

Проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов крови у больных ревматоидным артритом

Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Новикова Д.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Елена Владимировна Герасимова;
gerasimovaev@list.ru

Contact:
Elena Gerasimova;
gerasimovaev@list.ru

Поступила 14.07.2016

Ведущее значение в развитии атеросклеротического поражения сосудов при ревматоидном артрите (РА) отводят нарушениям в системе транспорта холестерина крови. В статье проанализирован липидный профиль крови у больных с нелеченым РА. Представлены данные о влиянии воспаления на проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов, обозначена необходимость изучения подфракций липопротеидов высокой плотности и их функции — обратного транспорта холестерина у больных РА — как более перспективного метода оценки сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; обмен липидов и липопротеидов крови; обратный транспорт холестерина.

Для ссылки: Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов крови у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):311–320.

PROATHEROGENIC LIPID AND LIPOPROTEIN METABOLIC DISTURBANCES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS Gerasimova E.V., Popkova T.V., Novikova D.S.

Abnormalities in the blood cholesterol transport system play a leading role in the development of atherosclerotic vascular lesions in rheumatoid arthritis (RA). The article analyzes the lipid profile in patients with untreated RA. It gives data on the impact of inflammation on proatherogenic lipid and lipoprotein metabolic disturbances and defines the need to explore high-density lipoprotein subfractions and their functions, namely, reverse cholesterol transport in patients with RA as a more promising method for assessing cardiovascular risk.

Key words: rheumatoid arthritis; lipid and lipoprotein metabolism; reverse cholesterol transport.

For reference: Gerasimova EV, Popkova TV, Novikova DS. Proatherogenic lipid and lipoprotein metabolic disturbances in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(3):311–320 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-311-320>

Воспаление и проатерогенные нарушения обмена липидов и липопротеидов крови

Воспаление и липидные нарушения являются важнейшими компонентами атерогенеза, в значительной степени определяющими скорость прогрессирования и характер клинических проявлений атеросклероза [1]. Воспаление может носить первичный системный характер и приводить к нарушению обмена липидов и липопротеидов, но может развиваться и вторично в ответ на нарушения липидного обмена [2, 3]. Воспалительный процесс сопровождается цитокин-индуцированными изменениями метаболизма липидов и липопротеидов: повышаются уровни триглицеридов (ТГ) и жирных кислот, происходит структурная модификация липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [4–6], снижается концентрация холестерина (ХС) ЛПВП [7].

Ключевыми цитокинами, влияющими на липидный обмен, считаются фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ6) и интерферон γ (ИФН γ) [8–10]. ФНО α — один из основных медиаторов атерогенеза, поскольку он индуцирует дисфунк-

цию эндотелия, усиливает экспрессию клеточных молекул, способствующих миграции лейкоцитов в сосудистую стенку, участвует в дестабилизации атеросклеротической бляшки, подавляет антикоагулянтные и усиливает прокоагулянтные свойства сосудистого эндотелия, индуцирует нарушение сократимости миокарда и синтез С-реактивного белка (СРБ) [11, 12]. ФНО α экспрессируется на клетках сосудов и культивируемых макрофагах под воздействием окисленных ЛПНП, что может запускать и поддерживать воспалительный процесс на ранних стадиях развития атеросклероза [13, 14]. Под влиянием ФНО α активизируется нуклеарный фактор транскрипции каппа В (NF- κ B), контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, происходит миграция макрофагов, повышается экспрессия хемокинов, стимуляция молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 и пролиферация гладкомышечных клеток [15].

В ряде исследований продемонстрировано негативное влияние ФНО α на липидный обмен [16, 17]. Было показано, что ФНО α оказывает угнетающее действие на липопротеидлипазу (ЛПЛ), замедляет гидролиз ТГ, усиливает мобилизацию липидов из

жировых депо, что обуславливает проатерогенные изменения профиля липопротеидов крови [18]. Параллельно ФНО α стимулирует продукцию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, приводя к развитию гипертриглицеридемии и перемещению эфиров ХС с ЛПВП на ЛПОНП в обмен на ТГ [19].

Сходное действие оказывает ИЛ6. Влияние ИЛ6 на метаболизм липидов проявляется снижением концентрации аполипопротеидов (апо) А1, А2, В, уровня ХС за счет уменьшения концентрации ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, повышением уровня ТГ [20]. Особенно важно, что ИЛ6 повышает кардиоваскулярный риск, нарушая соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, липопротеидов и их белковых компонентов (апоВ/апоА1, ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПВП/ХС ЛПНП) [21, 22].

Данные различных исследований указывают на экспрессию ИЛ6 и его рецепторов в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому поражению (коронарные артерии, сосуды головного мозга, периферические артерии) [23, 24], а также на участие цитокина в повреждении кардиомиоцитов [25].

Обсуждается опосредованное участие провоспалительных цитокинов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) через повышение выработки острофазовых белков, в первую очередь СРБ [26].

Участие СРБ продемонстрировано на всех этапах атерогенеза: от инициации воспалительного процесса в сосудах до развития острого повреждения тканей при остром ишемическом/реперфузионном повреждении [27, 28]. Было показано, что нативный СРБ способен специфически связываться с ЛПНП в случае их модификации/окисления [29] или изменения пентамерной структуры СРБ на мономерную [30]. В свою очередь, связанный СРБ способен активировать комплемент и инициировать воспалительный процесс [31]. В ряде исследований, проведенных *in vitro*, убедительно продемонстрирована СРБ-опосредованная опсонизация ЛПНП с макрофагами посредством Fc γ -рецепторов [32–34]. Более того, депозиты СРБ, связанные с ЛПНП, выявлены в очагах атеросклеротических поражений и миокардиального повреждения, индуцированного ишемией и реперфузией [35, 36].

В течение последнего десятилетия важную роль в развитии воспаления и окислительного стресса на клеточном уровне отводят миелопероксидазе (МПО), гем-содержащему белку нейтрофилов [37]. Вырабатываемые МПО специфические продукты окисления в большом количестве содержатся в атеросклеротических бляшках [38]. Повышение активности МПО рассматривается как предиктор развития ишемической болезни сердца (ИБС) и внезапной коронарной смерти в общей популяции [39, 40].

Продукты катализируемых МПО реакций инициируют перекисное окисление липидов, вызывающих модификацию белков [38]. Под действием этого фермента усиливается экспрессия Р-селектина на поверхности тромбоцитов и существенно увеличивается формирование ими кислородных радикалов; МПО также взаимодействует с компонентами комплемента [41].

Считается, что МПО является мощным индуктором окисленных ЛПНП *in vivo*. Окисленные ЛПНП аккумулируются в макрофагах посредством сквенджер-рецепторов (SR-A, SR-B1) [42]. Другой мишенью МПО является апоА1 ЛПВП: окисляя этот липопротеид, МПО снижает его атеропротективные функции [43]. Модифицированные

ЛПВП менее эффективны в стимулировании обратного транспорта ХС (ОТХС) и быстро деградируются макрофагами. Макрофаги продолжают поглощать модифицированные липопротеиды, и развивается состояние, когда большое количество липидов аккумулируется внутриклеточно, приводя к формированию пенистых клеток. Пенные клетки, в свою очередь, обладают провоспалительным эффектом, продуцируя цитокины, хемокины, ростовые факторы, а также стимулируют секрецию адгезивных молекул.

