

Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Контакты: Диана Сергеевна Новикова irramnlab@rambler.ruContact: Diana Sergeyevna Novikova irramnlab@rambler.ru

Ревматоидный артрит (РА) — воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и поражением внутренних органов [1].

По данным метаанализа, при РА отмечено повышение уровня сердечно-сосудистой летальности на 60% по сравнению с общей популяцией [2]. Основными причинами высокой летальности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) являются ускоренное прогрессирование атеросклероза, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС), мозгового инсульта (МИ), развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внезапной сердечной смерти (ВСС) [3, 4]. Риск развития ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) при РА повышен в 1,4–4 раза, МИ — в 1,7–2,7 раза, ХСН — в 1,5–2,6 раза по сравнению с общей популяцией и с больными, страдающими заболеванием с доказанно высоким кардиоваскулярным риском (сахарный диабет — СД) [3–5].

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим модифицируемым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей популяции [6]. Наличие АГ у больных РА ассоциируется с увеличением субклинических проявлений атеросклероза сонных артерий и является одним из основных независимых предикторов ССО; относительный риск (ОР) колеблется от 1,49 до 4,3 [7–13].

Таблица 1

Классификация уровней АД (мм рт. ст.)
у лиц старше 18 лет

Категории АД	САД	ДАД
Оптимальное	<120 и	<80
Нормальное	120–129 и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139 и/или	85–89
АГ:		
1-й степени	140–159 и/или	90–99
2-й степени	160–179 и/или	100–109
3-й степени	≥180 и/или	≥110
Изолированная систолическая АГ*	≥140 и	<90

Примечания. Если значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) попадают в разные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокой категории.

*Изолированная систолическая АГ должна классифицироваться на 1, 2, 3-ю степени согласно уровню САД.

Классификация величины артериального давления (АД) у лиц старше 18 лет представлена в табл. 1. Критерии диагностики АГ по результатам суточного мониторингирования АД (СМАД), измерений АД, сделанных врачом и пациентом в домашних условиях, различны (табл. 2) [6].

По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», распространенность АГ среди населения составляет 39,5% [6]. Частота АГ при РА варьирует от 18 до 70,5% [11–20]. По нашим данным, АГ страдают 37% больных РА (средний возраст 47 лет), что в 1,5 раза больше, чем у лиц без ревматических заболеваний (РЗ) — 23% [13]. Это совпадает с результатами популяционного исследования (28 000 больных РА и 113 000 лиц без РЗ), где частота АГ была достоверно выше при РА (34% против 23%) [14]. По данным Н.М. Никитиной и А.П. Реброва, которые наблюдали 584 больных РА (средний возраст 51,9 года), АГ страдают 59% пациентов [15]. При РА отмечено частое (до 46%) и раннее формирование изолированной систолической АГ (ИСАГ) [17, 20], наиболее неблагоприятной в плане развития ССО [21], что значительно превышает распространенность ИСАГ в общей популяции (от 0,1 до 23%) [22].

Результаты исследований, посвященных изучению взаимосвязи между наличием АГ и развитием РА, противоречивы. По данным К.Т. Jorgensen и соавт. [23], риск развития РА у женщин выше при наличии неукротимой рвоты беременных в анамнезе (ОР=1,70), гипертензии беременных (ОР=1,49), преэклампсии (ОР=1,42), что может быть связано со снижением иммунной адаптации к беременности у женщин, предрасположенных к РА, либо следствием фетального микро-

Таблица 2

Пороговые уровни АД (мм рт. ст.)
для диагностики АГ по данным
различных методов измерения [6]

АД	САД	ДАД
Клиническое, или офисное	140 и/или	90
СМАД:		
среднесуточное	125–130 и/или	80
дневное	130–135 и/или	85
ночное	120 и/или	70
Домашнее	130–135 и/или	85

химеризма (возникновение аутоиммунных реакций в связи с проникновением клеток плода в организм матери). С другой стороны, при сопоставлении пациентов с впервые диагностированным РА ($n=579$) и лиц без РЗ ($n=4234$) увеличение риска развития РА наблюдалось при наличии анемии в предшествующий год ($OR=2,63$), курении ($OR=1,33$), а снижение риска РА ассоциировалось с инфекционными заболеваниями в анамнезе ($OR=0,68$), беременностью ($OR=0,22$), СД ($OR=0,45$) и АГ ($OR=0,74$) [24].

Взаимосвязь между активностью РА и уровнем АД изучена недостаточно. По данным исследования V.F. Panoulas и соавт., не выявлено значимых различий в активности и тяжести РА у больных с АГ и без нее [11]. Н.М. Никитиной и А.П. Ребровым показано, что при высокой активности РА АГ наблюдается достоверно чаще (61,8%), чем у лиц с низкой активностью (18%; $p<0,01$) [15]. Развитие ИСАГ ассоциируется с наличием высокой активности заболевания и системных проявлений [18]. Частота встречаемости АГ нарастает также с увеличением длительности РА. При продолжительности РА до 5 лет АГ страдает 33% пациентов, более 10 лет – 48% больных в возрасте до 60 лет ($p<0,05$) [15].

К возможным причинам повышения АД при РА относят наличие хронического воспаления и аутоиммунных нарушений, составляющих основу патогенеза заболевания, метаболические нарушения, гиподинамию, генетические факторы и использование противоревматических препаратов с потенциально гипертензивными эффектами (рис. 1) [25].

Воспаление

Субклиническое воспаление, локализованное в сосудистой стенке, рассматривается как важное звено патогенеза АГ [26–30]. По данным одномоментных популяционных исследований, у больных эссенциальной АГ отмечен более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 6, фактора некроза опухоли α (ФНО α), – моноцитарного хемотаксического протеина 1 (МХП 1), клеточных молекул адгезии: Р-селектин, растворимая клеточная молекула адгезии-1 (sVCAM-1), – сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР 1), выявлена тесная связь между концентрацией этих биомаркеров в сыворотке крови и уровнем систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), пульсового АД и повышением вариабельности АД в течение суток [31–39]. Повышение таких показателей, как уровень СРБ, сывороточный амилоидный белок А (САА), ФНО α , отмечается у лиц с «высоким нормальным» АД (120–139/80–89 мм рт. ст.) [40]. В ряде проспективных исследований показано, что увеличение уровня СРБ и других белков острой фазы воспаления является независимым предиктором развития АГ в общей популяции ($OR=1,5–2,8$) [41–44].

Воспаление сосудистой стенки приводит к снижению ее эластичности независимо от уровня АД. Наличие даже субклинического воспаления является независимым предиктором увеличения артериальной ригидности (АР) как в общей популяции, так и у больных с гиперлипидемией, АГ и метаболическим синдромом (МС) [45–59]. Для больных РА характерны ухудшение эндотелиальной функции, значительное снижение эластичности мелких и крупных сосудов [60]. На развитие АР в первую очередь влияют факторы, связанные с самим заболеванием (длительность и тяжесть РА, повышение уровней воспалительных маркеров). У больных РА без клинических признаков ССЗ повышение индекса НАQ на 1 пункт сопровождается увеличением АР в 2,8 раза ($p=0,001$) [61]. Увеличение АР закономерно ведет к увеличению АД и может частично объяснить высокую частоту ИСАГ при РА.

Повышение концентрации СРБ рассматривают как предиктор увеличения риска кардиоваскулярных катастроф в общей популяции, у больных ИБС [62–65], мужчин с недифференцированным артритом [66] и как ФР общей летальности при РА, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилоартрите [67]. Связываясь с модифицированными липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), этот белок увеличивает активность Т- и В-лимфоцитов, уменьшает уровень оксида азота, запускает процессы перекисного окисления липидов, индуцирует экспрессию клеточных молекул адгезии на мембране эндотелиальных клеток (ЭК), способствует апоптозу ЭК, стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) (рис. 2) [65, 68]. Гиперпродукция СРБ увеличивает экспрессию AT_1 – рецепторов ангиотензина II (AT_1), что приводит к гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышению АД [69]. В результате сосудистого повреждения (дисбаланса между деструкцией и регенерацией ЭК) в костном мозге снижается продукция эндотелиальных прогениторных клеток, нарушается их функциональная активность, что в свою очередь приводит к дисфункции



Рис. 1. Патогенез АГ при РА ([25], адаптировано с изменениями)

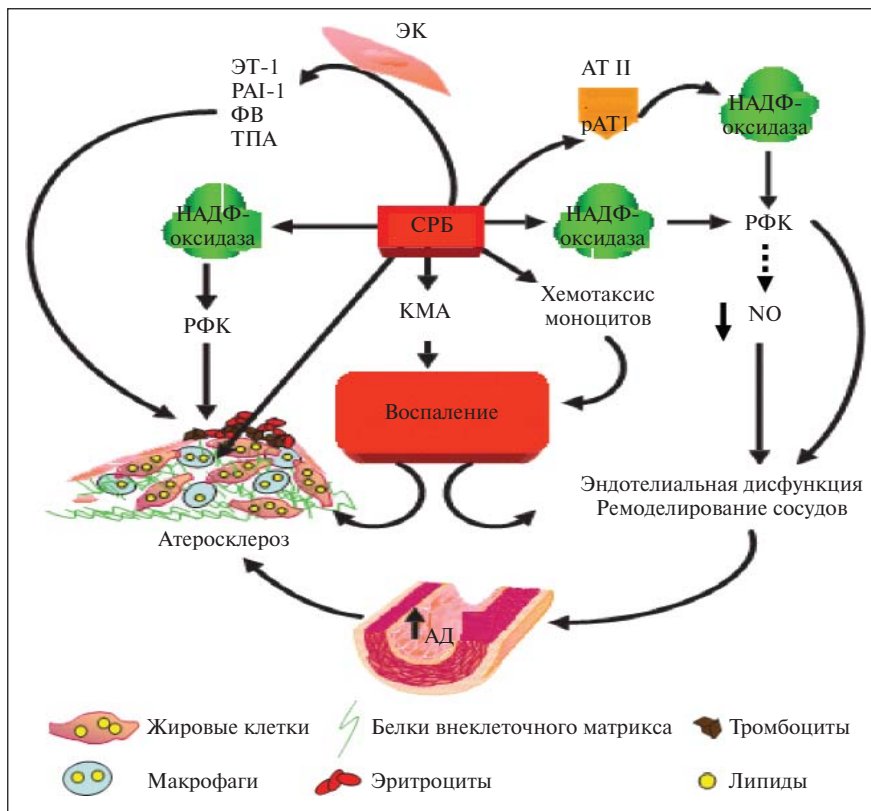


Рис. 2. Схема влияния СРБ на уровень АД и процессы атерогенеза [68], адаптировано с изменениями

эндотелия, развитию АР и АГ. Повышение уровня СРБ также приводит к активации тромбоцитов, увеличению продукции ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП 1), нарушению фибринолиза и атеротромбозу [70–72]. У больных РА (n=400) отмечено увеличение

и ударного объема ЛЖ [79]. Эти данные подтверждают вклад аутоиммунного воспалительного процесса в развитие АГ, поражения органов-мишеней (ПОМ) и атеросклероза при РА.

