

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Гришина О.В.¹, Покровская Т.Г.²

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», Курск, e-mail: olvlgrishina@yandex.ru;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: pokrovskaja-tg@mail.ru

Ревматоидный артрит (РА) ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), среди которых гипертоническая болезнь (ГБ) – наиболее распространенная. Целью исследования явилась оценка возможности фармакологической коррекции комбинированной терапией ритуксимабом (РТМ) и подкожной формой метотрексата (МТД) артериальной жесткости у пациентов с РА в сочетании с ГБ. Обследованы 205 пациентов с установленным диагнозом РА, среди которых были лица с ГБ 2-й степени. Зарегистрировано повышение исходных значений индексов AIp75, SI, RI и суточного индекса AIp у всех пациентов с низкопозитивным (нпРА) и высокопозитивным РА (впРА), а также при сочетании с ГБ 2-й степени по сравнению с контрольной группой. Фармакологическая коррекция МТД в комбинации с РТМ приводила к снижению индексов жесткости как при нпРА, так и при впРА. У пациентов с РА и коморбидной патологией улучшение артериальной жесткости происходило при исходной умеренной эндотелиальной дисфункции (ЭД), а при выраженной улучшение было менее значимым. Фармакологические вмешательства с применением РТМ и МТД в наибольшей степени эффективны при невыраженных эндотелиальных расстройствах.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гипертоническая болезнь, артериальная жесткость, ритуксимаб, методджект

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND HYPERTENSION

Grishina O.V.¹, Pokrovskaya T.G.²

¹FSBEI HE «Kursk state medical University of the Ministry of health of Russia», Kursk, e-mail: olvlgrishina@yandex.ru;

²FSAEI HE «Belgorod state national research University», Belgorod, e-mail: pokrovskaja-tg@mail.ru

Rheumatoid arthritis (RA) is associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD), among which hypertension (H) is the most common. The aim of the study was to assess the possibility of pharmacological correction of combined therapy with rituximab (RTM) and subcutaneous methotrexate (MTD) arterial stiffness in patients with RA in combination with H. 205 patients with the established diagnosis of RA among whom there were persons with H of the 2nd degree are surveyed. Was increasing the initial index values AIp75, SI, RI and the daily index AIp all patients with low-positive (lpRA) and high-positive RA (hpRA), and in combination with H 2 degrees, compared to the control group. Pharmacological correction of MTD in combination with RTM led to a decrease in stiffness indices in both lpRA and hpRA. In patients with RA and comorbid pathology improvement of arterial stiffness occurred in the initial moderate endothelial dysfunction (ED), and in severe – improvement was less significant. Pharmacological intervention with the use of RTM and MTD in the greatest degree effective when unexpressed endothelial disorders.

Keywords: rheumatoid arthritis, hypertension, arterial stiffness, rituximab, metoject

Ревматоидный артрит (РА) ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Несмотря на достигнутые успехи по контролю над РА, примерно 50% случаев преждевременной смерти связано с ССЗ [1]. Известно, что хроническое воспаление предрасполагает к развитию эндотелиальной дисфункции и повышению жесткости артерий. Помимо этого, большинство традиционных факторов риска и ССЗ, в частности гипертоническая болезнь (ГБ), оказывают неблагоприятное влияние на

артериальную жесткость [2]. Артериальная жесткость является важным маркером субклинического атеросклероза и повышенного кардиоваскулярного риска (КВР) [3–5]. Тем не менее механизмы артериальной ригидности при РА недостаточно определены, поскольку все еще остается высоким КВР, несмотря на применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Широкое их применение выявило вариабельность кардиоваскулярных эффектов у пациентов с РА [6].

Метотрексат (МТ) – синтетический БПВП, применяемый в качестве первой линии терапии РА, с подтвержденной многочисленными исследованиями клинической эффективностью. В то же время имеются сообщения о его способности снижать развитие ССЗ [6–8]. В настоящее время подкожная форма МТ – методжект (МТД) – приобретает тенденцию к широкому использованию, что связано с более высокой биодоступностью препарата в сравнении с пероральным приемом [9–11]. Ритуксимаб (РТМ) – биологический БПВП, который используется при недостаточном ответе на терапию синтетическими БПВП или их непереносимости. При лечении РТМ отмечались клинически значимые улучшения у пациентов с активным и многолетним течением РА, а также улучшение эндотелиального состояния [12–14]. Известно, что и МТ и РТМ снижают риск кардиоваскулярных событий [2, 15, 16].

Однако до сих пор продолжается поиск фармакотерапевтических подходов, включающих в себя контроль над РА-ассоциируемым провоспалительным состоянием и снижение риска ССЗ.

С учетом всех соображений целью настоящего исследования явилась оценка дозозависимого воздействия подкожной формы МТ в комбинации с ритуксимабом на артериальную жесткость у больных РА с коморбидной патологией.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 205 пациентов с установленным диагнозом РА, отвечающим классификационным критериям, среди которых были лица с ГБ 2-й степени (n=112) с низким и умеренным риском по модифицированной шкале SCORE. Продолжительность РА при нормотензии составляла $3,9 \pm 1,3$ года; в группе с РА и ГБ 2-й степени – $4,7 \pm 1,9$ года, а средняя длительность ГБ составляла $3,1 \pm 1,2$ года. У всех пациентов ГБ зарегистрирована после дебюта РА. Пациенты до включения в исследование не получали МТ/МТД и биологические БПВП.

Группа контроля состояла из 31 условно здорового добровольца, соизмеримого по демографическим параметрам без хронических ревматических и кардиоваскулярных заболеваний.