Воспалительный процесс может ослабить потенциальный антиатерогенный эффект ЛПВП, вызвать снижение уровня ЛПВП, редукцию антиоксидантной способности, уменьшить способность выведения ХС из клетки, что приводит к появлению провоспалительных ЛПВП (пвЛПВП) [44, 45]. Идентифицированы белки и ферменты, которые определяют провоспалительную активность ЛПВП. Содержание острофазовых белков, таких как сывороточный амилоид А, фибриноген, гаптоглобин, апоJ, факторы комплемента В, С3, С9, в пвЛПВП-комплексах повышено по сравнению с нормальными ЛПВП [46]. При хроническом воспалении сывороточный амилоид А, апоJ, панкреатическая фосфолипаза А2 находятся в сыровотке крови в высоких концентрациях и могут вытеснять обычные компоненты ЛПВП: апоА1, белок, переносящий эфиры ХС (БПЭХС), лецитинхолестеринацилтрансферазу (ЛХАТ). Более того, наблюдаются изменения ацетилгидролазной активности ферментов ЛПВП: снижение уровня параоксоназы 1 и повышение содержания ацетилгидролазы фактора, активирующего тромбоциты (ФАТ). Вместе эти изменения будут способствовать формированию проатерогенного потенциала ЛПВП. Сравнительная характеристика нормальных и пвЛПВП представлена в табл. 1.

Протективный эффект ЛПВП связан не только с его противовоспалительными свойствами, способствующими защите ЛПНП от окисления, но и с возможностью улучшать ОТХС из клеток сосудистой стенки [47, 48].

Обратный транспорт холестерина

Концепция ОТХС была предложена J. Glomset в 1968 г., заключалась она в возврате свободного ХС в печень для последующей экскреции с желчью [49]. Впервые связь между механизмом ОТХС и развитием атеросклероза была описана R. Ross и J. Glomset в 1973 г. [50], предположившими, что атеросклеротические изменения в сосудах развиваются тогда, когда нарушается баланс между депонированием и удалением ХС из эндотелиальных клеток артерий после их повреждения [50]. Дальнейшее подтверждение этой концепции основывалось на выявлении обратной связи между концентрацией ЛПВП и сердечно-сосудистыми событиями, и акцент был сделан на увеличение количества ЛПВП как способа повышения клиренса ХС из артериальной стенки [51].

В 80–90-е годы прошлого века, с выявлением гетерогенности и трансформации ЛПВП, их связи с метаболизмом апоВ-содержащих липопротеидов, функционированием липид-переносящих белков плазмы, сформировались более детальные представления о последовательности процессов ОТХС. Было показано, что преимущественными акцепторами ХС из мембран периферических клеток являются ЛПВП₃. По мере захвата новых молекул ХС и их этерификации они увеличиваются в размере, постепенно

трансформируясь в подфракцию ЛПВП₂, меньшей плотности, где ХС, в виде эфиров, локализуется в ядре частицы. При этом часть эфиров ХС переходит к менее плотным фракциям, в основном ЛПОНП [52].

В последние годы понимание механизма ОТХС значительно расширилось в связи с уточнением роли клеточной мембраны в переносе ХС к ЛПВП [53]. Выявлены ранее неизвестные мембранные белки скэвенджер-рецептора класса В1 (SR-B1) и АТР-связывающего кассетного транспортера (ABC-A1), ассоциированные с регуляцией метаболизма липопротеидов и способностью клетки отдавать мембранный ХС [54–56].

С помощью этих белков-транспортеров клетка «избавляется» от целого ряда соединений – липидов, стероидов, попадающих в нее лекарств и др. [56, 57]. Из множества белков этого класса один – ABC-A1 – имеет непосредственное отношение к выведению мембранного ХС. Белок ABC-A1 был сначала обнаружен при исследовании мутантных видов кур с отсутствием ЛПВП, а затем у людей с болезнью Танжера – наследственным заболеванием, также характеризующимся отсутствием ЛПВП [56, 58]. Было показано, что фибробласты, выделенные из таких мутантных видов, не отдают ХС при инкубации с ЛПВП *in vitro* [59] – в условиях, когда обычно происходит отток мембранного ХС из клеток. Кроме того, при болезни Танжера в фибробластах и в плазме нарушен транспорт фосфолипидов (ФЛ) к апоА1 [58]. В дальнейших исследованиях было показано, что клетки тканей мышей с поврежденным или отсутствующим геном белка ABC-A1 не способны отдавать мембранный ХС. У таких животных наблюдалось накопление ХС в тканях, а в плазме крови был выраженный дефицит ЛПВП. У мышей, трансгенных по ABC-A1, наблюдалась противоположная тенденция – возрастание ЛПВП и выхода ХС из клеток [60, 61].

Результаты этих работ изменили представление о формировании ЛПВП. Если раньше считалось, что они образуются только внутри клетки (в основном в печени, меньше – в кишечнике), то открытие белка ABC-A1 позволило предположить возможность внеклеточного формирования ЛПВП в плазме крови, заключающегося в липидизации (т.е. в снабжении липидами – ФЛ и ХС) свободного апоА1 и, таким образом, «доставлении» его до готовой частицы ЛПВП. Было высказано предположение, что ABC-A1 инициирует первый этап ОТХС – выход из клетки ФЛ и ХС [56].

В серии работ лаборатории Rothblat (США) [62, 63] было убедительно показано, что активность выхода ХС из клеток определяется составом ФЛ ЛПВП. Так, при обогащении их фосфатидилхолином существенно повышался выход ХС из мембран клеток, особенно при высокой экспрессии SR-B1. По мнению Р. Уансеу и соавт. [63], влияние SR-B1 на выход ХС состоит не в присоединении ЛПВП, а, главным образом, в изменении молекулярной упаковки ФЛ и ХС, облегчающей выход послед-

него из мембраны. Механизм же общей активации выхода фосфатидилхолином объясняют тем, что обогащенные им ЛПВП становятся лучшими акцепторами для уже покинувшего мембрану ХС.

У здоровых людей, имеющих широкий диапазон уровней ХС ЛПВП и апоА1, способность ЛПВП индуцировать эффлюкс ХС из макрофагов *in vitro* отрицательно коррелирует с показателями толщины интимы сонной артерии, независимо от концентраций ХС ЛПВП и апоА1 [64]. Новые данные американских исследователей позволили уточнить, почему сыворотки, содержащие ЛПВП или апоА1, обладают различным влиянием на выход ХС из макрофагальных клеток J774 в присутствии ингибитора АХАТ (ацил-КоА: холестерол ацилтрансферазы) [65]. Предварительно макрофаги были инкубированы со специфическими ингибиторами ABC-A1 и SR-B1. Авторы обнаружили, что, независимо от содержания ЛПВП, сыворотка способна существенно повысить ОТХС.

Способность сыворотки индуцировать ABC-A1-связанный ОТХС была снижена у пациентов с сахарным диабетом с микроальбуминемией и протеинурией; нарушение ОТХС авторы связали с низким уровнем преβ-1 ЛПВП [66]. Кроме того, деплеция преβ-1 ЛПВП, вызванная химазой (протеиназой, секретируемой тучными клетками), нарушала ABC-A1-связанный, но не SR-B1 ОТХС из макрофагов J774 [67].

