

Состояние функции эндотелия и её роль в становлении сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом

Александр Алексеевич Туличев^{1*}, Наталья Юрьевна Боровкова¹,
Николай Николаевич Боровков¹, Андрей Александрович Спасский²,
Ирина Владимировна Полякова¹, Ирина Юрьевна Максимова³,
Светлана Юрьевна Зубова³

¹Приволжский исследовательский медицинский университет,
г. Нижний Новгород, Россия;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия;

³Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко,
г. Нижний Новгород, Россия

Реферат

В настоящее время ревматоидный артрит рассматривают как иммуновоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящим к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. В качестве факторов неблагоприятного исхода при ревматоидном артрите всё чаще упоминают сердечно-сосудистые заболевания. Патологию сердечно-сосудистой системы при ревматоидном артрите обычно связывают с формированием макро- и микрососудистых изменений, а также ревматоидными поражениями сердца. Ведущим фактором поражения сосудистой стенки при ревматоидном артрите считают системное воспаление, сказывающееся на ее вязкостно-эластических свойствах, возрастании ригидности, нарушении функций эндотелия. Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как начальный этап морфогенеза различных сосудистых нарушений. Её считают субклиническим маркёром сердечно-сосудистых заболеваний и наиболее ранним предиктором сердечно-сосудистых осложнений. С этой позиции изучение эндотелиальной дисфункции у больных ревматоидным артритом с целью определения кардиоваскулярного риска представляется перспективным направлением. В этом отношении в доступной литературе приведены лишь единичные и отрывочные сведения об отдельных функциях эндотелия у больных ревматоидным артритом и синтезируемых при этом веществах. Отсутствует чёткий анализ о взаимосвязи между ними, зависимости от активности процесса. Не вполне ясна их роль в патологии сосудистой стенки при ревматоидном артрите. В представленном обзоре литературы освещена проблема эндотелиальной дисфункции у больных ревматоидным артритом, а также её роль в становлении сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных. Рассмотрены механизмы развития и роль иммунного воспаления в её формировании. Отмечена связь показателей активности хронического воспаления при ревматоидном артрите и различных биологических маркёров с развитием эндотелиальной дисфункции. Проанализировано влияние противоревматической терапии на эндотелиальную дисфункцию у таких пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз.

Для цитирования: Туличев А.А., Боровкова Н.Ю., Боровков Н.Н. и др. Состояние функции эндотелия и её роль в становлении сердечно-сосудистой патологии у больных ревматоидным артритом. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (3): 451–456. DOI: 10.17816/KMJ2019-451.

Endothelial function and its role in the formation of cardiovascular pathology in patients with rheumatoid arthritis

A.A. Tulichev¹, N.Yu. Borovkova¹, N.N. Borovkov¹, A.A. Spassky², I.V. Polyakova¹, I.Yu. Maksimova³, S.Yu. Zubova³

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

³Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital n.a. N.A. Semashko, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Currently rheumatoid arthritis is considered as an immune inflammatory disease of unknown origin characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage of internal organs, leading to early disability and reduced life expectancy. Cardiovascular diseases are most often mentioned as factors of poor prognosis in rheumatoid arthritis. Pathology of the cardiovascular system in rheumatoid arthritis is usually associated with the macro- and microvascular changes and rheumatoid lesions of the heart. The leading factor in the damage of the vascular wall in rheumatoid arthritis is systemic inflammation affecting its viscosity and elastic properties, increased rigidity, impaired endothelial function. Endothelial dysfunction is currently regarded to as an initial stage of morphogenesis of various vascular disorders. It is considered as a subclinical marker of cardiovascular diseases and the earliest predictor of cardiovascular complications. From this point of view study of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis aimed at determining cardiovascular risk is a perspective direction. Only single and fragmentary information about certain endothelial functions in patients with rheumatoid arthritis and substances released in this. There is no clear analysis of relationship between them and dependence on the process activity. Not clear is their role in the pathology of the vascular wall in rheumatoid arthritis. This literature review discusses the problem of endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis patients as well as its role in the development of cardiovascular diseases in these patients. The development mechanisms and the role of immune inflammation in its formation are considered. Also the association was found between chronic inflammatory activity indicators in rheumatoid arthritis and various biological markers and development of endothelial dysfunction. The effects of antirheumatic treatment on endothelial dysfunction in these patients were analyzed.

