

## Содержание

### Передовая статья

#### Новые данные о связи ревматоидного артрита и атеросклероза

Ozbalkan Z., Efe C., Cesur M., Ertekv S., Nasiroglu N., Berneis K., Rizzo M.

4

#### Комментарий к статье Ozbalkan Z. et al. «Новые данные о связи ревматоидного артрита и атеросклероза»

Арабидзе Г.Г.

12

### Оригинальные статьи

#### Эндотелиальный гликокаликс крыс участвует в нарушениях микроциркуляторного русла

Максименко А. В., Турашев А. Д., Федорович А. А., Тищенко Е. Г., Рогоза А. Н.

13

### Обзоры

#### Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза a2: роль в развитии атеросклероза и пригодность для использования в качестве биомаркера риска сердечно-сосудистых заболеваний

Colley K. J., Wolfert R. L., Cobble M. E.

30

#### Острый коронарный синдром. Когда назначить статины?

Драпкина О. М., Ашихмин Я. И.

40

#### Метаболический синдром: проблема гепатотоксичности при лечении статинами

Драпкина О. М., Костюкевич М. В.

45

### Клинический случай

#### Диагностика и лечение семейной комбинированной гиперлипидемии

Голубева О. А., Творогова М. Г., Малышев П. П.

52

### События НОА

55

### Правила для авторов

56

## Contents

### Editorial

#### **An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis**

Ozbalkan Z., Efe C., Cesur M., Ertek S., Nasiroglu N., Berneis K., Rizzo M.

4

#### **Comment the article Ozbalkan Z. et al. « An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis »**

Arabidze G. G.

12

### Original Articles

#### **Flowmetric study with hyaluronidase and chondroitin sulfate demonstrates the partaking of endothelial glycocalyx in microcirculation disturbances**

Maksimenko A. V., Turashev A. D., Fedorovich A. A., Tischenko E. G., Rogoza A. N.

13

### Rewies

#### **Lipoprotein associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a biomarker for cardiovascular risk**

Colley K. J., Wolfert R. L., Cobble M. E.

30

#### **Acute coronary syndrome. What is the place of statins?**

Drapkina O. M., Ashikhmin Ya. I.

40

#### **Metabolic syndrome: the problem of the hepatotoxicity in patients treated with statins**

Drapkina O. M. , Kostyukevich M. V.

45

### Clinical Case

#### **Diagnosis and treatment of family combined hyperlipidemia**

Golubeva O. A., Tvorogova M. G., Malyshev P. P.

52

### Current Events of RNAS

55

### Instructions for Authors

56

# Новые данные о связи ревматоидного артрита и атеросклероза

## (An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis)

Zeynep Ozbalkan<sup>1</sup>, Cumali Efe<sup>1</sup>, Mustafa Cesur<sup>2</sup>, Sibel Ertek<sup>3</sup>, Narin Nasiroglu<sup>1</sup>, Kaspar Berneis<sup>4</sup>, Manfredi Rizzo<sup>5</sup>. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;212:377-382.

<sup>1</sup>Ankara Numune Hospital, Turkey; <sup>2</sup>Ankara Güven Hospital, Turkey; <sup>3</sup>Ufuk University Hospital, Ankara, Turkey; <sup>4</sup>University Hospital Zurich, Switzerland; <sup>5</sup>University of Palermo, Italy

Перевод с английского и комментарий проф. Арабидзе Г. Г.

### Абстракт

Сердечно-сосудистые события – самая важная причина смертности и заболеваемости у пациентов с ревматоидным артритом. Вне традиционных сердечно-сосудистых факторов риска хроническое системное воспаление является решающим фактором в развитии атеросклероза и его прогрессии от эндотелиальной дисфункции до разрыва атеросклеротической бляшки и тромбоза. Многие исследования показали, что атеросклероз не является пассивным накоплением липидов в стенках сосудов, а представляет собой активное воспаление сосудов. Воспалительные факторы, такие как макрофаги, моноциты и Т-клетки играют важную роль в развитии и ревматоидного артрита, и атеросклероза. В этой статье анализируются взаимосвязи между ревматоидным артритом и атеросклерозом.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ревматоидный артрит, воспаление, сердечно-сосудистый риск.