Таким образом, появляется все больше доказательств, что определение подфракций ЛПВП и их функций, таких как ОТХС, является более перспективным при оценке сердечно-сосудистого риска, чем традиционные измерения ХС ЛПВП и апоА1.

Нарушения липидного профиля крови у больных ревматоидным артритом

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, с прогрессирующим течением,

Таблица 1 Сравнительная характеристика нормальных и провоспалительных ЛПВП

Нормальные (протективные) ЛПВП	Провоспалительные ЛПВП
<p>Обратный транспорт ХС:</p> <ul style="list-style-type: none"> • апоА1 и апоJ в ЛПВП транспортируют ХС из клеток артериальных сосудов и макрофагов на другие липиды и клетки печени для переработки и утилизации <p>Антиоксидантная активность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • за счет энзимов ПОН1, ЛХАТ, ацилгидролазы ФАТ, глутатионпероксидазы <p>Противовоспалительная активность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • предотвращение образования окисленных ЛПНП и других провоспалительных липидов; • защита эндотелиальных клеток от экспрессии МХБ1; • уменьшение взаимодействия между Т-клетками и моноцитами 	<p>Нарушения в обратном транспорте ХС:</p> <ul style="list-style-type: none"> • функции апоА1 и апоJ нарушаются под воздействием окислительного стресса; • синтез липопротеидов редуцируется под воздействием воспаления <p>Проксидантная активность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нарушается связь ПОН1 с измененным апоА1; • уменьшается синтез энзимов под влиянием воспаления; • сывороточный амилоид А, церулоплазмин вытесняют обычные компоненты ЛПВП (апоА1, БПЭХ, ЛХАТ) <p>Провоспалительная активность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • способствуют окислению ЛПНП; • под действием цитокинов усиливается синтез МХБ-1

Примечание. ПОН1 – параксоназа 1, ЛХАТ – лецитин-холестерин-ацилтрансфераза, ФАТ – фактор, активирующий тромбоциты, МХБ1 – моноцитарный хемотаксический белок 1.

развитием серьезных осложнений и тяжелой коморбидности, что приводит к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией [68]. Основную роль в развитии неблагоприятных исходов РА играют ССЗ [69].

Многочисленные исследования показывают, что риск возникновения ССЗ у пациентов с РА в 2 раза выше, чем в общей популяции [70, 71]. ССЗ могут предшествовать развитию РА [72], протекать бессимптомно и субклинически [73], с резким ростом осложнений (инфаркт миокарда – ИМ, внезапная коронарная смерть) после дебюта заболевания [74] и увеличением летальности на 50–60% по сравнению с общей популяцией [75].

Повышенный сердечно-сосудистый риск при РА обусловлен прежде всего хроническим воспалением, определенную роль играет накопление традиционных факторов риска (ФР) [76–79]. При этом ведущее значение в развитии атеросклеротического поражения сосудов при РА отводят нарушениям в системе транспорта ХС крови [80]. При интерпретации результатов исследования липидного спектра крови у больных РА необходимо учитывать особенности самого заболевания и влияние противоревматической терапии.

Результаты исследований, посвященных нарушениям липидно-белкового спектра крови при РА, носят противоречивый характер. С одной стороны, большинство работ продемонстрировало снижение концентрации общего ХС, ХС ЛПВП и повышение индекса атерогенности (ИА) у пациентов с активным и нелеченым РА по сравнению со здоровым контролем [81–85]. Так, по данным Е. Чоу и соавт. [86], ранняя стадия РА ассоциируется с нормальным или даже сниженным уровнем ХС и ТГ сыворотки крови, что в связи с более выраженным уменьшением содержания ХС ЛПВП определяет неблагоприятное значение ИА.

Аналогичные данные получены при анализе липидного спектра крови у больных с нелеченым РА, включенных в исследование РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем аКтивном Артрите). Выявлено снижение уровня ХС и ХС ЛПВП и увеличение ИА у больных РА по сравнению с лицами без ревматических заболеваний (табл. 2).

Примечательно, что при высокой активности РА определяются наиболее низкие уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [81, 87]. Ассоциация низкого уровня ХС и ХС ЛПНП с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с РА была названа «липидным парадоксом» [85, 88].

В других исследованиях, напротив, обнаружили более высокие уровни ХС, ХС ЛПНП, ТГ и, в меньшей

степени, низкие уровни ХС ЛПВП, что привело к значительному повышению ИА у пациентов с ранним РА по сравнению со здоровыми лицами [89, 90]. Выявлено, что уровни ХС и ТГ повышаются еще до возникновения клинических проявлений РА, а последующее развитие хронического воспаления может приводить к снижению данных показателей [86]. Снижение апоА1 оказалось предиктором развития РА у АЦП-позитивных лиц [относительный риск (ОР) 0,52, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,92] [91].

Ряд публикаций свидетельствует о связи показателей липидного спектра крови с острофазовыми белками. Y. Park и соавт. [92] при изучении липидных нарушений у нелеченых больных РА выявили ассоциацию концентраций ХС ЛПВП и апоА1 с СРБ ($R=-0,35$, $R=-0,44$ соответственно; $p<0,01$). В другой работе у больных РА с высокими показателями СРБ и СОЭ были обнаружены низкие уровни ХС ЛПВП [93]. Снижение содержания ХС ЛПВП и апоА1 сыворотки крови больных РА ассоциировалось с высоким уровнем СРБ, с позитивностью по ревматоидному фактору и синовитом суставов кистей [94, 95]. В недавнем исследовании S. Attar [96] выявил связь уровня ХС с СРБ и DAS28. Взаимосвязь между СРБ, инсулинорезистентностью, уровнем ХС и ТГ была обнаружена у пациентов с РА, в отличие от больных остеоартритом (ОА) [97].

Другие авторы не показали различий между липидным профилем больных РА и здоровых лиц [98, 99]. Мета-анализ ФР ССЗ при РА продемонстрировал отсутствие различий распространенности гиперхолестеринемии у больных РА и здорового контроля [отношение шансов (ОШ) 0,84; 95% ДИ 0,67–1,04], хотя более низкий уровень ХС ЛПВП был у пациентов с РА [98].

Кроме того, получены данные ретроспективного анализа, свидетельствующие о более благоприятных изменениях липидного спектра крови у больных РА по сравнению с пациентами с ОА: при РА отмечались более низкие уровни ХС, ХС ЛПНП и ТГ и высокие – ХС ЛПВП; реже, чем при ОА, выявлялась гиперхолестеринемия (33 и 45% соответственно; $p<0,001$) [100].

Таким образом, по данным литературы (табл. 3), концентрации ХС и ХС ЛПНП у пациентов с РА либо повышаются еще до развития клинических проявлений РА с последующим снижением на фоне хронического воспаления, либо не изменяются. Уровни ХС ЛПВП у пациентов с РА практически во всех исследованиях снижены. Однако количественное определение содержания липидов и липопротеидов крови не позволяет достоверно прогнозировать развитие атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с ревматическими заболеваниями [80].

В последние годы в работах, посвященных изучению роли липидного обмена в развитии атеросклеротического поражения сосудов, акцент делается не на количественные, а на качественные изменения липидов и липопротеидов. Большое значение отводится определению ОТХС ЛПВП как более перспективному методу оценки сердечно-сосудистого риска в популяции, чем традиционные измерения ХС ЛПВП [104, 105].