Keywords: rheumatoid arthritis, endothelial dysfunction, atherosclerosis.

For citation: Tulichev A.A., Borovkova N.Yu., Borovkov N.N. et al. Endothelial function and its role in the formation of cardiovascular pathology in patients with rheumatoid arthritis. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (3): 451–456. DOI: 10.17816/KMJ2019-451.

В настоящее время ревматоидный артрит (РА) рассматривают как иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящим к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

Если ранее факторами неблагоприятного исхода при РА преимущественно считали поражения почек (прежде всего амилоидоз, гломерулонефрит, «лекарственную почку») и интерстициальную болезнь лёгких, то сейчас всё чаще упоминают сердечно-сосудистые заболевания. Так, заболеваемость и смертность от них при РА сравнима с таковой у больных сахарным диабетом [2]. Кроме того, риск острых сердечно-сосудистых катастроф (таких, как инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть) у больных РА выше в 2 раза по сравнению с общей популяцией независимо от возраста, пола и наличия предшествующих традиционных факторов риска [2].

Поражения сердца при РА также могут длительное время иметь бессимптомный характер,

а затем манифестировать в виде декомпенсации сердечной недостаточности после длительной доклинической фазы [3].

Патологию сердечно-сосудистой системы при РА обычно связывают как с формированием макро- и микрососудистых изменений (васкулит, фиброз, гиалиноз и фибриноидный некроз), так и с развитием ревматоидного миокардита, гранулематозного эндокардита и кардиосклероза [4, 5]. Свой весомый вклад вносит и коморбидная патология в виде изменений сосудистой стенки у больных РА, формирующихся при атеросклерозе и артериальной гипертензии (АГ) [6, 7].

По данным литературы, к ведущим факторам поражения сосудистой стенки при РА относят системное воспаление, сказывающееся на её вязкостно-эластических свойствах, возрастании ригидности, нарушении функций эндотелия [8–11]. Эндотелиальную дисфункцию (ЭД) на настоящий момент рассматривают как начальный этап морфогенеза различных сосудистых нарушений. Её считают субклиническим маркёром сердечно-сосудистых заболеваний

и наиболее ранним предиктором сердечно-сосудистых осложнений. С этой позиции изучение ЭД у больных РА с целью определения кардиоваскулярного риска представляется перспективным направлением.

Известно, что эндотелий сосудов выполняет ряд функций. Среди них особо выделяют вазорегуляторную, реологическую (участие в поддержании жидкого состояния крови и тромбообразовании) и барьерную. Эндотелий принимает активное участие в воспалительном процессе сосудистой стенки, синтезе и экскреции факторов роста, цитокинов и других биологически активных веществ ауто- и паракринного действия. Так, сосудистый эндотелий синтезирует такие вещества, как оксид азота (NO), эндотелины, тромбоксан A₂, фактор фон Виллебранда, простациклин, антитромбин 3, система тромбомодулин-протейн С, сосудистый фактор роста эндотелия, фактор роста фибробластов и др. [12].

В последнее время авторы всё чаще и чаще констатируют наличие ЭД при различных системных, в том числе ревматических заболеваниях: синдроме Шёгрена, системных васкулитах, псориатическом артрите, системной склеродермии и системной красной волчанке [13, 14].

Что касается ЭД при РА, в доступной литературе приведены лишь единичные и отрывочные сведения об отдельных функциях эндотелия у больных РА и синтезируемых при этом веществах. Отсутствует чёткий анализ взаимосвязи между ними и зависимости от активности процесса. Не вполне ясна их роль в патологии сосудистой стенки при РА.

У больных РА обнаружена связь ЭД с белками острой фазы воспаления (например, С-реактивным белком), скоростью оседания эритроцитов и величиной активности по шкале DAS28 (от англ. Disease Activity Score) [15, 16]. У пациентов с ранним РА при высокой активности заболевания отмечали более низкие уровни витамина D, резистентность к инсулину и наличие ЭД [17].