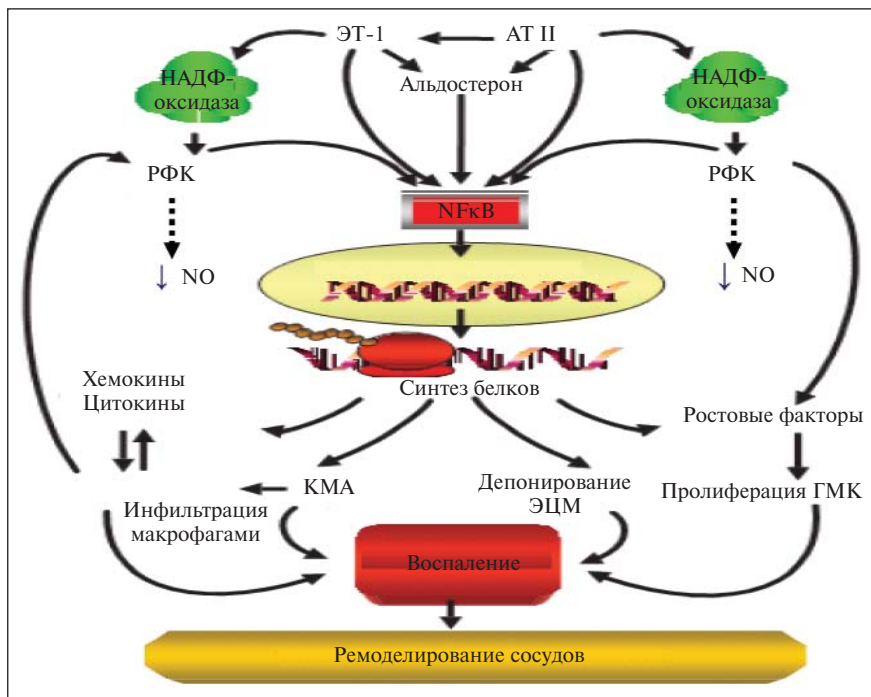


Рис. 3. Схема АТ II-индуцированного воспаления и ремоделирования сосудистой стенки [68], адаптировано с изменениями

среднего объема тромбоцитов («сурrogатного» маркера их функции) по сравнению с лицами без РЗ (n=360) – 21% против 9,2% (p<0,0001). При этом частота АГ в 2,2 раза выше при наличии большого объема тромбоцитов [73].

Увеличение риска сердечно-сосудистой летальности ассоциируется с серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) в общей популяции [74] и при РА [75]. По нашим данным, концентрация РФ IgM была более высокой у больных РА, страдающих АГ; выявлена прямая корреляция РФ IgM с уровнем САД и ДАД [76]. Повышение уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ассоциируется с большей частотой выявления атеросклеротических бляшек (АТБ) [77], коррелирует с увеличением толщины комплекса интима–медиа (КИМ) сонных артерий [76] и является независимым предиктором развития ИБС (ОР=2,8; p=0,009) [78]. Кроме того, гиперпродукция АЦЦП ассоциируется с наличием диастолической дисфункции (ДДФ) миокарда левого желудочка (ЛЖ) [76], снижением его массы, конечно-диастолического

и ударного объема ЛЖ [79]. Эти данные подтверждают вклад аутоиммунного воспалительного процесса в развитие АГ, поражения органов-мишеней (ПОМ) и атеросклероза при РА. Вместе с тем увеличение АД приводит к механическому повреждению артериальной стенки, развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) и активации гуморальных факторов (АТ II, эндотелин-1, альдостерон; рис. 3, см. рис. 1) [68, 80–83]. Активация РААС является одним из ключевых звеньев развития АГ и ССЗ. Помимо мощного вазоконстрикторного действия, АТ II способствует активации НАДФ-оксидазы и фактора транскрипции NF-κB с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, молекул адгезии (см. рис. 3), стимулирует рост и пролиферацию ГМК, перекисное окисление липидов (увеличение реактивных форм кислорода – РФК). РФК, снижая биодоступность NO, могут самостоятельно потенцировать дисфункцию эндотелия. В связи с этим увеличивается вазоконстрикция, ассоциирующаяся со структурными изменениями в стенке мелких артерий и увеличением периферического

го сосудистого сопротивления. РФК могут увеличивать реабсорбцию почками натрия. При АГ обнаружен незрелый тип ГМК, что может играть фундаментальную роль в патогенезе АГ. Накопление недифференцированных ГМК с их последующей миграцией в интиму артерий приводит к гиперпродукции коллагенового матрикса (формирование неointимы), что считается начальным этапом развития атеросклероза [83]. АТ II также участвует в прогрессировании атеросклероза и дестабилизации АТБ посредством активации матриксных металлопротеиназ, способных разрушать фиброзную капсулу бляшки. Кроме того, он стимулирует продукцию ИАП I, что может привести не только к протромботическому статусу, но и к разрыву АТБ [68]. При РА наблюдается нарушение функционирования РААС. В моноцитах крови, синовиальной жидкости и синовиальной ткани, ревматоидных узелках и аорте увеличивается экспрессия АТ₁-рецепторов к АТ II и повышается активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [84].

Т-клетки также играют важную роль в развитии АГ [85]. Удаление тимуса у крыс предотвращает развитие АГ *in vivo*. Подавление приобретенного иммунитета может ингибировать повышение АД. У больных СПИДом отмечена низкая частота АГ, однако АД повышается при проведении агрессивной противовирусной терапии. В опытах *in vivo* у мышей без Т- и В-клеток отмечено ослабление гипертензивной реакции в ответ на введение АТ II. Введение Т-клеток приводит к восстановлению гипертензивного ответа. Т-лимфоциты содержат НАДФ-оксидазу и АТ₁-рецепторы к АТ II. АТ II стимулирует пролиферацию Т-клеток, увеличивает продукцию Т-клетками таких цитокинов, как ФНО α и интерферон γ (ИНФ γ). ФНО α способен стимулировать продукцию НАДФ-оксидазы в ГМК. Блокирование ФНО α предотвращает развитие АГ и окислительного стресса, вызванного АТ II. При введении мышам ингибитора ФНО α этанерцепта наблюдалось не только предотвращение АГ, но и значительное снижение концентрации РФК.

АТ II увеличивает экспрессию CD69 (раннего маркера активации Т-лимфоцитов), повышает концентрацию белков тканевого хоминга (CD44 и CCR5) и экспрессию RANTES — лиганда CCR5, что приводит к увеличению инфильтрации активированными CD4⁺ Т-клетками адвентиции и периваскулярной жировой ткани. Показана корреляция между CCR5, мРНК RANTES в жировой ткани и индексом массы тела (ИМТ). Увеличение объема висцеральной жировой ткани ведет к аккумуляции периваскулярного жира, который, в свою очередь, является резервуаром для активированных Т-клеток, способных провоцировать ЭД и повышение АД, что частично объясняет сочетание висцерального ожирения и АГ.

АТ II увеличивает экспрессию и дифференцировку хемокинового рецептора CCR7, ускоряя созревание дендритных клеток, основной функцией которых является презентация антигенов Т-клеткам. Окисленные ЛПНП или жирные кислоты, высвобождаемые из периваскулярной жировой ткани, приобретают антигенные свойства и презентуются на дендритных клетках. В итоге АТ II стимулирует аутоиммунный ответ, что может усиливать влияние хронического воспалительного процесса на развитие АГ [85].

Гиперсимпатикотония

Гиперсимпатикотония приводит к развитию и поддержанию АГ, вызывая увеличение сердечного выброса, сосудистой резистентности, задержку жидкости. Дисбаланс автономной нервной системы (АНС) ассоциируется с большим количеством метаболических, гемодинамических, реологических нарушений, ведущих к увеличению ССЗ и ССО. В популяционных исследованиях показана прямая корреляция между уровнем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АГ (преимущественно ДАД). Хроническая гиперсимпатикотония ускоряет процессы сосудистого ремоделирования и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [82].

Дисбаланс АНС и воспаление могут потенцировать друг друга [86–90]. АНС играет ключевую роль в регуляции иммунной системы. Симпатэктомия и стимуляция вагусного нерва сопровождаются снижением воспалительного ответа, а подавление активности вагусного нерва — увеличением продукции провоспалительных цитокинов *in vivo*. С другой стороны, провоспалительные цитокины могут вызывать автономный дисбаланс, повреждая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГГНС) [91].

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли хронического психоэмоционального стресса в развитии ССО у больных с РЗ. При РА распространенность тревожно-депрессивных расстройств достигает 80% [92–95], наличие депрессии является независимым фактором риска сердечно-сосудистой летальности [96]. Стойкая дисфункция ГГНС приводит к дисбалансу АНС с преобладанием активности симпатической и снижением активности парасимпатической нервной системы, что, в частности, отражается на работе сердца и сосудов, проявляясь автономной кардиальной дисфункцией, характеризующейся снижением вариабельности ритма сердца (ВРС) и удлинением интервала Q–T на ЭКГ. Это, в свою очередь, способствует развитию АГ, ишемии миокарда, нарушений ритма сердца и может привести к внезапной смерти. Снижение ВРС является независимым предиктором неблагоприятных исходов у больных с постинфарктным кардиосклерозом, ХСН, СД, АГ и МС [97]. Обнаружена зависимость уровня ВРС от выраженности и длительности АГ в общей популяции и при РА [98–100].

Раннее ремоделирование миокарда ЛЖ при АГ является фактором неблагоприятного прогноза [6, 101]. Воспаление и гиперсимпатикотония ассоциируются с ПОМ при РА. По данным V. Papoulas и соавт., ПОМ выявлены у 24% (59 из 251) больных РА без клинических признаков ССЗ или патологии почек. Из них у 32,3% была впервые диагностирована АГ, у 45,8% отмечено неадекватное лечение АГ. ПОМ ассоциировались с возрастом, наличием АГ, уровнем САД, пульсового давления, ЧСС, содержанием мочевой кислоты и СД 2-го типа. Наиболее значимыми предикторами ПОМ являются ЧСС и показатели, характеризующие повышение АД [102].

Инсулинорезистентность

При РА сочетание двух и более традиционных ФР ССЗ наблюдается у подавляющего большинства пациентов [103], в связи с чем актуальным является изучение МС при РА. Частота выявления МС у пациентов с РА выше, чем в контроле, и независимо от критериев диагностики составляет 42–44% [10, 104].

