

Системное воспаление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы

И.М.Марусенко[✉], И.И.Польская

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». 185910, Россия, Петрозаводск,

пр. Ленина, д. 33

[✉]imarusenko@yandex.ru

В обзоре рассматривается проблема системного воспаления как ключевого фактора, влияющего на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Представлены литературные данные о роли воспаления в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите, его влиянии на ускоренное развитие атеросклероза. Отдельный раздел посвящен проблеме липидного парадокса. Представлены данные о влиянии традиционных базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов на риск сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите, а также рекомендации EULAR по оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системное воспаление, липидный парадокс, риск сердечно-сосудистых катастроф, атеросклероз.

Для цитирования: Марусенко И.М., Польская И.И. Системное воспаление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы. *CardioСоматика*. 2018; 9 (1): 40–46. DOI: 10.26442/2221-7185/_2018.1.40-46

Systemic inflammation as a risk factor for cardiovascular disease: review of the literature

I.M.Maruschenko[✉], I.I.Polskaya

Petrozavodsk State University. 185910, Russian Federation, Petrozavodsk, pr. Lenina, d. 33

[✉]imarusenko@yandex.ru

Abstract

The review shows the problem of systemic inflammation as a key factor influencing the cardiovascular morbidity and mortality in patients with autoimmune rheumatic diseases. Represented literature data on the role of inflammation in the pathophysiology of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis, its impact on the accelerated development of atherosclerosis. A separate section is devoted to the problem of lipid paradox. Review shows data on the influence of the traditional basic anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological agents on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Also, EULAR recommendations for assessing the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, systemic inflammation, lipid paradox, the risk of cardiovascular events, atherosclerosis.

For citation: Maruschenko I.M., Polskaya I.I. Systemic inflammation as a risk factor for cardiovascular disease: review of the literature. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (1): 40–46. DOI: 10.26442/2221-7185/_2018.1.40-46

В XXI в., несомненно, можно говорить о росте числа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В течение последнего десятилетия ССЗ являются ведущей причиной смерти населения в большинстве экономически развитых стран, в том числе и России. Так появился термин «неинфекционная эпидемия заболеваний, обусловленных атеросклерозом».

Такие заболевания, как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка, системная склеродермия, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и системный васкулит, имеют разные клинические проявления и иммунопатологические механизмы развития, но в основе всех перечисленных патологий лежит системное воспаление. Эти заболевания, совместно именуемые как аутоиммунные ревматические заболевания, также ассоциируются с предрасположенностью к ССЗ. В настоящее время хорошо известно, что РА ассоциирован с повышенным риском как заболеваемости, так и смертности от ССЗ по сравнению с популяцией в целом. РА повышает риск сердечно-сосудистой смертности до 50% по сравнению с общей популяцией, а ССЗ являются ведущей причиной смерти у пациентов с РА [1, 2–7]. Большие ретроспективные исследования среди пациентов с РА показали, что риск инфаркта миокарда (ИМ) с поправ-

кой на традиционные факторы риска развития ССЗ увеличивается приблизительно в 2 раза по сравнению с контрольными группами. Два независимых исследования, проведенных недавно, показали, что повышенный риск ССЗ у больных с РА сопоставим с таковым для пациентов с сахарным диабетом типа 2 [8, 9].

Следует отметить, что структура ССЗ у пациентов с РА отличается от таковой в основной популяции. Среди больных с РА значительно чаще выявляются безболевые формы ишемической болезни сердца (ИБС) и внезапная коронарная смерть либо развивается тяжелая хроническая сердечная недостаточность, приводящая к более ранней сердечно-сосудистой смертности [7].

Традиционные факторы риска развития ССЗ, такие как артериальная гипертензия, курение и сахарный диабет типа 2, конечно, способствуют повышению риска смертности у пациентов с РА, но не в полной мере это объясняют. Высокая воспалительная активность, связанная с РА, по-видимому, является одним из ключевых факторов повышенного риска ССЗ. Системное воспаление при РА ассоциировано с ускоренным развитием атеросклероза, а также способностью усугублять негативные влияния традиционных факторов риска [10–12].