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим системным воспалительным заболеванием, характеризующимся суставными и внесуставными проявлениями. Среди пациентов РА сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) является самой важной причиной смертности и увеличения заболеваемости [1]. Несколько исследований предположили, что риск развития атеросклероза, как основной причины ССЗ, увеличивается и при РА. Причина прогрессирования атеросклероза при РА неясна, и увеличение риска развития ССЗ не может быть полностью объяснено традиционными факторами риска, такими как возраст, пол, курение, артериальная гипертензия или сахарный диабет 2 типа (СД2) [2]. Клинические, лабораторные и эпидемиологические исследования показали, что прогрессирующее системное воспаление – один из нетрадиционных факторов увеличения сердечно-сосудистого риска у этих пациентов [3].

Ранее, атеросклероз считался следствием пассивного накопления липидов в стенке сосуда, но, в настоящее время признано, что это динамический воспалительный процесс, начинающийся с активации сосудистого эндотелия, миграции лейкоцитов, окисления липидов и достигающий высшей точки при дестабилизации атеросклеротической бляшки и тромбозе [4]. РА является примером хронического системного воспалительного заболевания и, что интересно, поразительные общие черты были отмечены между патогенезом атеросклероза и РА [5]. Известно, что хроническое системное воспаление в популяции в целом и у пациентов с РА приводит

к учащению сердечно-сосудистых событий (ССС) помимо традиционных факторов риска.

Увеличенный риск ССЗ у пациентов с РА недавно стал объектом интенсивных исследований. Будущие исследования необходимы, чтобы объяснить, как системное воспаление приводит к развитию атеросклероза, и это может помочь развитию новых терапевтических направлений, которые в состоянии уменьшать риск ССЗ при РА.

### 1. Синовиальное и сосудистое воспаление

Атеросклеротическая бляшка и воспаленная синовиальная оболочка имеют общие черты, связанные с накоплением воспалительных макрофагов, моноцитов и Т-клеток. РА и атеросклероз можно разделить по системному и локальному принципу активации воспалительного процесса: с активацией Т-клеток, активацией продукции фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина 6 (IL-6), увеличением экстрацеллюлярных матричных металлопротеаз и экспрессией молекул адгезии лейкоцитов. Кроме того, и РА и атеросклероз тесно связаны с повышенной регуляцией Th1-зависимого иммунного ответа [4, 5].

Самое частое место развития воспаления при РА – синовиальная оболочка, но провоспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$  и IL-6, оказавшиеся в системном кровотоке оказывают и множество эффектов на отдаленные органы, включая печень, жировую ткань, скелетную мускулатуру, иммунную систему и эндотелий [6]. В результате системное



воспаление во всем организме приводит к проатерогенной перестройке, а именно, оксидативному стрессу, атерогенным дислипидемиям, устойчивости к инсулину, нарастающей ригидности артериальной стенки, эндотелиальной дисфункции и активации атерогенных Т-клеток.

## **2. Клинический и субклинический атеросклероз у пациентов с РА.**

### **2.1. Сердечно-сосудистая смертность.**

Ревматоидный артрит – независимый фактор риска, кроме традиционных сердечно-сосудистых факторов риска для ССЗ. В исследовании The Nurses Health Study традиционные сердечно-сосудистые факторы риска были сходны между пациентами с РА и контрольной группой, но прогнозируемый относительный риск для инфаркта миокарда был от 2,0 до 3,1 для женщин с РА больше 10 лет [7].

В проспективном датском исследовании недиабетические пациенты с РА из исследования CARRE (n=294) сравнивались с недиабетическими пациентами (n=258) и с пациентами, страдающими СД2 (n=194). Распространенность ССЗ составляла 13% у пациентов с РА, 12% у больных с СД2 и 5% у больных без СД2, соответственно. Пол и возраст коррелировали с увеличением риска развития ССЗ в 3,1 раза у пациентов с РА и в 2,3 раза у пациентов с СД2 по сравнению с больными без диабета. По этим результатам предположили, что распространенность ССЗ при РА может быть выше, чем при СД2 [8]. Другое исследование показало, что даже после коррекции традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, риск сердечно-сосудистых событий при РА был только немного уменьшен с 3,96 до 3,17 [2].

