

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРИНА КРОВИ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

*Т.В. Попкова, *Д.С. Новикова, *А.А. Новиков, *Е.Н. Александрова, *Э.С. Мач,
*Т.Н. Гавва, **А.В. Мазова, **Л.А. Грачева, **А.А. Бологов, *Е.Л. Насонов

* ГУ Институт ревматологии РАМН

** ГУ Российская детская клиническая больница Росздрава, Москва

Резюме

Цель. Изучить роль воспаления и нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклеротического поражения при РА.

Материал и методы. Обследовано 84 пациента с РА, ср. возраст 48 лет, ср. длительность заболевания 87 мес. Контрольная группа — 15 чел. без ревматических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту. Для выявления атеросклеротического поражения сосудов проводилось ультразвуковое сканирование сонных артерий. Концентрацию ХС, ТГ, ХС ЛВП в сыворотке крови определяли колориметрическим и фотометрическим методами, уровни СРБ, апоА1, апоВ и ЛП (а) — иммунонефелометрическим методом.

Результаты. При анализе частоты выявления дислипидемии (ДЛП) различия были обнаружены только для ЛП (а), увеличение концентрации ЛП (а) и триглицеридов (ТГ) при РА выявлялось чаще, чем в контроле. По уровню холестерина (ХС) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) различий не отмечалось. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) у пациентов с РА и в контроле была одинаковой, атеросклеротические бляшки (АТБ) выявлялись чаще при РА. У пациентов с РА прослежена отрицательная корреляция между толщиной КИМ и уровнем ХС ЛВП, значениями ХС ЛВП, апоА1 и СРБ. Установлена связь между увеличением уровня ЛП (а) и показателями DAS4. Ассоциации между концентрацией ХС, ТГ, ХС ЛНП и ЛВП, апо В и А1, уровнями ЛП (а) и внесуставными проявлениями РА, приемом ГК не обнаружено. В группе больных с повышенным уровнем ЛП (а) АТБ встречались чаще, активность РА, уровни апо В и ХС ЛНП были выше, чем у больных с нормальным уровнем этого ЛП. Значения ЛП (а) у больных с АТБ были выше, чем у больных без АТБ ($p < 0,05$).

Заключение. Хроническое воспаление при РА играет важную роль в нарушениях системы транспорта холестерина крови. Повышение уровня ЛП (а) — фактор риска атеросклеротического поражения сосудов.

Ключевые слова: воспаление, ревматоидный артрит, атеросклероз, липопротеиды

Ревматоидный артрит (РА) — воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов [1]. Смертность при РА на 70% выше, чем в общей популяции [2].

Основной причиной преждевременной летальности (около 40%) являются сердечно-сосудистые осложнения (ССО), связанные с атеросклеротическим поражением сосудов — инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, застойная сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть [3-5].

В развитии атеросклероза ведущую роль отводят нарушениям в системе транспорта холестерина (ХС) крови (дислипидемии — ДЛП) и хроническому воспалению [6,7]. Изменения липидного профиля при РА проявляются снижением концентрации

общего ХС, ХС липопротеинов высокой (ХС ЛВП) и низкой плотности (ХС ЛНП) [8,9], повышением уровня триглицеридов (ТГ) [10-12] и липопротеина (а) (ЛП (а)) [9, 13-15]. Как правило, эти изменения связаны с воспалительной активностью РА. Воспалительный процесс сопровождается увеличением уровня острофазовых белков, провоспалительных цитокинов, молекул адгезии [16-19], которые, в свою очередь, ассоциируются с нарушениями липидного обмена [20], могут индуцировать переход «жировых пятен» в атеросклеротические бляшки [7] и способствовать их разрыву [21], приводя к развитию ССО.

Результаты исследований, посвященных нарушениям липидно-белкового спектра крови при РА, носят противоречивый характер. С одной стороны, имеются данные [9,14,22,23] об ассоциации изменений в системе транспорта ХС крови, повышенного уровня ЛП (а), воспаления с ранними признаками атеросклероза, с другой [24,25], взаимосвязи между этими показателями и развитием ССО не отмечено.