Таблица 2 Липидный спектр крови у больных ранним РА и в контроле (исследование РЕМАРКА), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Больные РА (n=74)	Контрольная группа (n=30)
ХС, ммоль/л	5,22 [4,63; 5,98]	5,88 [5,45; 6,63]*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,41 [2,84; 4,14]	3,78 [3,53; 4,26]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32 [1,03; 1,62]	1,73 [1,43; 1,97]*
ТГ, ммоль/л	1,13 [0,86; 1,63]	1,03 [0,85; 1,39]
ИА (общий ХС/ХС ЛПВП)	3,93 [3,2; 5,19]	2,85 [3,2; 5,19]*

Примечание. * $p<0,01$.

Таблица 3 Липидный спектр крови у больных РА в сравнении с контролем

Исследование	Год	Число больных/ контроль	Результат исследования
M. Lazarevic и соавт. [81]	1992	69/65	↓ ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, более выраженные у больных с высокой активностью РА
Y. Park и соавт. [92]	1999	42/42	↓ ХС ЛПВП и апоА1, ↑ ЛП(а) и ИА, найдены отрицательные корреляции ХС ЛПВП и СРБ (R=-0,35), апоА1 и СРБ (R=-0,44)
E. Hurt-Camejo и соавт. [98]	2001	31/28	ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, апоВ, апоА1 не менялись. ↑ подфракции ЛПНП ₁ , ↓ ЛПВП ₂
S. Kim и соавт. [83]	2004	54/50	↓ ХС, ХС ЛПНП
H. Choi и соавт. [94]	2005	104/NHANES* (>60 лет)	↓ ХС ЛПВП и апоА1, выявлена связь с СРБ, позитивностью по ревматоидному фактору и синовитом кистей
D. White и соавт. [93]	2006	204/75	↑ ХС, ХС ЛПНП; ↓ ХС ЛПВП; ↑ ИА, найдены отрицательные корреляции между ХС ЛПВП и СРБ, ХС ЛПВП и СОЭ и положительная – ХС ЛПНП и СОЭ
A. Georgiadis и соавт. [89]	2006	58/63	↑ ХС, ХС ЛПНП и ТГ; ↓ ХС ЛПВП; ↑ ИА
A. Gonzalez и соавт. [101]	2007	603/603	Различий не выявлено
T.B. Попкова и соавт. [102]	2007	84/15	↑ ТГ, апоА1; ↓ ХС ЛПНП; ХС и ХС ЛПВП не различались
E. Myasoedova и соавт. [81]	2010	577/540	↓ ХС, ХС ЛПНП за 5 лет до развития РА
J. Boyer и соавт. [99]	2011	2956/3713	↓ ХС ЛПВП
K. Liao и соавт. [85]	2013	2005/ NHANES*	↓ ХС и ХС ЛПНП
РЕМАРКА	2015	74/30	↓ ХС, ХС ЛПВП, ↑ ИА
F. Pozzi и соавт. [103]	2015	30/30	ХС, ХС ЛПНП, ТГ, апоА1 не различались, ↑ ХС ЛПВП, апоЕ, ↓ апоВ
V. Chavan и соавт. [90]	2015	50/50	↑ ХС, ХС ЛПНП; ↓ ХС ЛПВП
K. Govindan и соавт. [95]	2015	30/30	↓ ХС ЛПВП и апоА1, ↑ ИА

Примечание. * NHANES – национальная база США (National Health and Nutrition Examination Surveys).

Гетерогенность и функции липопротеидов высокой плотности у больных ревматоидным артритом

Исследования, проведенные в различных популяциях (среди солдат-ветеранов [106], женщин в постменопаузе [107], в финских семьях с низким уровнем ЛПВП [108]), показали, что подклассы ЛПВП являются лучшими предикторами развития ИБС, чем концентрация ХС ЛПВП сыворотки. Низкие уровни ЛПВП₂ и ЛПВП₃ являются независимыми предикторами развития ИБС, причем низкий уровень ЛПВП₂ ассоциируется с наибольшим риском ИБС [109, 110].

Первая работа по определению подфракций ЛПВП у больных РА была проведена E. Hurt-Camejo и соавт. [98] в 2001 г., констатировано снижение содержания ЛПВП₂ у больных РА по сравнению со здоровыми лицами, концентрации же ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, апоВ, апоА1 при этом не различались. В исследовании E. Arts и соавт. [111] выявлены более низкие уровни ЛПВП₂ и ЛПВП₃ у пациентов с РА (особенно у женщин) по сравнению со здоровым контролем. В работе продемонстрировано умеренное влияние активности РА на уровень ЛПВП₂: так, концентрация ЛПВП₂ снижалась на 0,06 ммоль/л при повышении DAS28 с поправкой на пол, возраст, длительность РА и использование глюкокортикоидов (ГК).

Воспалительный процесс при РА может ослабить потенциальный противатерогенный эффект ЛПВП, вызвать снижение уровня ХС ЛПВП, редуцию антиоксидантной способности, уменьшить способность выведения ХС из клетки, что приводит к появлению пвЛПВП [45, 112]. ПвЛПВП были выявлены в крови больных ИБС [47], РА и системной красной волчанкой (СКВ) [113].

В работе S. Charles-Schoeman и соавт. [114] было показано, что у больных РА чаще, чем у здоровых лиц, обнаруживались пвЛПВП (20 и 4% соответственно; $p < 0,006$). Пациенты с РА, в крови которых выявлялись пвЛПНП,

имели более высокие показатели активности системного воспаления (DAS28, HAQ, число эрозий), а также повышенные уровни гаптоглобина, гемоглобина, апоА1 и МПО по сравнению с пациентами с РА, в крови которых выявлялись противовоспалительные ЛПВП. Умеренная корреляция наблюдалась между активностью РА по DAS28 и пвЛПВП ($r=0,54$; $p < 0,0001$). Активность фермента ЛХАТ, участвующего в ОТХС, была особенно низкой у пациентов с РА, имевших пвЛПВП. Многофакторный анализ показал, что возраст, активность болезни, эрозивные процессы, некавказоидная раса и курение ассоциировались с пвЛПВП.

Дальнейшее изучение состава пвЛПВП у больных РА позволило установить, что содержание острофазовых белков (сывороточного амилоида А, фибриногена, гаптоглобина, апоJ, факторов комплемента В, С3, С9) в них повышено по сравнению с нормальными ЛПВП [115]. Более того, наблюдаются изменения ацетилгидролазной активности энзимов ЛПВП: снижение уровня ПОН 1 и повышение содержания ацетилгидролазы ФАТ. Вместе эти изменения определяют проатерогенный потенциал ЛПВП у больных РА.

Снижение атеропротективного действия ЛПВП при РА может способствовать МПО – фермент нейтрофилов, играющий ключевую роль в развитии воспаления и окислительного стресса [37]. В ряде исследований продемонстрировано увеличение содержания и повышение активности МПО у больных РА по сравнению со здоровым контролем и пациентами с другими ревматическими заболеваниями (СКВ, болезнь Шегрена, анкилозирующий спондилит, ОА) [116–119]. При этом повышение активности МПО ассоциировалось с высокой активностью заболевания и увеличением уровня маркеров системного воспаления (СОЭ, СРБ) [116, 118]. У нелеченых больных РА активность МПО синовиальной жидкости оказалась выше по сравнению с пациентами, получающими терапию. Кроме того, у нелеченых больных уровень и активность МПО коррелировали с концентрацией ИЛ8, ИЛ18 [119].