Кроме того, у пациентов с РА, в отличие от популяции в целом, риск ССЗ особенно увеличен у молодых пациентов и женщин. Низкий индекс массы тела (<20 кг/м<sup>2</sup>) также связан с высокой сердечно-сосудистой смертностью. Вероятно, это связано с увеличением уровня воспалительных цитокинов, вызывающих катаболический эффект [7, 9]. Несколько клинических исследований показали, что высокие уровни воспалительных маркеров предсказывают некоторые сердечно-сосудистые события у населения в целом. В частности, повышение С-реактивного белка (СРБ) до 10 мг/л связано с существенным увеличением сердечно-сосудистого риска [10]. При РА сердечно-сосудистая смертность также связана с СРБ и уровнем СОЭ. Однако, не ясно, могут ли те же самые уровни маркеров у пациентов с РА и без РА одинаково повышать риск развития ССЗ [11]. Повышение уровня СРБ более 5 мг/л оказалось тесно связанным с увеличением риска сердечно-сосудистой смертности в ,9 у мужчин и в 4,2 у женщин с РА [12].

TNF- $\alpha$  и IL-6 – провоспалительные цитокины, также показали независимую прогнозирующую роль для развития сердечно-сосудистых событий [13]. Эти цитокины играют важную роль в патогене-

незе РА, и их высокие концентрации были выявлены у пациентов с данным заболеванием. Кроме того, продолжительность и активность суставного артрита, множественность вовлеченных суставов, присутствие ревматоидного фактора (РФ) и ревматоидных узелков, внесуставные проявления – это также определенные детерминанты развития ССЗ у больных с РА [14]. Все эти результаты предполагают, что не вылеченное системное воспалительное заболевание может нанести ущерб прежде, чем будут вовлечены суставы.

### **3.2. Субклинический атеросклероз.**

Толщина интим-медиа сонной артерии (ТИМ) является важным маркером раннего, субклинического атеросклероза и значимым предиктором будущих сердечно-сосудистых событий [15, 16]. ТИМ измерялась у 631 пациентов с РА, и уровень роста ТИМ в зависимости от возраста пропорционально изменялся в зависимости от продолжительности РА: от 0.154 мм на каждые 10 лет у пациентов с РА с длительностью 7 лет или меньше, до 0.295 мм на каждые 10 лет у пациентов с РА длительностью 20 лет или больше [17]. Клинические проявления субклинического атеросклероза были также оценены в группе 47 пациентов с РА. По данным 5-летнего наблюдения 17 пациентов перенесли сердечно-сосудистые события. Ни у одного из пациентов РА с ТИМ <0,77 мм не было сердечно-сосудистых событий при сравнении с группой из 10 пациентов с ТИМ >0.91 мм, у 6 из которых были сердечно-сосудистые события [18]. Наконец, Georgiadis и другие исследовали ТИМ у 40 пациентов с ранним РА без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с РА была значительно большая ТИМ по сравнению с контрольной группой, хотя распространенность атеросклероза в сонной артерии не отличалась по группам. После годовичного лечения ТИМ значительно уменьшалась у пациентов с РА независимо от изменений липидов сыворотки крови или провоспалительных маркеров [19].

## **4. Проатерогенные изменения у пациентов с РА.**

### **4.1. Дисфункция эндотелия.**

Дисфункция эндотелия – основной ранний этап в развитии атеросклероза, и она определяется как патологический ответ сосудистой стенки на физиологические стимулы [20]. Провоспалительные факторы, такие как TNF- $\alpha$  и IL-6, сильно связаны с эндотелиальной активацией и дисфункцией. Постоянная эндотелиальная активация приводит к эндотелиальной дисфункции, характеризующейся уменьшенным выделением оксида азота (ОА), увеличенной активностью цитокинов и молекул адгезии [21]. TNF- $\alpha$  не ослабляя дисфункцию, блокирует активацию ОА в эндотелии и ингибирует циклооксигеназу – 1, которые являются важными молекулами для того, чтобы поддержать стабильность в эндотелии [22]. Активация молекул адгезии, та-

ких как Р-селектин, VCAM-1 и ICAM-1 способствуют дисфункции эндотелия, и их уровни в сыворотке четко коррелируют с другими воспалительными маркерами [23].