Пациенты были распределены на следующие фармакотерапевтические когорты: 1-я

получала лечение РТМ 1000 мг (по схеме) с МТД в дозе 10 мг/мл в неделю, в нее входили лица с нпРА по РФ (21–60 МЕ/мл) и АЦЦП (6–15 Ед/мл); 2-я когорта – РТМ 1000 мг (по схеме) с МТД в дозе 20 мг/мл в неделю с впРА по РФ (≥ 61 МЕ/мл) и АЦЦП (≥ 15 Ед/мл). При классификации иммунотипа РА в спорных случаях предпочтение отдавалось АЦЦП как более специфичному и чувствительному маркеру.

Оценка клинико-лабораторно-инструментальных данных проводилась до начала фармакологической коррекции и через 12 месяцев.

Критериями исключения служили: серонегативный вариант РА по РФ и АЦЦП, IV рентгенологическая стадия и ФК; индекс DAS28 $< 3,2$ балла; наличие симптоматической артериальной гипертензии, ГБ 1-й и 3-й степени, высокий и очень высокий риск; наличие таких традиционных факторов риска, как дислипидемия, курение, ожирение, сахарный диабет; предшествующее лечение биологическими ГИБП; сопутствующие заболевания: любые формы ишемической болезни сердца, декомпенсированные заболевания сердца, печени и почек, декомпенсированные формы дыхательной недостаточности.

Для исследования жесткости периферических артерий использовались анализ данных пульсовой волны с оценкой индексов жесткости (SI), отражения (RI) и аугментации (A_{Ip75}), а также измерение центрального систолического давления (SPa, мм рт. ст.) на аппарате «АнгиоСкан-01», РФ. Оценка выраженности ЭД проводилась на основании фотоплетизмографических критериев, полученных в результате окклюзионной пробы: индекса окклюзии по амплитуде и сдвига фаз между каналами. Суточное мониторирование АД и артериальная жесткость исследовались на аппарате BPLab® («Петр Телегин», г. Нижний Новгород) с вычислением среднесуточных показателей систолического и диастолического АД, индекса аугментации (A_{Ix}, %).

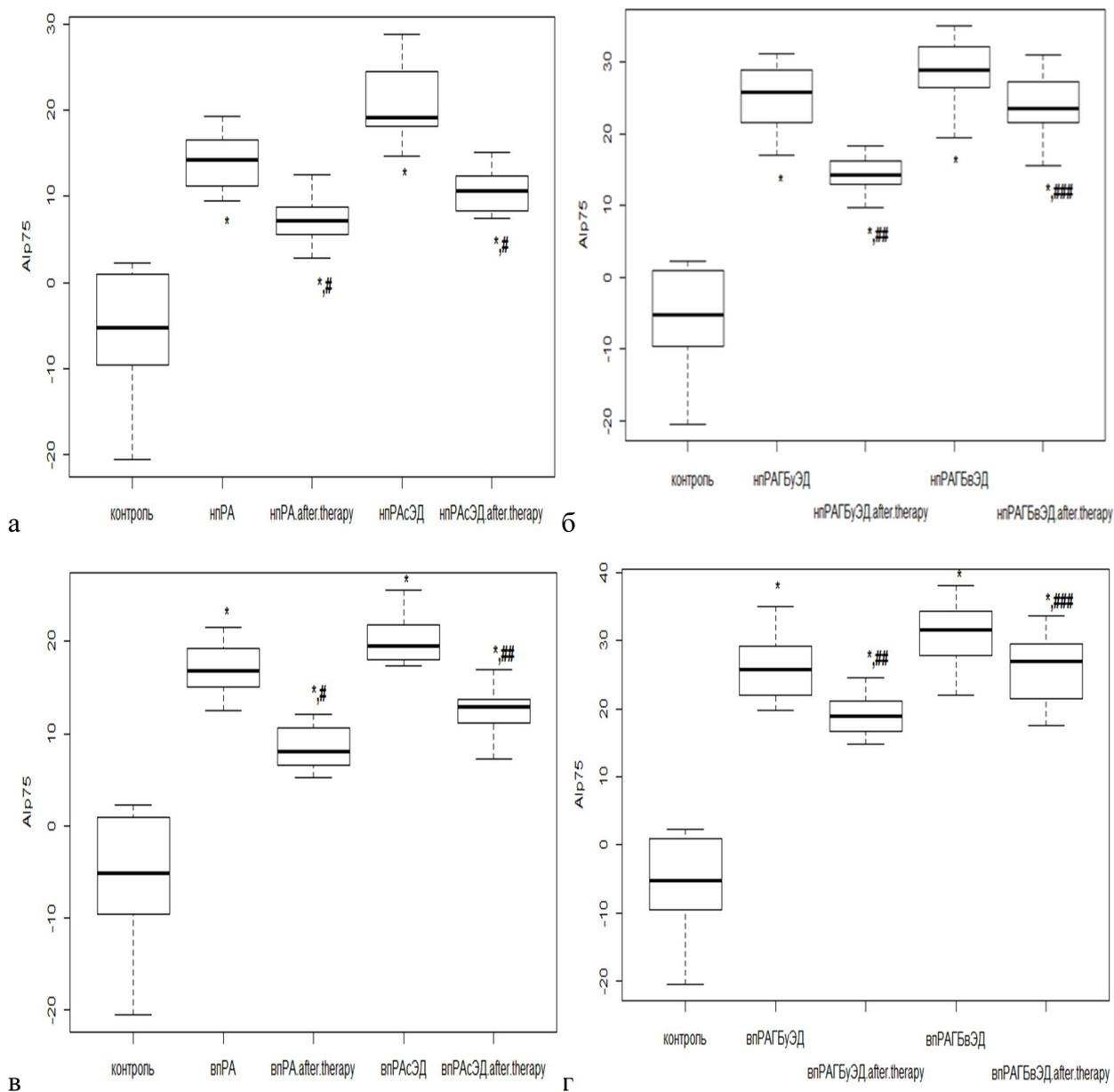
Статистический анализ происходил с применением Microsoft Excel и статистической среды RStudio (версия 3.5.1, 2018). Данные презентированы как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) при нормальном распределении, при неоднородном – медиана с интерквартильным размахом [Me₂₅; Me₇₅ процентиль]. При ненормальном распределении для установления значимости различий между признаками проводился корреляционный анализ по Спирмену, при упорядоченном – по Пирсону. Значимость различий «до и после лечения» проверяли по t-критерию Стьюдента (до 2 групп) или Ньюмена–Кейлса (несколько групп), при неупорядоченной совокупности – по критерию Манна–Уитни (до 2 групп) или Крускала–Уоллиса (несколько групп). Для сравнения качественных свойств в несвязанных группах применялся дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты исследования и их обсуждение

Зарегистрированные исходные значения индексов A_{Ip75}, SI, RI, а также суточного

индекса APr у всех пациентов с РА превышали таковые из контрольной группы.