Поэтому представляется интересным изучить роль воспаления и нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклеротического поражения при РА, что послужило основанием для данного исследования.

Материал и методы

Обследовано 84 пациента (67 жен. и 17 муж.) с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (1987) [26]. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл.1. Средний возраст больных — 48 лет

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РА

Показатель	Значение показателя	
Возраст, годы	48 (39-53)	
Длительность заболевания, мес.	87 (18-174)	
Наличие ревматоидного фактора, %	63	74
Активность болезни (DAS4), %:		
низкая ($\leq 2,4$)	21	25
умеренная ($>2,4 \leq 3,7$)	21	25
высокая ($> 3,7$)	42	50
Внесуставные проявления, %:		
ревматоидные узелки	26	31
микроинфаркты околоногтевого ложа	8	9
нейропатии	4	5
склерит	3	4

(49-53 года), длительность заболевания — 87 мес. Терапия включала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) во всех случаях, глюкокортикоиды (ГК) — у 28 (ср. доза 2,7 мг; длительность приема — 47 мес, кумулятивная доза — 4,0); базисные противовоспалительные препараты (БПВП): метотрексат — у 22, лефлуномид — у

9, аминохинолиновые — у 7, сульфасалазин — у 1 пациента. Клиническое обследование пациентов проводилось по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России [27]. Активность РА определялась по индексу DAS4, значение которого $\leq 2,4$ $\leq 3,7$ соответствует умеренной/низкой степени активности, $>3,7$ — высокой степени. У 75% больных отмечена высокая активность заболевания, у 74% выявлен IgM ревматоидный фактор (РФ). Контрольную группу составили 15 чел. (9 жен. и 6 муж.), сопоставимых по полу, не имеющих ревматических заболеваний, средний возраст — 47 лет (43-53 года).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) устанавливалась по наличию в анамнезе ИМ или на основании типичной картины стенокардии напряжения и/или положительных результатов нагрузочных тестов (тредмил-тест или велоэргометрическая проба) [28].

Всем пациентам проводилось ультразвуковое сканирование сонных артерий; использовался линейный датчик с частотой излучения 7,5 МГц, УЗ-аппарат "Voluson 730 Expert" (Австрия) с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий (мм) в трех точках. Субклинические проявления атеросклероза оценивались в виде утолщения КИМ от 0,9 до 1,2 мм [29] и наличия атеросклеротических бляшек (АТБ) (локальное увеличение КИМ более 1,2 мм) [30].

Концентрацию ХС и ТГ в сыворотке крови определяли колориметрически [31], уровень ХС ЛВП — количественным прямым фотометрическим методом. Уровень ХС ЛНП вычисляли по формуле Fridwald [32]: $\text{ХС ЛНП} = \text{ХС-ТГ} / 2,2 - \text{ХС ЛВП}$. Уровни СРБ, апоА1, апоВ и ЛП(а) определяли иммунонефелометрическим методом на анализаторе "BN- 100" (Германия). Верхняя граница нормы для ЛП (а) составила 30 мг/дл. Исследуемые сыворотки хранились при температуре -70 ± 0 С.

В процессе статистического анализа при сравнении групп использовали критерий Манн-Уитни соответственно парному t-критерию, результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (ИР, 25-й — 75-й процентиль). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе частоты выявления ДЛП различия были обнаружены только для ЛП (а), увеличение концентрации которого при РА выявлялось достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p=0,005$) (табл. 2). Средняя концентрация ТГ и ЛП (а) у пациентов с РА была выше, чем в контроле, тогда как по уровню ХС и ХС ЛВП достоверных различий не отмечалось (табл. 3).

