

Динамика кардиоваскулярного статуса и сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите на фоне терапии инфликсимабом

Оранский С. П., Елисеева Л. Н., Самородская Н. А., Малхасян И. Г.

Кубанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Краснодар, Россия

Цель. Комплексная оценка динамики основных показателей кардиоваскулярного статуса и сывороточных маркеров дисфункции эндотелия (ДЭ) на фоне терапии больных ревматоидным артритом (РА) генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимабом.

Материал и методы. Обследованы 50 больных — основная группа (ОГ), серопозитивным РА, получавших комбинацию метотрексата и инфликсимаба: исходно, через 2, 6 и далее через каждые 14 нед. Группами (гр.) сравнения (ГС) являлись здоровые лица (n=25) и гр. пациентов с РА на фоне применения только метотрексата (n=110). Сывороточные концентрации фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-10 (ИЛ-10), тканевого активатора плазминогена (ТАП) и фактора Виллебранда (ФВ) определялись с помощью иммуноферментного анализа. Функцию левого желудочка (ЛЖ) изучали при эхокардиографии, микрососудистый статус — лазерной доплеровской флоуметрией (ЛДФ).

Результаты. Отношение Е/А оказалось снижено во всех подгруппах и незначительно улучшалось к 14-й нед. терапии инфликсимабом. В исходном состоянии были увеличены показатели ЛДФ — нейрогенный тонус артериол и внутрисосудистое сопротивление. На фоне курсовой терапии инфликсимабом прои-

зошло их умеренное снижение. Сывороточная концентрация ФВ превышала контрольные значения у здоровых доноров на всех этапах исследования. Исходно сниженная активность ТАП (496 ± 173 пг/мл) возросла к 14 нед. лечения до 705 ± 157 пг/мл. Отмечено значительное исходное превышение концентраций ФНО- α до $357,1 \pm 34$ и ИЛ-10 — до 453 ± 42 пг/мл, соответственно. Через 6 нед. терапии инфликсимабом наблюдалось снижение концентрации ФНО- α . К 14 нед. лечения определено как абсолютное снижение уровня ФНО- α до 94 ± 28 пг/мл, так и значимое уменьшение отношения ФНО- α /ИЛ-10 (от $0,78 \pm 0,5$ до $0,4 \pm 0,2$).

Заключение. Установлена высокая эффективность инфликсимаба при РА с выравниванием функционального цитокинового дисбаланса и его дополнительные плеiotропные эффекты, проявившиеся коррекцией микрососудистых и эндотелиальных нарушений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция, фактор некроза опухоли- α , тканевой активатор плазминогена, микроциркуляция, интерлейкин-10.

Поступила 27/05–2010

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 80–84

Dynamics of cardiovascular status and serum markers of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis, treated with infliximab

Oranskyi S. P., Eliseeva L. N., Samorodskaya N. A., Malkhasyan I. G.
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Aim. To assess the complex dynamics of the main parameters of cardiovascular status and serum markers of endothelial dysfunction (ED) in patients with rheumatoid arthritis (RA), who were treated with infliximab.

Material and methods. The main group (MG) included 50 patients with seropositive RA, who received a combination of methotrexate and infliximab. The examination took place at baseline, as well as two, six, and 14 weeks after the treatment started. Comparison groups (CG) included healthy volunteers (n=25) and RA patients treated with methotrexate only (n=110). Serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), tissue plasminogen activator (TPA), and von Willebrand factor (vWf) were measured, using ELISA. Left ventricular (LV) function and microvascular status were assessed with echocardiography and laser Doppler flowmetry (LDF), respectively.