Обсуждают роль провоспалительных цитокинов в формировании ЭД у больных РА (фактора некроза опухоли α , интерлейкинов-6, -8, -17 и -18) [18, 19]. Отмечают, что чрезмерный синтез фактора некроза опухоли α на ранних стадиях индуцирует развитие ЭД, а интерлейкин-6 усиливает её по мере прогрессирования воспаления [20].

Наиболее изучена вазорегулирующая функция эндотелия у больных РА на примере манжеточных проб, в том числе пробы с реактивной гиперемией. В исследовании G.L. Egge и соавт.

(2018) проанализированы данные 824 пациентов с ранним РА. По данным пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии ЭД зарегистрирована у 33,5% больных РА [21]. M. Adawi и соавт. (2018) при проведении пробы с реактивной гиперемией подтвердили вышеприведённые данные, указав, что нормальную эндотелиальную функцию имели лишь 13,6% обследованных пациентов с РА [22].

Вместе с тем было показано, что при РА по ряду показателей (тип реакции сосудистого русла, просвет сосуда в обе фазы сердечного цикла, толщина комплекса «интима-медиа») ЭД более выражена при наличии сопутствующей ишемической болезни сердца [23].

Выраженность ЭД у больных РА зависит от активности заболевания. Есть данные, что у пациентов с РА, имеющих ЭД, отмечена более высокая активность заболевания по шкале DAS28 при высоком уровне С-реактивного белка [24].

В исследовании T. Dimitroulas и соавт. (2017) у больных РА с умеренной и высокой активностью при высоком содержании С-реактивного белка и в значительной степени увеличенной скорости оседания эритроцитов были констатированы более низкие значения поток-зависимой вазодилатации эндотелия и более высокие концентрации циркулирующих маркёров ЭД. Это свидетельствовало об ухудшении функций эндотелия при нарастании активности воспаления у больных РА [25].

Кроме того, у пациентов с РА с одинаковой частотой обнаруживали высокое содержание и других маркёров ЭД: асимметричных метиларгининов, растворимых васкулярных молекул клеточной адгезии-1, межклеточных молекул адгезии-1, циркулирующих эндотелиоцитов.

В исследовании N. Garg и соавт. (2017) показана взаимосвязь активности РА, повышенной концентрации провоспалительных цитокинов и NO с развитием ЭД [26]. Подобные закономерности описывали и для фактора фон Виллебранда: при РА также выявляли значительное повышение его содержания [27]. Показана связь ЭД при РА с приобретёнными коагулопатиями и тромбофилиями. Так, исследование J. Kang и соавт. (2012) показало значительный риск тромбозов глубоких вен у пациентов с РА [28].

Во многих работах ЭД, наряду с окислительным стрессом и синтезом провоспалительных цитокинов, представляется одним из механизмов, связывающих системное воспаление при РА и атеросклероз [29, 30]. Зачастую высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний при РА объясняют ускорением прогрессирования и ранним развитием атеросклероза

на фоне хронического аутоиммунного воспаления. ЭД при этом играет ключевую роль на начальных этапах атерогенеза. Несомненно, коморбидность с атеросклерозом у больных РА играет негативную клиническую роль. Высокий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у них служит прямым подтверждением этого факта [31, 32].

Представляется важным вопрос о воздействии антиревматической терапии на ЭД и снижение сердечно-сосудистого риска. На настоящий момент накапливаются данные о влиянии базовых препаратов, а также генно-инженерной биологической терапии на функциональное состояние эндотелия. Существует мнение о том, что лечение метотрексатом снижает сердечно-сосудистую летальность по сравнению другими базисными противовоспалительными препаратами. Есть данные о том, что метотрексат и ингибиторы фактора некроза опухоли α нивелировали ЭД у пациентов с РА в течение 6 мес [33].

G.A. Rongen и соавт. (2018) оценивали состояние вазодилатирующей функции эндотелия и выраженность ремоделирования предсердий в ответ на ацетилхолин и натрия нитропруссид у пациентов с РА, прекративших лечение с помощью генно-инженерной биологической терапии. Более значимое нарушение вазодилатации зарегистрировано у больных РА с высокой активностью заболевания, не получавших генно-инженерную биологическую терапию. Это свидетельствовало о положительном влиянии такой терапии на функциональное состояние эндотелия, с одной стороны, и подтверждало, что ЭД была следствием системного воспаления — с другой стороны [34]. В ряде других работ функции эндотелия также улучшались при генно-инженерной биологической терапии [35–37]. Глюкокортикоиды в недавнем исследовании F. Verhoeven и соавт. (2017) также улучшали функции эндотелия [38].

Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на эндотелиальные функции противоречиво. Во многом это связано, с одной стороны, с негативным влиянием вторичной АГ, индуцированной нестероидными препаратами, а с другой — с положительным воздействием на выраженность воспаления при РА. [39].

При использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении АГ у больных РА также наблюдали улучшение эндотелиальных функций и вместе с тем снижение концентрации межклеточных молекул адгезии-1, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α . Кроме того, уменьшался

индекс DAS28 в среднем на 1,2 балла, что свидетельствовало о снижении активности заболевания [40]. Перспективным с позиции ЭД может быть применение антагонистов кальция при АГ у больных РА, доказавших своё положительное действие на свойства эндотелия сосудов и уменьшение прогрессирования субклинического атеросклероза [41]. Наиболее значимый эффект отмечен у дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов [42].

Согласно исследованию [43], у больных РА аторвастатин положительно влиял на функции эндотелия и эффективно снижал показатели атеросклеротического процесса.

В заключение следует подчеркнуть, что, несмотря на проведённые разноплановые исследования, убедительно показавшие при РА наличие ЭД, проблема формирования её механизмов, роли в лечении больных, индивидуальном прогнозе заболевания остаётся далеко не решённой. Следует полагать, что дальнейшее проведение исследований в этом направлении будет способствовать устранению негативных влияний ЭД и улучшению прогноза многолетнего прогрессирующего, инвалидизирующего заболевания, каким является РА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. *Ревматология*. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Мед. 2019; 464 с. [Nasonov E.L. *Revmatologiya*. Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii. (Rheumatology. Russian clinical guidelines.) Moscow: GEOTAR-Med. 2019; 464 p. (In Russ.)]
2. Mavrogeni S., Dimitroulas T., Bucciarelli-Ducciatal C. Rheumatoid arthritis: an autoimmune disease with female preponderance and cardiovascular risk equivalent to diabetes mellitus: role of cardiovascular magnetic resonance. *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2014; 13 (2): 81–93. DOI: 10.2174/1871528113666140131151522.
3. Krüger K., Nüßlein H. Cardiovascular comorbidities in rheumatoid arthritis. *Z. Rheumatol*. 2019; 78 (3): 221–227. DOI: 10.1007/s00393-018-0584-5.
4. Ntelios D., Karamitsos T.D., Boufidou A. et al. Inconsistent high sensitivity troponin T and I measurements in a patient with rheumatoid arthritis. *Hellenic. J. Cardiol*. 2018; 30: 1–2. pii: S1109-9666(18)30020-4. DOI: 10.1016/j.hjc.2018.03.004.
5. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52 (3): 722–732. DOI: 10.1002/art.20878.
6. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о патогенезе и особенности лечения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. *Теран. арх*. 2011; (5): 24–33. [Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. Current views on pathogenesis and the features of the treatment of arterial hypertension

in rheumatoid arthritis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011; (5): 24–33. (In Russ.)]

7. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: *Ревматология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 678–702. [Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Atherosclerosis in rheumatic diseases. In: *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendacii*. (Rheumatology. Russian clinical guidelines.) Moscow: GEOTAR-Media. 2010; 678–702. (In Russ.)]

8. Balanescu S., Calmac L., Constantinescu D. et al. Systemic inflammation and early atheroma formation: are they related? *Maedica (Buchar)*. 2010; 5 (4): 292–301. PMID: 21977173.

9. Gunter S., Robinson C., Norton G.R. et al. Cardiovascular risk factors and disease characteristics are consistently associated with arterial function in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2017; 44 (8): 1125–1133. DOI: 10.3899/jrheum.170029.

10. Bordy R., Totson P., Prati C. et al. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2018; 5 (8): 125–129. DOI: 10.1038/s41584-018-0022-8.