Использование РТМ и МТД 10 мг/мл у пациентов с нпРА вызывало снижение APr75 в 2,1 раза ($p < 0,01$), при ЭД – в 1,6 раза ($p < 0,01$), а у лиц с впРА с использованием РТМ и МТД 20 мг/мл – в 1,8 раза ($p < 0,01$) и в 1,3 раза ($p < 0,05$) без и с ЭД соответственно. Несмотря на положительную динамику, APr75 оставался положительным, что говорит о сохраняющейся повышенной жесткости (рис. 1 а, в). При проведении фармакологической коррекции РТМ и МТД 10 мг/мл в группе нпРА с ГБ 2-й степени и умеренной ЭД APr75 уменьшался в 1,6 раза ($p < 0,05$), а при выраженной ЭД значимого снижения с исходными показателями не происходило. В группе с впРА и ГБ 2-й степени с использованием РТМ и МТД 20 мг/мл динамика APr75 была менее показательной. Так, при умеренной ЭД уменьшение происходило в 1,3 раза ($p < 0,05$), а при выраженной ЭД достоверного снижения не отмечалось (рис. 1 б, г).

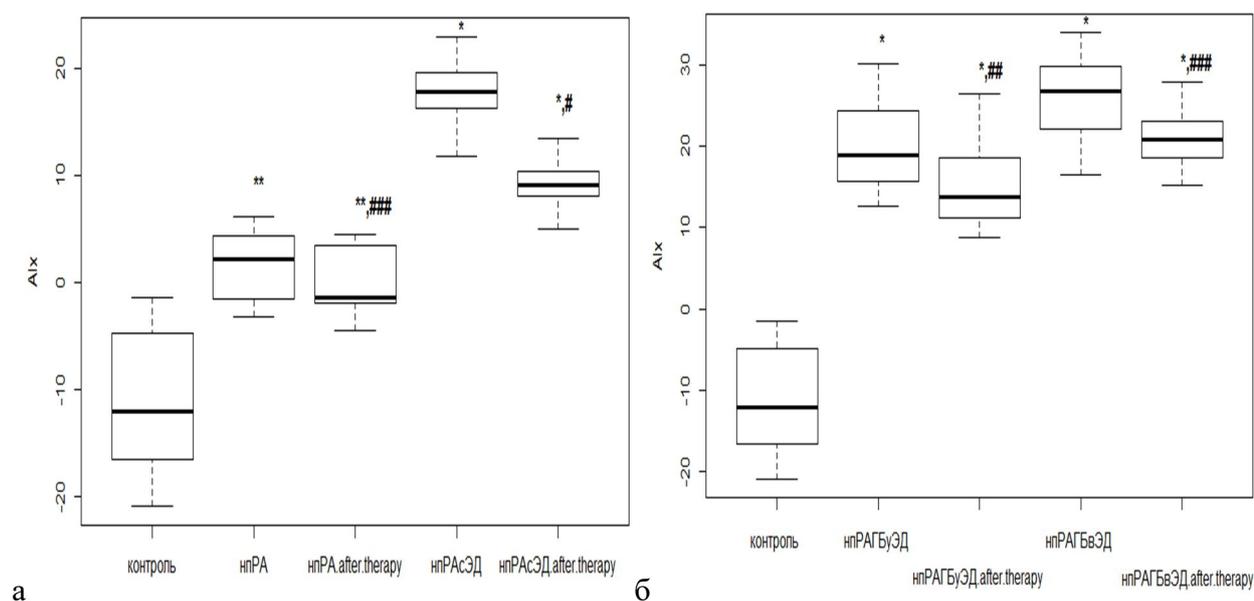


Примечание: Здесь и далее достоверное отличие от группы контроля: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$; *** – $p > 0,05$.
 Достоверное отличие от исходных значений: # – $p < 0,01$; ## – $p < 0,05$; ### – $p > 0,05$.

Рис. 1. Динамика индекса AI_{r75} на фоне лечения у пациентов с: а – нпРА; б – нпРА и ГБ 2-й степени; в – впРА; г – впРА и ГБ 2-й степени

Комбинированная терапия на суточный индекс AI_x оказывала действие, аналогичное предыдущему показателю. Так, у нпРА пациентов при использовании РМТ и МТД 10 мг/мл происходило снижение AI_x в 1,8 раза ($p < 0,01$) при исходной ЭД, а в случае ее отсутствия показатель приобрел отрицательные значения (рис. 2а), но оставался выше значений группы контроля. Терапия РТМ и МТД 20 мг/мл у впРА пациентов при отсутствии ЭД способствовала снижению AI_x в 1,7 раза ($p < 0,05$), а в случае начальной ЭД отмечалась положительная реакция на лечение, но статистически не значимая (рис. 2в).

При ГБ 2-й степени у пациентов с нпРА с умеренной ЭД AI_x уменьшался от исходных величин в 1,3 раза ($p < 0,05$), а в случае выраженной ЭД – в 1,2 раза ($p > 0,05$), но статистически не значимо (рис. 2б). Среди впРА с ГБ 2-й степени индекс AI_x (рис. 2г) при умеренной ЭД уменьшался в 1,3 раза ($p < 0,05$), а вот с выраженной ЭД динамика снижения AI_x была минимальной и не претерпевала порога статистической значимости ($p > 0,05$).