Results. The E/A ratio was reduced in all subgroups, and at Week 14 of infliximab therapy, it slightly increased. At baseline, LDF parameters, such as neurogenic arteriole tone and intravascular resistance, were increased. Infliximab therapy was associated with a moderate decline of

these parameters. Throughout the study, serum vWf concentration was higher in MG patients than in healthy controls. TPA activity was reduced at baseline (496 ± 173 pg/ml), increasing at Week 14 up to 705 ± 157 pg/ml. Baseline concentrations of TNF- α and IL-10 were substantially elevated ($357,1 \pm 34$ and 453 ± 42 pg/ml, respectively). At Week 6, TNF- α concentration decreased significantly. At Week 14, not only TNF- α level decreased, reaching 94 ± 28 pg/ml, but also the ratio TNF- α /IL-10 decreased (from $0,78 \pm 0,5$ to $0,4 \pm 0,2$).

Conclusion. In RA patients, infliximab was highly effective for the functional cytokine dysbalance correction, also demonstrating pleiotropic effects, such as correction of microvascular and endothelial dysfunction.

Key words: Rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction, tumor necrosis factor- α , tissue plasminogen activator, microcirculation, interleukin-10.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 12 (2): 80–84

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: (918) 367–10–67

E-mail: s_oransky@inbox.ru,

[Оранский С. П. — доцент кафедры факультетской терапии, Елисеева Л. Н. — зав. кафедрой, Самородская Н. А. — ассистент кафедры, Малхасян И. Г. — аспирант кафедры].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), как основная причина смертности населения, остаются актуальной проблемой мировой и российской медицинской практики. Продолжительность жизни в РФ значительно уступает развитым странам, что связано, в первую очередь, со «сверхсмертностью» в трудоспособном возрасте, причем ССЗ составляют более половины в структуре причин смертности населения России [1, 5]. Повреждению эндотелия отводится иницирующая роль в развитии практически всех ССЗ, доказано его определяющее значение и в прогрессировании большинства видов сосудистых нарушений [7, 11].

К настоящему времени достаточно четко определены роль и место медикаментозных и немедикаментозных влияний в коррекции основных эссенциальных ССЗ, подтверждением чему служат рекомендации по их диагностике и профилактике, а также разрабатываемые стандарты оказания медицинской помощи. Вместе с тем, не вызывает сомнения необходимость уточнения особенностей поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) и определения возможностей их коррекции в отдельных популяционных группах. В указанном аспекте особый интерес представляют пациенты с ревматическими заболеваниями, в частности, ревматоидным артритом (РА). Различная кардиоваскулярная патология у больных РА является ведущей причиной смертности; более того, ~40% больных РА в течение первых 5 лет инвалидизируются и вынуждены пожизненно принимать препараты, неоднозначно влияющие на состояние СССР [8, 19].

Несмотря на интенсивное изучение особенностей поражения СССР при РА, в этой области остается много нерешенных вопросов, особенно при выборе терапевтических стратегий. Недостаточно исследованы особенности дисфункции эндотелия (ДЭ) у больных РА и возможности ее коррекции с использованием современных базисных препаратов, включая генно-инженерные биологические агенты, в то время как эти средства уже включены в большинство национальных рекомендаций по лечению РА [8, 17, 18]. Основной мишенью этих средств являются провоспалительные цитокины, снижение активности которых коррелирует с улучшением течения РА. В то же время, многие аспекты действия биологических агентов продолжают изучаться. В частности, недостаточно исследовано влияние этой группы препаратов на состояние СССР при определяющем прогностическом значении для РА именно развития кардиоваскулярных осложнений [19], остаются противоречивыми сведения об их влиянии на микрососудистый статус и показатели ДЭ [14, 16].

Целью настоящего исследования явилась комплексная оценка динамики основных показателей кардиоваскулярного статуса и сывороточных маркеров ДЭ на фоне терапии больных РА генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимабом.