Появляются все новые и новые свидетельства того, что бремя чрезмерного воспаления ответственно за липидный парадокс при РА, при котором холестерин, являющийся важным фактором риска развития ССЗ в общей популяции, находится в обратной зависимости с риском ССЗ у пациентов с активным РА [13, 14]. А подавление ассоциированного с РА воспаления приводит к некоторому увеличению уровней липидов, но при этом – к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [14–17].

Таким образом, изучение механизмов прогрессирования атеросклероза и связанного с ним повышенного риска ССЗ у пациентов с системными заболеваниями в целом и РА в частности представляется интересным в свете современной проблемы неинфекционной эпидемии ССЗ. В этом обзоре мы рассмотрим взаимосвязь между бременем системного воспаления при РА и риском ССЗ, проследим, как воспаление влияет на липидный профиль, а также проанализируем влияние терапии РА на изменения липопротеинов. Кроме того, мы рассмотрим доказательства и обсудим стратегии для выявления наиболее надежного метода мониторинга риска ССЗ у пациентов с РА.

Бремя системного воспаления и риски ССЗ при РА

Было показано, что воспаление является основным фактором риска развития ССЗ, и в настоящее время имеются существенные доказательства того, что уменьшение воспаления снижает риск ССЗ у больных с РА [19–21]. Таким образом, по сравнению с общей популяцией увеличение сердечно-сосудистых событий при РА обусловлено особенностью системного воспаления, связанного с активностью заболевания. В связи с этим применение традиционных методов оценки факторов риска ССЗ (шкала Framingham, оценочные модели Systematic Coronary Risk Evaluation – SCORE) у пациентов с РА недооценивает их риск, так как они не в полной мере учитывают влияние системного воспаления и его искажающего влияния на липидный профиль [14, 22–29].

В 2008 г. метаанализ с использованием данных 24 рандомизированных клинических исследований, включавших 111 758 пациентов с РА, определил стандартизированный коэффициент смертности от сердечно-сосудистых причин как 1,5 (95% обследованных имели значения риска от 1,39 до 1,61) [30]. Однако даже применение множителя 1,5, рекомендованного EULAR (European League Against Rheumatism) для пациентов с РА, которые имеют 2 из 3 критериев дополнительного риска (длительность заболевания более 10 лет; РФ- или АЦЦП-позитивность; наличие внесуставных проявлений) при использовании модифицированной шкалы SCORE (mSCORE), не исключает значимую недооценку риска ССЗ у пациентов с РА [1, 18, 30–32].

Ведущая роль воспаления в патофизиологии ССЗ при РА

Многочисленные данные указывают, что воспаление участвует в патогенезе атеросклероза и ССЗ популяции в целом [19, 20–21]. Эпидемиологические исследования показывают, что ряд провоспалительных молекул, таких как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и цитокины воспаления, участвуют в опосредовании этого процесса [33–35]. Уровни этих провоспалительных молекул и цитокинов повыше-

ны у пациентов с РА; они не только способствуют эндотелиальной дисфункции и формированию структурной аномалии сосудов, но также вызывают появление других факторов риска развития ССЗ, таких как изменения в уровнях липидов, резистентность к эндогенному инсулину и окислительный стресс [36–38]. Так, на популяции больных с РА многие исследования показали значительную связь между маркерами воспаления, в частности скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), и риском ССЗ [14, 22, 23].

Каким образом воспаление приводит к ускоренному развитию атеросклероза при РА?