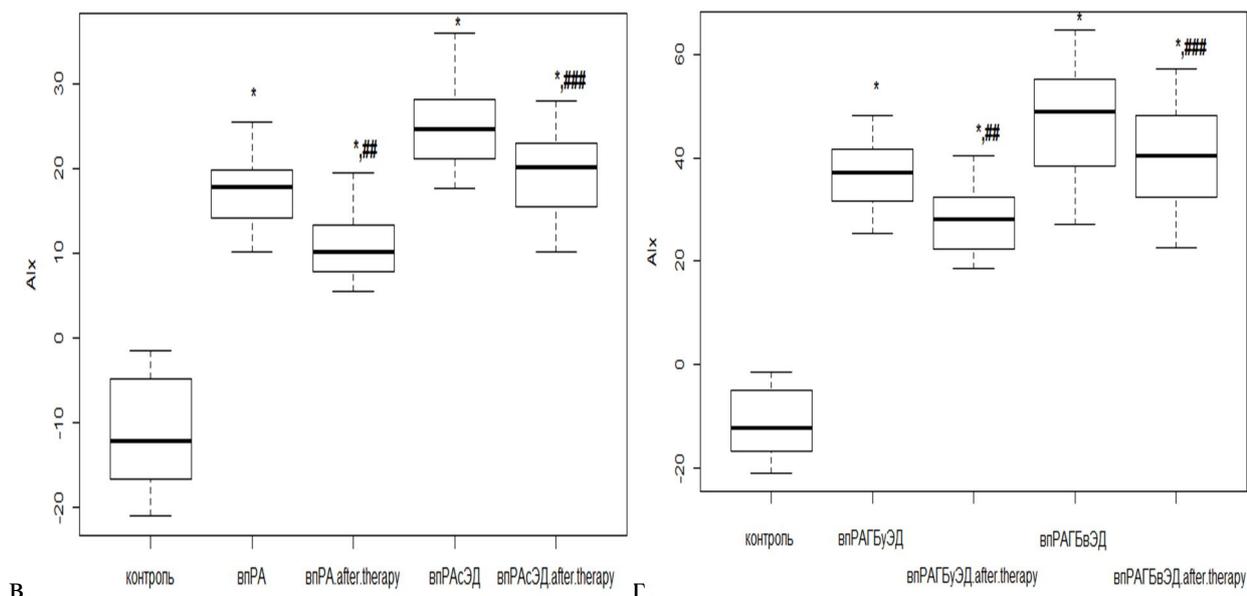


Рис. 2. Динамика индекса $A1x$ на фоне лечения РМТ и МТД у пациентов с: а – нпРА; б – нпРА и ГБ 2-й степени в – впРА; г – впРА и ГБ 2-й степени

Уменьшение индексов $A1r75$, как и суточного $A1x$, достигалось у пациентов с РА при невыраженных функциональных расстройствах. Это является подтверждением того, что ранняя и агрессивная стартовая терапия приводит к улучшению состояния артериальной стенки. В то же время на стадии коморбидных осложнений при длительном воздействии аутоиммунного воспаления фармакологические вмешательства, направленные на коррекцию повышенной жесткости сосудистой стенки, не приводили к подобным результатам.

Фармакологическая коррекция РТМ с МТД 10 мг/мл у пациентов нпРА и исходным нормальным эндотелиальным состоянием не вызвала значимых колебаний индекса SI ($p > 0,05$). В случае же первичного наличия ЭД при нпРА происходило падение SI в 1,2 раза ($p < 0,05$). При использовании РТМ и МТД 20 мг/мл с впРА индекс SI с более высокими исходными показателями снижался в 1,3 раза ($p < 0,05$), а при наличии ЭД – в 1,2 раза ($p < 0,05$) (рис. 3 в, г).

Наименьший ответ на фармакологическую коррекцию был получен в группах с ГБ 2-й степени. Слабая положительная реакция проявлялась у лиц с умеренной ЭД при использовании как РТМ и МТД 10 мг/мл (рис. 3а), так и РТМ и МТД 20 мг/мл (рис. 3б), приводящем к снижению SI в среднем 1,2 раза ($p < 0,05$) от исходных величин. Фармакологические вмешательства при более выраженных эндотелиальных расстройствах индекс SI снижался незначительно как при лечении РТМ и МТД 10 мг/мл (рис. 3в), так и при РМТ и МТД 20 мг/мл (рис. 3г).