Материал и методы

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 Американской ревматологической ассоциации (АРА) (1987) и ассоциации ревматологов России (АРР) (2007). В основную группу (ОГ) были включены 50 больных (8 мужчин и 42 женщины) серопозитивным РА средней и высокой степени (ст.) активности в возрасте $43,4 \pm 11,8$ лет с длительностью заболевания $16,5 \pm 7,8$ лет, у которых традиционная базисная терапия на протяжении $5,4 \pm 2,1$ лет не позволяла добиться клинико-лабораторной ремиссии. Пациенты ОГ получали комбинацию метотрексата в дозе 10–15 мг/нед. пер os и инфликсимаба в дозе 3 мг/кг внутривенно (в/в), капельно, по принятой схеме: исходно, через 2, 6 нед. и далее через каждые 14 нед. Полный курс лечения проведен 46 пациентам. Группа сравнения (ГС) была сформирована методом стратифицированной рандомизации, ее составили пациенты серопозитивным РА ($n=110$), получавшие в качестве базисной терапии метотрексат в дозах и со сроками терапии, сопоставимыми с ОГ. Контрольная группа (ГК) включала 25 здоровых доноров среднего возраста $46,3 \pm 6,4$ лет. Из исследования исключались пациенты РА с сопутствующими инфекционными, онкологическими, гнойными заболеваниями любой локализации, почечной, печеночной, тяжелой сердечной недостаточностью, непременностью метотрексата или инфликсимаба.

Показатели гемограммы, концентрацию С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), общего холестерина (ОХ) и его фракций в крови оценивали с помощью автоматических гематологического и биохимического анализаторов, сывороточную концентрацию фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-10 (ИЛ-10) — с использованием готовых наборов реактивов производства «Протеиновый контур», тканевого активатора плазминогена (ТАП) и фактора Виллебранда (ФВ) — «Bender Medsystems» и «Axis Shield Diagnostics», соответственно, на иммуноферментном анализаторе Statfax 2100. Функцию левого желудочка (ЛЖ) изучали эхокардиографически (ЭхоКГ) (ультразвуковой сканер Vivid 3) по общепринятым методикам. Микрососудистый статус исследовали с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 (НПП «ЛАЗМА») с регистрацией частотных и временных показателей кожного кровотока в зоне наружной поверхности левого предплечья согласно рекомендуемой методике [2, 3].

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Учитывая нормальный характер их распределения, различия между гр. оценивали с помощью парного критерия Стьюдента с поправкой Бонферонни. Для оценки корреляционных взаимоотношений определяли коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

В сравнительно недавно выполненных исследованиях установлено, что в развитии ССЗ у пациентов с РА имеют значение как традиционные факторы: раннее

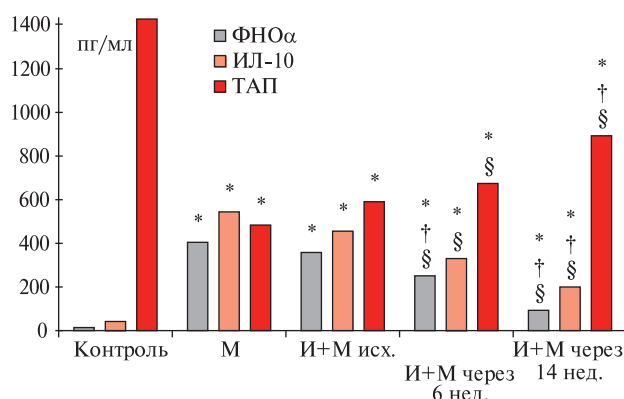
Таблица 1

Артериальное давление, эхокардиографические и микрососудистые показатели у больных РА на фоне курсовой терапии инфликсимабом