Воспаление участвует во всех стадиях развития атеросклероза, от процесса образования бляшки до ее возможной дестабилизации и разрыва [3, 28, 44]. Атеросклероз и РА имеют много общих путей развития, а механизмы, приводящие к воспалению синовиальной оболочки, аналогичны выявленным в нестабильной атеросклеротической бляшке [24, 38]. Например, высокие уровни фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-1, связанные с РА, также играют центральную роль в прогрессировании атеросклероза [24]. Уровень ИЛ-6 в ряде исследований показал значительно большее влияние на риск развития атеросклероза у пациентов с РА, независимо от традиционных факторов риска ССЗ.

Кроме того, было показано, что острофазовые белки (APRs), как правило, повышенные при РА, связаны с субклиническим атеросклерозом, подтвержденным по увеличению толщины интимы-медии (ТИМ). В общей популяции уровень СРБ является независимым предиктором риска развития ССЗ, в частности ИМ, а среди пациентов с РА уровень СРБ увеличивается прямо пропорционально росту количества атеросклеротических бляшек и ТИМ [27, 45, 46].

Примечательно, что более высокие уровни ИЛ-6 связаны с повышенной смертностью у пациентов с острым коронарным синдромом [47], а также повышенным риском повторного ИМ у здоровых мужчин [48]. Два недавних крупномасштабных исследования генетических маркеров и биомаркеров атеросклероза выявили, что ИЛ-6-рецептор (ИЛ-6R) играет ключевую роль в развитии ИБС, таким образом, было высказано предположение, что блокада ИЛ-6R может считаться потенциальным терапевтическим подходом для профилактики ИБС [44, 49].

Влияние воспаления на дислипидемию при РА

При РА воспаление связано с парадоксальной инверсией обычного соотношения между риском ССЗ и уровнем липидов [14, 44, 50]. Аналогичное обратное отношение наблюдалось также и при других хронических воспалительных заболеваниях: при сепсисе, раке и после недавно перенесенного ИМ, когда повышение СРБ ассоциировалось с более низким уровнем циркулирующих липидов [51–55]. Эта зависимость также отмечена в ближайший период после хирургических вмешательств, где обратная ассоциация наблюдается между ИЛ-6 и повышением уровня холестерина [56]. Важно отметить, что в ряде исследований было продемонстрировано увеличение уровней липидов на фоне успешного снижения активности РА [57]. Так, эти наблюдения показывают, что традиционная трактовка липидных профилей для оценки риска развития ССЗ у населения в целом может быть искажена активностью заболевания у пациентов с РА [14, 50].

Липидный парадокс

Парадигма, при которой повышение воспалительного бремени при РА ассоциируется с понижением уровней липидов, была названа липидным парадоксом и описана также при других воспалительных заболеваниях. Механизмы, с помощью которых воспалительный процесс может привести к этим липидным изменениям, полностью не поняты, но, предположительно, могут включать подавление ретикулоэндотелиальной системы и снижение синтеза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [14, 44, 50, 51–56]. Вполне возможно, что под влиянием высокого воспалительного бремени чрезмерное производство белков острой фазы (АФР) может нарушить обмен холестерина в печени или препятствовать его нормальному производству. Кроме того, СРБ опосредует поглощение и окисление ЛПНП макрофагами, индуцирует отложение ЛПНП и увеличивает поглощение ЛПНП гепатоцитами [58, 59].

Воспалительная активность при РА ассоциируется как с качественными, так и с количественными изменениями в структуре липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которые играют многочисленные противовоспалительные и атеропротективные роли за счет обеспечения обратного транспорта холестерина плазмы в печень и предотвращения окисления ЛПНП [60]. Эта защитная функция может быть нарушена в ходе патологических процессов, что и ускоряет развитие ССЗ [61, 62]. Молекулярные исследования показали, что субфракции в составе ЛПВП, взятых от больных с РА, были значительно изменены, и это привело к потере противовоспалительной функции, а также способности обеспечивать обратный транспорт холестерина [60, 63, 64]. Другие подобные работы показали, что именно оценка противовоспалительной природы ЛПВП может быть более чувствительным маркером ССЗ, чем абсолютные уровни ЛПВП. Хорошим примером этого является исследование ингибиторов белка-переносчика эфиров холестерина – дальцетрапида и торцетрапида, в котором уровни циркулирующих ЛПВП были увеличены даже на 30–70% у больных с РА, однако не наблюдалось никакого дополнительного кардиопротективного действия [65, 66]. Таким образом, эти результаты показывают, что количественные и качественные изменения должны учитываться при оценке липидного профиля пациента с РА.