Дисфункция эндотелия определяется и с помощью теста на относительное изменение диаметра плечевой артерии в ответ на увеличение кровотока в пробе с реактивной гиперемией – поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии (ПВЗД ПА). В недавнем исследовании у 52 пациентов с РА было выявлено снижение ПВЗД ПА при РА по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (увеличение диаметра на 5,3% против 8,3% в контрольной группе), данный показатель также отрицательно коррелировал с ТИМ [24]. Другое исследование, включающее 32 пациентов РА, также показало снижение ПВЗД ПА у больных с РА по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (3,2% против 5,7) [25]. Наконец, Hannawi и др. оценивали ПВЗД ПА у 20 пациентов с РА и в контрольной группе. Было выявлено, что средняя ПВЗД ПА была значительно ниже у пациентов с начальными проявлениями РА по сравнению с контрольной группой здоровых лиц; при этом ПВЗД ПА значительно улучшилась за 1-летний период наблюдения и лечения [26]. Хотя у ПВЗД ПА выявляется высокая чувствительность для определения сердечно-сосудистого риска у больных с РА, ее полезность была очень ограничена, вероятно, из-за отсутствия взаимозависимости показателей ПВЗД ПА и клиническими или лабораторными индикаторами проявления РА.

#### 4.2. Жесткость артериальной стенки

Артериальная ригидность – важный индикатор ССС и выявляется, как независимый фактор риска, особенно у гипертонических пациентов [27]. Несколько исследований показали, что артериальная жесткость была увеличена у пациентов с РА даже без признаков дисфункции эндотелия. В одном исследовании, увеличенная ригидность артериальной стенки у пациентов с РА значительно коррелировала с продолжительностью заболевания и провоспалительными маркерами, такими как СРБ и IL-6, несмотря на пониженное артериальное давление [28].

#### 4.3. Атерогенные Т-регуляторные клетки.

Иммунные заболевания тесно связаны с хроническим воспалением. Увеличение в эндотелии HLA класса II приводит к активации и миграции CD4+ Т-клеток хелперов, которые вовлечены в активацию моноцитов и макрофагов. Необычная субпопуляция CD4+ Т-клеток, испытывающих недостаток в ко-стимулирующей молекуле CD28 (CD4+/CD28–), тесно связана с разрывом атеросклеротической бляшки, сердечно-сосудистой заболеваемостью и атеросклеротическим воспалением у населения в целом и у пациентов с РА. Увеличенные уровни CD4+/CD28– Т-клеток кор-

релируют с субклиническим атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией. Уровень этих клеток повышен также у пациентов с острым коронарным синдромом и обычно отражает серьезность заболевания [29, 30].

#### 4.4. Дислипидемия и окислительный стресс.

Известно, что системное воспаление приводит к структурным изменениям в липопротеидах, которые могут увеличивать их атерогенный потенциал [31]. Samejo и др. сообщили, что у пациентов с длительным ревматоидным артритом определяются меньшие по размеру частицы липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и увеличенные уровни мелких плотных частиц ЛНП, которые представляют собой сердечно-сосудистый фактор риска, связанный с более высокой распространенностью ССЗ. Также недавно были выявлены увеличенные уровни мелких плотных частиц ЛНП и у пациентов с ранним РА без лечения [32, 33].

Воспаление может также изменить частицы ЛВП, уменьшая их способность удалить холестерин из атеросклеротической бляшки и ослабляя их антиоксидантный эффект [34]. Неблагоприятные профили липидов, включая более высокие показатели отношения ХС/ХС-ЛПВП, или так называемый атерогенный фенотип липопротеидов, характеризуются уменьшением уровней ЛВП, увеличением триглицеридов и уровней мелких плотных частиц ЛНП, связанных с РА. Такие проатерогенные профили липидов связаны с увеличенным сердечно-сосудистым риском, вне зависимости от уровня ХС-ЛНП [35], [36]. Липопротеид (а), который играет важную роль в атерогенезе, также был обнаружен в повышенных концентрациях у пациентов с РА, но это могло быть вторично по отношению к хроническому воспалительному процессу [37].

В целом, у пациентов с РА увеличивается окислительный стресс и уменьшаются антиоксидантные факторы. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы объяснить, как воспаление приводит к проатерогенным изменениям липопротеидов у больных с РА.

#### 4.5. Устойчивость к инсулину

Было показано, что активный воспалительный процесс коррелирует с увеличенной резистентностью к инсулину у пациентов с РА [38]. Провоспалительные маркеры, такие как ФНО- $\alpha$ , увеличивают уровень глюкозы в скелетной мускулатуре и стимулируют липолиз в адипоцитах, что предполагает один из возможных механизмов развития устойчивости к инсулину у пациентов с РА [39]. Впоследствии ускорение липолиза и увеличение уровней жирных кислот провоцируют воспалительный ответ макрофагов, который далее стимулируют ФНО- $\alpha$  и IL-6 с последующей активизацией этого цикла [40].