Показатель	ГК (n=25)	ГС (n=110)	ОГ		
			Исходно (n=50)	Через 6 нед. (n=46)	Через 14 нед. (n=46)
САД, мм рт.ст.	125±5	135±10*	141±8*	140±5*	142±7*
ДАД, мм рт.ст.	80±4,2	89±7*	86±9*	83±7	84±6
ФВ, %	53±5	50±2	52±3	50±4	51±4
ИММЛЖ, г/м ²	128±22,4	137,6±21	128,6±31,3	132,4±28,8	129,6±41,6
Отношение Е/А	1,25±0,05	1±0,09*	0,7±0,07*	0,9±0,1*	0,9±0,06*†
ПМ, усл. ед.	5,2±0,9	4,6±0,7	4,7±0,8	4,3±0,8	4,2±0,9
ALF, перф. ед.	1,1±0,2	0,72±0,1*	0,64±0,09*	0,52±0,1*§	0,8±0,09*§
ACF, перф. ед.	0,6±0,1	0,35±0,06*	0,3±0,1*	0,4±0,08*	0,5±0,07*§
АНF, перф. ед.	0,4±0,1	0,28±0,07*	0,2±0,05*	0,3±0,06*	0,37±0,09
МА, %	20,1±5,5	13,1±6,4*	14,3±5,9*	16,4±3,7†	19,3±6,8†§
НТ, %	53,4±13,1	70,2±10,1*	73,9±12,2*	68,4±15,4*	51,1±10,3†§
СС, %	1,2±0,1	2,7±0,3*	2,1±0,2*	1,8±0,1*§	1,6±0,09*†§

Примечание: значимость различий оценена с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферони ($p < 0,05$): * — сравнение с ГК; † — сравнение с гр. метотрексата; § — сравнение с исходными показателями (в гр. инфликсимаб + метотрексат). A_{LF} — амплитуда медленных волн флуксуций; A_{CF} — амплитуда пульсовых волн флуксуций; A_{HF} — амплитуда быстрых волн флуксуций; $MA = A_{LF}/ПМ$ (показатель миогенной активности вазомоторов); $НТ = \sigma/A_{LF}$ (показатель нейрогенного тонуса стенки микрососудов); $СС = A_{CF}/ПМ$ (показатель внутрисосудистого сопротивления); САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ФВ — фракция выброса, ИММЛЖ — индекс массы миокарда ЛЖ.

развитие ишемической болезни сердца (ИБС), выраженность артериальной гипертензии (АГ), дисфункция ЛЖ и др., так и дополнительные, связанные с патогенетическими звеньями самого РА, в частности, ассоциация цитокинового дисбаланса и ДЭ [6, 9]. При анализе основных параметров центральной гемодинамики у больных РА (таблица 1) установлено, что инфликсимаб не влиял значимо на уровень артериального давления (АД), показатели систолической функции ЛЖ и индексы его гипертрофии за весь период наблюдения. Основным показателем диастолической дисфункции ЛЖ (отношение Е/А) оказался сниженным во всех подгруппах сравнения в противовес с ГК



Примечание: значимость различий оценена с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферони: * — сравнение с ГК; † — сравнение с гр. метотрексата; § — сравнение с исходными показателями (в гр. инфликсимаб + метотрексат). М — метотрексат; М+И — метотрексат + инфликсимаб.

Рис. 1 Концентрация ФНО-α, ИЛ-10 и ТАП на фоне курсовой терапии инфликсимабом у больных РА.

и незначительно улучшался к 14 нед. после начала терапии на фоне применения инфликсимаба. В таблице 1 приведены также данные о состоянии артериолярного звена кожной микроциркуляции (МЦ) по данным ЛДФ. Интегральный параметр ЛДФ — показатель МЦ (ПМ) находился в пределах нормоциркуляторных значений. При анализе частотного спектра ЛДФ-грамм в исходном состоянии в обеих ОГ обнаружено повышение активности основных параметров артериолярного кровотока (таблица 1), свидетельствующее о преобладании вазоспастических реакций. В частности, наиболее выражено в исходном состоянии оказались увеличены показатели, косвенно отражающие нейрогенный тонус (НТ) и внутрисосудистое сопротивление (СС). На фоне лечения инфликсимабом отмечено их умеренное снижение, свидетельствующее об улучшении тонуса артериол.