Ключевым фактором в развитии МС считается инсулинорезистентность (ИР), в формировании которой при РА ведущую роль играет аутоиммунное воспаление. У пациентов со сниженной чувствительностью к инсулину (и другими проявлениями МС) наблюдается более высокая активность РА, а эффективная противовоспалительная терапия снижает выраженность ИР [105]. Резистентность к инсулину связана с системным воспалением и изменениями в гипоталамо-гипофизарной системе: повышение концентрации ИЛ 6 и ФНО α приводит к нарушению нейросекреции в вентромедиальных ядрах гипоталамуса, вызывая гиперкортизолемию и впоследствии — ИР [106]. В свою очередь гиперинсулинемия вызывает активацию симпатико-адреналовой системы и РААС, обуславливающей их прессорное действие на стенки сосудов и их спазм, увеличение сердечного выброса, антиаггустивное действие инсулина, что приводит к повышению АД. Существует и другая теория развития АГ при синдроме ИР, основную роль в которой играет лептин — гормон, вырабатываемый жировой тканью, физиологическая функция которого заключается в уменьшении синтеза липидов и триглицеридов (ТГ), модуляции секреции инсулина, поддержания обратной связи с ЦНС для обеспечения контроля энергетического баланса и чувства насыщения. Под действием лептина активируется гипоталамо-гипофизарная система, в том числе паравентрикулярное ядро гипоталамуса, что приводит к гиперсимпатикотонии [107, 108].

При РА АГ является наиболее часто встречающимся компонентом МС [106]. Уровень САД коррелирует с возрастом, ИМТ, атерогенным липидным профилем; величиной КИМ, показателями активности РА (числом припухших суставов — ЧПС) и концентрацией лептина. ИР также ассоциируется с наличием АТБ и увеличением толщины КИМ. Сочетание ИР с повышением ДАД и использованием глюкокортикоидов (ГК) принято рассматривать в качестве ранних предикторов развития субклинических проявлений атеросклероза при РА ($p < 0,001$). У больных РА с наличием МС отмечена большая распространенность атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений [106]. Эти данные позволяют предположить, что ревматоидное воспаление и ИР у больных РА взаимосвязаны и являются важными ФР развития АГ и атеросклеротического поражения сосудов.

Помимо синдрома ИР, существенное влияние на развитие АГ у больных РА может оказывать и гиперурикемия (ГУ) [109–111]. Умеренное повышение уровня мочевой кислоты (МК) может приводить к гломерулонефриту, повреждению, способствующим активации РААС и повышению АД. При увеличении уровня МК на 1 мг/дл САД повышается на 30 мм рт. ст. и развивается гипертрофия гломерулярного клубочка. Увеличение содержания МК приводит к дисфункции эндотелия и субклиническому воспалению. При РА уровень МК достоверно коррелирует с выраженностью метаболических нарушений (дислипидемия — ДЛП, инсулинорезистентность — ИР), которые в свою очередь ассоциируются с АГ, что составляет основу МС. ГУ является независимым фактором риска развития ССЗ при РА. Так, у больных РА с уровнем МК в пределах верхнего квартиля (638 ммоль/л) вероятность наличия ССЗ в 6,5 раза выше, чем у пациентов с уровнем МК в пределах нижнего квартиля (< 386 ммоль/л) [111].

Генетическая предрасположенность

Метаанализ исследований, посвященных изучению генетической предрасположенности к различным заболеваниям, позволил выявить, что 39% однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) расположены в межгенном пространстве (intergenic region) и ассоциируются с 22 болезнями человека. 13 трансрегуляторных белков (transRNAs), содержащих SNP-последовательности, ассоциированы с болезнью Крона, РА, СД 1-го типа, витилиго, АГ, эпителиальными опухолями (простаты, легкого, яичников, прямой кишки) [112]. Таким образом, экспрессия transRNAs, кодируемая специфическими межгенными последовательностями, может активировать врожденный иммунитет и приводить к развитию аутоиммунных заболеваний.

Наличие ИЛ 6 -174G/C (rs1800795) и ПФР $\beta 1$ 869T/C (rs1982073) полиморфизмов ассоциируется с развитием АГ в общей популяции. Отмечено, что частота встречаемости этих полиморфизмов не различается у больных РА ($n=400$) и лиц без РА ($n=422$). В то же время при РА носители аллели TGF 869T отличались более высокой частотой АГ по сравнению с СС-гомозиготами (70,2% против 55,2%; $P=0,023$; $OR=1,96$; $p=0,044$) с поправкой на традиционные ФР, проводимую терапию [113]. Полиморфизмы генов ИЛ 6 — 174G/C и G-protein beta 3 subunit (GNB3) C825T (rs5443) не влияли на частоту АГ при РА [113, 114]. Показано, что в общей популяции С/Т-полиморфизм гена LGALS2 3279 ассоциируется с развитием ИМ. Среди больных РА уровень ДАД оказался значительно ниже у лиц, являющихся гомозиготами по ТТ-аллелям, по сравнению с СС-гомозиготами ($-4,11$ мм рт. ст., $p=0,044$), с поправкой на ФР ($-4,28$ мм рт. ст.; $p=0,033$) [115].

Гиподинамия

Такие клинические проявления РА, как боль, скованность в суставах и их функциональная недостаточность, приводят к снижению физической активности (ФА) больных РА. Наряду с ожидаемой аггравацией заболевания пациентом рекомендации врачей-ревматологов по ограничению ФА при РА могут привести к малоподвижному образу жизни больных, что, в свою очередь, ведет к ожирению, ассоциированному с АГ [25].

Противоревматическая терапия

При лечении РА зачастую возникает проблема полипрагмазии. Большинство препаратов, обычно используемых для лечения этого заболевания, могут вызвать АГ или препятствовать ее эффективному контролю: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ГК, базисные противовоспалительные препараты (БПВП) (рис. 4).

НПВП

ССО, связанные с приемом НПВП, относят к класс-специфической патологии. При длительном непрерывном приеме НПВП (6–12 мес) приблизительно у 5–7% больных отмечают развитие или дестабилизацию АГ [116].

По данным метаанализа, селективные НПВП («коксибы») могут индуцировать увеличение САД на 3,85 мм рт. ст. и ДАД на 1,06 мм рт. ст., а неселективные

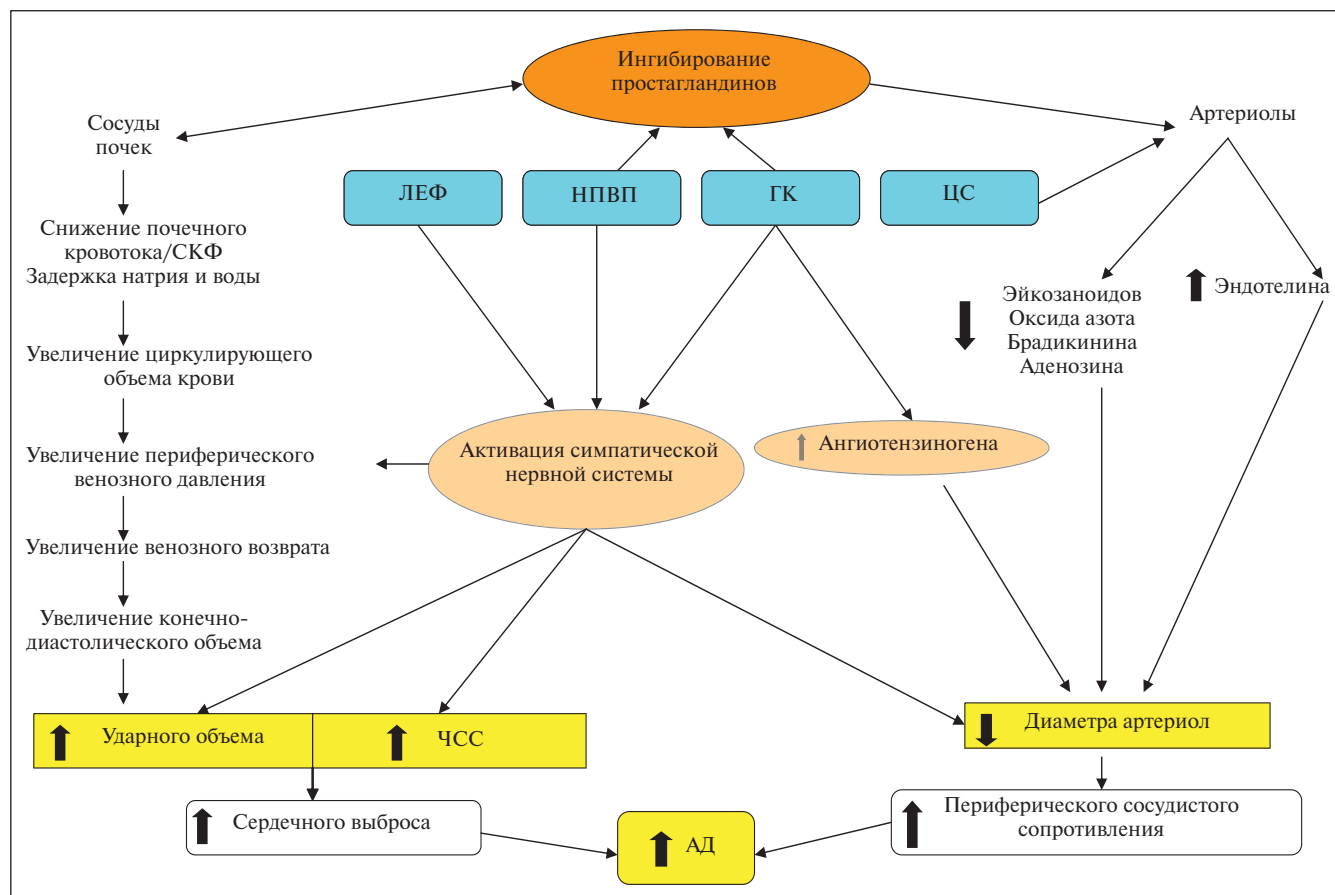


Рис. 4. Механизмы повышения АД на фоне приема противоревматической терапии ([25], адаптировано с изменениями)

(н-НПВП) — соответственно на 2,83/1,34 мм рт. ст. [117]. По данным другого метаанализа, н-НПВП увеличивают АД на 5 мм рт. ст. (95% ДИ 1,2–8,7) [118], что может быть достаточно для увеличения риска развития ИБС на 15%, цереброваскулярных заболеваний — на 67% [119]. Пироксикам, индометацин способны повышать АД в большей степени, чем ацетилсалициловая кислота (АСК), сулиндак, флубипрофен. Гипертензивный эффект н-НПВП более выражен у больных, находящихся на гипотензивной терапии, чем у нормотензивных пациентов. Ибупрофен приводит к достоверному увеличению САД/ДАД на 3,54/1,16 мм рт. ст., индометацин — на 2,9/1,58 мм рт. ст. По данным двух рандомизированных клинических исследований (РКИ), риск развития АГ на фоне приема ибупрофена составил 2,85. На фоне приема напроксена отмечена тенденция к снижению САД; диклофенак не оказывал существенного влияния на АД [120].

В целом прием коксибов ассоциируется с достоверным увеличением риска развития АГ по сравнению с плацебо (ОР=1,65) и н-НПВП (ОР=1,25). При этом рофекоксиб вызывал более выраженное увеличение САД (на 2,83 мм рт. ст.) и риск развития клинически значимой систолической АГ (ОР=1,5; ДИ 1,00–2,26; $p=0,05$), чем целекоксиб [116].