Влияние традиционных базисных противовоспалительных препаратов на риск ССЗ при РА

Традиционные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), такие как метотрексат, сульфасалазин и гидроксихлорохин, играют защитную роль в развитии ССЗ [67]. Механизмы, посредством которых использование БПВП влияет на риск ССЗ, плохо изучены, но подтверждают гипотезу, что уменьшение воспаления имеет большое значение для снижения риска развития ССЗ. Из традиционных БПВП метотрексат является «золотым стандартом» в лечении РА [68]. Тем не менее механизмы, лежащие в основе его противовоспалительных свойств, до сих пор не полностью понятны.

Метотрексат увеличивает уровни общего холестерина (ОХС), ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов при РА. Однако его назначение приводит к нормализации уровней липидов у «здоровых» лиц. Кроме того, это увеличение липидов не повышает риск ССЗ. Напротив, есть свидетельства из систематических обзоров

и больших наблюдательных исследований, в которых терапия метотрексатом уменьшала ССЗ и смертность у пациентов с РА, хотя выводы следует интерпретировать с осторожностью. Потенциальные механизмы снижения риска ССЗ на фоне терапии метотрексатом также не очень хорошо изучены [69–71], хотя подавление воспаления может частично объяснить выявленные кардиопротективные эффекты метотрексата. В настоящее время проводится исследование по оценке влияния терапии низкими дозами метотрексата (15–20 мг/нед) на исходы ССЗ (A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Event-driven Trial of Weekly Low-dose Methotrexate – LDM in the Prevention of Cardiovascular Events Among Stable Coronary Artery Disease Patients With Type 2 Diabetes or Metabolic Syndrome). Результат этого исследования будет иметь большое клиническое значение, а положительный вывод станет решающим подтверждением воспалительной гипотезы атеротромбоза и, как следствие, подтвердит ведущую роль воспаления в развитии ССЗ [72].

Биологические агенты: ФНО-ингибиторы и риск ССЗ при РА

ФНО- α – это ключевой цитокин при хроническом воспалении. В ряде исследований показано его влияние на метаболизм липидов, инсулинорезистентность и функцию эндотелия [73, 74].

Анти-ФНО-терапия уменьшает воспаление, включая уровни СРБ и СОЭ [75, 76], изменяет спектр липопротеинов, а в комбинации с метотрексатом или другими БПВП ассоциируется со снижением риска развития ССЗ у пациентов с РА [77–80]. Метаанализы показывают, что блокада ФНО, как правило, связана со значительным увеличением ЛПВП, ОХС и триглицеридов при РА [57, 77], но недавно выполненное исследование предполагает, что анти-ФНО-терапия может значительно увеличить ЛПНП [78]. Примечательно, что большинство исследований показывает: отношение липидов, ОХС, ЛПВП заметно не изменяется на фоне анти-ФНО-терапии или эти изменения незначительны ($\leq 25\%$). Систематические обзоры показали связь между анти-ФНО-терапией и уменьшением риска ССЗ при РА [80, 81] с общим снижением риска всех сердечно-сосудистых событий на 54%, несмотря на увеличение уровня липидов [81]. Менее достоверная ассоциация была выявлена при оценке влияния на риск развития отдельных событий: ИМ, инсульт и сердечная недостаточность, но эти данные могут быть сопоставимы с пациентами, получавшими другие БПВП, связанные со снижением риска ССЗ, включая метотрексат [69, 80].