11. Князева Л.И., Мещерина Н.С., Князева Л.А. и др. Провоспалительные медиаторы и эндотелиальная дисфункция при ревматоидном артрите. *Успехи соврем. естествознания*. 2015; (2): 63–67. [Knyazeva L.I., Meshcherina N.S., Knyazeva L.A. et al. Proinflammatory mediators and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2015; (2): 63–67. (In Russ.)]

12. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А. и др. Физиологические функции сосудистого эндотелия. *Фундаментал. исслед.* 2011; (11-3): 611–617. [Kade A.Kh., Zanin S.A., Gubareva Ye.A. et al. Physiological functions of vascular endothelium. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2011; (11-3): 611–617. (In Russ.)]

13. Волков А.В., Мач Э.С., Гусева Н.Г. Дисфункция эндотелия при системной склеродермии — клинико-патогенетические корреляции. *Терап. арх.* 2008; (10): 68–72. [Volkov A.V., Mach E.S., Guseva N.G. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis — clinical and pathogenetic correlation. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008; (10): 68–72. (In Russ.)]

14. Jamnitski A., Symmons D., Peters M.J. et al. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis*. 2013; 72 (2): 211–216. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201194.

15. Adawi M., Watad A., Bragazzi N.L. et al. Endothelial function in rheumatoid arthritis. *QJM*. 2018; 111 (4): 243–247. DOI: 10.1093/qjmed/hcy010.

16. Von Hundelshausen P., Weber C. Chronic inflammation and atherosclerosis. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2013; 138 (37): 1839–1844. DOI: 10.1055/s-0033-1349426.

17. Caraba A., Crişan V., Romoşan I. et al. Vitamin D status, disease activity, and endothelial dysfunction in early rheumatoid arthritis patients. *Dis. Markers*. 2017; 2017: 5241012. DOI: 10.1155/2017/5241012.

18. Marder W., Khalatbari S., Myles J.D. et al. Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70 (9): 1550–1555. DOI: 10.1136/ard.2010.148031.

19. Шилкина Н.П., Бутусова С.В., Дряженкова И.В. и др. Система микроциркуляции, маркеры повреждения сосудистой стенки и системность процесса при ревматических заболеваниях. *Ангиол. и сосуд. хир.* 2014; 20 (1): 27–34. [Shilkina N.P., Butusova S.V., Dryazhenkova I.V. System of microcirculation, markers of vascular

wall damage and systematicity of the process in rheumatic diseases. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya*. 2014; 20 (1): 27–34. (In Russ.)]

20. Dessein P.H., Solomon A., Woodiwiss A.J. Marked independent relationship between circulating interleukin-6 concentrations and endothelial activation in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 510243. DOI: 10.1155/2013/510243.

21. Erre G.L., Piga M., Fedele A.L. et al. Prevalence and determinants of peripheral microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis patients: A multicenter cross-sectional study. *Mediators Inflamm*. 2018; 6: 548–715. DOI: 10.1155/2018/6548715.

22. Adawi M., Watad A., Bragazzi N.L. et al. Endothelial function in rheumatoid arthritis. *QJM*. 2018; 111 (4): 243–247. DOI: 10.1093/qjmed/hcy010.

23. Грунина Е.А., Гальперин Е.В., Юдович Е.А. Сравнение функции эндотелия у больных ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца. *Нужгородский мед. ж.* 2005; (4): 111–113. [Grunina E.A., Gal'perin E.V., Yudovich E.A. Comparison of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis and ischemic heart disease. *Nizhegorodskiy meditsinskiy zhurnal*. 2005; (4): 111–113. (In Russ.)]

24. Foster W., Carruthers D., Lip G.Y. et al. Inflammation and microvascular and macrovascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: effect of treatment. *J. Rheumatol*. 2010; 37 (4): 711–716. DOI: 10.3899/jrheum.090699.

25. Dimitroulas T., Hodson J., Sandoo A. et al. Endothelial injury in rheumatoid arthritis: a crosstalk between dimethylarginines and systemic inflammation. *Arthritis Res. Ther*. 2017; 19 (1): 32. DOI: 10.1186/s13075-017-1232-1.