## 5. Традиционные и вновь появляющиеся сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с РА.

### 5.1. Новые потенциальные сердечно-сосудистые факторы риска.

Клетки-предшественники эндотелиальных клеток (ПЭК) являются одноклеточными клетками, активирующими определенные эндотелиальные факторы и помогающими травмированному эндотелию. В нескольких популяционных исследованиях показано, что низкие уровни ПЭК связаны с сердечно-сосудистым риском. Таким образом, не удивительно, что у пациентов с РА уровни ПЭК также выявлялись как более низкие, и это может способствовать увеличению сердечно-сосудистый риск у таких больных [41, 42]. Изучались также и протромбогенные факторы для объяснения увеличенного сердечно-сосудистый риска у пациентов с РА. McEntegart и др. сообщили об увеличенных уровнях фибриногена, фактора фон Виллебранда и антигена тканевого активатора плазминогена в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой. Эти маркеры были в состоянии предсказать сердечно-сосудистый риск у пациентов с РА [43].

Гипергомоцистеинемия является фактором риска ССЗ у пациентов с РА. Было показано, что уровни сывороточного гомоцистеина коррелировали с показателями СРБ, СОЭ и активностью РА [44]. Кроме того, несколько исследований показали, что увеличение уровня гомоцистеина у пациентов с РА было связано с приемом метотрексата в низкой дозе; хотя этот уровень может быть уменьшен при приеме фолиевой кислоты, но не отмечалось различий между теми, кто принимал фолиевую кислоту и теми, кто её не принимал, в возникновении сердечно-сосудистых событий [45].

Известно, что не у всех пациентов РА имеется высокий сердечно-сосудистый риск, что зависит от генетической склонности к развитию атеросклероза. Характерным для пациентов с РА является наличие гена HLA-DRB1\*0404, который тесно связан с злокачественностью течения РА. Однако, пациенты РА с геном HLA-DRB1\*0404 и позитивные по HLA антигену имеют более выраженную дисфункцию эндотелия и увеличение сердечно-сосудистой смертности по сравнению с негативными по HLA антигену пациентами с РА [13, 46].

### 5.2. Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска

Курение – важный фактор риска для развития и РА и ССЗ. Кроме того, курение связано с активным РА, например, с большим количеством эрозий в суставах или внесуставными проявлениями. У курильщиков чаще отмечается положительный ревматоидный фактор и аутоантитела, которые являются предсказателями агрессивного РА, но не ясно, увеличивает ли курение относительный риск

развития ССЗ по сравнению с популяцией в целом [47, 48].

У пациентов с РА отмечается больший риск физической нетрудоспособности по сравнению с общей популяцией. Степень нетрудоспособности связана с уменьшением продолжительности жизни в популяции в целом, так же как и у пациентов РА [49]. Однако, физическая нетрудоспособность в популяции связана и с увеличенной распространенностью таких факторов риска для ССЗ как тучность, гипертония и дислипидемия [50]; но нет никаких данных по распространенности этих факторов риска у пациентов с РА относительно всего остального населения.

Известно, что распространенность артериальной гипертонии у больных с РА находится между 38 и 73%. Системное воспаление, малая физическая активность, тучность и прием лекарств [нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), в том числе ингибиторы ЦОГ-2, кортикостероиды, лефлюномид и циклоспорин] могут привести к высокой степени АГ и плохому контролю гипертонии у пациентов с РА [51]. Гипертония – один из самых важных факторов риска для ССЗ, но её контроль является недостаточным, как в популяции в целом, так и у больных с РА. В недавнем исследовании уровень контролируемой гипертонии, у больных с РА был значительно ниже, чем в целом в популяции (13,2% против 21-23%) [52, 53]. Неконтролируемая гипертония имеет много сердечно-сосудистых эффектов, таких как ранние ССЗ, остановка сердца, цереброваскулярная болезнь и аритмии. Это выдвигает на первый план важность контроля кровяного давления у пациентов с РА; но не дает объяснения имеющемуся не эффективному контролю артериального давления у пациентов с РА.