В таблице 2 приведены данные о некоторых сывороточных эндотелиальных и цитокиновых маркерах, а также клинико-биохимических показателях в исходном состоянии и на фоне курса инфликсимаба у пациентов с РА. Традиционные провоспалительные показатели активности РА — СРБ, РФ, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в исходном состоянии оказались закономерно повышены, на фоне терапии происходило отчетливое их снижение. Концентрация сывороточного маркера ДЭ — фВ превышала контрольные значения на всех этапах исследования (таблица 2). Содержание ТАП, исходно оказавшись сниженным по сравнению с ГК, — 496 ± 173 пг/мл, возросло к 6 и 14 нед. курса терапии до $673,3 \pm 148$ и 705 ± 157 пг/мл, соответственно (рисунок 1).

Таблица 2

Некоторые сывороточные эндотелиальные, цитокиновые и клинико-биохимические параметры у больных РА на фоне курса антицитокиновой терапии инфликсимабом

Показатель	ГК (n=25)	ГС (n=110)	ОГ		
			Исходно (n=50)	Через 6 нед. (n=46)	Через 14 нед. (n=46)
ФВ, МЕ/л	0,6 ± 0,3	2,4 ± 0,6*	2,5 ± 1*	2 ± 0,7*	2,7 ± 1,2*
ТАП, пг/мл	1425 ± 128	482 ± 134*	496 ± 173*	673,3 ± 148*§	705 ± 157*†§
ФНО-α, пг/мл	15,9 ± 6,8	402 ± 65*	357,1 ± 34*	251 ± 43,6*†§	94 ± 28*†§
ИЛ-10, пг/мл	40,8 ± 21,9	543 ± 31*	453 ± 42*	328,2 ± 53,4*†§	200 ± 25*†§
Отношение ФНО-α/ИЛ-10	0,38 ± 0,1	0,9 ± 0,35*	0,78 ± 0,5*	0,76 ± 0,7*	0,4 ± 0,2†§
Эритроциты, 1012/л	4,5 ± 0,8	4,4 ± 0,7	4,7 ± 1,2	4,4 ± 1,1	4,3 ± 0,5
Лейкоциты, 109/л	7,3 ± 1,6	7,5 ± 2,6	8,2 ± 2,4	7 ± 1,9	7,6 ± 1,8
Гемоглобин, г/л	134,6 ± 12	119 ± 6*	117 ± 8*	120 ± 9*	118 ± 10*
Гематокрит, %	39,4 ± 12	36,5 ± 7*	34 ± 8*	32 ± 6*	34 ± 8*
СОЭ, мм/час	13,6 ± 4,8	45 ± 9*	43,6 ± 10,2*	32 ± 6,4*†§	20 ± 5,2*†§
СРБ, мг/л	4,6 ± 1,9	35 ± 10,7*	34 ± 8,2*	27 ± 9,5*§	13 ± 4,6*†§
РФ, МЕ/мл	1,5 ± 0,5	67 ± 13,2*	65 ± 12,6*	59,9 ± 10,1*†	21 ± 5,7*†§
Фибриноген, г/л	3,2 ± 0,8	7,3 ± 2,1*	6,3 ± 1,3*	5,3 ± 1,7*†	4,2 ± 0,9†§
ОХС, ммоль/л	4,6 ± 1,6	4,2 ± 1,3	4,8 ± 2,1	5,6 ± 1,5*	4,7 ± 1,9
ТГ, ммоль/л	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,6	1,1 ± 0,3	1,7 ± 0,5	1,4 ± 0,6
ЛНП, ммоль/л	4,1 ± 1,2	3,7 ± 2,5	3,8 ± 1,4	3,2 ± 1,1	4,3 ± 1,5
ЛВП, ммоль/л	1,2 ± 0,1	1 ± 0,6	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,4	1,7 ± 0,8

Примечание: значимость различий оценена с помощью критерия Стьюдента с поправкой Бонферонни ($p < 0,05$): * — сравнение с ГК;

† — сравнение с гр. метотрексата; § — сравнение с исходными показателями (в гр. инфликсимаб + метотрексат). ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