26. Garg N., Syngle A., Krishan P. et al. Nitric oxide: Link between inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Int. J. Angiol*. 2017; 26 (3): 165–169. DOI: 10.1055/s-0036-1597577.

27. Moroni L., Selmi C., Angelini C. et al. Evaluation of endothelial function by flow-mediated dilation: a comprehensive review in rheumatic disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2017; 65 (6): 463–475. DOI: 10.1007/s00005-017-0465-7.

28. Kang J.H., Keller J.J., Lin Y.K. et al. A population-based case-control study on the association between rheumatoid arthritis and deep vein thrombosis. *J. Vasc. Surg*. 2012; 56 (6): 1642–1648. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.05.087.

29. Skeoch S., Bruce I.N. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat. Rev. Rheumatol*. 2015; 11 (7): 390–400. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.

30. Mahmoudi M., Aslani S., Fadaei R. et al. New insights to the mechanisms underlying atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Int. J. Rheum. Dis*. 2017; 20 (3): 287–297. DOI: 10.1111/1756-185X.12999.

31. Khanna N.N., Jamthikar A.D., Gupta D. et al. Rheumatoid arthritis: Atherosclerosis imaging and cardiovascular risk assessment using machine and deep learning-based tissue characterization. *Curr. Atheroscler. Rep*. 2019; 21 (2): 7. DOI: 10.1007/s11883-019-0766-x.

32. Urman A., Taklalsingh N., Sorrento C. Inflammation beyond the joints: Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Scifed. J. Cardiol*. 2018; 2 (3). pii: 1000019. PMID: 30607397.

33. Deyab G., Hokstad I., Whist J.E. et al. Methotrexate and anti-tumor necrosis factor treatment improves endothelial function in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Res. Ther*. 2017; 19 (1): 232. DOI: 10.1186/s13075-017-1439-1.

34. Rongen G.A., van Ingen I., Kok M. et al. Vasodilator function worsens after cessation of tumour necrosis factor inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis only if a flare occurs. *Clin. Rheumatol.* 2018; 37 (4): 909–916. DOI: 10.1007/s10067-017-3961-6.
35. Ursini F., Loporini C., Bene F. Anti-TNF-alpha agents and endothelial function in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 5346. DOI: 10.1038/s41598-017-05759-2.
36. Kotani K., Miyamoto M., Ando H. et al. The effect of treatments for rheumatoid arthritis on endothelial dysfunction evaluated by flow-mediated vasodilation in patients with rheumatoid arthritis. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2017; 15 (1): 10–18. DOI: 10.2174/1570161114666161013113457.
37. Spinelli F.R., Metere A., Barbati C. Effect of therapeutic inhibition of TNF on circulating endothelial progenitor cells in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 537–539. DOI: 10.1155/2013/537539.
38. Verhoeven F., Totoson P., Maguin-Gaté K. et al. Glucocorticoids improve endothelial function in rheumatoid arthritis: a study in rats with adjuvant-induced arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2017; 188 (2): 208–218. DOI: 10.1111/cei.12938.
39. Verhoeven F., Totoson P., Marie C. et al. Diclofenac but not celecoxib improves endothelial function in rheumatoid arthritis: A study in adjuvant-induced arthritis. *Atherosclerosis.* 2017; 266: 136–144. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.033.
40. Комарова Е.Б., Ребров Б.А., Князева А.К. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента в комплексном лечении ревматоидного артрита. *Соврем. ревматол.* 2017; 11 (3): 72–76. [Komarova E.B., Rebrov B.A., Knyazeva A.K. An angiotensin-converting enzyme inhibitor in the combination treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya.* 2017; 11 (3): 72–76. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1996-7012-2017-3-72-76.
41. Sluyter J.D., Hughes A.D., Lowe A. et al. Different associations between beta-blockers and other antihypertensive medication combinations with brachial blood pressure and aortic waveform parameters. *Int. J. Cardiol.* 2016; 219: 257. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.051.
42. Yao R., Cheng X., Liao Y.H. et al. Molecular mechanisms of felodipine suppressing atherosclerosis in high-cholesterol diet apolipoprotein E-knockout mice. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008; 2: 188–195. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31815f2bce.
43. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R. et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 363: 2015–2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16449-0.