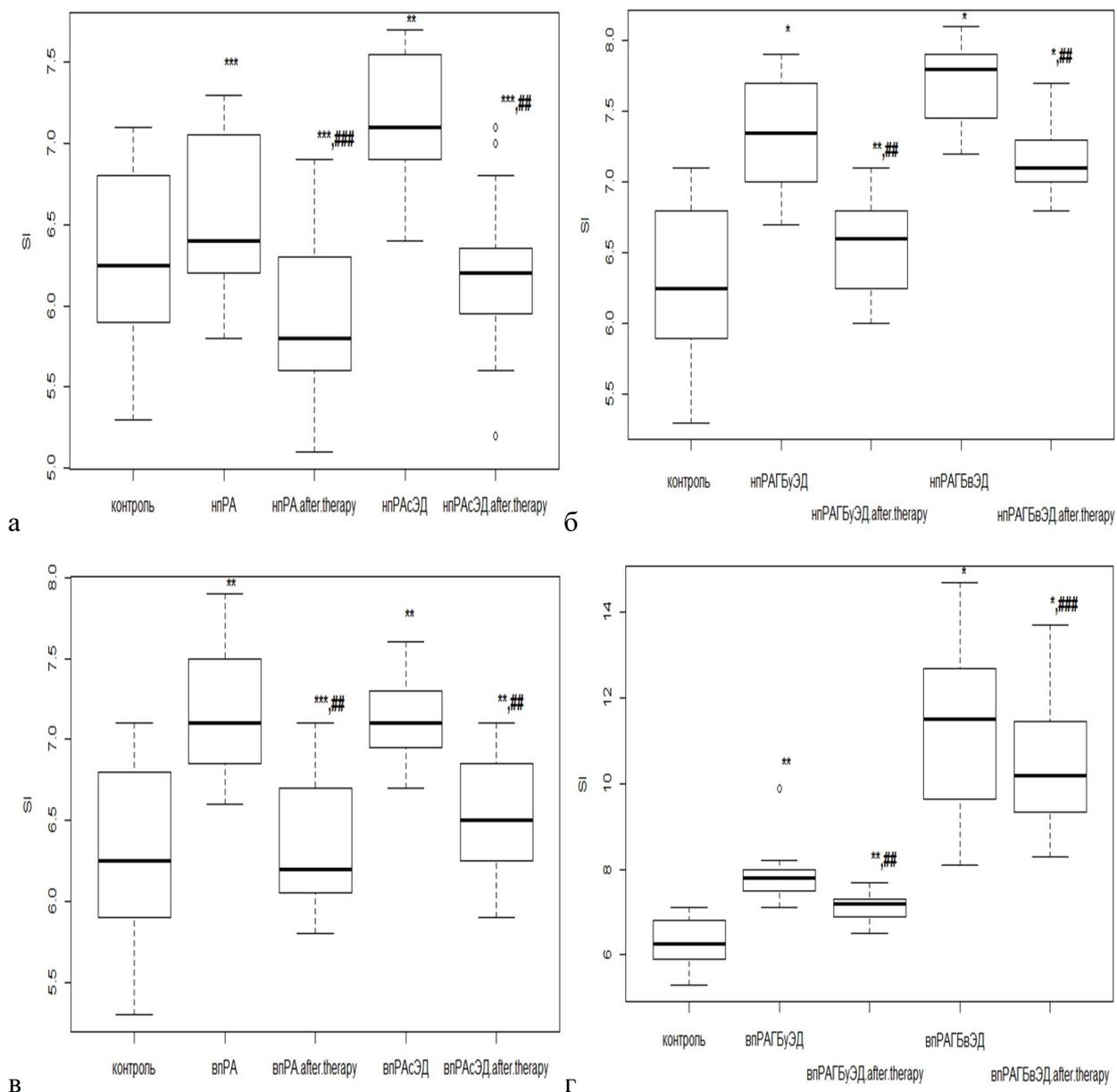
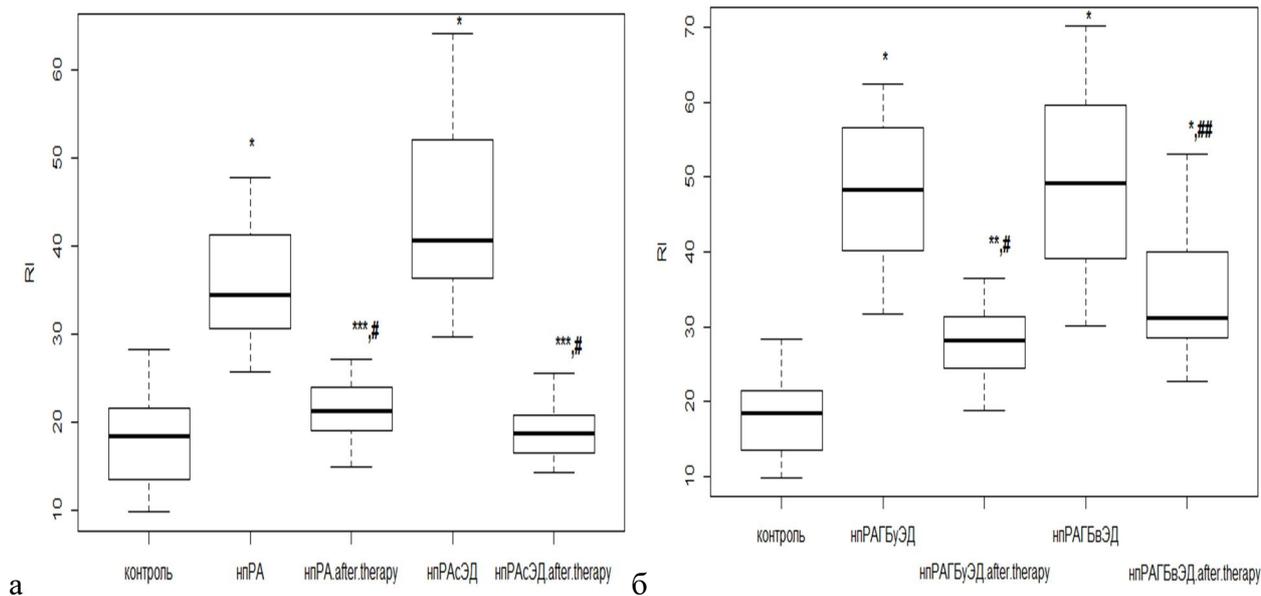


Рис. 3. Динамика индекса SI у пациентов с nPA (а, б) и vPA (в, г) с ГБ 2-й степени на фоне лечения

Индекс SI определяет аорто-эластические свойства и коррелирует со скоростью распространения пульсовой волны, что может послужить альтернативой в поиске субклинического поражения сердечно-сосудистой системы. По результатам фармакологических вмешательств можно сказать, что при исходно не выраженных эндотелиальных расстройствах у пациентов с РА возможна коррекция индекса SI и, как следствие, улучшение эластических качеств аортальной стенки. Попытки фармакологической коррекции, предпринятые на этапе выраженных эндотелиальных расстройств независимо от иммунотипа РА и дозового режима МТД, не приводили к значимому улучшению показателей, характеризующих упруго-эластические свойства.