При изучении сывороточной продукции провоспалительного цитокина ФНО-α и противовоспалительного ИЛ-10 исходно отмечено значительное превышение их концентраций до $357,1 \pm 34$ и 453 ± 42 пг/мл, соответственно, с выраженным провоспалительным сдвигом, оцененным по отношению ФНО-α/ИЛ-10, по сравнению с ГК (рисунок 1, таблица 2). На фоне антицитокиновой терапии через 6 нед. наблюдалось значительное уменьшение содержания ФНО-α с сохранением провоспалительного цитокинового дисбаланса. К 14 нед. терапии определено уменьшение провоспалительной цитокиновой активации, проявившееся как абсолютным снижением уровня ФНО-α до 94 ± 28 пг/мл, так и значимым уменьшением отношения ФНО-α/ИЛ-10 по сравнению с исходными показателями (таблица 2). Таким образом, был продемонстрирован выраженный антагонистический эффект инфликсимаба по отношению к ФНО-α с коррекцией цитокинового дисбаланса.

При корреляционном анализе в ОГ исходно определена обратная корреляционная зависимость между показателем СС и концентрацией ФНО-α ($r = -0,4$; $p = 0,03$), сохранявшаяся и через 14 нед. после лечения ($r = -0,53$; $p = 0,02$). Обратная корреляция наблюдалась также между сывороточными концентрациями ФНО-α и ТАП в исходном состоянии ($r = -0,3$; $p = 0,01$), а также через 6 нед. после терапии инфликсимабом ($r = -0,21$; $p = 0,04$).

Обсуждение

Различные кардиоваскулярные проявления, особенно на фоне коморбидной системной аутоиммунной патологии, к которой относится РА, весьма важно оценивать с позиций вовлечения системы МЦ. МЦ представляет собой фундаментальный физиологический процесс, определяющий функционирование ССС и играющий ключевую роль в трофическом обеспечении тканей и поддержании тканевого метаболизма. В настоящее время учение о МЦ, у истоков которой стояла отечественная школа физиологов, патологов, интернистов [3, 4], обогатилось представлениями об ДЭ, к которой при РА сейчас приковано повышенное внимание исследователей [15]. Существует два основных подхода исследования ДЭ на клиническом уровне: инструментальный (доплеровское исследование поток-зависимого сосудистого тонуса) для сосудов среднего калибра, ЛДФ — преимущественно для кожных микрососудов и лабораторный: оценка концентрации в крови или других биологических жидкостях различных субстанций, регулирующих состояние сосудов (нейромедиаторы, цитокины, факторы гемостаза и др.). Весьма важно отметить, что сосудистые эффекты терапии биологическими агентами при РА изучались лишь единичными авторами. Была отмечена преходящая вазоконстрикция общей сонной и плечевой артерий на фоне инфузии инфликсимаба [13], и, напротив, показано увеличение степени

эндотелий-зависимой вазодилатации при введении инфликсимаба [12].

Согласно полученным данным, на фоне курсовой терапии инфликсимабом отмечалось улучшение функционального состояния артериального звена микрососудов с уменьшением их внутрисосудистого и НТ. Коррекция ДЭ на фоне терапии различными гр. препаратов большинством исследователей признается необходимой [16]. Изучение состояния эндотелия на фоне использования рекомбинантных генноинженерных препаратов при РА чрезвычайно важно в связи с тем, что это, вероятно, сможет прояснить ситуацию о безопасности их использования в плане сердечно-сосудистых эффектов, особенно при длительных сроках антицитокиновой терапии. В литературе последних лет имеются немногочисленные предварительные данные по этой проблеме. Была показана умеренная положительная динамика некоторых эндотелиальных маркеров, в частности, молекул адгезии (sVCAM, sICAM), vWf на фоне применения 3 генно-инженерных антицитокиновых препаратов на небольшой гр. из 29 пациентов с РА [10]. В исследовании [14] также

на очень небольшом контингенте больных проведено сравнительное изучение сывороточной концентрации ТАП — у 10 пациентов на фоне инфликсимаба и у 12 на фоне ритуксимаба, авторы отмечают улучшение показателя только на фоне применения ритуксимаба. В настоящей работе продемонстрирована возможность коррекции нарушенных эндотелиального и микрососудистого статуса при использовании препаратов антицитокинового ряда, что, вероятно, на клиническом уровне отражает сложные взаимосвязи провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α и маркеров ДЭ.