В работе С. Charles-Schoeman и соавт. [120] у больных с высокой активностью РА выявлено повышение активности плазменной МПО, ассоциированное со снижением атеропротективных свойств ЛПВП: с низким ОТХС ($r=-0,35$; $p=0,03$) и ростом антиоксидантной функции ЛПВП ($r=0,42$; $p=0,007$). В исследовании А. Vivekanandan-Giri и соавт. [117] продемонстрированы более высокие уровни МПО, МПО-окисленных ЛПВП и уменьшение ОТХС у больных РА по сравнению со здоровыми донорами. Оказалось, что только уровень МПО-окисленных ЛПВП сыворотки крови ассоциировался с развитием ССЗ у больных РА. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что уровень и структура окисленного ЛПВП могут служить уникальными маркерами высокого риска развития ССЗ.

Эффективность ОТХС зависит и от концентраций плазменных белков, переносящих липиды. В Фрамингемском исследовании 2013 г. [121] низкий уровень БПЭХС ассоциировался со значимым повышением риска развития ССЗ у мужчин. I. Ferraz-Ataго и соавт. [122] у больных РА выявили снижение активности и массы БПЭХС по сравнению со здоровым контролем; наиболее низкими эти показатели были у больных РА, получающих ГК.

I. Voloshyna и соавт. [123] в эксперименте показали, что в присутствии плазмы больных РА, в отличие от здоровых доноров, повышалась экспрессия гена-транспортера ХС (CD36, LOX-1 и CXCL16) в TНР-1 макрофагах, приводящая к дополнительному накоплению в них липидов и ускорению трансформации в пенные клетки. С другой стороны, плазма больных РА обладала способностью снижать экспрессию протеинов – участников ОТХС (ABC-A1, ABC-G1 и 27-гидролазы), что отрицательно сказывалось на процессе выхода ХС из макрофагов. Таким образом, воздействие плазмы пациентов с РА нарушало гомеостаз липидов и ускоряло образование пенных клеток.

Исследование, посвященное изучению ОТХС из макрофагов *in vitro*, не выявило различий между пациентами с РА ($40,2 \pm 11,1\%$) и здоровыми донорами ($39,5 \pm 8,9\%$), сопоставимыми по полу и возрасту [120]. Однако при высокой активности РА ($DAS28 > 5,1$) оказалось, что ОТХС был ниже, чем у больных с ремиссией. О связи высокой активности РА с подавлением ОТХС могут свидетельствовать и обнаруженные в работе обратные корреляции ОТХС с $DAS28$ ($r=-0,39$; $p=0,01$) и $СОЭ$ ($r=-0,41$; $p<0,001$). Многофакторный анализ выявил, что курение, диабет, увеличение $СОЭ$ и прием ГК ассоциировались с нарушениями ОТХС.

В работе К. Liao и соавт. [124] изучена динамика липидного спектра крови и ОТХС у 90 больных РА с уровнем $СРБ \geq 10$ мг/л. При его снижении на 23,5 мг/л через 1 год после начала наблюдения содержание ХС ЛПВП увеличилось на 7,2% ($p=0,02$), ОТХС улучшился на 5,7% ($p=0,002$). Снижение концентрации $СРБ$ сопровождалось повышением уровня апоА1 ($r=0,27$; $p=0,01$) и ОТХС ($r=0,24$;

$p=0,002$). Авторы не связывают изменения в липидном спектре крови с терапией РА, так как они наблюдались при различных схемах применения БПВП и ингибиторов ФНО α .

В ряде крупных исследований [79, 125] убедительно показано, что высокие уровни $СРБ$ и $СОЭ$ при РА ассоциируются с развитием сердечно-сосудистых событий. В отношении связи ИБС с нарушениями липидного обмена результаты не столь однозначны. Так, в работе J. Zhang и соавт. [79] у пациентов с уровнем $СРБ > 10$ мг/л выявлено двукратное увеличение риска развития ИМ ($ОР=2,12$; 95% ДИ 1,02–4,38) по сравнению с пациентами с $СРБ < 1$ мг/л. Содержание ХС ЛПВП $\geq 1,6$ ммоль/л было ассоциировано с уменьшением риска ИМ ($ОР=0,37$; 95% ДИ 0,21–0,66). Хотя связи уровня ХС ЛПВП с сердечно-сосудистыми событиями обнаружено не было, наиболее низкий риск ИМ отмечался при содержании ХС ЛПВП ниже 2,6 ммоль/л. В другом исследовании [125] также отмечалось, что при высоком уровне $СРБ (> 2,17$ мг/дл) и $СОЭ (> 47$ мм/ч) риск развития ИМ ($ОР=2,43$; 95% ДИ 1,77–3,33 и $ОР=1,87$; 95% ДИ 1,39–2,52) и инсульта ($ОР=2,02$; 95% ДИ 1,32–3,08 и $ОР=2,00$; 95% ДИ 1,26–3,18 соответственно) был выше, чем при низких значениях этих показателей ($< 0,26$ мг/дл и < 8 мм/ч соответственно). Ассоциаций между гиперхолестеринемией и развитием сердечно-сосудистых событий не наблюдалось. Напротив, выявленная в исследовании обратная связь высокого уровня ХС ЛПВП (≥ 54 мг/дл) с возникновением ИМ ($ОР=0,68$; 95% ДИ 0,55–0,85) и инсульта ($ОР=0,69$; 95% ДИ 0,50–0,96), позволила авторам прийти к выводу о необходимости разработки более совершенных методов оценки липидных нарушений для прогнозирования будущего риска ИБС у пациентов с РА.

Результаты, полученные в этих исследованиях, позволяют объяснить парадокс в ассоциации между уровнями липидов и риском развития ССЗ при РА. У больного РА с низким уровнем ХС ЛПВП и высоким содержанием $СРБ$ за счет нарушения ОТХС риск развития ССЗ будет выше, чем у пациента с более высоким уровнем ХС ЛПВП, но с хорошо контролируемой болезнью и нормальной функцией ЛПВП. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения проатерогенных нарушений липидного обмена для оценки риска развития ССЗ у больных РА и другими ревматическими заболеваниями.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005 Apr 21;352(16):1685-95. doi: 10.1056/NEJMra043430
- Read TE, Grunfeld C, Kumwenda ZL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins prevent septic death in rats. *J Exp Med.* 1995 Jul 1;182(1):267-72. doi: 10.1084/jem.182.1.267
- Hardardottir I, Kunitake ST, Moser AH, et al. Endotoxin and cytokines increase hepatic messenger RNA levels and serum concentrations of apolipoprotein J (clusterin) in Syrian hamsters. *J Clin Invest.* 1994 Sep;94(3):1304-9. doi: 10.1172/JCI117449
- Memon RA, Staprans I, Noor M, et al. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Jun;20(6):1536-42. doi: 10.1161/01.ATV.20.6.1536

