

# Определение кальция в коронарных артериях: новые возможности стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с аутоиммунными заболеваниями

*Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Э.С. Мач, Е.Л. Насонов.  
НИИР РАМН, Москва*

Сохраняющееся снижение продолжительности жизни больных с аутоиммунными заболеваниями, несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения этих пациентов, остается актуальной проблемой современной ревматологии. Одной из основных причин летальности при ревматических заболеваниях (РЗ) являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [1]. В исследованиях последних лет показано, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РЗ связано не только с традиционными факторами риска (ТФР), но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза РЗ и атеросклероза [2,3]. Полагают, что воспаление способствует отложению липидов в сосудистой стенке, имеет существенное патогенетическое значение в «дестабилизации» атеросклеротической бляшки (АТБ) и в развитии атеротромботических осложнений [4,5].

Ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ) являются классическими «моделями» для изучения взаимосвязи аутоиммунной патологии и атеросклероза [6]. При РА отмечено двукратное увеличение летальности от сосудистых катастроф. Нарастание риска смерти прослеживается уже в дебюте РА и ассоциируется с серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) [7]. У пациентов с СКВ относительный риск (ОР) развития ССО колеблется от 5,0 до 9,0 по сравнению с общей популяцией [8].

Стандартные методы определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) основаны на выявлении и оценке ТФР. Однако большинство случаев ССО развивается у лиц с низким или умеренным риском согласно традиционным факторам («парадокс профилактики») [9]. Ограниченная прогностическая ценность ТФР

развития ИБС диктует необходимость внедрения в клиническую практику новых методов доклинической диагностики атеросклероза коронарных артерий, одним из которых является количественное определение выраженности кальциноза коронарных артерий (ККА) с помощью электронно-лучевой (ЭЛКТ) или мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) [9].

Давно известно, что большинство АТБ содержит микро- или макрокальцинаты. Применение КТ и совершенствование методов патоморфологического исследования позволили доказать, что небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса, начиная с жировых пятен. С прогрессированием АТБ возрастает доля кальция в объеме бляшки. Кальциноз, выявляемый при КТ, является прямым маркером коронарного атеросклероза. Методы быстрой КТ (МСКТ и ЭЛТ) при условии синхронизации с ЭКГ позволяют выявлять и количественно определять даже небольшие количества коронарного кальция и, соответственно, оценивать наличие и тяжесть коронарного атеросклероза [10].

Согласно стандартизованной количественной системе измерений коронарного кальциноза, основанной на коэффициенте рентгеновского поглощения и площади кальцинатов, которая была предложена А. Agatston (1990 г.), количество коронарного кальция выражается в безразмерных единицах кальциевого индекса (КИ) [10].

КИ по стандартному методу Agatston определяется путем умножения площади кальцинированного поражения на фактор плотности [11]. Фактор плотности вычисляется по пиковой плотности в зоне кальциноза и составляет 1 для кальцинатов плотностью 130-199 HU, 2 для поражений плотностью 200-299 HU, 3 при плотности 300-399 HU и 4 для кальцинатов плотностью более 400 HU. Так, например, при выявлении кальцината площадью 5 мм<sup>2</sup> с пиковой плотностью 265 HU КИ составит 10 ед, а для кальцината той же площади, но с пиковой плотностью 432 HU — уже 20 ед. Общий КИ вычисляется как сумма индексов на всех срезах. В целом ряде исследований была продемонстрирована хорошая воспроизводимость результатов измерения КИ

с помощью ЭЛКТ и МСКТ, а также высокая корреляция информативности МСКТ и ЭЛКТ для количественной оценки уровня ККА [12]. Была установлена связь между величиной КИ (нормализованной по полу и возрасту пациентов) и риском наличия гемодинамически значимых коронарных стенозов или развития коронарных осложнений [13-16]. По данным мета-анализа проспективных исследований ( $n=17593$ ), КИ является независимым фактором риска развития ССО (ОР – 2,1 для КИ от 11 до 100, ОР – 5,0 для КИ от 101 до 400, ОР – 9,3 для КИ > 400) [9]. Результаты другого 7-летнего проспективного наблюдения свидетельствуют о том, что у лиц без явной сердечно-сосудистой патологии ( $n=25253$ ) наличие ККА является независимым предиктором общей смертности [17]. С.А. Geluk и соавт. [18] показали, что у лиц с вероятной ИБС ( $n=304$ ) при нормальной ЭКГ и отрицательном тропониновом тесте определение кальция в коронарных артериях обладает большей чувствительностью и специфичностью относительно развития комбинированной точки (инфаркт миокарда либо гемодинамически значимый стеноз при проведении коронароангиографии) в течение года наблюдения (площадь под ROC-кривой 0,89 (0,85 – 0,93) по сравнению с нагрузочными тестами (площадь под ROC-кривой 0,69 (0,61 – 0,78)). Динамика роста КИ также может использоваться при оценке эффективности лечения статинами [19].