Повышенный уровень маркеров системного воспаления, как уже было показано, предрасполагает к развитию устойчивости к инсулину у пациентов с РА. Но все еще нет ясных данных, увеличена ли распространенность диабета у пациентов с РА [54].

Несколько исследований показали, что распространенность и уровень традиционных сердечно-сосудистых факторов риска одинаковы, как у пациентов с РА, так и у сходных по полу и возрасту лиц из общей популяции [55]. Остается неясным, как взаимосвязаны традиционные и нетрадиционные факторы риска между собой в увеличении риска ССЗ. Однако, у некоторых традиционных факторов риска, включая мужской пол, курение и предыдущие сердечно-сосудистые события, кажется, есть связь с увеличением риска ССЗ у пациентов с РА, но их вклад в показатели риска проявляется достаточно слабо [56]. В целом, у пациентов с РА есть, по крайней мере, вдвое увеличенный сердечно-сосудистый риск по сравнению с населением в целом, не связанный с остальными традиционными факторами риска. Эти результаты позволяют сделать вывод, что РА – важный и независимый сердечно-сосудистый фактор риска.

## 6. Эффекты противоревматоидной терапии на сердечно-сосудистый риск.

### 6.1. Нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы ЦОГ-2.

Только два рандомизированных исследования были опубликованы по этому вопросу. Кирни и др. нашли, что большие дозы ибупрофена и диклофенака были связаны с увеличенным сердечно-сосудистым риском, но напроксен не был [57]. В другом исследовании только диклофенак был связан с увеличенным сердечно-сосудистым риском, но напроксен и пироксикам связаны с риском не были [58]. Таким образом, после осторожной оценки общего сердечно-сосудистого риска, напроксен и пироксикам можно рекомендовать более низких дозах использовать у пациентов с РА. Имеющиеся данные предлагают избегать применения коксибов и ингибиторов ЦОГ-2 из-за увеличенного риска сердечно-сосудистых событий [59].

### 6.2. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоидная терапия связана с увеличенным риском для развития гипертонии, увеличением уровня глюкозы в крови, дислипидемии и частоты сердечно-сосудистых событий [60]. Дэвис и др. сообщили об увеличении частоты сердечно-сосудистых событиях у пациентов позитивных по ревматоидному фактору, но не у пациентов с отсутствием его. В одном исследовании терапия стероидами уменьшила частоту сердечно-сосудистых событий и выявила связь смертности у пациентов с РА с ранним развитием ССЗ [61]. В другом исследовании применение низких доз стероидов не показало связи с благоприятным воздействием на функцию эндотелия у больных с РА [62]. Однако, сердечно-сосудистый эффект различных доз и продолжительности приема стероидов не были полностью объяснены.

### 6.3. Метотрексат

Текущие данные свидетельствуют, что использование метотрексата (МТ) связано с уменьшенным риском сердечно-сосудистых событий у больных с РА. Большое американское исследование, основанное на популяционном принципе, продемонстрировало 70% сокращение смертельных случаев от ССЗ у больных РА, которые недавно начали принимать метотрексат по сравнению с теми больными, которые никогда его не принимали [45]. Другое исследование сообщило, что на 35% уменьшился риск развития сердечно-сосудистых событий у больных, принимавших метотрексат в течение 3,9 лет после постановки диагноза РА по сравнению с лицами, не использующими его [63]. Naranjo и др. продемонстрировал 18% сокращение риска инфаркта миокарда у пациентов, которые лечились в течение одного года с использованием метотрексата [64].

Другие исследования методом случайной выборки сравнили использование метотрексата при

застойной сердечной недостаточности (СН). У принимающих метотрексат было отмечено 20% сокращение риска госпитализации из-за СН по сравнению с теми кто его не принимал [65]. Использование метотрексата у больных РА связано с уменьшением риска смертности от ССЗ и сердечно-сосудистой заболеваемости, но связи между использованием метотрексата и субклиническим атеросклерозом, уровнем липидов или устойчивостью к инсулину найдено не было.