Факторы риска развития и дестабилизации АГ на фоне приема НПВП определены недостаточно четко. Тем не менее, ориентируясь на данные популяционных и проспективных исследований, следует считать риск наибольшим для лиц пожилого возраста, страдающих АГ

(особенно при недостаточно эффективном контроле АД) и заболеваниями почек. Повышение АД чаще отмечается на фоне длительного приема высоких доз НПВП, из которых наиболее опасен индометацин. К дополнительным ФР можно отнести курение и прием препаратов, обладающих прогипертензивным действием (ГК, некоторые БПВП) [116].

Применение низких доз АСК ассоциируется со снижением риска ССЗ (особенно ИМ) на 25% [121]. В то же время прием АСК способствует повышению риска желудочно-кишечных кровотечений [122], поэтому пациентам с ревматическими заболеваниями целесообразно назначать АСК только при высоком риске ССО (SCORE>5%) [1, 2].

По данным экспериментальных исследований, некоторые НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) могут конкурировать с АСК за связывание с активным центром циклооксигеназы 1 (ЦОГ 1) и отменять его «антиагрегантный» эффект. Однако взаимодействия кетопрофена, диклофенака, целекоксиба и мелоксикама с АСК не отмечено. Материалы эпидемиологических исследований, касающиеся риска кардиоваскулярных катастроф у пациентов, одновременно принимающих НПВП и АСК, противоречивы. По данным G. Singh и соавт., применение АСК снижает риск развития ИМ на фоне лечения целекоксибом (ОР=1,12 против 0,88), мелоксикамом (ОР=1,52 против 0,53). Влияния приема АСК на риск развития ИМ у лиц, принимавших индометацин (ОР=1,65 против 1,21) и ибупрофен (ОР=1,08 против 1,20), не отмечено [116].

Важной проблемой в ревматологии является необходимость одновременного приема гипотензивных препаратов и НПВП, так как блокада ЦОГ при назначении НПВП приводит к снижению синтеза вазодилатирующих простагландинов и простациклина, в результате уменьшаются синтез и эффект натрийуретических пептидов и возрастает образование вазопрессина, что, в свою очередь, приводит к задержке жидкости и спазму сосудов [123]. При этом начинают доминировать РААС, симпатико-адреналовая система, приводя к повышению АД. По данным метаанализа плацебоконтролируемых РКИ ($n=1324$), на фоне приема НПВП снижается эффект всех основных гипотензивных препаратов, кроме блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), так как только действие БМКК не связано напрямую с влиянием на каскад синтеза простациклина и вазодилатирующих пептидов. Среди н-НПВП наибольшим отрицательным эффектом обладал индометацин, наименьшим — АСК. По данным сравнительного исследования ДОЦЕНТ по применению диклофенака и целебрекса у пациентов с АГ, остеоартрозом и болями в нижней части спины, неселективный ингибитор ЦОГ диклофенак приводит к снижению гипотензивного эффекта ингибитора АПФ квинаприла, но не влияет на снижение уровня АД на фоне применения БМКК амлодипина.

Селективный ингибитор ЦОГ 2 целекоксиб не влияет на гипотензивный эффект квинаприла и даже усиливает степень снижения АД при сочетании с амлодипином. Усиление гипотензивного эффекта на фоне приема целекоксиба можно объяснить наличием у него плейотропных эффектов. В экспериментальных исследованиях соль-индуцированной АГ было показано, что эндотелий-зависимая вазодилатация у «гипертоников» существенно снижена, причем диклофенак приводит к дальнейшему ухудшению эндотелиальной функции, а целекоксиб, напротив, — к увеличению вазодилатирующего резерва. Применение целекоксиба также сопровождается ростом уровня простациклина в аорте экспериментальных животных, снижением выраженности окислительного стресса, что может рассматриваться как противовоспалительное и антиатерогенное действие препарата [123].

Показано отсутствие увеличения сердечно-сосудистой смертности у больных воспалительными артритам при приеме НПВП [124, 125] и увеличение риска ИМ после их отмены при РА, снижение частоты развития интраоперационного ИМ и рестеноза после реваскуляризации сосудов на фоне приема целекоксиба [126], что дает основание рассматривать НПВП в качестве перспективного средства профилактики атеросклероза при РА [124–127].

Расчет вероятности развития ССО — обязательный компонент оценки суммарного риска при назначении НПВП. Необходимо информировать больных и врачей о возможности подобных осложнений и проводить тщательное мониторирование состояния сердечно-сосудистой системы (активное выявление характерных жалоб, контроль АД, ЭКГ) в течение всего периода приема НПВП у больных, имеющих соответствующие ФР.

Следует избегать назначения любых НПВП больным с крайне высоким риском ССО (прогрессирующая ИБС, ИМ в анамнезе и операции на венечных сосудах), а также больным с неконтролируемой АГ, почечной и сер-

дечной недостаточностью. Назначение НПВП возможно только на фоне адекватной антиагрегантной терапии (низкие дозы АСК и, возможно, иные препараты, влияющие на систему гемостаза) в сочетании с ингибиторами H^+ , K^+ -АТФазы.

Основным методом профилактики дестабилизации АГ следует считать адекватный контроль АД у больных, принимающих НПВП, и своевременное назначение или коррекцию антигипертензивной терапии (АГТ). Препаратами выбора для лечения АГ у больных, нуждающихся в длительной терапии НПВП, следует считать БМКК (в частности, амлодипин). У больных с АГ следует отдавать предпочтение препаратам, в наименьшей степени влияющим на АД, таким как напроксен и коксибы [116].

Лефлуномид

Использование лефлуномида при РА ассоциируется со снижением вероятности ССО ($OR=0,59$) [12], однако риск выше, чем при лечении метотрексатом ($OR=1,8$) [128], что, возможно, обусловлено способностью препарата вызывать АГ.

АГ, ассоциированная с лефлуномидом, выявляется у 2–4,7% больных РА при отсутствии почечной недостаточности [129–131]. По данным проспективных исследований отмечено значительное увеличение САД и ДАД в первые 2–4 нед применения лефлуномида [132]. К возможным механизмам развития АГ при использовании лефлуномида относят увеличение симпатической активации, вытеснение свободных фракций диклофенака, ибупрофена (обусловлено образованием в слизистой оболочке кишечника и плазме крови активного метаболита лефлуномида — малонитриламида A771726, обладающего высокой связывающей способностью с белками плазмы), что приводит к увеличению влияния НПВП на почечный кровоток, задержке натрия и воды [133, 134]. Целесообразно контролировать АД один раз в 2 нед в течение первых 6 мес терапии лефлуномидом, далее каждые 2 мес. Если АГ появилась на фоне лечения лефлуномидом, может быть использована АГТ, но целесообразно снижение его дозы или отмена препарата при невозможности адекватного контроля АД [25].

Циклоспорин

При РА использование циклоспорина (ЦС) ассоциируется с увеличением числа ССО по сравнению с больными, получающими метотрексат, что, возможно, обусловлено неблагоприятным действием на функцию почек, способностью препарата вызывать АГ и повышать концентрацию атерогенных липопротеидов [84, 128, 135–139]. Низкие дозы ЦС (1–4 мг/кг/сут) увеличивают АД в среднем на 5 мм рт. ст., высокие дозы (>10 мг/кг/сут) — на 11 мм рт. ст. [140]. В качестве механизмов увеличения АД при использовании ЦС рассматривают повышение периферического сосудистого сопротивления в результате эндотелий-зависимой вазоконстрикции, ухудшение вазодилатации вследствие снижения концентрации оксида азота или подавления сосудорасширяющих простагландинов (простациклин), снижение клубочковой фильтрации, задержку натрия [135, 136]. При развитии АГ на фоне приема ЦС препаратами выбора являются БМКК (кроме дилтиазема и верапамила, способствующих увеличению концентрации ЦС в плазме), так как они являются периферическими вазодилататорами, что препятствует сосудосуживающим эф-

фектам ЦС и позволяет эффективно контролировать ЦС-индуцированную АГ. После начала приема ЦС уровень креатинина и АД должны определяться один раз в 2 нед в течение 3 мес, далее 1 раз в месяц. Увеличение концентрации креатинина на 30% требует снижения дозы или даже отмены препарата [137, 138].

Ингибиторы ФНО α

Ингибиторы ФНО α снижают риск развития первого сердечно-сосудистого события (ОР=0,46) у больных РА [141]. Отмечена меньшая частота ИМ в группе больных, «отвечивших» на терапию этими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в течение 6 мес, по сравнению с таковой у «не ответивших» больных (ОР=0,36) [142]. По данным исследования QUEST-RA, длительное использование ингибиторов ФНО α также ассоциируется со снижением риска ССЗ (ОР=0,64) [12]. Снижение риска ССО на фоне применения данного класса препаратов обусловлено такими антиатерогенными эффектами ингибиторов ФНО α , как подавление синтеза провоспалительных и проатерогенных медиаторов; коррекция ДЛП; уменьшение ИР; снижение концентрации гомотеина; улучшение эндотелиальной функции; снижение жесткости сосудистой стенки; замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий [143–149].

В то же время отмечено нарастание толщины КИМ сонных артерий на фоне лечения ингибиторами ФНО α [150]. По данным одномоментного исследования, терапия ингибиторами ФНО α ассоциируется со снижением массы миокарда ЛЖ, конечно-диастолического и ударного объемов ЛЖ [79]. Эти результаты могут свидетельствовать о более высокой активности заболевания у пациентов, получающих терапию ГИБП, либо о неблагоприятном влиянии данного класса препаратов на сердечно-сосудистую систему.

У больных РА, страдающих ХСН, применение ингибиторов ФНО α также должно осуществляться с осторожностью, поскольку оно может приводить к декомпенсации кровообращения и увеличению летальности [151, 152]. В связи с этим при выявлении компенсированной ХСН (классы I и II по NYHA) следует назначать ингибиторы ФНО α на фоне тщательного мониторинга, исключить применение высоких доз инфликсимаба (>3 мг/кг). При развитии сердечной недостаточности терапию следует прекратить [153–155].

При внутривенном введении инфликсимаба в 8,8–11,3% наблюдений регистрируются инфузионные реакции, из них в 3% случаев — повышение АД или, напротив, гипотония [156, 157]. Отмечено проаритмогенное действие инфликсимаба (возникновение желудочковой тахикардии, атриовентрикулярной блокады III степени, синусовой брадикардии), развившееся в течение суток после введения препарата [158].

Глюкокортикоиды

Доказано дозозависимое повышение вероятности развития ССО под влиянием ГК с 5-кратным увеличением риска в группе больных с артритом, получающих ГК в дозе >7,5 мг/сут [159]. У больных РА монотерапия ГК приводит к увеличению риска ССО в 1,3–1,5 раза по сравнению с пациентами, принимающими метотрексат [160, 161]. Длительное (>6 мес) использование средних доз ГК (7,5 мг/сут и более) при РА ассоциируется с разви-

тием новых случаев СД (ОР=1,7) [160] и более высокой частотой АГ по сравнению с таковой у больных, не использующих ГК или принимающих более низкие дозы в течение короткого периода времени, независимо от других факторов риска гипертензии (ОР=2,57) и тяжести заболевания (ОР=3,64) [11].