Для РА и СКВ характерна высокая частота «субклинического» атеросклеротического поражения сосудов [20, 21]. В большинстве случаев эти данные получены на основании выявления АТБ при проведении УЗДГ сонных артерий. Существует лишь несколько исследований, подтверждающих увеличение частоты выявления непосредственно коронарного атеросклероза по данным ЭЛКТ/МСКТ при этих аутоиммунных заболеваниях (табл. 1).

С.Р. Chung и соавт. [22] впервые обнаружили увеличение КИ у больных РА по сравнению с лицами, не страдающими РЗ. Выявлена ассоциация повышенного отложения кальция в стенках коронарных артерий с длительностью болезни (ОР=3,42 при РА > 10 лет по сравнению с РА < 5 лет), уровнем СОЭ (ОР – 1,02) и курением (ОР – 1,02). У женщин с РА без клинических признаков ССЗ ОР развития ККА составил 3,03 при длительности болезни 8-13 лет (с поправкой на ТФР) и 2,6 – при длительности болезни более 23 лет (с поправкой на ТФР и СОЭ) по сравнению с пациентами, страдающими РА в течение 2 – 7 лет [23]. Пациенты с длительным течением РА имели больший кумулятивный суставной счет (хирургическая операция, деформация суставов и степень их функциональной недостаточности) и дефицит массы тела. Как известно, длительность заболевания РА является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда и субклинического атеросклеротического поражения сосудов. На основании выявленной ассоциации частоты ККА с

длительностью болезни можно предположить, что кумулятивный эффект болезни и/или ее лечения потенцирует кардиоваскулярный риск.

Отмечено закономерное увеличение частоты ККА у курящих пациентов с РА [22]. По данным популяционного исследования, курение – ТФР, ассоциирующийся с более тяжелым течением болезни (наличием ревматоидных узелков, поражением легких, деструкцией суставов и их функциональной недостаточностью, наличием РФ и антител к циклическому цитруллинированному пептиду) [24], что, в свою очередь, увеличивает риск прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов. У лиц без явных признаков ССЗ ( $n=4078$ ) курение также ассоциировалось с более выраженным ККА («возраст» коронарных артерий на 10 лет старше, чем у некурящих лиц) [25].

С.Р. Chung и соавт. [26] проанализировали влияние суммарного коронарного риска по Фрамингемской шкале на развитие ККА у больных РА. Пациенты с длительным РА имеют более высокий суммарный риск коронарных осложнений (14 (11-18)), чем больные с ранним РА (11 (8 – 14)) и контрольная группа (12 (7 – 14),  $p<0,001$ ). Высокий риск коронарных осложнений ассоциировался с выраженным ККА (ОР – 1,15).

Показана высокая частота встречаемости метаболического синдрома по критериям NCEP и ВОЗ как при раннем, так и при длительном РА по сравнению с контрольной группой [27], а по данным исследования Dallas Heart Study ( $n=2735$ ), наличие метаболического синдрома (ОР – 1,4), сахарного диабета (ОР – 1,8) и их сочетание (ОР – 2,3) независимо ассоциируются с риском ККА в общей популяции [28]. При РА метаболический синдром, установленный согласно критериям ВОЗ, также являлся предиктором выраженного ККА (ОР – 2,02) [27]. Однако после поправки на маркеры воспаления (СРБ, СОЭ) и активность заболевания (DAS 28) ассоциация метаболического синдрома и ККА стала недостоверной – (ОР – 1,74,  $p=0,12$ ), что предполагает ключевую роль воспаления в развитии метаболического синдрома. Из критериев, входящих в определение метаболического синдрома по ВОЗ, только инсулинорезистентность достоверно ассоциировалась с ККА (2,42 (1,22 – 4,79)) после поправки на пол, возраст и активность заболевания. У пациентов со сниженной чувствительностью к инсулину (и другими проявлениями метаболического синдрома) наблюдалась более высокая активность РА, чем у пациентов без инсулинорезистентности, а эффективная противовоспалительная терапия снижала ее выраженность [29]. Эти данные позволяют предположить, что ревматоидное воспаление и инсулинорезистентность у больных РА взаимосвязаны и являются важными ФР развития субклинических проявлений атеросклероза.

