воспаления, тромбообразования [6, 13].

Поэтому внимание исследователей в последние годы привлекает изучение активности иммунного воспаления, ее роли в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, что особенно актуально с позиций потенциальной обратимости данных изменений под влиянием терапии. Активно исследуемым направлением патогенеза сердечно-сосудистой патологии является изучение упруго-эластических свойств сосудистого русла, повышение жесткости которого рассматривается в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска [3]. Эти положения определяют актуальность и научно-практическую значимость изучения иммунных и неиммунных механизмов патологической ригидности артериального русла при РА, что особенно важно не только с позиций определения индивидуального прогноза, но и в качестве мишени для терапевтической коррекции.

Принимая во внимание роль воспаления в развитии атеросклероза, важным аспектом исследований является изучение влияния препаратов базисной противовоспалительной терапии РА на риск ССЗ. С этих позиций особый интерес представляет новая группа противовоспалительных средств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и прежде всего антагонистов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), доказавших высокую эффективность в снижении активности заболевания и рентгенологических признаков поражения суставов при РА [9]. Известно, что ФНО-α вовлечен во все стадии атеросклероза, включая дисфункцию эндотелия, образование и разрыв бляшек и усиление протромботического состояния [15]. При хронических заболеваниях ФНО-α также способен индуцировать инсулинрезистентность и дислипидемию [10, 14]. На основании вышеизложенного можно полагать, что блокирование ФНО-α способно замедлить процесс атеросклеротических поражений и тем самым снизить нагрузку на сердечно-сосудистую систему у пациентов с РА.

Тем не менее имеющиеся к настоящему времени данные весьма противоречивы, в ряде работ указывается на наличие отрицательного влияния антагонистов ФНО на течение сердечной недостаточности и липидный профиль у больных РА [8]. В то же время в исследованиях Jacobsson L. T. et. al., 2005, показано снижение кардиоваскулярных осложнений у больных РА под влиянием терапии ГИБП [11]. Это обуславливает

актуальность проведения исследований не только по изучению роли активности субклинического воспаления, лептинемии в прогрессировании жесткости сосудистого русла при РА, но и по оценке кардиоваскулярных эффектов ГИБП.

Поэтому целью исследования явилось изучение влияния терапии инфликсимабом на иммунологические маркеры кардиоваскулярного риска (ФНО-α, ИЛ-6, вч-СРБ), лептинемии и ремоделирование артериального русла при ревматоидном артрите.

### Материалы и методы исследования

В одномоментное поперечное исследование было включено 54 больных с достоверным по классификационным критериям ACR/EULAR (1987/2010) диагнозом РА с серонегативными по JgM ревматоидного фактора (РФ) вариантом заболевания. Общая активность РА и функциональный класс (ФК) определялись согласно классификации РА, принятой на пленуме Ассоциации ревматологов России в 2007 году. Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (DiseaseActivityScore), рекомендованного EULAR [5]. Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28.

Группа контроля включала 20 клинически здоровых лиц в возрасте 42,5 ± 5,3 года. Критериями включения пациентов в исследование явились: серонегативный по JgM РФ РА 2-3 степени активности; наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению инфликсимаба; информированное согласие пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования явились: серопозитивный по JgM РФ и 1 степень активности РА; инфекционные процессы любой локализации; сахарный диабет, нарушение функции печени и почек, застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Уровень РФ оценивали иммуноферментным методом (Orgentect, Германия). Содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Протеиновый контур» (Россия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Концентрацию С-реактивного белка оценивали высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием наборов «F. Hoffman-LaRoche» (Австрия). Уровень лептина исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью диагностических наборов «Diagnostic Biochem Canada Inc» (Канада).

Исследование параметров ригидности сосудистой стенки проводили с помощью суточного монитора артериального давления компании «Петр Телегин» (г. Нижний Новгород) и программного комплекса BPLab. Визуализацию общих сонных артерий выполняли с использованием ультразвукового комплекса Acuson X /10, оснащенного линейным датчиком 7 МГц в β-режиме.