Интересно, что некоторые исследования демонстрируют значимость именно уровня ответа на анти-ФНО-терапию, у ответчиков определяется значительно более низкий риск ССЗ в сравнении с неответчиками [77, 80]. Хотя данные исследования имеют, как правило, малую выборку и некоторые методологические вопросы, анти-ФНО-терапия показала способность модифицировать другие факторы, связанные с риском ССЗ и атеросклероза при РА, в том числе уменьшение эндотелиальной дисфункции, антиоксидантного потенциала ЛПВП [82–85] и улучшение чувствительности к инсулину [74].

Биологические агенты: ИЛ-6R-блокаторы и риск ССЗ при РА

Тоцилизумаб ингибирует ИЛ-6 путем блокады ИЛ-6R, в результате чего развивается сильное и

Рекомендации EULAR по контролю риска ССЗ при РА [1]	
1	РА должен рассматриваться как состояние, ассоциированное с повышенным риском ССЗ. Повышение риска обусловлено как наличием традиционных факторов риска, так и бременем системного воспаления
2	Адекватный контроль активности заболевания необходим для снижения риска ССЗ
3	Оценка риска ССЗ, согласно национальным рекомендациям, показана всем пациентам с РА. Оценка риска должна проводиться повторно при изменении противоревматической терапии
4	Модель шкалы оценки риска должна быть адаптирована для пациентов с РА путем применения множителя 1,5. Этот множитель должен использоваться, если у пациента с РА выявляется 2 из 3 следующих критериев: 1) продолжительность болезни более 10 лет 2) позитивность по РФ или АЦЦП 3) наличие внесуставных проявлений РА
5	Соотношение ОХС/ЛПВП должно использоваться при оценке риска по шкале SCORE
6	Все инвазивные диагностические вмешательства должны проводиться в соответствии с национальными рекомендациями
7	Статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны – препараты выбора в лечении ССЗ
8	Влияние коксибов и большинства НПВП на риск ССЗ недостаточно изучено и требует дальнейших исследований. Однако необходимо с большой осторожностью назначать данную группу препаратов у пациентов с задокументированной сердечно-сосудистой патологией или наличием факторов риска ССЗ
9	Применение кортикостероидов в низких дозах возможно
10	Рекомендован отказ от курения
Примечание. РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.	

устойчивое воздействие на воспаление с быстрой нормализацией СРБ и СОЭ [86–90]. Исследования показали, что терапия тоцилизумабом связана с увеличением уровней липидов в контексте со снижением уровня воспалительных маркеров [86, 88, 91–95].

Механизмы, с помощью которых тоцилизумаб увеличивает уровень липидов, еще не полностью изучены, особенно после выявления полиморфизма ИЛ-6R и появления функциональных вариантов, не имеющих никакого влияния на концентрации липидов. Однако данная терапия действительно повышает уровни циркулирующего ИЛ-6 при одновременном снижении уровня острофазовых белков [49].

Важно отметить, что, как и при анти-ФНО-терапии, все основные липопротеины – ЛПВП, ОХС, ЛПНП и триглицериды – увеличиваются при лечении тоцилизумабом, а отношения ЛПНП к ЛПВП и триглицеридов к ЛПВП остаются относительно стабильными. Эти коэффициенты, как известно, более тесно связаны с риском ССЗ, чем индивидуальные уровни липидов, которые могут быть искажены эффектом воспаления [19, 96, 97].

Отношение аполипопротеина В (АpoВ) к аполипопротеину А1 (АpoА1), которое, как показано, может предсказать риск ССЗ более точно, чем любой другой индекс холестерина, оставалось стабильным в течение 6 мес лечения тоцилизумабом [88, 98, 99].