### 6.4. Ингибиторы ФНО- $\alpha$ .

Ингибиторы ФНО- $\alpha$  очень эффективны при лечении РА. С патофизиологической точки зрения можно ожидать, что ингибиторы ФНО- $\alpha$  приведут к уменьшению сердечно-сосудистой смертности. Недавно, в популяционном исследовании, включающем регистры РА в Швеции, применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  было связано с более низким риском первых сердечно-сосудистых событий [66]. Продолжение этого исследования, подтвердило, что уменьшение смертности у пациентов с РА было связано именно с применением ингибиторов ФНО- $\alpha$  [67]. В отличие от этого, ингибиторы ФНО- $\alpha$  были связаны с увеличенной смертностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [68]. Вероятно, что этот эффект характерен только для пациентов, у которых еще до начала терапии имелаась сердечная недостаточность.

Роль ингибиторов ФНО- $\alpha$  при атеросклерозе выявлена в наблюдениях, где было показано, что они корректируют эндотелиальную дисфункцию [69], артериальную ригидность [70] и чувствительность к инсулину [71]. Кроме того, ингибиторы ФНО- $\alpha$  уменьшают ТИМ [72] и экспрессию CD28 в CD4 + Т клетках [73]. Эти результаты предполагают, что успешное подавление воспаления ингибиторами ФНО- $\alpha$  может перевесить потенциальные риски токсичности данных препаратов.

### 6.5. Применение статинов.

Статины используются у пациентов с РА из-за их благоприятных эффектов на воспаление и дисфункцию эндотелия. Два исследования показали, что статины могут корректировать дисфункцию эндотелия, уменьшать сосудистую артериальную жесткость, перекисное окисление липидов и уровень маркеров воспаления [74], [75]. Исследование Аторвастатина при Ревматоидном Артрите (TARA) показало значительное снижение СРБ, СОЭ и положительный эффект на динамику артрита. Противовоспалительный эффект сочетался с параллельным снижением общего ХС и ХС ЛНП [76]. Основываясь на имеющихся данных, мы предлагаем применение статинов у пациентов с выраженным РА и неблагоприятным профилем липидов. Так как общее количество ХС и ХС ЛНП было ниже у пациентов с РА из-за активного воспаления, целевые уровни липидных параметров могут быть немного изменены для пациентов с РА.



Высокий риск ССЗ у пациентов с РА можно сравнить с таковым при сахарном диабете. Базируясь на этом предположении, Ван Дорнум и др. предложили определенные целевые уровни липидов для пациентов с РА и традиционными факторами риска [77]. Так как повышенный риск ССЗ при РА не может быть объяснен увеличенной распространенностью только традиционных факторов риска, мы должны быть очень осторожными в изменении целевых уровней, рекомендуемых для популяции в целом.

## 7. Заключение

Сердечно-сосудистые заболевания – главная причина заболеваемости и смертности у пациентов с РА. Показанные патогенетические механизмы, приводящие к увеличению заболеваемости и смертности, включают прямое воздействие хронического воспаления. Эффективное подавление воспаления антиревматоидными препаратами может уменьшить риск событий, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Основываясь на текущих данных, ревматоидный артрит нужно рассматривать как новый, независимый, сердечно-сосудистый фактор риска, подобный сахарному диабету.

## Список литературы

1. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:481–494
2. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2737–2745
3. John H, Kitas G, Toms T, Goodson N. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:71–82
4. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008;121:21–31
5. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100:2124–2126
6. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107(108):2957–2963
7. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107:1303–1307
8. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study; the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1395–1400
9. Bjornadal L, Brandt L, Klareskog L, Askling J. Impact of parenteral history on patient's cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):741–745
10. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:952–955
11. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3450–3457
12. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation.* 2004;27(109):1955–1959
13. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Lopez-Diaz MJ, et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;50(57):125–132
14. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2293–2299
15. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;51(61):1580–1585
16. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2009;8:663–667
17. Del Rincon I, O'Leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2007;195:354–360
18. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Martin J, Llorca J. Carotid intima-media thickness and endothelial function: useful surrogate markers for establishing cardiovascular risk in patients with inflammatory rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:403
19. Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38:13–19
20. Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12:383–389
21. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115–126
22. Hermann C, Assmus B, Urbich C, Zeiber AM, Dimmeler S. Insulin-mediated stimulation of protein kinase Akt: a potent survival signaling cascade for endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:402–409
23. Veale DJ, Maple C, Kirk G, McLaren M, Belch JJ. Soluble cell adhesion molecules—P-selectin and ICAM-1, and disease activity in patients receiving sulphasalazine for active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1998;27:296–299