Определение иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска, уровня лептина в сыворотке крови и параметров ремоделирования артериального

русла у больных РА проводилось до лечения и после 12 месяцев терапии инфликсимабом. Инфликсимаб вводили в/венно капельно по 200 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: 0, 2, 4, 6 недели, затем каждые 8 недель в течении 12 месяцев. 95,6% больных получали ИФ в комбинации с метотрексатом в дозе  $11,8 \pm 8,2$  мг/неделю.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0 for Windows. Статистический анализ количественных переменных основывался на различии средних арифметических совокупностей. В случае двух несвязанных выборок использовался t-критерий Стьюдента с раздельной оценкой дисперсии для независимых групп. Для оценки зависимости между количественными параметрами рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона, а в случае порядковых переменных вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения исследуемого показателя до лечения с группой контроля использовали критерий Ньюмена-Кейлса. Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применялись критерии Стьюдента и Уилкоксона.

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что у больных РА содержание в сыворотке крови ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 превышало их уровни в группе контроля в  $3,1 \pm 0,6$  раза ( $p < 0,05$ ) и в  $9,6 \pm 0,9$  раза ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 1). Установлена достоверно более высокая концентрация вч-СРБ в сыворотке крови больных РА ( $9,9 \pm 1,7$  мг/л) в сравнении с контролем ( $1,6 \pm 0,6$  мг/л). Проведенные исследования показали, что у больных РА сывороточная концентрация лептина составила  $16,2 \pm 4,3$  нг/мл и была выше контроля в  $4,9 \pm 0,6$  раза ( $p < 0,05$ ). Известно, что лептин оказывает и плейотропные эффекты, действуя через семейство I класса цитокиновых рецепторов, включающих рецептор для ИЛ-6, и по структуре гомологичен с ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 и другими семействами цитокинов, вследствие чего считается цитокиноподобной субстанцией [12].

Таблица 1

Влияние терапии инфликсимабом на провоспалительную цитокинемию, лептинемиию и вч-СРБ у больных РА ( $M \pm m$ )

Показатель	Контроль (n = 20)	Больные РА до лечения (n = 54)	Больные РА через 12 месяцев терапии инфликсимабом (n = 54)
	1	2	3
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	$32,4 \pm 3,6$	$158,4 \pm 9,1^{*1}$	$49,8 \pm 5,7^{*1,2}$
ИЛ-6, пкг/мл	$15,8 \pm 3,9$	$149,5 \pm 9,1^{*1}$	$19,6 \pm 4,4^{*1,2}$
Вч-СРБ, мг/л	$1,6 \pm 0,6$	$9,9 \pm 1,7$	$2,8 \pm 0,3^{*1,2}$
Лептин, нг/мл	$3,7 \pm 0,5$	$16,2 \pm 4,3^{*1}$	$6,1 \pm 0,8^{*1,2}$

Примечание. \* отмечены достоверные различия средних арифметических ( $p < 0,05$ ), цифр рядом со звездочкой по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Изучение упруго-эластических свойств сосудистой стенки показало достоверное снижение у всех обследованных больных РА в сравнении с контролем времени распространения пульсовой волны (РТТ) – на  $28,1 \pm 1,6\%$ ; увеличение индекса ригидности (ASI) – на  $24,3 \pm 2,8\%$  ( $p < 0,05$ ), индекса аугментации (AIx) – на  $64,8 \pm 5,8\%$  ( $p < 0,05$ ), SAI – на  $21,4 \pm 1,1\%$  ( $p < 0,05$ ), что

свидетельствует об уменьшении эластичности сосудистой стенки (табл. 2). Определенные скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), характеризующей жесткость сосудистого русла и рассматриваемой в качестве интегрального показателя сердечно-сосудистого риска, показало её увеличение на  $14,2 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ) у больных РА в сравнении с контролем.