В двойном слепом исследовании IV фазы адалимумаба (ADalimumab ACTemrA – ADACTA), в котором оценивались эффекты монотерапии тоцилизумабом против монотерапии адалимумабом у пациентов с РА и непереносимостью метотрексата, у большего числа пациентов в группе тоцилизумаба, чем в группе адалимумаба, возросли уровни ЛПВП наряду со значительно более выраженным уменьшением уровней СРБ, СОЭ, DAS28 и других параметров активности заболевания при оценке на 24-й неделе [100]. Качественные изменения в липидных субфракциях при терапии тоцилизумабом были оценены в исследовании MEASURE. Так, терапия тоцилизумабом не способствовала увеличению концентрации мелких плотных частиц ЛПНП, которые считаются проатерогенными, по сравнению с монотерапией метотрексатом. В отличие от этого малые и средние частицы ЛПВП, считающиеся антиатерогенными, значительно увеличивались на фоне терапии тоцилизумабом. Интересно, что исследование также про-

демонстрировало значительные изменения в уровнях ЛПВП-ассоциированного сывороточного амилоида А (SAA) и фосфолипазы А2 (sPLA2-IIa) в группе тоцилизумаба.

Рекомендации EULAR по оценке риска ССЗ при РА

Рекомендации EULAR по контролю ССЗ, основанные на систематическом обзоре литературы и мнении междисциплинарной целевой группы, являются отправной точкой для выявления и совершенствования контроля риска ССЗ у пациентов с РА.

Учитывая высокий уровень системной воспалительной активности, которая характеризует РА и рассматривается в качестве ключевого фактора риска развития ССЗ, наряду с увеличением распространенности традиционных факторов риска, рекомендации EULAR подчеркивают важность адекватного контроля заболевания с целью снижения риска развития ССЗ. Эффективная коррекция риска ССЗ, скорее всего, представляет собой не только адекватное лечение обычных факторов риска, но и полноценный и устойчивый контроль активности заболевания [31]. Совместное влияние воспаления на состав частиц липидов, а также феномен липидного парадокса при РА усложняют интерпретацию уровня циркулирующих липидов и потенциально ограничивают их ценность в качестве маркера риска ССЗ [14, 50].

Кроме того, при вторичном анализе смертности, ассоциированной с уровнем АpoВ в исследовании AMORIS, была найдена менее выраженная взаимосвязь между уровнем ОХС и частотой острого ИМ среди пациентов с РА, чем в общей популяции [101]. Это позволяет предположить, что традиционное понимание гиперхолестеринемии как фактора риска ССЗ не может применяться для пациентов с РА, а уровни липидов у пациентов с РА не могут быть определяющими факторами в трактовке риска ССЗ. Таким образом, EULAR предлагает алгоритм оценки риска ССЗ для пациентов с РА (см. таблицу). Кроме того, при использовании стандартных оценочных шкал, таких как SCORE, расчет суммарного риска ССЗ должен проводиться с учетом дополнительного множителя 1,5 [102–104].

Мощное подавление воспаления биологической терапией РА сопровождается увеличением параметров липидов, которые обычно связаны с повышенным риском ССЗ в общей популяции. Значит, для то-

го чтобы надлежащим образом контролировать уровни липидов у больных с РА, целесообразно переосмотреть липидные профили пациентов после купирования воспаления. Далее липидный профиль у больного с РА можно мониторировать и при необходимости корректировать гиполипидемическими препаратами в соответствии с национальными рекомендациями.

Стратегия Treat to Target (T2T) с ремиссией или низкой активностью заболевания как основной клинической целью лечения с момента первичной диагностики РА представляется весьма эффективной для быстрого уменьшения воспаления и достижения жесткого контроля активности заболевания.

Вывод

Риск ССЗ при РА увеличивается до того же масштаба, что и при сахарном диабете типа 2. Это связано с наличием бремени системного воспаления при РА, а также увеличением распространенности традиционных факторов риска. Эффективная терапия РА способна повысить уровень ОХС и ЛПВП, хотя в свете липидного парадокса при РА преимущества подавления воспаления перевешивают риск липидных изменений, которые могли бы в противном случае считаться неблагоприятными. Таким образом, подавление воспаления через жесткий и устойчивый контроль заболевания имеет важное значение не только для снижения риска развития ССЗ, но и для обеспечения точного скрининга пациентов с высоким риском ССЗ, несмотря на то что оптимальный подход для идентификации пациентов с РА с повышенным риском ССЗ до сих пор не полностью установлен.