В работе I. Avalos и соавт. [30] была выявлена корреляция КИ с увеличением системной сосу-

Таблица 1

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОСНОВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ ОПРЕДЕЛЕНИЮ КАЛЬЦИЯ В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ ПРИ РА И СКВ

| Автор           | Больные РА/СКВ, п, возраст, длит. болезни         | Контроль (без РЗ), п, возраст     | Увеличение КИ при РА                                                    | Предикторы увеличения ККА                                                           |
|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Chung C.P. [22] | 70 больных (51г) РА<6л<br>71 больной (60л) РА>10л | 86 (52г)                          | увеличение %ККА и КИ при РА>10 л по сравнению с ранним РА и контролем   | Длительность РА (с поправкой на ТФР), курение, СОЭ (с поправкой на пол и возраст)   |
| Chung C.P. [26] | 89 больных (51г) РА<6л<br>66 больных (60л) РА>10л | 85 (52г)                          | При наличии ККА СКР выше, чем при его отсутствии                        | Увеличение риска СКР (Фрамингем) с поправкой на пол и возраст                       |
| Chung C.P. [27] | 88 больных (51г) РА<6л<br>66 больных (59л) РА>10л | 85 (52 г)                         | увеличение %ККА при наличии МС по критериям ВОЗ, NCEP                   | МС (ВОЗ) с поправкой на пол и возраст                                               |
| Kao A.H. [23]   | 185 женщин (58 л) с РА >2 л                       |                                   | Увеличение ККА при ДБ > 7 лет                                           | Длительность РА (с поправкой на ТФР для ДБ 8-13 лет, на ТФР и СОЭ — для ДБ >23 лет) |
| Asanuma Y. [32] | 90 больных (51г) РА<6л<br>67 больных (59л) РА>10л | 87 (52г)                          | Корреляция ОПГ с КИ, с поправкой на пол и возраст                       | ОПГ при ДБ>10л с поправкой на ТФР и активность РА                                   |
| Kao A.H. [34]   | женщины с СКВ, РА без СД и ССЗ                    | Женщины, сопоставимые по возрасту | увеличение %ККА и выраженного ККА при РА и СКВ по сравнению с контролем | Диагноз РА и СКВ с поправкой на ТФР, включая ИР                                     |
| Asanuma Y. [35] | 65 больных СКВ без ССЗ (40л)                      | 69 (42г)                          | увеличение КИ и %ККА при СКВ по сравнению с контролем                   | Возраст, мужской пол                                                                |
| Asanuma Y. [36] | 74 больных СКВ без ССЗ (40л)                      | 85 (41л)                          |                                                                         | ИЛ-6 (с поправкой на пол, возраст, активность, SLICC, курение, САД)                 |
| Feldt E.T. [44] | 152 больных СКВ (43г)                             | 142 (43г)                         | увеличение %ККА и выраженности ККА при СКВ по сравнению с контролем     | Возраст, длительность СКВ, гомоцистеин                                              |
| Rho Y.H. [37]   | 109 больных СКВ                                   | 78                                |                                                                         | Е-селектин, VCAM, ICAM ФНО-а (с поправкой на СКР, кумулятивную дозу ГК, СД)         |

КИ — кальциевый индекс, ККА — кальциноз коронарных артерий, СД — сахарный диабет, МС — метаболический синдром, ИР — инсулинорезистентность, СКР — суммарный коронарный риск, ДБ — длительность болезни, ОПГ — остеопротегерин.

дистой резистентности, являющейся предиктором ССО ( $r=0,2$ ,  $p=0,046$ ), что согласуется с данными Роттердамского исследования ( $n=1757$ ), продемонстрировавшего значение скорости распространения пульсовой волны аорты как независимого предиктора выраженности ККА у пожилых лиц [31]. Однако у больных РА при проведении многофакторного анализа обнаружено, что связь артериальной ригидности и ККА зависит от ТФР. Хотя сосудистая резистентность, обусловленная воспалением, и ККА — 2 разных процесса, сходные ФР могут влиять на развитие ККА и увеличение артериальной ригидности при РА [30].