Возможные механизмы развития АГ на фоне приема ГК изучены недостаточно. Отмечено увеличение концентрации кортизола в плазме и моче больных АГ, что предполагает гипертензивное действие этого гормона, поступающего перорально. Выявлена прямая корреляция между уровнем кортизола плазмы и наличием гипертензии «белого халата». ГК ингибируют экстранейрональный захват катехол-О-метилтрансферазы (которая расщепляет норадреналин), таким образом повышая уровень норадреналина в синаптических окончаниях, и увеличивают количество α_1 -адренорецепторов, что приводит к повышению чувствительности периферических сосудов к адренергическим стимулам. ГК могут повышать продукцию АТ II клетками жировой ткани и ингибировать продукцию простагландинов, приводя к задержке натрия и увеличению циркулирующего объема крови. Развитие кортизол-индуцированной АГ также может зависеть от активации почечных минералокортикоидных рецепторов кортизолом. В результате происходит рост АР. Увеличение жесткости сосудов является признаком их кальцификации, чему способствует и ГК-индуцированный остеопороз [25].

I. Hafstrom и соавт. показали [162], что низкие дозы ГК (<7,5 мг/сут) не влияют на функцию эндотелия и степень атеросклеротического поражения сосудов, оцененную по величине КИМ и диаметру сонных артерий, у больных РА. Использование ГК в низких дозах (<7,5 мг/сут) в комбинации с БПВП приводит к снижению синтеза основных медиаторов воспаления, нормализации индекса атерогенности, улучшению функции эндотелия, снижению ИР параллельно со снижением активности болезни [162–164]. По данным исследования QUEST-RA, применение ГК независимо ассоциируется со снижением риска всех ССЗ (ОР=0,95) [12], в то же время длительное (более 10 лет) применение низких доз ГК (<10 мг/сут) ассоциируется с увеличением риска смертности на 69% [165]. У пациентов с РА, вынужденных длительно принимать ГК, необходимо тщательно мониторировать уровень АД и активно лечить АГ.

Гидроксихлорохин

Наряду с противовоспалительным эффектом, гидроксихлорохин оказывает антитромботическое и гиполипидемическое действие [166, 167]. Он снижает риск развития СД при РА (ОР=0,47–0,66) [168, 169], однако при одновременном приеме ГК этот эффект может нивелироваться [169]. При РА использование гидроксихлорохина ассоциируется со снижением общей смертности (ОР=0,82) [170]. Отмечено, что пациенты с РА, принимающие гидроксихлорохин, имеют более низкий уровень ДАД по сравнению с больными, не получающими данный препарат (72,0 против 75,9 мм рт. ст.) [171].

Оценка сердечно-сосудистого риска при РА

Профилактика ССО у больных РА представляет сложную задачу и требует взаимодействия между врачами различных специальностей на этапе как диагностики,

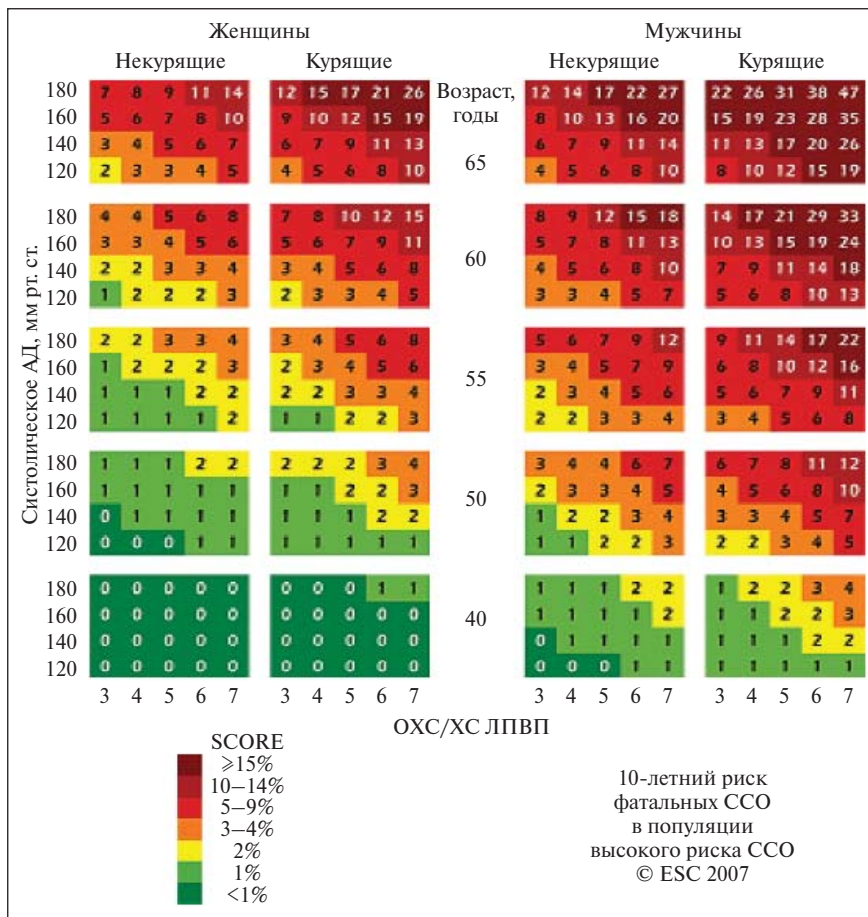


Рис. 5. Оценка 10-летнего фатального риска ССЗ (SCORE – Systemic coronary risk evaluation, www.escardio.org)

так и лечения. В связи с этим в Научно-исследовательском институте ревматологии РАМН на основании рекомендаций Европейской антиревматической лиги и результатов собственных исследований были разработаны рекомендации по снижению риска развития ССО у больных РА [3, 4].

Одним из основополагающих пунктов профилактики ССО при РА является оценка суммарного кардиоваскулярного риска, которую необходимо проводить всем больным с помощью таблицы SCORE (www.escardio.org/prevention) для определения оптимальной стратегии по коррекции модифицируемых факторов, увеличивающих вероятность развития ССО (рис. 5). Оценку риска ССО целесообразно интегрировать в рутинный визит к ревматологу с обязательным определением липидного спектра крови: уровня ОХС, ХС липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), ТГ – и измерением уровня АД.

Величина АД является важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения [6]. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от величины АД, а также наличия или отсутствия сопутствующих ФР, ПОМ и ассоциированных клинических состояний (АКС) (табл. 3). В зависимости от степени повышения АД, наличия ФР, ПОМ и АКС все больные АГ могут быть отнесены к одной из четырех групп риска: низкого, среднего, высокого и

очень высокого дополнительного риска (табл. 4). Термин «дополнительный риск» используется, чтобы подчеркнуть, что риск ССО и смерти от них у пациентов с АГ всегда больше, чем средний риск в популяции.

Экспресс-оценка уровня риска может проводиться с использованием европейской системы стратификации SCORE, которая имеет такую же градацию величин риска, как и Фрамингемская модель, – низкий, средний, высокий и очень высокий. Она удобна в использовании и имеет большое значение при выборе тактики лечения больных РА (стартовая терапия АГ, определение целевого уровня АД и конечных целей лечения, необходимость назначения комбинированной терапии, потребность в статинах и других негипотензивных препаратах), которая зависит от начального общего сердечно-сосудистого риска. Однако надо иметь в виду, что по Фрамингемской модели оценивается риск фатальных и нефатальных коронарных осложнений, а по модели SCORE оценивается только риск смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом, в течение 10 лет у больных, не имеющих доказанной ИБС. При оценке величины риска учитываются пол, возраст,

статус курения, величина АД и ОХС. У больных РА при оценке риска целесообразно учитывать соотношение ОХС/ХС ЛПВП (см. рис. 4) [3, 4]. Для Российской Федерации по системе SCORE низкому риску соответствует вероятность смерти в течение ближайших 10 лет <5%, среднему – 5–9%, высокому – 10–14% и очень высокому >15%.

Систему стратификации риска SCORE у больных, имеющих высоко вероятные ПОМ и АКС, целесообразно использовать как предварительную с последующим уточнением величины риска по методу стратификации, основанному на Фрамингемской модели, после проведения дополнительного обследования (см. табл. 4).

Модели подсчета кардиоваскулярного риска должны быть адаптированы для больных РА: риск увеличивается в 1,5 раза при наличии двух из трех перечисленных факторов: длительность заболевания >10 лет; РФ/АЦЦП-позитивность; наличие внесуставных проявлений [3, 4].

Особого внимания требуют пациенты с высоким и очень высоким риском развития ССО как по Фрамингемской модели, так по системе SCORE (табл. 5). По данным Т. Томс и соавт., до 26% больных РА без клинических признаков кардиоваскулярной патологии имеют высокий риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет, а с учетом поправки на наличие РА-связанных факторов процент таких пациентов возрастает почти в 2 раза, что составляет половину всех больных РА [172].

Таблица 3

Критерии стратификации риска [6]

Факторы риска	Поражение органов-мишеней
Величина пульсового АД (у пожилых) Возраст (мужчины >55 лет; женщины >65 лет) Семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин <55 лет; у женщин <65 лет) Курение ДЛП: ОХС 5,0 ммоль/л или ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л или ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин или ТГ >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) Уровень глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л Нарушение толерантности к глюкозе Абдоминальное ожирение (объем талии >102 см для мужчин и >88 см для женщин) при отсутствии МС	Гипертрофия левого желудочка ЭКГ: признак Соколова–Лайона (SV1+RV5-6) >38мм; Корнельское произведение ((RAVL+SV5), мм × QRS, мс) >2440 мм × мс ЭхоКГ: индекс массы миокарда левого желудочка >125 г/м² для мужчин и >110 г/м² для женщин Сосуды Ультразвуковые признаки утолщения стенки артерии (КИМ >0,9 мм), локальное утолщение на 0,5 мм или на 50% относительно соседних участков в области бифуркации или внутренней сонной артерии/АТБ магистральных сосудов Скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии >12 м/с Лодыжечно-плечевой индекс <0,9 Почки Небольшое повышение сывороточного креатинина: 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл) для мужчин и 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) для женщин Низкая СКФ <60 мл/мин/1,73м² (MDRD формула) или низкий клиренс креатинина <60 мл/мин (формула Кокрофта–Гаулта) Микроальбуминурия: 30–300 мг/сут; отношение альбумин/креатинин в моче ≥22 мг/г (2,5 мг/ммоль) для мужчин и ≥31 мг/г (3,5 мг/ммоль) для женщин
Сахарный диабет	Ассоциированные клинические состояния
Уровень глюкозы плазмы натощак >7,0 ммоль/л при повторных измерениях Уровень глюкозы плазмы после еды или через 2 ч после приема 75 г глюкозы >11,0 ммоль/л	Цереброваскулярная болезнь Ишемический мозговой инсульт Геморрагический мозговой инсульт Транзиторная ишемическая атака
Метаболический синдром	Ассоциированные клинические состояния
Основной критерий — абдоминальное ожирение (объем талии >94 см для мужчин и >80 см для женщин) Дополнительные критерии: АД ≥140/90 мм рт. ст., ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л для мужчин и <1,2 ммоль/л для женщин, ТГ >1,7 ммоль/л, гипергликемия натощак ≥6,1 ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе — глюкоза плазмы через 2 ч после приема 75 г глюкозы ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л Сочетание основного и двух из дополнительных критериев указывает на наличие метаболического синдрома	Заболевания сердца ИМ Стенокардия Коронарная реваскуляризация ХСН Заболевания почек Диабетическая нефропатия Почечная недостаточность: сывороточный креатинин >133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и >124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин Заболевания периферических артерий Расслаивающаяся аневризма аорты Симптомное поражение периферических артерий Гипертоническая ретинопатия Кровоизлияния или экссудаты Отек соска зрительного нерва