Таблица 2

Динамика показателей жесткости сосудистой стенки у больных РА на фоне лечения инфликсимабом ( $M \pm m$ )

Параметры	Контроль (n = 20)	Больные РА	
		До лечения (n = 54)	После терапии инфликсимабом (n = 54)
	1	2	3
СРПВ (см/с)	$117,8 \pm 14,5$	$148,4 \pm 6,8^{*1}$	$132,3 \pm 6,4^{*1,2}$
РТТ (мс)	$164,5 \pm 2,4$	$122,4 \pm 11,4^{*1}$	$136,1 \pm 9,1^{*1,2}$
ASI	$37,3 \pm 5,1$	$49,6 \pm 3,1^{*1}$	$42,5 \pm 4,8^{*1,2}$
AIx (%)	$-30,9 \pm 4,2$	$-16,6 \pm 1,1^{*1}$	$-21,8 \pm 1,6^{*1,2}$
SAI (%)	$54,8 \pm 2,3$	$66,3 \pm 2,4^{*1}$	$58,4 \pm 1,6^{*1,2}$

Примечание. Звездочкой (\*) отмечены достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ ), цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

В настоящее время в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска рассматривают субклиническое поражение сонных артерий [2]. В связи с чем было проведено определение структурно-функциональных показателей общей сонной артерии (ОСА), показавшее увеличение диаметра ОСА у больных РА на  $5,8 \pm 0,6\%$

( $p > 0,05$ ) в сравнении с контролем ( $6,0 \pm 0,2$  мм) (табл. 3). Толщина КИМ при РА на  $17,5 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,05$ ) превышала значение контроля. Индекс жесткости, характеризующий процессы ремоделирования сосудистого русла, у больных РА в  $1,4 \pm 0,2$  раза ( $p < 0,05$ ) превосходил контрольный уровень.

**Таблица 3**

Эффективность влияния инфликсимаба на структурно-функциональные показатели общих сонных артерий у больных РА (М ± m)

№ п/п	Группы обследованных	Показатели		
		Диаметр ОСА, мм	Комплекс интима медиа, мм	Индекс жесткости, усл. ед.
1.	Контроль (n = 20)	6,0 ± 0,2	0,75 ± 0,1	4,8 ± 0,4
2.	Больные РА до лечения (n = 54)	6,4 ± 0,2* <sup>1</sup>	0,91 ± 0,2* <sup>1</sup>	6,2 ± 0,2* <sup>1</sup>
3.	Больные РА после 12 месяцев терапии (n = 54)	6,1 ± 0,1* <sup>2</sup>	0,80 ± 0,2* <sup>2</sup>	5,3 ± 0,3* <sup>2</sup>

**Примечание.** Звездочкой (\*) отмечены достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ ), цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Проведение многофакторного корреляционного анализа показало наличие прямых связей между индексом DAS28, отражающим активность системного воспаления при РА, и уровнем провоспалительных цитокинов: ФНО-α и ИЛ-6 ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,66$ ,  $p < 0,05$  соответственно); DAS28 и КИМ ОСА ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Определены прямые корреляционные связи между уровнем вч-СРБ и ФНО-α, ИЛ-6 ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$  соответственно). Установлены положительные достоверные связи между СРПВ и индексом DAS28, характеризующим активность РА ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ); индексами DAS28 и AIx ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ); индексами DAS28 и ASI ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ). Обратная корреляционная связь установлена между индексом DAS28 и РТТ ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Выявлены прямые корреляционные зависимости между концентрацией ИЛ-6 и индексом AIx ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ); ФНО-α и индексом AIx ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ), ИЛ-6 и СРПВ ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,05$ ), обратные корреляционные зависимости определены между уровнем в сыровотке крови ФНО-α и РТТ ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,05$ ). Кроме того, определены прямые корреляционные связи между СРПВ и уровнем лептина ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,05$ ); обратная зависимость определена между РТТ и уровнем лептина ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,05$ ). Достоверные положительные взаимосвязи выявлены между уровнем лептина и индексом AIx и ASI ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, результаты многофакторного корреляционного анализа свидетельствуют

о патогенетической роли активности воспаления и гиперлептинемии в развитии структурно-функциональных нарушений сосудистого русла при РА.