Y. Asanuma и соавт. [32] описали ассоциацию остеопротегерина (ОПГ) и ККА у больных РА. Уровень ОПГ коррелировал с СОЭ, гомоцистеином, длительностью болезни, ККА и кумулятивной дозой ГК. При длительности РА более 10 лет ОПГ является независимым предиктором ККА — ОР 2,22 для каждого увеличения ОПГ на 500 пг/мл. Система RANKL/RANK/ОПГ — ключевой молекулярный механизм в процессе резорбции костной ткани и

суставной деструкции при РА [33]. ОПГ является своеобразной «ловушкой» для RANKL (лиганда к рецептору активатора NF $\kappa$ B), блокируя связывание RANKL с его родственным рецептором RANK на клеточной поверхности, предотвращая дифференцировку остеокластов и, тем самым, снижая резорбцию костной ткани. Баланс RANKL и ОПГ является также ключевым в процессе ККА и дестабилизации АТБ. Роль RANKL и ОПГ в развитии ККА была показана на моделях *in vitro* и *in vivo*. RANKL индуцирует дестабилизацию АТБ посредством увеличения продукции MCP-1 и матриксных протеиназ. Так, в исследованиях *in vivo* была показана возможность снижения степени ККА при применении ОПГ. С другой стороны, уровень ОПГ повышен у больных РА и независимо ассоциируется с ККА. Возможно, повышение ОПГ является лишь компенсаторным механизмом, а не причиной ККА. Таким образом, изучение системы RANKL/RANK/ОПГ является перспективным для установления причин увеличения сердечно-сосудистого риска при РА и разработки новых методов лечения [33].

Показано, что женщины с СКВ и РА без сахарного диабета и клинических проявлений ССЗ имеют сходную частоту выявления и выраженности ККА, достоверно большую, чем в контрольной группе (ОР 1,87 для наличия ККА и ОР 4,04 для КИ>100) [34]. После поправки на ТФР, включая артериальную гипертензию (АГ) и инсулинорезистентность, различия сохраняли достоверность. В то же время поправка на СРБ и/или маркер активации эндотелия (ICAM-1) привела к утрате достоверности различий в частоте ККА. Таким образом, у пациентов с хроническими аутоиммунными заболеваниями отмечается значительно более высокая частота выявления и выраженность ККА по сравнению с контрольной группой. Увеличение риска развития ККА может быть частично связано с высоким уровнем воспалительной активности и эндотелиальной дисфункции.

Y. Asanuma и соавт. [35] впервые выявили увеличение частоты ККА у больных СКВ без клинических признаков ИБС (31%) по сравнению с контрольной группой (9%). Больные чаще курили, имели АГ, более высокий уровень триглицеридов и гомоцистеина. После поправки на эти факторы ОР наличия ККА составил 9,8 (2,5 – 39,0). При проведении многофакторного анализа только возраст и мужской пол стали предикторами развития ККА. В дальнейших работах Y. Asanuma и соавт. [36, 37] более подробно изучили влияние воспалительных маркеров на развитие ККА. Показано, что у больных СКВ без клинических проявлений ИБС уровни таких цитокинов, как ИЛ-6 и МСР-1, достоверно выше, чем в контрольной группе [36], что согласуется с результатами других работ, свидетельствующих о важной роли провоспалительных цитокинов в патогенезе СКВ [21, 38 – 41]. Среди них особое внимание уделяется ИЛ-6. ИЛ-6 – плеотропный цитокин, синтезирующийся макрофагами, моноцитами, Т- и В-лимфоцитами, синовиоцитами. Результаты целого ряда работ свидетельствуют о важной роли ИЛ-6 – зависимого воспаления в развитии и СКВ, и атеросклероза [40 – 42]. У больных сахарным диабетом старше 40 лет уровень ИЛ-6, в отличие от СРБ, ассоциируется с выраженностью коронарного кальциноза [43]. При СКВ повышение концентрации ИЛ-6 коррелировало с увеличением ИМТ, активностью заболевания, СОЭ, СРБ, МСР-1, ИЛ-8, отрицательно – с холестерином липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Корреляция ИЛ-6 с КИ отсутствовала, однако после поправки на ТФР, активность заболевания и индекс тяжести SLICC была выявлена связь ИЛ-6 (>1 пг/мл) и ККА (ОР – 1,07,  $p=0,034$ ) [36].