Индекс RI, наоборот, оценивает сосудистый тонус мелких артерий. Повышение данного показателя говорит о наличии вазоспазма в микрососудистом бассейне. Исходно RI в значительной степени был повышен у всех без исключения пациентов с РА по отношению к контрольной группе. Использование РТМ и МТД 10 мг/мл у пациентов с нпРА (рис. 4а) приводило к уменьшению RI в 1,4 раза ($p < 0,01$), а при ЭД – в 1,6 раза ($p < 0,01$). В то же время при лечении РТМ с МТД 20 мг/мл в группе с впРА (рис. 4б) снижение RI было в 2,1 раза ($p < 0,01$) без ЭД, а при ее наличии – в 2,4 раза ($p < 0,01$). Показатели RI после фармакологической коррекции у лиц без коморбидной патологии имели сопоставимые значения с показателями группы контроля.

Кроме того, использование РТМ и МТД 10 мг/мл у нпРА с ГБ 2-й степени и умеренной ЭД вызывало снижение RI (рис. 4в) в 1,7 раза ($p < 0,01$), а при выраженной – в 1,3 раза ($p < 0,05$). Применение РТМ и МТД 20 мг/мл с впРА и ГБ 2-й степени (рис. 4г) приводило к уменьшению RI в 1,6 раза ($p < 0,01$) при умеренной ЭД и в 1,4 раза ($p < 0,01$) – при выраженной ЭД. Учитывая эти данные, можно сказать, что противовоспалительная терапия в большей степени оказывает корригирующее влияние на функциональные изменения, происходящие в микрососудистом русле.



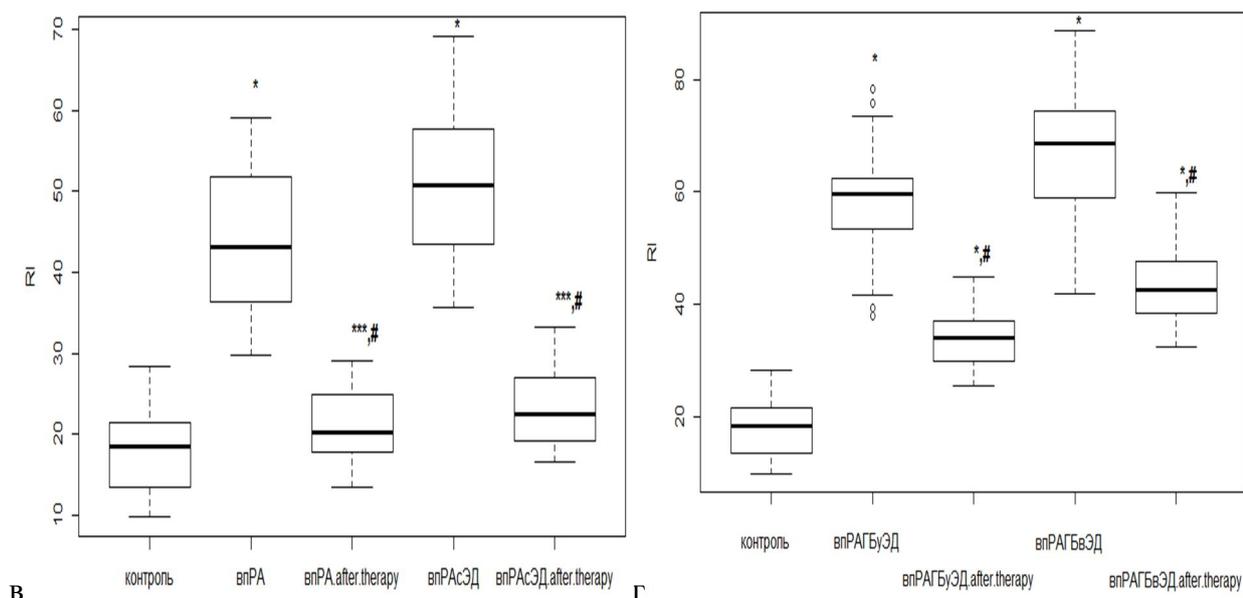


Рис. 4. Изменение индекса RI у пациентов с нПРА (а, б) и вПРА (в, г) и ГБ 2-й степени на фоне лечения

Совместно с оценкой влияния терапии на жесткость артериальной стенки проводилась и оценка суточного профиля систолического и диастолического АД. Не выявлено существенной разницы между группами нПРА и вПРА при исходной нормотензии, а также отличий от группы контроля. У участников исследования при коморбидном РА уровень систолического и диастолического АД статистически значимо был выше уровня в группе контроля (в среднем в 1,5 раза, $p < 0,05$). При этом статистических различий между подгруппами не прослеживалось.

На фоне противовоспалительной терапии у лиц с нПРА и вПРА при исходно нормальном уровне АД значимых колебаний суточного профиля АД не происходило.

Стоит подчеркнуть, что в группах с отягощенным течением РА, помимо противовоспалительной терапии, проводилась и гипотензивная терапия сартанами в эквивалентных дозах (валсартан 320 мг/сут). По результатам СМАД было зарегистрировано снижение и систолического (рис. 5а), и диастолического (см. рис. 5б) АД по сравнению с первичными показателями. В группе с нПРА и ГБ 2-й степени с умеренной ЭД с основным лечением РТМ и МТД 10 мг/мл снижение систолического АД достигало 1,3 раза ($p < 0,05$), а при выраженной – 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходным АД. При вПРА с умеренной ЭД систолическое АД уменьшалось в 1,2 раза ($p < 0,05$), а при выраженной ЭД статистически значимой разницы не выявлено (рис. 5а). Аналогичная динамика была зарегистрирована и для диастолического АД, где в группе нПРА с умеренной и выраженной ЭД уменьшение диастолического АД по сравнению с исходным в среднем составило 1,3 раза ($p < 0,05$), а в группе вПРА – 1,2 раза ($p < 0,05$) соответственно (рис. 5б).