24. Kerekes G, Szekaneecz Z, Dér 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
25. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:31–35
26. Hannawi S, Marwick TH, Thomas R. Inflammation predicts accelerated brachial arterial wall changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R51
27. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236–1241
28. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension*. 2005;46:194–199
29. Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:217
30. Michel JJ, Turesson C, Lemster B, et al. CD56-expressing T cells that have features of senescence are expanded in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:43–57
31. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;5(105):1135–1143
32. Hurt-Camejo E, Paredes S, Masana L, et al. Elevated levels of small, low-density lipoprotein with high affinity for arterial matrix components in patients with rheumatoid arthritis: possible contribution of phospholipase A2 to this atherogenic profile. *Arthritis Rheum*. 2001;44:761–767
33. Rizzo M, Spinaz GA, Cesur M, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in drug-naïve patients with early rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2009;207:502–506
34. Navab M, Yu R, Gharavi N, et al. High-density lipoprotein: antioxidant and anti-inflammatory properties. *Curr Atheroscler Rep*. 2007;9:244–248
35. Superko HR, Gadesam RR. Is it LDL particle size or number that correlates with risk for cardiovascular disease? *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10:377–385
36. White D, Fayez S, Doube A. Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *N Z Med J*. 2006;18(119):2125
37. Roman MJ, Moeller E, Davis A, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2006;144:249–256
38. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2765–2775
39. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95:2409–2415
40. Liang CP, Han S, Senokuchi T, Tall AR. The macrophage at the crossroads of insulin resistance and atherosclerosis. *Circ Res*. 2007;8(100):1546–1555
41. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003;348(13):593–600
42. Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, et al. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2005;111(11):204–211
43. McEntegart A, Capell HA, Czeran D, et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:640–644
44. Chiang EP, Bagley PJ, Selhub J, Nadeau M, Roubenoff R. Abnormal vitamin B(6) status is associated with severity of symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2003;114:283–287
45. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359:1173–1177
46. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA, Llorca J, et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2003;114(14):647–652
47. Goodson NJ, Silman AJ, Pattison DJ, et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:731–736
48. Goodson NJ, Farragher TM, Symmons DP. Rheumatoid factor, smoking, and disease severity: associations with mortality in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:945–949
49. Hootman JM, Macera CA, Ham SA, Helmick CG, Snieszek JE. Physical activity levels among the general US adult population and in adults with and without arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;45(49):129–135
50. Carnethon MR, Gulati M, Greenland P. Prevalence and cardiovascular disease correlates of low cardiorespiratory fitness in adolescents and adults. *JAMA*. 2005;294(29):2981–2988
51. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1286–1298
52. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1477–1482
53. Primatesta P, Poulter NR. Improvement in hypertension management in England: results from the Health Survey for England 2003. *J Hypertens*. 2006;24:1187–1192
54. Doran M. Rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: evidence for an association? *J Rheumatol*. 2007;34:460–462
55. Sattar N, McInnes IB. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:286–292



56. Gonzalez A, Maradit-Kremers H, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*. 2008;67:64–69
57. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;3(332):1302–1308
58. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006;4(296):1633–1644
59. Solomon SD. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:613–617
60. Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? *Arthritis Rheum*. 2002;46:2553–2563
61. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:722–732
62. Hafström I, Robani M, Deneberg S, Wernert M, Jogestrand T, Frostegård J. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis—a randomized study. *J Rheumatol*. 2007;34(September (9)):1810–1816
63. Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(February (2)):469–480
64. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R30
65. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(May (5)):677–680
66. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(July (7)):1213–1218
67. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:670–675
68. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol*. 2002;86:123–130
69. Hurlimann D, Forster A, Noll G, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;22(106):2184–2187
70. Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Circulation*. 2006;112(114):1185–1192
71. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:83–86
72. Del Porto F, Laganà B, Lai S, et al. Response to anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1111–1115
73. Bryl E, Vallejo AN, Matteson EL, Witkowski JM, Weyand CM, Goronzy JJ. Modulation of CD28 expression with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2996–3003
74. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;28(50):852–858
75. Charles-Schoeman C, Khanna D, Furst DE, et al. Effects of high-dose atorvastatin on antiinflammatory properties of high density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Rheumatol*. 2007;34:1459–1464
76. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363:2015–2021
77. Van Doornum S, Jennings GL, Wicks IP. Reducing the cardiovascular disease burden in rheumatoid arthritis. *Med J Aust*. 2006;184:287–290