Показано, что у больных СКВ среди большого количества иммунологических маркеров только увеличение концентрации таких молекул адгезии, как Е-селектин (ОР – 1,9), VCAM (ОР – 1,99), ICAM (ОР – 2,3), и провоспалительного цитокина ФНО-α (ОР – 2,36) ассоциировалось с тяжестью ККА [37].

Полученные данные подтверждают важную роль аутоиммунного воспаления в развитии атеросклеротического поражения сосудов при СКВ.

Результаты работы J.M. Von Feldt и соавт. [44] свидетельствуют о связи гипергомоцистеинемии и коронарного кальциноза у пациентов с СКВ. Гипергомоцистеинемия – потенциально модифицируемый фактор риска атеросклероза [45] является ФР атеротромботических осложнений в общей популяции и у больных СКВ. Повышение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови оказывает токсическое действие на эндотелиальные клетки, потенцирует окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), способствует образованию «провоспалительных» ЛПВП и асимметричного диметиларгинина, обладает «прокоагулянтными» свойствами [21, 45]. У женщин с СКВ частота выявления ККА (29,6%) и выраженного ККА (15,8%) была достоверно выше, чем в контрольной группе (16,2%, и 7% соответственно) [44]. При СКВ ККА ассоциировался с общим числом ТФР (АГ, менопауза, ССЗ в анамнезе – инфаркт миокарда, гемодинамически значимые стенозы, аортокоронарное шунтирование, наследственность по ССЗ, курение), длительностью болезни, уровнем гомоцистеина и обратно коррелировал с клубочковой фильтрацией, в контрольной группе – с общим ХС, ХС ЛПНП, индексом массы тела. При проведении пошагового регрессионного анализа только возраст ( $r=0,43$ ), уровень гомоцистеина ( $r=0,24$ ) и длительность болезни ( $r=0,19$ ) оказались предикторами ККА. Однако в других работах не было выявлено связи уровня гомоцистеина с наличием ККА и АТБ в сонных артериях у больных СКВ [35]. В контрольной группе независимыми предикторами ККА стали возраст ( $r=0,38$ ) и уровень общего ХС ( $r=0,25$ ). Это согласуется с данными, полученными в общей популяции у лиц без клинических проявлений ИБС ( $n=1611$ ), показавшими важную роль non-HDLCh (ХС ЛПНП + ХС ЛПОНП) как предиктора ККА по сравнению с другими липидами крови [46]. Примечательно, что ни в одном из исследований, проведенном при РА и СКВ, уровни липидов крови не были связаны с ККА.

В работах J. Solus [47] и C.P. Chung [48] было изучено влияние N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) на ККА у больных РА и СКВ без клинических признаков сердечной недостаточности. NT-proBNP – гормон, синтезируемый и секретируемый преимущественно в сердце в ответ на растяжение кардиомиоцитов. Определение NT-proBNP используется для диагностики и определения прогноза при сердечной недостаточности. Последние исследования свидетельствуют о связи этого маркера с атеросклерозом. NT-proBNP является предиктором общей смертности у больных с острым коронарным синдромом, стабильной ИБС и у лиц без клинических признаков сердечной недостаточности,

что позволяет рассматривать его как маркер кардио-васкулярного риска. По данным Фрамингемского исследования, NT-proBNP является более значимым предиктором ССО, чем СРБ. Однако при аутоиммунных заболеваниях увеличение NT-proBNP коррелировало с активностью РА [48] и индексом тяжести СКВ [49], но не наличием ККА. Отсутствие корреляции данного маркера с ККА авторы объясняют тем, что повышение NT-proBNP могло предшествовать развитию ККА, либо увеличение его концентрации обусловлено другими механизмами, в том числе бессимптомной миокардиальной дисфункцией, что не было учтено в работе.