Таблица 4

Стратификация риска у больных АГ* [6, 25]

Факторы риска, поражение органов-мишеней и сердечно-сосудистые заболевания	АД, мм рт. ст.			
	высокое нормальное: 130–139/85–89	АГ 1-й степени: 140–159/90–99	АГ 2-й степени: 160–179/100–109	АГ 3-й степени: >180/110
Нет факторов риска	Незначимый	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Высокий доп. риск
1–2 фактора риска	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Средний доп. риск	Очень высокий доп. риск
≥3 факторов риска, поражение органов-мишеней, метаболический синдром или сахарный диабет	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск
Ассоциированные клинические состояния	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск

Примечания. *Точность определения общего сердечно-сосудистого риска напрямую зависит от того, насколько полно проведено клинико-инструментальное и биохимическое обследование больного. Без данных УЗИ сердца и сосудов для диагностики гипертрофии ЛЖ и утолщения стенки (или наличия бляшки) сонных артерий до 50% больных АГ могут быть ошибочно отнесены к категории низкого или среднего риска вместо высокого или очень высокого. Пунктирная линия обозначает необходимость начала антигипертензивной терапии в общей популяции, сплошная линия — у больных РА.

Таблица 5

Пациенты с высоким и очень высоким риском ССО [6]

1. САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.
2. САД > 160 мм рт. ст. при низком ДАД (< 70 мм рт. ст.)
3. Сахарный диабет
4. Метаболический синдром
5. ≥ 3 факторов риска
6. Поражение органов-мишеней:
гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ или эхоКГ;
ультразвуковые признаки утолщения стенки сонной артерии (КИМ $> 0,9$ мм или атеросклеротическая бляшка);
увеличение жесткости стенок артерий;
умеренное повышение сывороточного креатинина;
уменьшение скорости клубочковой фильтрации или клиренса креатинина;
микроальбуминурия или протеинурия
7. Ассоциированные клинические состояния

Лечение АГ при РА

Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития ССО [6]. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых ФР (курение, ДЛП, гипергликемия, ожирение), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение ПОМ, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний — ИБС, СД и т. д.

При лечении больных АГ величина АД должна быть менее 140/90 мм рт. ст., что является ее целевым уровнем. При хорошей переносимости назначенной терапии целесообразно снижение АД до более низких значений. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО необходимо снизить АД до уровня ниже 140/90 мм рт. ст. в течение 4 нед. В дальнейшем, при условии хорошей переносимости лечения, рекомендуется снижение АД до 130/80 мм рт. ст. и менее. После оценки сердечно-сосудистого риска вырабатывается индивидуальная тактика ведения пациента. Важнейшими ее аспектами являются решения о целесообразности и выборе медикаментозной терапии. Степень

сердечно-сосудистого риска служит основным показанием для назначения антигипертензивных препаратов (АГП). Существуют убедительные доказательства пользы АГТ у лиц с «высоким нормальным» АД и высоким риском развития ССО. В первую очередь это касается больных ИБС или СД, а также перенесших МИ или транзиторную ишемическую атаку.

Стратегия профилактики ССО при РА предложена в табл. 6 [25].

Немедикаментозные меры профилактики

Немедикаментозные меры профилактики позволяют снизить АД; уменьшить потребность в АГП и повысить их эффективность; благоприятно повлиять на имеющиеся ФР; осуществить первичную профилактику АГ у больных с «высоким нормальным» АД и имеющих ФР.

Немедикаментозные методы включают в себя отказ от курения; нормализацию массы тела (ИМТ < 23 кг/м²) [173]; снижение потребления алкогольных напитков (< 30 г алкоголя в сутки для мужчин и < 20 г/сут для женщин) [174]; увеличение ФА [175]; снижение потребления поваренной соли до 3,8 г/сут [176]; изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, калия, кальция и магния, а также уменьшением потребления животных жиров и увеличением доли продуктов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами [6].

Применение антиатерогенной диеты у больных с активным РА в течение 12 нед при неизменной терапии БПВП приводит к значительному снижению индекса активности DAS 28, индекса HAQ и уровня СРБ [177]. По данным исследования QUEST-RA, в странах, где национальная кухня по качественному составу близка к антиатерогенной диете (Франция, Аргентина), частота ИМ у больных РА была ниже ($< 5\%$), чем в странах с традиционно «атерогенным» питанием ($> 10\%$; Финляндия, Польша, Германия, Англия, США) [12].

Больным РА следует рекомендовать лечебную физкультуру (ЛФК) с умеренным уровнем ФА (30 мин в день 5 раз в неделю) [175]. Включение в повседневный план физической нагрузки достоверно снижает вероятность возникновения ИБС, МИ, ожирения, СД. Даже мягкая ФА, например поход на работу пешком, ассоциируется с более низкой частотой развития АГ [178]. Регулярные занятия физическими упражнениями приводят не только к

Таблица 6

Стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний при РА ([25], адаптировано с изменениями)

SCORE $< 5\%$		SCORE $\geq 5\%$		Ассоциированные клинические состояния		Сахарный диабет	
АД $< 140/90$	АД $\geq 140/90$	АД $< 140/90$	АД $\geq 140/90$	АД $< 130/90$	АД $\geq 130/90$	АД $< 130/90$	АД $\geq 130/90$
Изменение ОЖ Мониторинг во время каждого визита к ревматологу (не реже 1 раза в 6 мес) АГТ ^а	Изменение ОЖ АГТ ^а	Изменение ОЖ Аспирин ^б Статины ^в АГТ ^а	Изменение ОЖ Аспирин ^б Статины ^в АГТ	Изменение ОЖ Аспирин ^б Статины ^в иАПФ/БРА ^{г,д} ББ	Изменение ОЖ Аспирин ^б Статины ^в иАПФ/БРА ББ Другие АГП ^е	Изменение ОЖ Аспирин ^б Статины ^в иАПФ/БРА ^{з,з}	Изменение ОЖ Аспирин ^б Статины ^в иАПФ/БРА ^з Другие АГП ^е

Примечание. а — если необходимо по табл. 5; б — избегать совместного применения аспирина и НПВП, если нельзя — минимизировать дозу, использовать ингибиторы протонной помпы, эрадикация *H. pylori*; в — ОХС < 4 ммоль/л, ХС ЛПНП < 2 ммоль/л, ОХС/ХС ЛПВП < 3 ; г — при наличии ХСН, ИБС; д — обсудить назначение БМКК, если пациент принимает НПВП; е — если АД не нормализуется на фоне применения ингибиторов АПФ, БРА, ББ; з — у больных с микроальбуминемией и нарушением функции почек; ОЖ — образ жизни.

значительному улучшению функционального статуса, но и к положительному влиянию на ФР (повышению уровня ХС ЛПВП, снижению ТГ, ХС ЛПНП, ИР, протромботического статуса и ожирения). Несмотря на то что у больных с поражением суставов выполнение физических упражнений может быть затруднено, большое количество исследований подтверждают безопасность и пользу регулярных физических нагрузок при РА (как при раннем РА, так и с длительным анамнезом заболевания с низкой и высокой степенью активности) [179–181]. Программа упражнений должна быть адаптирована к индивидуальным ограничениям больного с помощью специалиста по ЛФК. Увеличение ФА и отказ от курения также могут способствовать более выраженному ответу на терапию ГИБП [175, 182, 183].

Медикаментозная терапия

Основная польза гипотензивной терапии — снижение АД, независимо от класса используемых для этой цели препаратов. В общей популяции АГТ ассоциируется с 40% снижением риска МИ, 20% — ИМ и более чем 50% — ХСН [184]. Все основные классы АГП: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов АТ II (БРА), β-адреноблокаторы (ББ), БМКК, диуретики — адекватно снижают АД и риск ССО [6]. Высокий риск развития ССО при РА является веским основанием для раннего назначения АГТ у этой категории больных, однако частота контролируемой АГ при РА составляет 13,2% [11], что в 2 раза ниже, чем в общей популяции (21,5%) [6]. Кроме того, в настоящее время отсутствуют данные РКИ по применению гипотензивных препаратов при РА, что не позволяет уточнить вклад АГТ в снижение ССО.

Коррекция АГ должна проводиться согласно Российским национальным рекомендациям для общей популяции [6]. В то же время присутствует ряд особенностей лечения АГ при РА. Выбор АГП должен всегда осуществляться в контексте проводимой антиревматической терапии.

Ингибиторы АПФ и БРА, кроме эффективности при лечении АГ, ХСН и почечной патологии, замедляют прогрессирование атеросклероза, в том числе оказывая противовоспалительное действие [снижение уровня провоспалительных медиаторов, РФК, активности НАДФ-оксидазы, увеличение уровня ингибитора кВ (ингибитор NFκB)] [3, 4, 185–190]. Для больных РА наличие плеiotропных эффектов ингибиторов АПФ и БРА имеет особое значение, так как благодаря этим свойствам они могут не только снижать риск ССО, но и положительно влиять на течение РА, уменьшая активность и степень прогрессирования заболевания. Существует лишь несколько клинических исследований, в которые входило недостаточное количество больных, подтверждающих наличие противовоспалительных эффектов ингибиторов АПФ при РА. Так, в открытом исследовании 15 больных активным РА получали каптоприл в течение 48 нед. У 10 (2/3) больных произошло достоверное улучшение симптомов артрита, что сопровождалось снижением концентрации СРБ и вязкости плазмы [84]. В другой работе при проведении двойного слепого перекрестного плацебоконтролируемого РКИ у больных РА через 8 нед терапии рамиприлом в дозе до 10 мг/сут отмечалось достоверное улучшение эндотелиальной функции и снижении концентрации CD40 при неизменном уровне САД и незначительном снижении ДАД [191].