Толщина КИМ сонных артерий у пациентов с

Таблица 2
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ДЛП ПРИ РА И В
КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Показатель	РА n=84	Контроль n=15
Возраст, годы	48 (39-53)	47 (43-53)
Женщины/мужчины, %	78/22	60/40
ХС > 5,0, ммоль/л, %	69	80
ТГ > 1,8, ммоль/л, %	15	13
ХС ЛНП > 3,0, ммоль/л, %	80	80
ХС ЛВП < 1,0, ммоль/л, %	25	20
Хотя бы одно из перечисленных, %	73	87
ЛП (а) > 30 мг/дл, %	37*	0

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Таблица 3
КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛИПИДОВ И ЛИПОПРОТЕИДОВ
КРОВИ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СУБКЛИНИЧЕСКИХ
ПРОЯВЛЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ССО У
ПАЦИЕНТОВ С РА И В КОНТРОЛЕ

Показатели	РА n=84	Контроль n=15
ХС, ммоль/л	5,7 (4,8-6,4)	6,6 (5,4-8,4)
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,7-1,5)*	1,0 (0,3-1,1)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,9 (3,3-4,5)*	4,8 (3,8-6,2)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 (0,9-1,6)	1,3 (1,1-1,6)
ЛП (а), мг/дл	31,2 (6,6-44,8)*	1,6 (0,9-2,3)
Субклинические проявления атеросклероза: толщина КИМ, мм	0,9 (0,7-1,06)	0,9 (0,8-1,02)
АТБ, %	38*	3
ИБС, ИМ, инсульт, %	20	6

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем

РА и в контрольной группе была одинаковой (табл. 3). В то же время АТБ чаще выявлялись при РА (38%), чем в контроле (3%), ($p=0,009$). Осложнения ССЗ, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов (ИБС, ИМ и инсульт), встречались чаще при РА по сравнению с контрольной группой, однако различия не достигли статистической значимости.

У пациентов с РА прослежена отрицательная корреляция между толщиной КИМ и уровнем ХС ЛВП ($r=-0,24$, $p=0,03$) и положительная – с индексом атерогенности: апо В/апо А1 ($r=0,23$, $p=0,04$).

В группе больных РА обнаружена отрицательная корреляция между значениями ХС ЛВП, апоА1 и маркерами воспаления: СРБ ($r=-0,3$, $p=0,002$), СОЭ ($r=-0,2$, $p=0,04$).

Установлена связь между увеличением уровня ЛП (а) и показателями DAS4 ($r=0,32$), его отдельными компонентами: числом припухших суставов (ЧПС) ($r=0,4$), числом болезненных суставов (ЧБС) ($r=0,3$), СОЭ ($r=0,22$) ($p<0,05$ во всех случаях). Связи между концентрацией липидов крови (ХС, ТГ), липопротеидами (ХС ЛНП и ЛВП), их белковыми компонентами (апо В и А1), уровнями ЛП (а) и внесуставными проявлениями РА, а также

применением ГК не обнаружено ($p>0,05$).

У пациентов с РА и субклиническими проявлениями атеросклероза (утолщение КИМ и АТБ) выявлена положительная корреляция между уровнем ЛП (а) и СРБ ($r=0,5$, $p=0,007$), СОЭ ($r=0,4$, $p=0,02$).

Для оценки взаимосвязи между увеличением уровня ЛП (а) и проявлениями атеросклероза больные РА были разделены на 2 группы: первая – с повышенным (31 больных) и вторая – нормальным (53 больных) уровнем ЛП (а) (табл. 4). В группе больных с повышенным уровнем ЛП (а) активность РА (ЧПС, ЧБС, DAS4), уровни апо В и ХС ЛНП были достоверно выше ($p<0,05$), чем у больных с нормальным его уровнем. В первой группе АТБ встречались в 2 раза чаще, чем во второй ($p=0,01$). Кроме того, значения ЛП (а) у больных с АТБ составили 65,3 (44,7-66,8) мг/дл и были значительно выше, чем у больных без АТБ – 8,2 (3,1-11,4) мг/дл ($p<0,05$). Поражение коронарных артерий (ИБС и ИМ) наблюдалось с одинаковой частотой в обеих группах.