Таким образом, частота встречаемости и выраженность коронарного кальциноза по данным ЭЛКТ/МСКТ коронарных артерий, отражающие атеросклеротическое поражение коронарных артерий, при РА и СКВ значительно выше, чем у лиц, не страдающих РЗ. На развитие ККА при аутоиммунной патологии влияют как болезнь-специфические факторы (длительность заболевания, уровень воспалительных маркеров), так и ТФР (возраст, курение, гипергомоцистеинемия, суммарный риск коронарных осложнений, метаболический синдром).

В связи с отсутствием специфических показателей для определения кальция в коронарных артериях при РА и СКВ, рекомендуется придерживаться показаний для проведения МСКТ и ЭЛКТ с целью выявления ККА в общей популяции [10]:

— обследование мужчин в возрасте 45-65 лет и женщин в возрасте 55-75 лет без установленных ССЗ с целью раннего выявления начальных признаков коронарного атеросклероза;

— скрининг коронарного кальциноза может использоваться как начальный диагностический тест в амбулаторных условиях у пациентов в возрасте до 65 лет с атипичными болями в грудной клетке при отсутствии установленного диагноза ИБС;

— скрининг коронарного кальциноза можно применять как дополнительный диагностический тест у пациентов в возрасте до 65 лет с сомнительными результатами нагрузочных тестов или наличием ТФР при отсутствии установленного диагноза ИБС;

— эта методика может применяться для проведения дифференциального диагноза между хронической сердечной недостаточностью ишемического и не ишемического (кардиопатии, миокардиты) генеза;

— также целесообразно проведение этого исследования у больных РА и СКВ без клинических проявлений ССЗ с длительностью болезни более 10 лет, высоким суммарным коронарным риском, наличием метаболического синдрома, гипергомоцистеинемии. Требуются дальнейшие исследования, подтверждающие значение выявления ККА в оценке увеличения риска развития ИБС и ССО у этих категорий больных.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hall F.C, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology*, 2005, 44, 1473 – 82.
- Leuven S.I, Franssen R, Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology*, 2008, 47, 3 – 7.
- Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер. архив*, 2002, 5, 80 – 5.
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 115 – 26.
- Libby P, Ridker P.M, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, 105, 1135 – 43.
- Ревматология. Нац. руководство. Под ред. Насонова Е.Л, Насоновой В.А. М., Гэотар-Медиа, 2008, 647 – 60.
- Goodson N.J, Wiles N.J, Lunt M. et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis. *Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 2010 – 9.
- Mansi S, Meilahn E, Rairie J. et al. Age specific incidence rates of myocardial infarction angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingem study. *Am. J. Epidemiol.*, 1997, 145, 408 – 15.
- Синицын В.Е., Воронов Д.А., Морозов С.П. Степень кальциноза коронарных артерий как прогностический фактор осложнений сердечно-сосудистых заболеваний без клинических проявлений: результаты метанализа. *Тер. архив*, 2006, 9, 22 – 7.
- Синицын В.Е., Терновой С.К. Новая роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике болезней сердца и сосудов. *Тер. архив*, 2007, 4, 5 – 10.
- Федотенков И.С., Веселова Т.Н., Терновой С.К., Синицын В.Е. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике кальциноза коронарных артерий. *Кардиол. вестник* 2007, 2, 3 – 8.
- Терновой С.К., Федотенков И.С., Гагарина Н. В. и соавт. Количественный анализ уровня кальциноза коронарных артерий: сравнение информативности мультиспиральной компьютерной томографии и электронно-лучевой томографии. *Тер. архив*, 2006, 12, 15 – 9.
- Arad Y., Goodman K.J., Roth M. et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *JACC*, 2005, 46 (1), 158 – 65.
- Arad Y., Spadaro L.A., Goodman K. et al. Prediction of coronary events with electron-beam CT. *JACC*, 2000, 36, 1253 – 60.