Ингибиторы АПФ и БРА предпочтительны при лечении АГ у больных РА в связи с наличием у них гиперсимпатикотонии на фоне нарушения функционирования РААС [97, 100, 192].

БРА повышают чувствительность периферических тканей к инсулину и предотвращают развитие новых случаев СД 2-го типа. Для некоторых БРА (телмисартан, олмесартан) доказан эффект прямого повышения чувствительности к инсулину на уровне клетки посредством стимуляции PPARγ-рецепторов. Стимуляция PPARγ-рецепторов приводит к противовоспалительным эффектам, подавлению миграции и пролиферации ГМК [193]. Таким образом, БРА целесообразно применять у больных АГ с сопутствующими кардиометаболическими ФР.

БМКК также занимают важное место в лечении АГ у больных РА. Кроме доказанной эффективности, безопасности в лечении АГ и положительного влияния на прогноз, БМКК могут замедлять прогрессирование атеросклероза (исследования INSIGHT, VHAS, ELSA). Эти эффекты связаны с ингибированием окислительного стресса (увеличением продукции оксида азота) и противовоспалительным действием БМКК (нифедипин пролонгированного действия, амлодипин, лацидипин, лерканидипин) [193–196]. Они более эффективны при первичной профилактике инсульта у больных АГ. БМКК метаболически нейтральны, что позволяет назначать их при МС и/или СД, способствуют уменьшению симптомов при болезни/синдроме Рейно [193]. Основные гипотензивные препараты (ингибиторы АПФ, БРА, ББ, диуретики), кроме БМКК, имеют негативное взаимодействие с НПВП (только действие БМКК не связано напрямую с влиянием на каскад синтеза простаглана и вазодилатирующих пептидов) [116, 197].

С одной стороны, наличие гиперсимпатикотонии у больных РА предполагает использование ББ как препаратов первой линии при лечении АГ, с другой — традиционно считается, что ББ нельзя назначать при МС, СД в связи со способностью повышать уровень холестерина и глюкозы, что нежелательно для пациентов, страдающих АГ. Однако этот «класс-эффект» может стать устаревшим. Новые ББ 3-го поколения (небиволол, карведилол, бисопролол, метопролол) обладают высокой кардиоселективностью, способностью уменьшать перекисное окисление липидов, улучшать эндотелий-зависимую вазодилатацию посредством увеличения концентрации оксида азота и снижения тромбогенного потенциала, снижают уровень ОХС, ТГ, глюкозы, СРБ, в том числе и при СД [198–200]. Все вышеперечисленные эффекты ББ нового поколения могут вывести их на лидирующие позиции при необходимости коррекции АД у больных РА.

Заключение

РА, как и СД, относят к заболеваниям с доказанно высоким кардиоваскулярным риском. Если при СД стратегия агрессивного скрининга и лечения ССЗ привела к значительному снижению ССО, то при РА решению данной проблемы не уделяется должного внимания. Высокая частота АГ при РА требует проведения агрессивного скрининга и тщательного контроля АД с более низким порогом назначения гипотензивной терапии. Вместе с тем необходимо проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить особенности лечения АГ и преимущества различных классов АГП для профилактики ССО у больных РА.

1. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009;48(10):1309–13.
3. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;678–702.
4. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):325–31.
5. Van Halm V.P., Peters M.-J., Voskuyl A.E. et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395–400.
6. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. В кн.: Национальные клинические рекомендации: Сборник. Под ред. Р.Г. Оганова. 2-е изд. М.: Силиция-Полиграф, 2009;292–332.
7. Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36–40.
8. Assous N., Touze E., Meune C. et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: single-center hospital-based cohort study in France. *Joint Bone Spine* 2007;74:66–72.
9. Roman M.J., Moeller E., Davis A. et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249–56.
10. Dessein P.H., Tobias M., Veller M.G. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2425–32.
11. Panoulas V.F., Douglas K.M.J., Milionis H.J. et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1477–82.
12. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al.; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthr Res Ther* 2008;1:30.
13. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2009;3:4–11.
14. Han C., Robinson D.W., Hackett M.V. et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167–72.
15. Никитина Н.М., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. *Рацион фармакотерапии в кардиологии* 2009;3:67–70.
16. Del Rincon I., Freeman G.L., Haas R.W. et al. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthr Rheum* 2005;52:3413–23.
17. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:867–74.
18. Корягина Н.В., Мясоедова С.Е., Лебедева О.В. и др. Особенности артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. Сборник материалов V съезда ревматологов России. М., 2009;с. 57.
19. Хусанова Д.К., Тергулов Ю.Э., Саплихов И.Г. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол* 2006;3:27–32.
20. Аршин Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол* 2005;5:23–6.
21. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. *Кардиология* 2000;6:4–9.
22. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Милукова О.М. Систолическая артериальная гипертензия у пожилых. *Рус мед журн* 1997;5(20):28–36.
23. Jorgensen K.T., Pedersen B.V., Jacobsen S. et al. National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark: a role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia? *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):358–63.
24. Rodriguez L.A., Tolosa L.B., Ruigomez A. Rheumatoid arthritis in UK primary care: incidence and prior morbidity. *Scand J Rheumatol* 2009;38(3):173–7.
25. Panoulas V.F., Metsios G.S., Pace A.V. et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:1286–98.
26. Savoia C., Schiffrin E.L. Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;2:152–8.
27. Savoia C., Schiffrin E.L. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Clin Sci (Lond)* 2007;112:375–84.
28. Blake G.J., Rifai N., Buring J.E. et al. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003;108:2993–9.
29. Engstrom G., Lind P., Hedblad B. et al. Long-term effects of inflammation-sensitive plasma proteins and systolic blood pressure on incidence of stroke. *Stroke* 2002;33:2744–9.
30. De Ciuceis C., Amiri F., Brassard P. et al. Reduced vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice: evidence for a role inflammation in angiotensin-induced vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2106–13.
31. Chae C.U., Lee R.T., Rifai N. et al. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38:399–403.
32. Bermudez E.A., Rifai N., Buring J. et al. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1668–73.
33. Schillaci G., Pirro M., Gemelli F. et al. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures. *J Hypertens* 2003;21:1841–6.
34. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Титов В.Н. и др. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью. *Тер арх* 2007;12:18–25.
35. Bautista L.E., Vera L.M., Arenas I.A. et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6 and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:149–54.
36. Stumpf C., John S., Jukic J. et al. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension. *J Hypertens* 2005;23:995–1000.
37. Stumpf C., Jukic J., Yilmaz A. et al. Elevated VEGF-plasma levels in young patients with mild essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 2009;39(1):31–6.
38. Abramson J.L., Weintraub W.S., Vaccarino V. et al. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension* 2002;39:197–202.
39. Kim K., Lee J.H., Chang H.J. et al. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ J* 2008;72:293–8.
40. Chrysoschoou C., Pitsavos C., Panagiotakos D.B. et al. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study. *Am J Hypertens* 2004;17:568–73.
41. Engström G., Janzon L., Berglund G. et al. Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation-sensitive plasma proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:2054–8.
42. Sesso H., Buring J., Rifai N. et al. C-reactive protein and the risk of developing

- hypertension. *JAMA* 2003;290(22):2945–51.
43. Niskanen L., Laaksonen D.E., Nyyssö K. Inflammation, abdominal obesity and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004;44:859–65.
 44. Pitsavos C., Chrysoschoou C., Panagiotakos D.B. et al. Abdominal obesity and inflammation predicts hypertension among prehypertensive men and women: the ATTICA Study. *Heart Vessels* 2008;23(2):96–103.
 45. Heffernan K.S., Karas R.H., Kuvin J.T. Carotid artery stiffness, high-density lipoprotein cholesterol and inflammation in men with pre-hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;9:590–6.
 46. Lieb W., Larson M.G., Benjamin E. Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study. *J Circul* 2009;119:37–43.
 47. De Silva D.A., Woon F.P., Gan H.Y. Arterial stiffness, metabolic syndrome and inflammation amongst Asian ischaemic stroke patients. *Eur J Neurol* 2008;15:872–5.
 48. Lee Y.J., Lee J.W., Kim J.K. Elevated white blood cell count is associated with arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:3–7.
 49. Schnabel R., Larson M.G., Dupuis J. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection. *J Hypertension* 2008;51:1651–7.
 50. Nakhai-Pour H.R., Grobbee D.E., Bots M.L. C-reactive protein and aortic stiffness and wave reflection in middle-aged and elderly men from the community. *J Hum Hypertens* 2007;21:949–55.
 51. Tsioufis C., Dimitriadis K., Selima M. Low-grade inflammation and hypoadiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients. *Eur Heart J* 2007;28:1162–9.
 52. Pietri P., Vysousoulis G., Vlachopoulos C. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24:2231–8.
 53. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118–22.
 54. Kullo I.J., Seward J.B., Bailey K.R. C-reactive protein is related to arterial wave reflection and stiffness in asymptomatic subjects from the community. *Am J Hypertens* 2005;18:1123–9.
 55. Nagano M., Nakamura M., Sato K. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 2005;180:189–95.
 56. Pirro M., Schillaci G., Savarese G. Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2004;34:335–41.
 57. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., van der Meer I.M. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2004;176:111–6.
 58. Yasmin Y., McEniery C.M., Wallace S. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969–74.
 59. Tsai W.C., Lin C.C., Huang Y.Y. Association of increased arterial stiffness and inflammation with proteinuria and left ventricular hypertrophy in non-diabetic hypertensive patients. *Blood Press* 2007;16:270–5.
 60. Новикова Д.С., Попкова Т.В., [Мач Э.С.], Насонов Е.Л. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол* 2009;5:38–48.
 61. Crilly M.A., Clark H.J., Kumar V. et al. Relationship between arterial stiffness and Stanford Health Assessment Questionnaire disability in rheumatoid arthritis patients without overt arterial disease. *J Rheumatol* 2010;37(5):946–52.
 62. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
 63. Насонов Е.Л., Панюгова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология* 2002;7:53–62.
 64. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка (обзор литературы). *Клин лаб диагностики* 2004;11:16–8.
 65. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology* 2009;48:11–22.
 66. Goodson N.J., Symmons D.P., Scott D.G. et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup of primary care-based inception cohort. *Arthr Rheum* 2005;52:2293–9.
 67. Poole C.D., Conway P., Currie C.J. An evaluation of the association between C-reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all-cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice. *Rheumatology* 2009;48:78–82.
 68. Savoia C., Schiffrin E.L. Reduction of C-reactive protein and the use of antihypertensive. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(6): 975–83.
 69. Wang C.H., Li S.H., Weisel R.D. et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107:1783–90.
 70. Srikumar N., Brown N.J., Hopkins P.N. et al. PAI-1 in human hypertension: relation to hypertensive groups. *Am J Hypertens* 2002;15:683–90.
 71. Poli K.A., Toftler G.H., Larson M.G. et al. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham offspring population. *Circulation* 2000;101:264–9.
 72. Dawson S., Henney A. The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: a review. *Atherosclerosis* 1992;95:105–17.
 73. Gasparyan A.Y., Stavropoulos-Kalinoglou A., Toms T.E. et al. Association of mean platelet volume with hypertension in rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2010;9(1):45–50.
 74. Tomasson G., Aspelund T., Jonsson T. et al. The effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1649–54.
 75. Goodson N.I., Willes N.J., Lunt N.C. Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients. *Arthr Rheum* 2002;46:2010–9.
 76. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Александрова Е.Н. и др. Роль антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) в развитии атеросклеротического поражения сосудов при ревматоидном артрите. *Сб. матер. V съезда ревматологов России. М., 2009*;57.
 77. Gerli R., Bartoloni Bocci E., Sherer Y. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:724–5.
 78. Lopez-Longo F.J., Oliver-Minarro D., de la Torre I. et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;61:419–24.
 79. Giles J.T., Malayeri A.A., Fernandes V. et al. Left ventricular structure and function in patients with rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Arthr Rheum* 2010;62(4):940–51.
 80. Dai G., Kaazempur-Mofrad M.R., Natarajan S. et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:14871–6.
 81. Pauletti P., Ratazzi M. Inflammation and hypertension: the search for a link. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:850–3.
 82. Oparil S., Zaman A.M., Calhoun D.A. Pathogenesis of Hypertension. *Ann Intern Med* 2003;139:761–6.
 83. Puato M., Faggini E., Favaretto E. et al. Prevalence of fetal-types smooth muscle cells in the media of microvessels from hyperten-