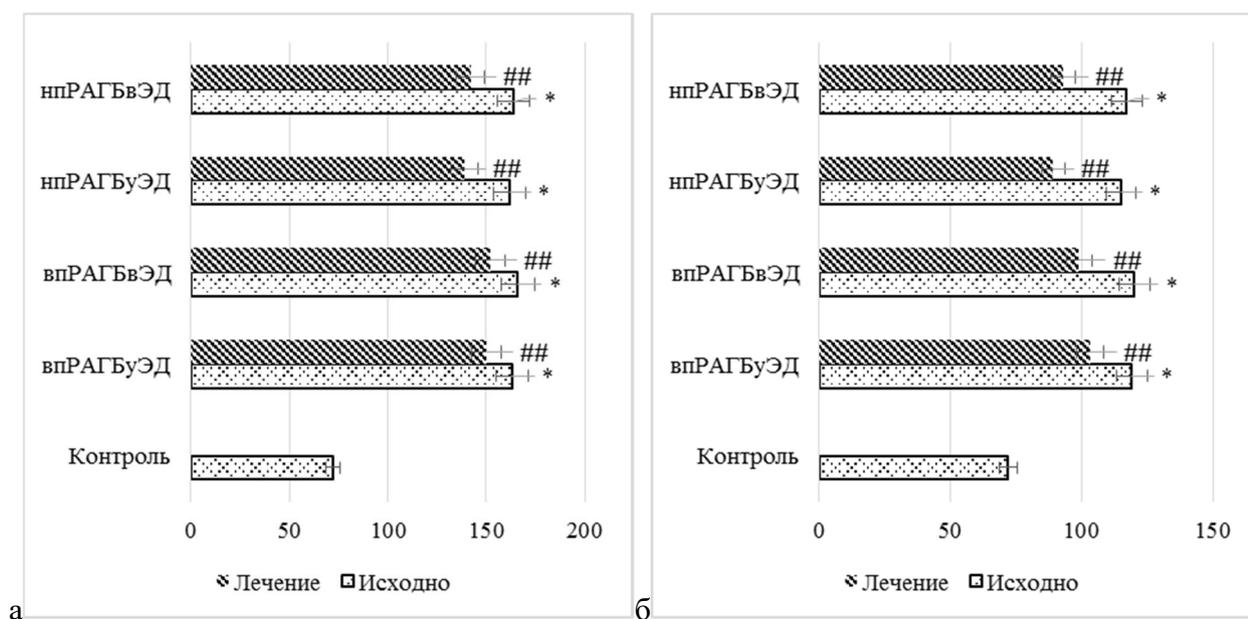


Рис. 5. Суточный профиль систолического (а) и диастолического (б) АД у пациентов с РА и ГБ 2-й степени на фоне лечения

Уровень систолического АД, определяемого на плечевой артерии, не всегда сопоставим с аортальным. В исследовании ASCOT было установлено, что центральное аортальное давление – более чувствительный гемодинамический параметр, коррелирующий с риском развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов. Для этой цели испытуемым проводилось исследование контурного анализа пульсовой волны, в конце которого происходил расчет систолического аортального давления (SPa).

Как и в случае с суточным профилем АД, у пациентов с нормотензией не выявлено статистического повышения SPa (рис. 6а) по сравнению с контрольной группой, как и динамического изменения на фоне фармакологического вмешательства. При сопутствующей ГБ 2-й степени отмечалось статистически значимое увеличение SPa по отношению к контрольной группе и пациентам с РА и нормотензией. При использовании РТМ и МТД 10 мг/мл величина SPa (рис. 6б) у пациентов с нпРА в среднем снижалась в 1,3 раза ($p < 0,05$) при умеренной и выраженной ЭД, а среди впРА – в 1,2 раза ($p < 0,05$).

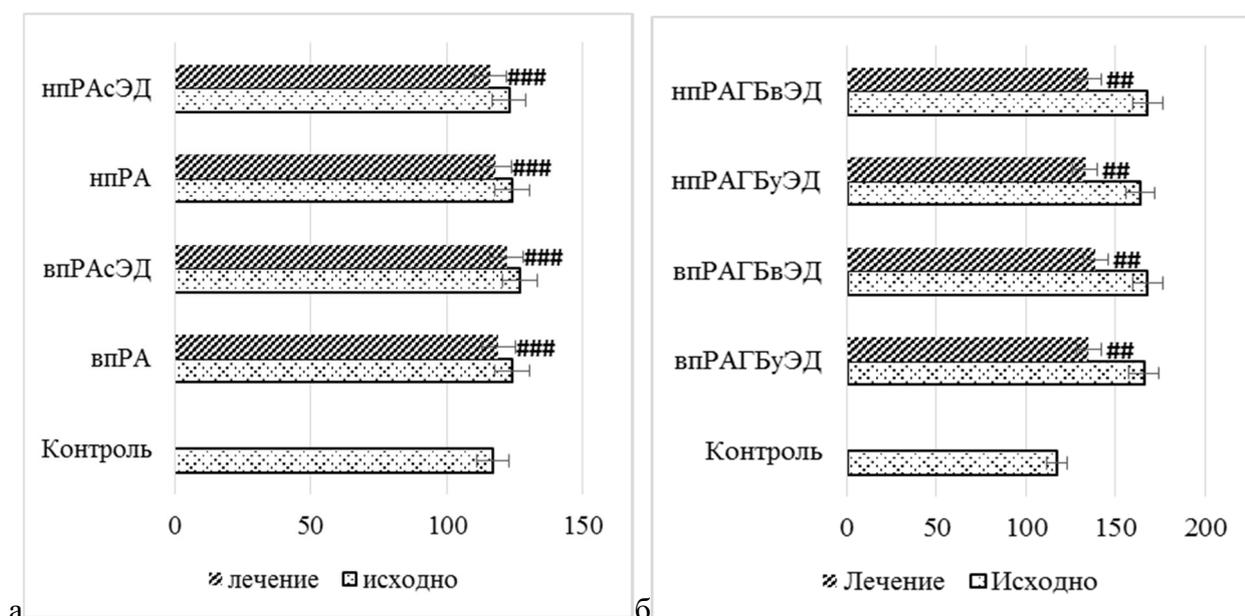


Рис. 6. Динамика SPa у больных с РА (а) и РА с ГБ 2-й степени (б) на фоне лечения РТМ и МТД