Таблица 4
ЧАСТОТА НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ
ХАРАКТЕРИСТИК РА, ЛИПИД-БЕЛКОВЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ, КЛИНИЧЕСКИХ/
СУБКЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ЛП (А)

Показатели	Группа I ЛП (а) > 30 мг/дл n=31	Группа II ЛП (а) < 30 мг/дл n=53	p
Возраст, годы	50 (44-54)	46 (36-53)	нд
Длительность болезни, мес.	96 (18-168)	72 (18-192)	нд
ЧПС	10 (5-19)	4 (2-13)	0,004
ЧБС	22 (10-42)	10 (4-26)	0,01
DAS4	4,3 (2,9-5,4)	3,3 (2,2-4,6)	0,01
ХС, ммоль/л	6,1 (5,2-6,9)	5,3 (4,5-6,3)	0,05
ТГ, ммоль/л	0,98 (0,7-1,5)	0,94 (0,7-1,5)	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	4,1 (3,4-5,0)	3,6 (3,1-4,2)	0,04
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 (1,0-1,5)	1,3 (1,0-1,6)	нд
апо В, ммоль/л	120 (101-149)	102 (84-123)	0,03
апо А1, ммоль/л	151 (131-161)	148 (127-164)	нд
Частота встречаемости АТБ, абс. (%)	17 (55)	15 (28)	0,01
Частота встречаемости ИБС, ИМ, абс. (%)	6 (19)	11 (21)	нд

Обсуждение

Важную роль в развитии атеросклероза и его осложнений при РА отводится «атерогенному» профилю липидов крови, который может быть следствием как системного воспаления, так и фармакотерапии заболевания [33, 34].

По нашим данным, уровень и частота встречаемости повышенных значений ЛП (а) у пациентов с РА были достоверно выше, чем в контроле, что

совпадает с результатами других авторов [9, 13-15, 35]. Наличие взаимосвязи между концентрацией ЛП (а) с показателями активности заболевания и клиническими проявлениями РА, отражающими тяжесть воспалительного процесса, а также отрицательная корреляция уровней ХС ЛВП, апо А1 с концентрацией СРБ и СОЭ подтверждают роль хронического воспаления в развитии ДЛП [9, 14, 22]. Несмотря на отсутствие выраженных изменений в системе транспорта ХС крови, отмечено увеличение частоты АТБ при РА, что подтверждает вклад ревматоидного воспаления в развитие ранних сосудистых осложнений.

В то же время субклинические проявления атеросклероза у больных РА с повышенным уровнем ЛП (а) ассоциируются с высокой активностью заболевания (по DAS4), повышением острофазовых показателей, что позволяет рассматривать ЛП (а) не только как дополнительный фактор риска развития ССЗ, но и как возможный маркер воспаления. Примечательно, что у пациентов с высокой концентрацией ЛП (а) чаще выявлялись АТБ, в то время как частота осложнения атеросклеротического процесса (ИБС и ИМ) не различалась. Эти данные позволяют предположить, что увеличение уровня ЛП (а) в большей степени является фактором риска атеросклеротического поражения сосудов, чем его осложнений.

Механизмы атеросклеротического повреждения сосудистой стенки, в которых принимает участие ЛП (а), мало изучены. По своей структуре частицы ЛП (а) близки к ЛНП, могут окисляться и захватываться в сосудистой стенке макрофагами [36], которые затем превращаются в пенистые клетки, способствуя развитию атеросклероза. По данным экспериментальных исследований, ЛП (а) располагается вокруг экстрацеллюлярного матрикса (компонента АТБ) и, взаимодействуя с эндотелиальными клетками, индуцирует экспрессию молекул адгезии, хемотаксис моноцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток [37]. Это позволяет предположить, что ЛП (а) не только участвует в развитии атеросклеротического поражения сосудов и кальцификации АТБ, но и является индуктором воспаления.