5. Haas MJ, Mooradian AD. Regulation of high-density lipoprotein by inflammatory cytokines: establishing links between immune dysfunction and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010 Feb;26(2):90-9. doi: 10.1002/dmrr.1057
6. Straub RH, Cutolo M, Buttgerief F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med.* 2010 Jun;267(6):543-60. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02218.x. Epub 2010 Jan 28.
7. McGillicuddy FC, de la Llera Moya M, Hinkle CC, et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport *in vivo*. *Circulation.* 2009 Mar 3;119(8):1135-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.810721. Epub 2009 Feb 16.
8. Wu Y, Cui J, Bao X, et al. Triptolide attenuates oxidative stress, NF-kappaB activation and multiple cytokine gene expression in murine peritoneal macrophage. *Int J Mol Med.* 2006 Jan;17(1):141-50.
9. Kralova A, Kralova Lesna I, Poledne R. Immunological aspects of atherosclerosis. *Physiol Res.* 2014;63 Suppl 3:S335-42.
10. Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Jun;8(6):348-58. doi: 10.1038/nrcardio.2011.62. Epub 2011 Apr 19.
11. Adibhatla RM, Dempsey R, Hatcher JF. Integration of cytokine biology and lipid metabolism in stroke. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:1250-70. doi: 10.2741/2759
12. Akita K, Isoda K, Shimada K, Daida H. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor, alogliptin, attenuates arterial inflammation and neointimal formation after injury in low-density lipoprotein (LDL) receptor-deficient mice. *J Am Heart Assoc.* 2015 Mar 13;4(3):e001469. doi: 10.1161/JAHA.114.001469
13. Jovinge S, Ares MP, Kallin B, Nilsson J. Human monocytes/macrophages release TNF-alpha in response to Ox-LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Dec;16(12):1573-9. doi: 10.1161/01.ATV.16.12.1573
14. Niemann-Jönsson A, Dimayuga P, Jovinge S, et al. Accumulation of LDL in rat arteries is associated with activation of tumor necrosis factor-alpha expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Oct;20(10):2205-11. doi: 10.1161/01.ATV.20.10.2205
15. Zhou Z, Connell MC, MacEwan DJ. TNFR1-induced NF-kappaB, but not ERK, p38MAPK or JNK activation, mediates TNF-induced ICAM-1 and VCAM-1 expression on endothelial cells. *Cell Signal.* 2007 Jun;19(6):1238-48. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.12.013. Epub 2007 Jan 18.
16. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993 Jan 1;259(5091):87-91. doi: 10.1126/science.7678183
17. Kaplon-Cieslicka A, Postula M, Rosiak M, et al. Association of adipokines and inflammatory markers with lipid control in type 2 diabetes. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(6):414-23. doi: 10.20452/pamw.2880. Epub 2015 May 15.
18. Jovinge S, Hamsten A, Tornvall P, et al. Evidence for a role of tumor necrosis factor alpha in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease. *Metabolism.* 1998 Jan;47(1):113-8. doi: 10.1016/S0026-0495(98)90203-7
19. Ahmed W, Orasanu G, Nehra V, et al. High-density lipoprotein hydrolysis by endothelial lipase activates PPARalpha: a candidate mechanism for high-density lipoprotein-mediated repression of leukocyte adhesion. *Circ Res.* 2006 Mar 3;98(4):490-8. doi: 10.1161/01.RES.0000205846.46812.be. Epub 2006 Jan 26.
20. Ettinger WH Jr, Sun WH, Binkley N, et al. Interleukin-6 causes hypocholesterolemia in middle-aged and old rhesus monkeys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995 May;50(3):M137-40. doi: 10.1093/gerona/50A.3.M137
21. Lazzarini PE, Lorenzini S, Selvi E, et al. Simvastatin inhibits cytokine production and nuclear factor-kB activation in interleukin 1β-stimulated synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheum.* 2007;25:696-700.
22. Yokota K, Miyoishi F, Myazaki K, et al. High concentration simvastatin induces apoptosis in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:193-200.
23. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J.* 2008 Jul;10(7):494-8.
24. Ridker PM. Targeting inflammatory pathways for the treatment of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014 Mar;35(9):540-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehz398. Epub 2013 Nov 7.
25. Cheng HF, Feng Y, Jiang DM, et al. Protective function of tocilizumab in human cardiac myocytes ischemia reperfusion injury. *Asian Pac J Trop Med.* 2015 Jan;8(1):48-52. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60186-3
26. Zimmermann O, Li K, Zaczekiewicz M, et al. C-reactive protein in human atherogenesis: facts and fiction. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:561428. doi: 10.1155/2014/561428. Epub 2014 Apr 1.
27. Agrawal A, Gang TB, Rusinol AE. Recognition functions of pentameric C-reactive protein in cardiovascular disease. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:319215. doi: 10.1155/2014/319215. Epub 2014 May 19.
28. Strang F, Schunkert H. C-reactive protein and coronary heart disease: all said – is not it? *Mediators Inflamm.* 2014;2014:757123. doi: 10.1155/2014/757123. Epub 2014 Apr 7.
29. Fu T, Borensztajn J. Macrophage uptake of low-density lipoprotein bound to aggregated C-reactive protein: possible mechanism of foam-cell formation in atherosclerotic lesions. *Biochem J.* 2002 Aug 15;366(Pt 1):195-201. doi: 10.1042/bj20020045
30. Wang MS, Black JC, Knowles MK, Reed SM. C-reactive protein (CRP) aptamer binds to monomeric but not pentameric form of CRP. *Anal Bioanal Chem.* 2011 Sep;401(4):1309-18. doi: 10.1007/s00216-011-5174-1. Epub 2011 Jul 2.
31. Singh SK, Suresh MV, Hammond DJ Jr, et al. Binding of the monomeric form of C-reactive protein to enzymatically-modified low-density lipoprotein: effects of phosphoethanolamine. *Clin Chim Acta.* 2009 Aug;406(1-2):151-5. doi: 10.1016/j.cca.2009.06.018. Epub 2009 Jun 21.
32. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001 Mar 6;103(9):1194-7. doi: 10.1161/01.CIR.103.9.1194
33. Manolov DE, Röcker C, Hombach V, et al. Ultrasensitive confocal fluorescence microscopy of C-reactive protein interacting with FcγRIIa. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Dec;24(12):2372-7. doi: 10.1161/01.ATV.0000147407.17137.02. Epub 2004 Oct 14.
34. Li SF, Hu YW, Zhao JY, et al. Ox-LDL upregulates CRP expression through the IGF2 pathway in THP-1 macrophages. *Inflammation.* 2015 Apr;38(2):576-83. doi: 10.1007/s10753-014-9964-4
35. Zhang YX, Cliff WJ, Schoeffl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1999 Aug;145(2):375-9. doi: 10.1016/S0021-9150(99)00105-7
36. Pegues MA, McCrory MA, Zarjou A, Szalai AJ. C-reactive protein exacerbates renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013 Jun 1;304(11):F1358-65. doi: 10.1152/ajprenal.00476.2012. Epub 2013 Mar 27.
37. Anatoliotakis N, Deftereos S, Bouras G, et al. Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):115-38. doi: 10.2174/1568026611313020004
38. Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2000 Jun 15;28(12):1717-25. doi: 10.1016/S0891-5849(00)00229-X
39. Brennan ML, Penn MS, van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med.* 2003 Oct 23;349(17):1595-604. doi: 10.1056/NEJMoa035003