Оценка клинической эффективности терапии инфликсимабом у обследованных больных показала, что ремиссия (DAS28 < 2,6) была диагностирована у 43 (79,6%) больных ( $p < 0,05$ ); у 11 (20,4%) больных ( $p < 0,05$ ) определена минимальная активность заболевания (DAS28 < 3,2). Проведенный мониторинг лабораторных показателей после 12 месяцев терапии инфликсимабом установил достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов: концентрация ФНО-α уменьшилась в  $3,3 \pm 1,1$  раза, ИЛ-6 – в  $7,4 \pm 1,6$  раза. Уровень вч СРБ снизился до  $2,8 \pm 0,3$  мг/л ( $p < 0,05$ ). Также наблюдалось достоверное уменьшение в  $1,3 \pm 0,2$  раза ( $p < 0,05$ ) сывороточной концентрации лептина.

Изучение параметров жесткости сосудистой стенки после терапии инфликсимабом выявило достоверное увеличение времени распространения пульсовой волны на  $14,5 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,05$ ). Также достигнуто значимое увеличение индексов аугментации (AIx) и ригидности (ASI), определяющих эластичность сосудистой стенки, в  $1,2 \pm 0,4$  раза и на  $9,7 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. У больных РА после терапии инфликсимабом установлено достоверное снижение СРПВ на  $17,4 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ). СРПВ напрямую зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее

растяжимость, тем больше СРПВ и соответственно меньше РТТ. Следует отметить, что СРПВ является мощным предиктором сердечно-сосудистой смертности, её снижение у больных РА после проведенного лечения является прогностически благоприятным фактором, указывающим на снижение риска кардиоваскулярной патологии.

При изучении влияния длительной терапии инфликсимабом на структурно-функциональные параметры ОСА выявлено уменьшение признаков ремоделирования, так, диаметр ОСА уменьшился до  $6,1 \pm 0,1$  мм, КИМ – до 0,8 мм и индекс жесткости до  $5,3 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ), что потенциально связано со снижением риска кардиоваскулярных осложнений.

Анализ полученных данных установил высокую клиническую эффективность терапии инфликсимабом при серонегативном по JgM РФ варианте РА, что согласуется с результатами исследований других авторов [1, 4, 9]. Выявлено, что наряду с провоспалительной цитокинемией, гиперлептинемия вносит существенный вклад в прогрессирование патологического ремоделирования сосудистого русла при РА. Кроме того, проведенные исследования показали, что терапия инфликсимабом у больных РА наряду с противовоспалительной эффективностью (снижение сывороточной концентрации вч-СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6), уменьшает гиперлептинемию, что сопровождается достоверным улучшением структурно-функциональных свойств сосудистого русла (снижением скорости пульсовой волны, индексов аугментации и ригидности, КИМ и диаметра ОСА), что является положительным прогностическим признаком, поскольку связано со снижением риска кардиоваскулярной патологии при серонегативном по JgM РФ варианте РА.