Имеются данные, что увеличение концентрации ЛП (а) в общей популяции [38, 39] и при РА независимо коррелирует с повышенным риском развития атеросклероза, ИБС и ИМ [14, 22, 40]. Однако в других исследованиях этой взаимосвязи обнаружено не было [24, 25, 41]. Так, P.M. Ridker и соавт. [42] не выявили достоверных различий по уровню ЛП (а) между лицами, перенесшими ИМ, и теми, кто не имел этого осложнения.

Нарушения липидного спектра крови при РА сходны с обнаруживаемыми при других воспалительных и инфекционных заболеваниях (повышение концентрации «атерогенных» липидов и липидпереносящих белков, уменьшение уровня «антиате-

рогенных» ЛП и их белковых компонентов) [43, 44] и коррелируют с маркерами воспаления (СОЭ и СРБ). Данные, касающиеся связи между иммунно-воспалительными маркерами при РА и концентрацией липидов, ЛП, апобелков крови заслуживают специального обсуждения.

Полагают, что повышение уровня ТГ, снижение концентрации ХС ЛВП и увеличение выработки свободных жирных кислот (СЖК) на фоне высокой активности аутоиммунного процесса связаны со способностью «провоспалительных» цитокинов и острофазовых белков подавлять активность липопротеинлипазы (ЛПЛ). В результате сложных механизмов обмена липидов крови высокий уровень ТГ приводит к снижению концентрации ХС ЛВП и повышению синтеза проатерогенных мелких плотных частиц ЛНП [43]. У больных РА E. Hurt-Camejo и соавт. [45] обнаружили снижение концентрации фракции ЛПВ2, связанных с изменениями уровней ТГ, и высокий уровень мелких плотных частиц ЛНП, которые длительное время находятся в кровотоке, чувствительны к окислению и обладают сродством к протеогликану сосудистой стенки. Важное значение в этом процессе играют частицы ЛВП и апо А1. Подавляя индуцированную цитокинами экспрессию эндотелиальных клеточных молекул адгезии, они обладают противовоспалительным эффектом [46]. При воспалении под действием сывороточного амилоидного белка А (SSA) и фосфолипазы А2 частицы ЛВП теряют противовоспалительные и приобретают провоспалительные свойства [47]. Так, апо А1 ингибирует взаимодействие Т-лимфоцитов с моноцитами [48] и подавляет продукцию интерлейкина – 1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [49].

Определенную роль в развитии нарушений липидного спектра крови отводят СРБ, клиническое значение которого подробно рассмотрено в опубликованных обзорах [50, 51]. Многие авторы отметили ассоциацию между СРБ и сниженными уровнями ХС ЛВП, апо А1 [9, 13, 14, 22, 52] и повышенным уровнем окисленного ХС ЛНП [53], подтвердив концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие ДЛП при РА. Особый интерес представляют данные ряда авторов [54, 55] о том, что увеличение концентрации СРБ и «атерогенный» профиль липидов крови определяются у пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания. При этом высокий уровень СРБ ассоциировался со снижением концентрации ХС, ХС ЛВП, апо А1 и ЛП (а) и повышением уровней ТГ, апо В и индекса атерогенности (ХС/ХС ЛВП).

По нашим данным, у больных РА повышение концентрации СРБ и СОЭ сопровождалось снижением уровней «антиатерогенного» ХС ЛВП и его белкового компонента апо А1. При этом отмечена отрицательная корреляция между уровнем ХС ЛВП

и ранними проявлениями атеросклероза (толщиной КИМ). Эти данные подтверждают точку зрения о том, что воспалительный процесс участвует в нарушениях транспортной системы ХС крови, а «измененные» липиды крови влияют на развитие аутоиммунного воспаления.