Заключение

Таким образом, установлена не только достаточно высокая эффективность инфликсимаба при РА с выравниванием функционального дисбаланса в системе про-/противовоспалительные цитокины, но и наличие дополнительных плейотропных эффектов у этого препарата, проявившихся возможностью умеренной коррекции микрососудистых нарушений и проявлений ДЭ.

Литература

1. Demographic Yearbook of Russia 2009: Statistical Yearbook. Surinov AE editor. Moscow: Rosstat, 2009; 557 p. Russian (Демографический ежегодник России 2009: Статистический сборник. Под ред. А. Е. Суринова. М.: Росстат 2009; 557 с).
2. Krupatkin AI, Sidorov VV. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. Moscow: Medicine 2005; pp.49–79. Russian (Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина 2005; 49–79).
3. Makolkin VI. Microcirculation in cardiology. Moscow: Vizart 2004; 247 p. Russian (Маколкин В. И. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт 2004; 247 с).
4. Malaya LT, Korzh AN, Valkovaja LB. Endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system. Kharkov: Torsing 2000; 427 p. Russian (Малая Л. Т., Корж А. Н., Валковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг 2000; 427 с).
5. Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM. Prevention of cardiovascular diseases. Moscow: Geotar-Media 2009; 216 p. Russian (Оганов Р. Г., Шальнова С. А., Калинина А. М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Гэотар-Медиа 2009; 216 с).
6. Oranskiy SP, Yeliseyeva LN, Vasinova YV, et al. Anemia of chronic inflammation, cytokine status and left ventricular dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. Kuban Medical Research Journal 2009; 1 (106):76–9. Russian (Оранский С. П., Елисеева Л. Н., Васинова Ю. В. и др. Анемия хронического воспаления, цитокиновый профиль и дисфункция левого желудочка у больных ревматоидным артритом. Куб науч мед вест 2009; 1 (106): 76–9).
7. Podzolkov VI, Bulatov VA. Microcirculatory disorders in arterial hypertension: a cause, a sequence or another «vicious circle»? Heart 2005; 3 (21):132–7. Russian (Подзолков В. И., Булатов В. А. Нарушения микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг»? Сердце 2005; 3 (21): 132–7).
8. Rheumatology: National Guidelines. Nassonov E. L., Nassonova V. A. editors. M.: Geotar-Media 2008; 720 p. Russian (Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М.: Гэотар-Медиа 2008; 720 с).
9. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2005; 7: R634–43.
10. Foster W, Carruthers D, Lip GY, et al. Inflammatory cytokines, endothelial markers and adhesion molecules in rheumatoid arthritis: effect of intensive anti-inflammatory treatment. J Thromb Thrombolysis 2009; 29 (4): 437–42.
11. Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. Herz 2007; 32 (7): 568–72.
12. Hürilimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2002; 106 (17): 2184–7.
13. Irace C, Mancuso G, Fiaschi E, et al. Effect of anti TNF α therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. Atherosclerosis 2004; 177 (1): 113–8.
14. Jin T, Bokarewa M, Amu S, et al. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27 (3): 491–4.
15. Kerekes G, Szekanecz Z, Der H, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. J Rheumatol 2008; 35: 398–406.
16. Kerekes G, Soltész P, Dér H, et al. Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. Ann NY Acad Sci 2009; 1173: 814–21.
17. Kombe B. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007; 66: 34–45.
18. Saag KG. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 59: 762–84.
19. Turesson C, Jacobsson LT, Matteson EL. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases Vascular Health and Risk Management 2008; 4 (3): 605–14.