### Список литературы

1. Безгин А.В. Динамика содержания цитокинов провоспалительного действия в синовиальной жидкости у больных с ревматоидным артритом на фоне лечения / А.В. Безгин, Л.И. Князева, А.М. Тиманова // Человек и его здоровье. – 2010. – № 4. – С. 31–37.
2. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. ВНОК // Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2011. – № 10(6). – С. 46–47.
3. Лукьянов М.М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // Сердце. – 2010. – Т. 9. – № 3 (53). – С. 156–160.
4. Насонов Е.Л. Современные стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита: место инфликсимаба // Consilium medicum. – 2006. – Т. 08/№ 8. – С. 4–10.
5. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 852 с.
6. Чубенко Е.А. Значение лептина в формировании метаболического синдрома / Е.А. Чубенко, О.Д. Беляева, О.А. Беркович, Е.И. Баранова // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 45–60.
7. Bartoloni E., Alunno A., Lucciolli F. et al. Atherosclerotic vascular damage and rheumatoid arthritis: a complex but intriguing link. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2010. – № 108. – P. 295–763.
8. Chung E.S., Packer M, Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Randomized, double blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure [AT TACH] trial. Circulation. – 2003. – № 107. – P. 3133–40.
9. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha [cA2] versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet. – 1994. – № 344. – P. 1105–10.
10. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R. et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2010. – № 1193. – P. 153–9.
11. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maratid-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola et al. // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, № 2. – P. 402–411.
12. Interaction between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction / A.M. Jhorgersen, S. Soderberg, J.H. Jansson et al. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2004. – № 1. – P. 33–40.
13. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) / A.M. Wallace, A.D. Mc Mahon, C.J. Packard et al. // Circulation. – 2011. – № 104. – P. 3052–3060.
14. Tam L.S., Tomlinson B, Chu N.N. et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol. – 2007. – № 26. – P. 1495–1499.
15. Van Leuven S.I., Franssen R, Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. Rheumatol. – 2008. – № 47. – P. 3–7.

### References

1. Bezgin A.V. Dinamika soderzhanija citokinov provospalitel'nogo dejstviya v sinovial'noj zhidkosti u bol'nyh s revmatoidnym artritom na fone lecheniya / A.V. Bezgin, L.I. Knjazeva, A.M. Timanova // Kurskij nauch.-praktich. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e». 2010. no. 4. pp. 31–37.
2. Kardiovaskuljarnaja profilaktika: nacional'nye rekomendacii. VNOK // Prilozhenie 2 k zhurnalu «Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika». 2011. no. 10(6). pp. 46–47.
3. Luk'janov M.M. Zhestkost' arterial'noj stenki kak faktor serdechno-sosudistogo riska / M.M. Luk'janov, S.A. Bojcov // Serdce. t. 9. no. 3 (53). 2010. pp. 156–160.
4. Nasonov E.L. Sovremennye strategii farmakoterapii revmatoidnogo artrita: mesto infliksimaba // Consilium medicum. 2006. T. 08/no. 8. pp. 4–10.
5. Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. M.: GJeOTAR-Media, 2008. 852 p.
6. Chubenko E.A. Znachenie leptina v formirovanii metabolicheskogo sindroma / E.A. Chubenko, O.D. Beljaeva, O.A. Berkovich, E.I. Baranova // Problemy zhenskogo zdorov'ja. 2010. T. 5, no. 1. pp. 45–60.
7. Bartoloni E., Alunno A., Lucciolli F. et al. Atherosclerotic vascular damage and rheumatoid arthritis: a complex but intriguing link. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2010. no. 108. pp. 295–763.
8. Chung E.S., Packer M, Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Randomized, double blind, placebo-controlled,

pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure [AT TACH] trial. *Circulation*. 2003. no. 107. pp. 3133–40.

9. Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha [cA2] versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994. no. 344. pp. 1105–10.

10. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R. et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010. no. 1193. pp. 153–9.

11. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maratid-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola et al. // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52, no. 2. pp. 402–411.

12. Interaction between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction / A.M. Jhogersen, S. Soderberg, J.H. Jansson et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2004. no. 1. pp. 33–40.

13. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) /

A.M. Wallace, A.D. Mc Mahon, C.J. Packard et al. // *Circulation*. 2011. no. 104. pp. 3052–3060.

14. Tam L.S., Tomlinson B., Chu N.N. et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2007. no. 26. pp. 1495–1499.

15. Van Leuven S.I., Franssen R., Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatol.* 2008. no. 47. pp. 3–7.

**Рецензенты:**

Никитин А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Минздравсоцразвития России, г. Воронеж;

Вишневский В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института, ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет» Минобрнауки России, г. Орел.

Работа поступила в редакцию 10.01.2013.