ГК, использующиеся для лечения РА, могут оказывать негативное влияние на систему транспорта ХС крови. В то же время имеются данные о том, что применение ГК в сочетании с БПВП приводит к нормализации нарушенного соотношения ХС/ХС ЛВП («атерогенный» индекс) параллельно со снижением активности РА [8], то есть оказывает «антиатерогенный» эффект.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова В.А., Насонов Е.Л. (ред.) Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Рук. для практ. врачей. М., «Литтерра», 2003
- Pincus T., Sokka T., Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 1234-1236
- Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 862-875
- Kitas G.D., Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2003, 42, 607-613
- Boers M., Dijkmans B., Gabriel S. et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50: 1734-1739
- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 115-126
- Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, 105, 1135-1143
- Boers M., Nurmohamed M.T., Doelman C.J. et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 842-845
- Park Y.B., Lee S.K., Suh C.H. et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1999, 26(8), 1701-1704
- Svenson K.L., Lithell H., Hallgren R. et al. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. I. Relativity to inflammatory activity. *Arch. Intern. Med.*, 1987, 147, 1912-1916
- Lacatos I., Harsanyi A. Serum total, HDL, LDL cholesterol, and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Biochem.*, 1988, 21, 93-96
- Lazarevic M.B., Vitic I., Mladenovic V. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1992, 22, 172-178
- Lee Y.H., Choi S.J., Ji J.D. et al. Lipoprotein (a) and lipids in relation to inflammatory in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2000, 19, 324-325
- Dursunoglu D., Ervengul H., Polat B. et al. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol. Int.*, 2005, 25 (4), 241-245
- Cesur M., Ozbalkan Z., Temel M.A., Karaarslan Y. Ethnicity may be a reason for lipid changes and high Lp (a) levels in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2007, 26 (3), 355-361
- Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер. архив*, 2002, 5, 80-85
- Szmitko P.E., Wang C.H., Weisel R.D. et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation, part I. *Circulation*, 2003, 108, 1917-1923
- Szmitko P.E., Wang C.H., Weisel R.D. et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation, part II. *Circulation*, 2003, 108, 2041-2048
- Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. В кн.: Антифосфолипидный синдром. М., «Литтерра», 2004, 278-298
- Blake G.J., Ridker P.M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circulation Res.*, 2001, 89, 763-771
- Ridker P.M., Buring J.E., Shih J. et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, 1998, 98, 731-733
- YOO W-H. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 1746-1753
- Wallberg-Jonsson S., Ohman M., Rantapaa-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scand. J. Rheumatol.*, 2004, 33, 373-379
- Cisternas M., Gutierrez M.A., Klassen J. et al. Cardiovascular risk factors in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 1619-1622
- Solomon D.H., Curhan G.C., Rimm E.B. et al.

- Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 3444-3449
26. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1988, 3, 315-324
27. Насонов Е.Л. (ред.) Ревматология 2005. Клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России. М., ГЭОТАР-Медиа, 2005, 25-71
28. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. ВНОК. М., 2004, 7-11
29. Haward G., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke*, 1993, 24, 1297-1304
30. Iannuzzi A., Michele M.D., Panico S. et al. Radical-Trapping Activity, Blood Pressure, and Carotid Enlargement in women. *Hypertension*, 2003, 41: 289-296
31. Artiss J.D., Zak B. Measurement of cholesterol concentration. In: Rifai N., Warmic G.R., Dominiczak M.H., eds. *Handbook of lipoprotein testing*. Washington: AACC Press, 1997, 99-114
32. Friedwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the calculation of LDL cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 1972, 18, 499-502
33. Del Rincon I., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 2737-2745
34. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005, 32, 435-442
35. Asanuma Y.U., Kawai S., Aoshima H. et al. Serum lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42 (3), 443-447
35. Miles L.A., Fless G.M., Levin E.G., et al. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein (a). *Nature*, 1989, 339, 301-303
36. Fan J., Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2003, 10, 63-71
37. Dahlen G.H., Guyton J.R., Altar M. et al. Association of levels of lipoprotein (a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation*, 1986, 74, 758-765
38. Genest J Jr, Jenner J.L., McNamara J.R. et al. Prevalence of lipoprotein (a) excess in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 1991, 67, 1039-1045
40. Seriole B., Accardo S., Fasciolo D. et al. Lipoproteins, anticardiolipin antibodies and thrombotic events in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1996, 14, 593-599
41. Burchard E.G., Ziv E., Coyle N. et al. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1170-1175
42. Ridker P.M., Hennekens C.H., Stampfer M.J. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA*, 1993, 270, 2195-2199
43. Khovidhunkit W., Memon R.A., Feingold K.R. et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J. Infect. Dis.*, 2000, 181 (suppl. 3), 462-472
44. Vallance P., Collier J., Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet*, 1997, 349, 1391-1392
45. 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. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 2761-2767
46. Barter P. Effects of inflammation on high-density lipoproteins. *Arteriol. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, 1062-1064
47. Navab M., Berliner J.A., Subbanagounder G. et al. HDL and inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arteriol. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001, 21, 481-488
48. Burger D., Dayer J.M. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-1: the missing link between infection and chronic inflammation? *Autoimmun. Rev.*, 2002, 1, 111-117
49. Hyka N., Dayer J.M., Modoux C. et al. Apolipoprotein A-1 inhibits the production of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood*, 2001, 97, 2381-2389
50. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология*, 2002, 7, 53-60
51. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Высокочувствительные методы определения реактивного белка (обзор литературы). *Клин. лаб. диагн.*, 2004, 11, 16-18
52. Munro R., Morrison E., McDonald A.G. et al. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1997, 56, 374-377
53. Hulthe J., Fogerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR study). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, 1162-1167
54. Nielen M.J., van Halm V.P., Nurmohamed M.T. et al. Rheumatoid arthritis is preceded by a preclinical

- phase, characterized by increased C-reactive protein levels and a more atherogenic lipid profile. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 344
55. van Halm V.P., Nielen M.J., Nurmohamed M.T. et

al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 000, 1-5

Поступила 10.10.07

Abstract

T.V. Popkova, D.S. Novikova, A.A. Novikov, E.N. Alexandrova, E.S. Mach, T.N. Gavva, A.V. Masova, L.A. Gracheva, A.A. Bologov, E.L. Nasonov

Role of blood cholesterol transport system disturbances in atherosclerosis development in rheumatoid arthritis

Objective. To study role of inflammation and disturbances of blood cholesterol transport system in atherosclerotic damage development in rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 84 RA pts with mean age 48 years and mean disease duration 87 months were included. Control group consisted of 15 humans of comparable age and sex without rheumatic diseases. Carotid sonographic scanning was performed to reveal vascular atherosclerotic damage. Cholesterol (CL), triglycerides (TG) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL) serum levels were evaluated with colorimetric and photometric methods, CRP, apoA1 and LP(a) levels were assessed by immunonephelometric method.

Results. Dyslipidemia (DLP) frequency analysis showed differences only for LP(a). Increase of LP(a) and TG concentrations in RA was more frequent than in control. CL and HDL levels did not differ. Intima-media complex (IMC) thickness in RA and control was the same. Atherosclerotic plaques (AP) in RA were more frequent. RA pts showed negative correlation between IMC thickness and HDL, as well as between HDL values, apoA1 and CRP. LP(a) level correlated with DAS4. There was no association between concentrations of CL, TG, HDL, low-density lipoprotein cholesterol (LDL), apo B and A1, LP(a) and extra-articular RA features and glucocorticoid administration. In pts with high LP(a) level AP were more frequent, activity of RA, apo B, LDL levels were higher than in pts with normal level of this LP. LP(a) values in pts with AP were higher than in pts without AP ($p < 0,05$).

Conclusion. Chronic inflammation in RA plays an important role in disturbances in blood cholesterol transport system. LP(a) level increase is a risk factor of atherosclerotic vascular damage.

Key words: *inflammation, rheumatoid arthritis, atherosclerosis, lipoprotein*