15. Kondos G.T., Hoff J.A., Sevruckov A. et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation*, 2003, 107 (20), 2571 – 6.
16. Rumberger J.A., Brundage B.H., Rader D.J., Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin. Proc.*, 1999, 74, 243 – 52.
17. Budoff M.J., Shaw L.J., Liu S.T. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *JACC*, 2007, 49 (18), 1860 – 70.
18. Geluk C.A., Dikkers R., Perik P.J. Measurement of coronary calcium scores by electron beam computed tomography or exercise testing as initial diagnostic tool in low-risk patients with suspected coronary artery disease. *Eur. Radiol.* 2008, 8 (2), 244 – 52.
19. Белькинд М.Б., Синицин В.Е., Лякишев А.А. и соавт. Коронарный кальций и лечение статинами. *Тер. архив*, 2006, 4, 53 – 6.
20. Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2007, 25, 102 – 11.
21. Westerweel P.E., Luyten R., Koomans H. et al. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56 (5), 1384 – 96.
22. Chung C.P., Oeser A., Raggi P. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52 (10), 3045 – 53.
23. Kao A.H., Krishnaswami S., Cunningham A. Subclinical Coronary Artery Calcification and Relationship to Disease Duration in Women with Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.*, 2008, 35, 61 – 9.
24. Papadopoulos N.G., Alamanos Y., Voulgari P.V. et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2005, 23, 861 – 6.
25. Jckel K.H., Lehmann N., Jaeger B.R. Smoking cessation and subclinical atherosclerosis-Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis*, 2008, Jul 2. [Epub ahead of print]
26. Chung C.P., Oeser A., Avalos I. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, 8 (6), R186.
27. Chung C. P., Oeser A., Joseph F. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2008, 196 (2), 756 – 63.
28. Chen K., Lindsey J.B., Khera A. Independent associations between metabolic syndrome, diabetes mellitus and atherosclerosis: observations from the Dallas Heart Study. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2008, 5 (2), 96 – 101.
29. Gonzalez-Gay M.A., De Matias J.M., 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 – 6.
30. Avalos I., Chung C.P., Oeser A. Increased Augmentation Index in Rheumatoid Arthritis and Its Relationship to Coronary Artery Atherosclerosis. *J. Rheumatol.*, 2007, 34, 2388 – 94.
31. van Popele N.M., Mattace-Raso F.U., Vliegenthart R. Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study. *J. Hypertens.*, 2006, 24(12), 2371 – 6.
32. Asanuma Y., Chung C.P., Oeser A. Serum osteopontin is increased and independently associated with coronary-artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*, 2007, 195(2), 135 – 41.
33. Montecucco F. and F. Mach Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *J. Rheumatology*, 2009, 48, 11 – 22.
34. Kao A.H., Wasko M.C., Krishnaswami S. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am. J. Cardiol.*, 2008, 102 (6), 755 – 60.
35. Asanuma Y., Oeser A., Ayumi K. Premature Coronary-Artery Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 2407 – 15.
36. Asanuma Y., Chung C.P., Oeser A. Increased Concentration of Proatherogenic Inflammatory Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus: Relationship to Cardiovascular Risk Factors. *J. Rheumatol.*, 2006, 33, 539 – 45.
37. Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A. Novel Cardiovascular Risk Factors in Premature Coronary Atherosclerosis Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol.*, 2008, 35 (9), 1789 – 94.
38. de Carvalho J.F., Hanaoka B., Szyper-Kravitz M., Shoenfeld Y. C-reactive protein and its implications in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol. Port.*, 2007, 32, 317 – 22.
39. Lee S.S., Singh S., Link K. et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein as an Associate of Clinical Subsets and Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2008, 38 (1), 41 – 54.
40. Suh C.H., Kim H.A. Cytokines and their receptors as biomarkers of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2008, 8, 189 – 98.
41. Chun H.Y., Chung J.W., Yun J.M. et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Immunol.*, 2007, 27, 461 – 5.
42. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E. et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur. Heart J.* 2000, 21, 1574 – 83.
43. Saremi A., Anderson R.J., Luo P. Association between IL-6 and the extent of coronary atherosclerosis in the

- veterans affairs diabetes trial (VADT). Atherosclerosis, 2008, Epub ahead of print.*
44. Von Feldt J.M., Scalzi L.V. Homocysteine Levels and Disease Duration Independently Correlate With Coronary Artery Calcification in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54 (7), 2220 – 7.
  45. Кардиология. Нац. руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова, М.: Гэотар – Медиа, 2007. – 1232с.
  46. Orakzai S.H., Nasir K., Blaha M. Non-HDL cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals. *Atherosclerosis*, 2009, 202 (1), 289 – 95.
  47. Solus J., Chung C.P., Oeser A. Amino-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2008, 35 (7), 1314 – 9.
  48. Chung C.P., Solus J.F., Oeser A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic lupus erythematosus: relationship with inflammation, augmentation index, and coronary calcification. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58 (9), 2662 – 9.

Поступила 02.02.09