Заключение

Результаты данного исследования показали, что у пациентов с нпРА применение низкодозового режима (РТМ и МТД 10 мг/мл) приводило к улучшению артериально-эластических свойств, в то время как у пациентов с впРА терапия с использованием высоких доз МТД 20 мг/мл способствовала более выраженному васкулопротекторному эффекту. При коморбидных состояниях с умеренными эндотелиальными нарушениями лечение РТМ с МТД 10 мг/мл и РТМ с МТД 20 мг/мл оказывало благоприятное влияние на артериальную жесткость. При развитии выраженных сосудистых функциональных расстройств у пациентов как с нпРА, так и с впРА лечение сопровождалось развитием минимальных положительных реакций. Наблюдаемые различные воздействия противоревматического лечения на артериальную ригидность могут быть основаны на иммунотипах РА и степени сосудистого повреждения. Таким образом, полученные данные подтверждают, что раннее противоревматическое лечение важно не только для предотвращения костно-деструктивных изменений, но и для развития атеросклероза.

Список литературы

1. Mahmoudi M., Aslani S., Fadaei R., Jamshidi A.R. New insights to the mechanisms underlying atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2017. Vol. 20. No 3. P. 287-297. DOI: 10.1111/1756-185X.12999. PMID: 28205331.
2. Князева Л.А., Мещерина Н.С., Горяйнов И.И., Князева Л.И., Степченко М.А.,

Безгин А.В., Гришина О.В., Понкратов В.И. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных ревматоидным артритом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2013. № (4). С. 78-84.

3. Bordy R., Totoson P., Prati C., Marie C., Wendling D., Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018. Vol. 14. No 7. P. 404-420. DOI: 10.1038/s41584-018-0022-8.

4. Wu C.F., Liu P.Y., Wu T.J., Hung Y., Yang S.P., Lin G.M. Therapeutic modification of arterial stiffness: An update and comprehensive review. *World J. Cardiol*. 2015. Vol. 11. No 7. P. 742-753. DOI: 10.4330/wjc.v7.i11.742.

5. Youssef G., Allam N.T., Gaber W., Afifi A., Hesham D. Increased arterial stiffness in rheumatoid arthritis and Its relation to disease activity: A cross sectional study. *Egypt Heart J*. 2018. Vol. 70. No 1. P. 35-40. DOI: 10.1016/j.ehj.2017.11.002.

6. Baghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. No 2. P. e0117952. DOI: 10.1371/journal.pone.0117952.

7. Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Каратеев Д.Е. Вопросы оптимизации терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2017. № 1. С. 41-47. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-41-47.

8. Thornton C.C., Al-Rashed F., Calay D., Birdsey G.M., Bauer A., Mylroie H., Morley B.J., Randi A.M., Haskard D.O., Boyle J.J., Mason J.C. Methotrexate-mediated activation of an AMPK-CREB-dependent pathway: a novel mechanism for vascular protection in chronic systemic inflammation. *Ann. Rheum. Dis*. 2016. Vol. 75. No 2. P. 439-448. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-206305.

9. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Гриднева Г.С., Лукина Г.В., Канонирова М.А., Муравьев Ю.В., Касумова К.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Авдеева А.С., Насонов Е.Л. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕКАРКА) // Научно-практическая ревматология. 2016. № 2. Т. 54. С. 138-144. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-138-144.

10. Bello A.E., Perkins E.L., Jay R., Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2017. Vol. 9. P. 67-79. DOI: 10.2147/OARRR.S131668.

11. Curtis J.R., Zhang J., Xie F., Beukelman T., Chen L., Fernandes J., Ginsberg S., Spettell C., Yun H., Saag K.G., Schiff M. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2014. Vol. 66. No 11. P. 1604-1611.

DOI: 10.1002/acr.22383.

12. Волкова А.В., Линева О.Г., Кузикянц К. Х., Лукина Г.В., Насонов Е.Л. Влияние терапии ритуксимабом на функцию эндотелия и другие маркеры атеросклероза у пациентов с активным ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2010. № 6. С. 23-31.
13. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) // Научно-практическая ревматология. 2013. № 2. Т. 51. С. 163-169.
14. Kerekes G., Soltész P., Dér H., Veres K., Szabó Z., Végvári A., Szegedi G., Shoenfeld Y., Szekanecz Z. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol. 2009. Vol. 28. No 6. P. 705-710.
15. Guin A., Chatterjee Adhikari M., Chakraborty S., Sinhamahapatra P., Ghosh A. Effects of disease modifying anti-rheumatic drugs on subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction which has been detected in early rheumatoid arthritis: 1-year follow-up study. Semin. Arthritis Rheum. 2013. Vol. 43. No 1. P. 48-54. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.027.
16. Kotani K., Miyamoto M., Ando H. The effect of treatments for rheumatoid arthritis on endothelial dysfunction evaluated by flow- mediated vasodilation in patients with rheumatoid arthritis. Curr. Vasc. Pharmacol. 2017. Vol. 15. No 1. P. 10-18. DOI: 10.2174/1570161114666161013113457.