Литература/References

- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325–31.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303–7.
- De Groot L, Posthumus MD, Kallenberg CG, Bijl M. Risk factors and early detection of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 835–42.
- Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 469–83.
- Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 253–61.
- Gremese E, Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 582–9.
- Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121 (Suppl. 1): S9–14.
- Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1571–9.
- Lindhardsen J, Ablehoff O, Gislason GH et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 929–34.
- Dessein PH, Joffe BI, Veller MG et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 435–42.
- Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 179–83.
- Ku IA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J* 2009; 73: 977–85.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 482–7.
- Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 372–81.
- Peters MJ, Vis M, van Halm VP et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 958–61.
- Schimmel EK, Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 446–51.
- Gossec L, Salejan F, Nataf H et al. Challenges of cardiovascular risk assessment in the routine rheumatology outpatient setting: an observational study of 110 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 712–7.
- Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract* 2012; 18: 1–78.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317–25.
- Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011; 12: 204–12.
- Imjala L, Moller B, Ljung L et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R131.
- Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol* 2005; 32: 430–4.
- Crilly MA, Kumar V, Clark HJ et al. Arterial stiffness and cumulative inflammatory burden in rheumatoid arthritis: a dose-response relationship independent of established cardiovascular risk factors. *Rheumatology* 2009; 48: 1606–12.
- Graf J, Scherzer R, Grunfeld C, Imboden J. Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2009; 4: e6242.
- Del Rincon I, Freeman GL, Haas RW et al. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3413–23.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1219–23.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722–32.
- Wallberg-Jonsson S, Jobansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999; 26: 2562–71.
- Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 719–21.
- Dessein PH, Semb AG. Could cardiovascular disease risk stratification and management in rheumatoid arthritis be enhanced? *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1743–6.

32. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; Jan 3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204024
33. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008; 5: e78.
34. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132–40.
35. Danesh J, Lewington S, Thompson SG et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 1799–809.
36. Schultz O, Oberhauser F, Saech J et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein(a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One* 2010; 5: e14328.
37. Chung CP, Oeser A, Solus JF et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2105–12.
38. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121 (Suppl. 1): S21–31.
39. Kallionoudis E, Papagoras C, Drosos AA. Current and future role of methotrexate in the therapeutic armamentarium for rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol* 2012; 7: 179–89.
40. Saiki O, Takao R, Naruse Y et al. Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1997–2004.
41. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1430–8.
42. Miller AM, McInnes IB. Cytokines as therapeutic targets to reduce cardiovascular risk in chronic inflammation. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 1–8.
43. Rbo YH, Chung CP, Oeser A et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1580–5.
44. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 513–23.
45. Ridker PM, Buring JE, Shih J et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731–3.
46. Del Rincon I, Williams K, Stern MP et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1833–40.
47. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2079–84.
48. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767–72.
49. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Butterworth AS et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012; 379: 1205–13.
50. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 460–9.
51. Marik PE. Dyslipidemia in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006; 22: 151–9, viii.
52. Vermont CL, den Brinker M, Kakeci N et al. Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33: 1610–5.
53. Alexopoulos CG, Pournaras S, Vaslamatzis M et al. Changes in serum lipids and lipoproteins in cancer patients during chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30: 412–6.
54. Watson WC, Buchanan KD, Dickson C. Serum cholesterol levels after myocardial infarction. *Br Med J* 1963; 2: 709–12.
55. MBewu AD, Durrington PN, Bulleid S, Mackness MI. The immediate effect of streptokinase on serum lipoprotein(a) concentration and the effect of myocardial infarction on serum lipoprotein(a), apolipoproteins A1 and B, lipids and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 1993; 103: 65–71.
56. Akgun S, Ertel NH, Mosenthal A, Oser W. Postsurgical reduction of serum lipoproteins: interleukin-6 and the acute-phase response. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 103–8.
57. Daien CI, Dunny Y, Barnette T et al. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 862–8.
58. Singh U, Dasu MR, Yancey PG et al. Human C-reactive protein promotes oxidized low density lipoprotein uptake and matrix metalloproteinase-9 release in Wistar rats. *J Lipid Res* 2008; 49: 1015–23.
59. Wang X, Liao D, Bharadwaj U et al. C-reactive protein inhibits cholesterol efflux from human macrophage-derived foam cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 519–26.
60. Berrougui H, Momo CN, Khalil A. Health benefits of high-density lipoproteins in preventing cardiovascular diseases. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 524–33.
61. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1157–62.
62. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; 96: 2758–67.
63. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and pro-inflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 560–5.
64. Jamiński A, Levels JH, van den Oever IA, Nurmohamed MT. High-density lipoprotein profiling changes in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a cohort study. *J Rheumatol* 2013; 40: 825–30.
65. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–99.
66. Zhao L, Jin W, Rader D et al. A translational medicine perspective of the development of torcetrapib: does the failure of torcetrapib development cast a shadow on future development of lipid modifying agents, HDL elevation strategies or CETP as a viable molecular target for atherosclerosis? A case study of the use of biomarkers and translational medicine in atherosclerosis drug discovery and development. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 315–25.
67. Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R151.
68. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964–75.
69. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2010; 49: 295–307.
70. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173–7.

71. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1100–4.
72. Schiff MH, Kremer JM, Jabreis A et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R141.
73. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244–79.
74. Stagakis I, Bertsias G, Karvounaris S et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R141.
75. Wijnbrandts CA, van Leuwen SI, Boom HD et al. Sustained changes in lipid profile and macrophage migration inhibitory factor levels after anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1316–21.
76. Sattar N, Crompton P, Cherry L et al. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 831–9.
77. Van Stijl AM, Peters MJ, Knol DL et al. The effect of TNF- α blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 393–400.
78. Curtis JR, John A, Baser O. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-TNF therapy. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1282–91.
79. Popa C, Netea MG, Radstake T et al. Influence of antitumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 303–5.
80. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. Tumor necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2011; 50: 518–31.
81. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 522–9.
82. Wong M, Oakley SP, Young L et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1277–84.
83. Hurlimann D, Forster A, Noll G et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106: 2184–7.
84. McKellar GE, McCarey DW, Sattar N, McInnes IB. Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 410–7.
85. Del Porto F, Lagana B, Lai S et al. Response to antitumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1111–5.
86. Emery P, Keystone E, Tony HP et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to antitumour necrosis factor biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516–23.
87. Jones G. The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 189–95.
88. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2968–80.
89. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR et al. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis.
90. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 609–21.
91. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987–97.
92. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2817–29.
93. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 222–32.
94. Kawasbiri SY, Kawakami A, Yamasaki S et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 451–6.
95. Nishimoto N, Hasbimoto J, Miyasaka N et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162–7.
96. Natarajan S, Glick H, Criqui M et al. Cholesterol measures to identify and treat individuals at risk for coronary heart disease. *Am J Prev Med* 2003; 25: 50–7.
97. Kannel WB. Risk stratification of dyslipidemia: insights from the Framingham Study. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3: 187–93.
98. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
99. Sniderman AD, Jungner I, Holme I et al. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *J Intern Med* 2006; 259: 455–61.
100. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381: 1541–50.
101. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality Risk (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1996–2001.
102. Holmquist ME, Wedren S, Jacobsson LT et al. No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2861–9.
103. Holmquist ME, Wedren S, Jacobsson LT et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med* 2010; 268: 578–85.
104. Sodergren A, Karp K, Boman K et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R158.

Сведения об авторах

Марусенко Ирина Михайловна – проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПетрГУ. E-mail: imarusenko@yandex.ru

Польская Ирина Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПетрГУ. E-mail: irina_polskaya82@mail.ru