40. Salonen I, Huttunen K, Hirvonen MR, et al. Serum myeloperoxidase is independent of the risk factors of atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 2012 Jun;23(4):251-8. doi: 10.1097/MCA.0b013e328353a676
41. O'Flynn J, Dixon KO, Faber Krol MC, et al. Myeloperoxidase directs properdin-mediated complement activation. *J Innate Immun.* 2014;6(4):417-25. doi: 10.1159/000356980. Epub 2013 Dec 20.
42. Delporte C, van Antwerpen P, Vanhamme L, et al. Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase in inflammatory pathways and clinical studies. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:971579. doi: 10.1155/2013/971579. Epub 2013 Jul 24.
43. Getz GS, Reardon CA. Myeloperoxidase-mediated dysfunctional high-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Apr;34(4):695-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303282
44. 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 Dec;96(6):2758-67. doi: 10.1172/JCI118345
45. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza a infection. *Circulation.* 2001 May 8;103(18):2283-8. doi: 10.1161/01.CIR.103.18.2283
46. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, et al. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Jun;64(6):1828-37. doi: 10.1002/art.34363. Epub 2012 Jan 9.
47. Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. The paradox of dysfunctional high-density lipoprotein. *Curr Opin Lipidol.* 2007 Aug;18(4):427-34. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282364a17
48. Besler C, Heinrich K, Riwanto M, et al. High-density lipoprotein-mediated anti-atherosclerotic and endothelial-protective effects: a potential novel therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2010 May;16(13):1480-93. doi: 10.2174/138161210791051013
49. Glomset JA. The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res.* 1968;9:155-67.
50. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 1973 Jun 29;180(4093):1332-9. doi: 10.1126/science.180.4093.1332
51. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet.* 1975;1:16-9. doi: 10.1016/S0140-6736(75)92376-4
52. Yamashita S, Sakai N, Hirano K, et al. Roles of plasma lipid transfer proteins in reverse cholesterol transport. *Review. Front Biosci.* 2001 Mar 1;6:D366-87. doi: 10.2741/A616
53. Rothblat GH, Phillips MC. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol.* 2010 Jun;21(3):229-38. doi: 10.1097/MOL.0b013e328338472d
54. Ji Y, Jian B, Wang N, et al. Scavenger receptor BI promotes high density lipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux. *J Biol Chem.* 1997 Aug 22;272(34):20982-5. doi: 10.1074/jbc.272.34.20982
55. Климов АН, Никульчева НГ. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Санкт-Петербург: Питер; 1999 [Klimov AN, Nikul'cheva NG. *Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narusheniya* [Exchange of lipids and lipoproteins and its violation]. Sankt-Peterburg: Piter; 1999].
56. Attie AD, Kastelein JP, Hayden MR. Pivotal role of ABCA1 in reverse cholesterol transport influencing HDL levels and susceptibility to atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2001 Nov;42(11):1717-26.
57. Brunham LR, Kruij JK, Iqbal J, et al. Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo. *J Clin Invest.* 2006;116:1052-62. doi: 10.1172/JCI27352
58. Von Eckardstein A, Chirazi A, Schuler-Lüttmann S, et al. Plasma and fibroblasts of Tangier disease patients are disturbed in transferring phospholipids onto apolipoprotein A-I. *J Lipid Res.* 1998 May;39(5):987-98.
59. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res.* 2001 Jul;42(7):1007-17. doi: 10.1101/gr.gr-1649r
60. Wang N, Silver DL, Thiele C, Tall AR. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) functions as a cholesterol efflux regulatory protein. *J Biol Chem.* 2001 Jun 29;276(26):23742-7. doi: 10.1074/jbc.M102348200
61. Ragozin S, Niemeier A, Laatsch A, et al. Knockdown of hepatic ABCA1 by RNA interference decreases plasma HDL cholesterol levels and influences postprandial lipemia in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1433-8. doi: 10.1161/01.ATV.0000166616.86723.d0
62. Yancey PG, de la Llera-Moya M, Swarnakar S, et al. High density lipoprotein phospholipid composition is a major determinant of the bi-directional flux and net movement of cellular free cholesterol mediated by scavenger receptor BI. *J Biol Chem.* 2000 Nov 24;275(47):36596-604. doi: 10.1074/jbc.M006924200
63. Yancey PG, de la Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, et al. The ability to promote efflux via ABCA1 determines the capacity of serum specimens with similar high-density lipoprotein cholesterol to remove cholesterol from macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Apr;30(4):796-801. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199158
64. Cuchel M, Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis? *Circulation.* 2006;113(21):2548-55.
65. De la Llera-Moya M, Drazul-Schrader D, Asztalos BF, et al. The ability to promote efflux via ABCA1 determines the capacity of serum specimens with similar high-density lipoprotein cholesterol to remove cholesterol from macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Apr;30(4):796-801. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199158. Epub 2010 Jan 14.
66. Zhou H, Tan KCB, Shiu SWM, Wong Y. Cellular cholesterol efflux to serum is impaired in diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24:617-23. doi: 10.1002/dmrr.895
67. Favari E, Lee M, Calabresi L, et al. Depletion of pre-beta-high density lipoprotein by human chymase impairs ATP-binding cassette transporter A1- but not scavenger receptor class B type I-mediated lipid efflux to high density lipoprotein. *J Biol Chem.* 2004;279:9930-6. doi: 10.1074/jbc.M312476200
68. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290-331].
69. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Oct;52(10):1809-17. doi: 10.1093/rheumatology/ket224. Epub 2013 Jun 27.
70. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003 Mar 11;107(9):1303-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2
71. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726
72. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):402-11. doi: 10.1002/art.20853

73. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, Leirisalo-Repo M. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(2):131-5. doi: 10.3109/03009742.2012.723747. Epub 2012 Dec 18.
74. Holmqvist 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 Dec;268(6):578-85. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x
75. 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 Feb;69(2):325-31. doi: 10.1136/ard.2009.113696. Epub 2009 Sep 22.
76. Dessein PH, Joffe BI. When is a patient with rheumatoid arthritis at risk for cardiovascular disease? *J Rheumatol*. 2006 Feb;33(2):201-3.
77. Kaplan MJ. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 May;36(2):405-26. doi: 10.1016/j.rdc.2010.02.002
78. Попкова ТВ, Новикова ДС, Писарев ВВ и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;47(3):4-11 [Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV, et al. Risk factors of cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(3):4-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-1306
79. Zhang J, Chen L, Delzell E, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1301-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715. Epub 2014 May 5.
80. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun*. 2007 Mar-May;28(2-3):69-75. doi: 10.1016/j.jaut.2007.02.004. Epub 2007 Apr 16.
81. Lazarevic MB, Vitic J, Mladenovic V, et al. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1992 Dec;22(3):172-8. doi: 10.1016/0049-0172(92)90017-8
82. Dessein PH, Stanwix AE, Moomal Z. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease may share similar risk factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Jun;40(6):703-4. doi: 10.1093/rheumatology/40.6.703
83. Kim SH, Lee CK, Lee EY, et al. Serum oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2004 Jul;24(4):230-3. doi: 10.1007/s00296-003-0358-4. Epub 2003 Nov 20.
84. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1310-4. doi: 10.1136/ard.2009.122374. Epub 2009 Oct 23.
85. Liao KP, Cai T, Gainer VS, et al. Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Dec;65(12):2046-50. doi: 10.1002/acr.22091
86. 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. doi: 10.1136/ard.2008.101964
87. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, et al. Influence of glucocorticoid and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:842-5. doi: 10.1136/ard.62.9.842
88. 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 Mar;70(3):482-7. doi: 10.1136/ard.2010.135871
89. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R82. doi: 10.1186/ar1952. Epub 2006 Apr 28.
90. Chavan VU, Ramavataram D, Patel PA, Rupani MP. Evaluation of serum magnesium, lipid profile and various biochemical parameters as risk factors of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Diagn Res*. 2015 Apr;9(4):BC01-5. doi: 10.7860/JCDR/2015/12206.5740. Epub 2015 Apr 1.
91. Van de Stadt LA, van Sijl AM, van Schaardenburg D, Nurmohamed MT. Dyslipidaemia in patients with seropositive arthralgia predicts the development of arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1915-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201709
92. Park YB, Lee SK, Lee WK, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1999 Aug;26(8):1701-4.
93. White D, Favez S, Doube A. Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *N Z Med J*. 2006 Aug 18;119(1240):U2125.
94. Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis – the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol*. 2005 Dec;32(12):2311-6.
95. Govindan KP, Basha S, Ramesh V, et al. A comparative study on serum lipoprotein (a) and lipid profile between rheumatoid arthritis patients and normal subjects. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015 Apr;7(Suppl 1):S22-5. doi: 10.4103/0975-7406.155767
96. Attar SM. Hyperlipidemia in rheumatoid arthritis patients in Saudi Arabia. Correlation with C-reactive protein levels and disease activity. *Saudi Med J*. 2015 Jun;36(6):685-91. doi: 10.15537/smj.2015.6.10557
97. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(5):R5. doi: 10.1186/ar428
98. 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 Dec;44(12):2761-7. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2761::AID-ART463>3.0.CO;2-5
99. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011 Mar;78(2):179-83. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.07.016. Epub 2010 Sep 17.
100. Curtis JR, John A, Baser O. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1282-91. doi: 10.1002/acr.21693
101. 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 Jan;67(1):64-9. doi: 10.1136/ard.2006.059980. Epub 2007 May 21.
102. Попкова ТВ, Новикова ДС, Новиков АА и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитие атеросклероза при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2007;45(5):4-10 [Popkova TV, Novikova DS, Novikov AA, et al. Role of blood cholesterol transport system disturbances in atherosclerosis development in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(5):4-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-14.
103. Pozzi FS, Maranhao RC, Guedes LK, et al. Plasma kinetics of an LDL-like non-protein nanoemulsion and transfer of lipids to high-density lipoprotein (HDL) in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Lipidol*. 2015 Jan-Feb;9(1):72-80. doi: 10.1016/j.jacl.2014.10.004. Epub 2014 Nov 4.

104. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Jan 13;364(2):127-35. doi: 10.1056/NEJMoa1001689
105. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014 Dec 18;371(25):2383-93. doi: 10.1056/NEJMoa1409065. Epub 2014 Nov 18.
106. Asztalos BF, Collins D, Cupples LA, et al. Value of high density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent cardiovascular events in the veteran's affairs HDL Intervention trial. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2185-91. doi: 10.1161/01.ATV.0000183727.90611.4f
107. Lamou-Fava S, Herrington DM, Reboussin DM, et al. Plasma levels of HDL subpopulations and remnant lipoproteins predict the extent of angiographically-defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:575-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.157123
108. Watanabe H, Soderlund S, Soro-Paavonen A, et al. Decreased high-density lipoprotein (HDL) particle size, prebeta-, and large HDL subspecies concentration in Finnish low-HDL families: relationship with intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:897-902. doi: 10.1161/01.ATV.0000209577.04246.c0
109. Williams PT, Feldman DE. Prospective study of coronary heart disease vs. HDL2, HDL3, and other lipoproteins in Gofman's Livermore Cohort. *Atherosclerosis*. 2011 Jan;214(1):196-202. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.024. Epub 2010 Oct 23.
110. Superko HR, Pendyala L, Williams PT, et al. High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease. *J Clin Lipidol*. 2012 Nov-Dec;6(6):496-523. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.001. Epub 2012 Mar 23.
111. Arts E, Fransen J, Lemmers H, et al. High-density lipoprotein cholesterol subfractions HDL2 and HDL3 are reduced in women with rheumatoid arthritis and may augment the cardiovascular risk of women with RA: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012 May 14;14(3):R116. doi: 10.1186/ar3842
112. 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 Dec;96(6):2758-67. doi: 10.1172/JCI118345
113. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2541-9. doi: 10.1002/art.21976
114. Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, et al. Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Oct;60(10):2870-9. doi: 10.1002/art.24802
115. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, et al. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):1828-37. doi: 10.1002/art.34363. Epub 2012 Jan 9.
116. Feijoo M, Tunez I, Ruiz A, et al. Oxidative stress biomarkers as indicator of chronic inflammatory joint diseases stage. *Reumatol Clin*. 2010 Mar-Apr;6(2):91-4. doi: 10.1016/j.reuma.2008.12.016. Epub 2009 Jul 31.
117. Vivekanandan-Giri A, Slocum JL, Byun J, et al. High density lipoprotein is targeted for oxidation by myeloperoxidase in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1725-31. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202033. Epub 2013 Jan 12.
118. Wang W, Jian Z, Guo J, Ning X. Increased levels of serum myeloperoxidase in patients with active rheumatoid arthritis. *Life Sci*. 2014 Nov 4;117(1):19-23. doi: 10.1016/j.lfs.2014.09.012. Epub 2014 Sep 28.
119. Nzeusseu Toukap A, Delporte C, Noyon C, et al. Myeloperoxidase and its products in synovial fluid of patients with treated or untreated rheumatoid arthritis. *Free Radic Res*. 2014 Apr;48(4):461-5. doi: 10.3109/10715762.2014.886327. Epub 2014 Feb 20.
120. 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 Jul;71(7):1157-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200493. Epub 2012 Jan 20.
121. Robins SJ, Lyass A, Brocica RW, et al. Plasma lipid transfer proteins and cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*. 2013 May;228(1):230-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.046. Epub 2013 Feb 18.
122. Ferraz-Amaro I, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Dopico JA, Diaz-Gonzalez F. Cholesteryl ester transfer protein in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1040-7. doi: 10.3899/jrheum.121507. Epub 2013 May 15.
123. Voloshyna I, Modayil S, Littlefield MJ, et al. Plasma from rheumatoid arthritis patients promotes pro-atherogenic cholesterol transport gene expression in THP-1 human macrophages. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2013 Oct;238(10):1192-7. doi: 10.1177/1535370213503262. Epub 2013 Sep 2.
124. Liao KP, Playford MP, Frits M, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc*. 2015 Jan 30;4(2). pii: e001588. doi: 10.1161/JAHA.114.001588
125. Navarro-Millan I, Yang S, DuVall SL, et al. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):341-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204987. Epub 2015 Jan 21.