- sive patients. *Hypertension* 2004;44:191–4.
84. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin. *Rheumatology* 2005;44:1473–82.
 85. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *J Engl Med* 2007;204:2449–60.
 86. Elenkov I.J., Wilder R.L., Chrousos G.P. et al. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000;52:595–638.
 87. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2002;966:290–303.
 88. Tracey K.J. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007;117:289–96.
 89. Thayer J.F. Vagal tone and the inflammatory reflex. *Cliv Clin J Med* 2009;76(2):s23–s26.
 90. Tracey K.J., Ulloa L. Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nat Med* 2004;10:1216–21.
 91. Holman A.J., Ng E. Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis. *Auton Neurosci* 2008;143(1–2):58–67.
 92. Dickens C., Pyscii M.R., Jackson J. Association of depression and rheumatoid arthritis. *Psychosomatics* 2003;44(3):209–15.
 93. Treharne G.J., Hale E.D., Lyons A.C. et al. Cardiovascular disease and psychological morbidity among rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2005;44:241–6.
 94. Лисицына Т.А., Вельтишев Д.Ю., Севрава О.Ф. и др. Распространенность психических нарушений у больных системной красной волчанкой: связь с активностью заболевания и сопутствующими хроническими расстройствами. *Тер арх* 2009;6:10–6.
 95. Wolfe F., Michaud K., Li T., Katz R.S. Chronic conditions and health problems in rheumatic diseases: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, systemic lupus erythematosus, and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2010;37(2):305–15.
 96. Ang D.C., Choi H., Kroenke K., Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1013–9.
 97. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Лисицына Т.А., Насонов Е.Л. Перспективы определения variability ритма сердца и длительности интервала QT при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. *Науч-практич ревматол* 2010;5:54–66.
 98. Fagard R.H., Stolarz K., Kuznetsova T. et al. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension. *J Hypertens* 2007;25(11):2280–5.
 99. Huikuri H., Ylitalo A., Pikkujamsa S.M. et al. HR variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996;77(12):1073–7.
 100. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Маркелова Е.И. и др. Клиническое значение оценки variability ритма сердца у больных ревматоидным артритом. *Клин мед* 2009;1:27–32.
 101. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. и др. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов-мишеней на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью. *Кардиол вестн* 2007;2:55–61.
 102. Panoulas V.F., Toms T.E., Metsios G.S. Target organ damage in patients with rheumatoid arthritis: the role of blood pressure and heart rate. *Atherosclerosis* 2010;209(1):255–60.
 103. Попкова Т.В., Хелковская А.Н., Мач Э.С. и др. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2007;5:9–14.
 104. 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.
 105. 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.
 106. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Consilium medicum* 2010;2:112–8.
 107. Sidiropoulos P.I., Karvounaris S.A., Boumpas D.T. Metabolic syndrome in rheumatic disease: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Arthr Res Ther* 2008;10:207.
 108. Dessein P.H., Gonzalez-Gay M.A., Woodiwiss A.J. et al. The impact of the metabolic syndrome on cardiovascular risk and disease in rheumatoid arthritis. *Future Rheumatol* 2008;3(4):335–49.
 109. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонова В.А. Синдром инсулинорезистентности и подагра: исторический аспект и современное состояние проблемы. *Клин геронтол* 2005;11(4):30–41.
 110. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M. et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthr Reum* 2009;7:885–92.
 111. Panoulas V.F., Milionis H.J., Douglas K.M. et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;9:1466–70.
 112. Glinkii A.B., Ma J., Ma S. et al. Identification of intergenic trans-regulatory RNAs containing a disease-linked SNP sequence and targeting cell cycle progression/differentiation pathways in multiple common human disorders. *Cell Cycle* 2009;8(23):3925–42.
 113. Panoulas V.F., Douglas K.M., Smith J.P. et al. Transforming growth factor-beta1 869T/C, but not interleukin-6 -174G/C, polymorphism associates with hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2009;48(2):113–8.
 114. Panoulas V.F., Smith J.P., Stavropoulos-Kalinoglou A. et al. Lack of an association of GNB3 C825T polymorphism and blood pressure in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Hypertens* 2009;31(5):428–39.
 115. Panoulas V.F., Douglas K.M., Smith J.P. et al. Galectin-2 (LGALS2) 3279C/T polymorphism may be independently associated with diastolic blood pressure in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Hypertens* 2009;31(2):93–104.
 116. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009;168 с.
 117. Aw T.-J., Haas S.J., Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005;165:490–6.
 118. Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289–300.
 119. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827–38.
 120. Morrison A., Ramey D.R., van Adelsberg J., Watson D.J. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2395–404.
 121. Hayden M., Pignone M., Phillips C., Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161–72.
 122. Mikuls T.R. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:729–52.
 123. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Применение диклофенака и целебрекса у пациентов с артериальной гипертензией, остеоартрозом и болями в нижней части спины на фоне гипотензивной терапии акупро или норваском (исследование ДОЦЕНТ). *Новости доказательной медицины. www.OSSN.ru*
 124. Goodson N.J., Brookhart M.A., Symmons D.P.M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory pol-

- arthritis: Results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis* 2009;3:369–72.
125. Solomon D.H., Glynn R.J., Rothman K.J. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with non-steroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthr Rheum* 2008;59(8):1097–104.
 126. Koo B.K., Kim Y.-S., Park K.-W. Effect of celecoxib on restenosis after coronary angioplasty with a Taxus stent (COREA-TAXUS trial): an open-label randomised controlled study. *Lancet* 2007;370:567–74.
 127. Гаврилова С.А., Липина Т.В., Загидуллин Т.Р. и др. Протекторное действие лорноксикама на развитие инфаркта миокарда у крыс в условиях ишемии и ишемии-реперфузии. *Кардиология* 2008;12:42–8.
 128. Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:3790–8.
 129. Scott D.L., Smolen J.S., Kalden J.R. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001;60:913–23.
 130. Strand V., Cohen S., Schiff M. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999;159:2542–50.
 131. Cohen S., Cannon G.W., Schiff M. et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis trial investigator group. *Arthr Rheum* 2001;44:1984–92.
 132. Rozman B., Praprotnik S., Logar D. et al. Leflunomide and hypertension. *Ann Rheum Dis* 2002;61:567–9.
 133. Fox R.I., Herrmann M.L., Frangou C.G. et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999;93:198–208.
 134. Li E.K., Tam L.S., Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2004;26:447–59.
 135. Textor S.C., Canzanello V.J., Taler S.J. et al. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1182–93.
 136. Taler S.J., Textor S.C., Canzanello V.J., Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf* 1999;20:437–49.
 137. Kvien T.K., Zeidler H.K., Hannonen P. Long term efficacy and safety of cyclosporin versus parenteral gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiographic progression, renal function, and arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):511–6.
 138. Dijkman B., Gerards A. Cyclosporin in rheumatoid arthritis: monitoring for adverse effects and clinically significant drug interactions. *BioDrugs* 1998;10:437–45.
 139. Schrama Y.C., Koomans H.A. Interactions of cyclosporin A and amlodipine: blood cyclosporin A levels, hypertension and kidney function. *J Hypertens* 1998;16:33–8.
 140. Robert N., Wong G.W., Wright J.M. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20(1):CD007893.
 141. Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213–8.
 142. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Rheum* 2007;56:2905–12.
 143. Hurlimann D., Forster A., Noll G. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002;106:2184–7.
 144. Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A. et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthr Rheum* 2004;51:447–50.
 145. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44:1428–32.
 146. Angel K., Provan S.A., Agewall S. et al. TNF-alpha antagonists reduce arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis and related arthropathies: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):160.
 147. Cyprien A., Laucevicius A., Venalis A. Non-invasive assessment of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blocker remicade (infliximab). *Proc West Pharmacol Soc* 2007;50:119–22.
 148. Maki-Petaja K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circul* 2006;114:1185–92.
 149. Del Porto F., Lagana B., Lai S. et al. Response to anti-tumor necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1111–5.
 150. Di Micco P., Ferrazzi P., Libre L. et al. Intima-media thickness evolution after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Gen Med* 2009;30(2):141–4.
 151. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circul* 2004;109:1594–602.
 152. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circul* 2003;107:3133–40.
 153. Danila M.I., Patkara N.M., Curtisa J.R. et al. Biologics and heart failure in rheumatoid arthritis: are we any wiser? *Curr Opin Rheum* 2008;20:327–33.
 154. Carmona L., Descalzo M.A., Perez-Pampin E. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007;66:880–5.
 155. Listing J., Strangfeld A., Kew J. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthr Rheum* 2008;58:667–77.
 156. Wasserman M.J., Weber D.A., Guthrie J.A. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol* 2004;10:1912–7.
 157. Lequerre T., Vittecoq O., Klemmer N. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006;7:1307–14.
 158. Lazzerini P.E., Acampa M., Hammoud M. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. *J Rheum* 2008;10:1958–65.
 159. Wei L., MacDonald T.M., Walker B.R. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764–70.
 160. Wolfe F., Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis. A cohort and nested case-control analysis. *Arthr Rheum* 2008;58(9):2612–21.
 161. Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthr Rheum* 2006;55:531–6.
 162. Hafstrom I., Rohani M., Deneberg S. et al. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in

- patients with rheumatoid arthritis — a randomized study. *J Rheumatol* 2007;34:1810–6.
163. Georgiadis A.N., Papavasiliou E.C., Lourida E.S. et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment — a prospective, controlled study. *Arthr Res Ther* 2006;8:82.
 164. Davis J.M., Kremers M.H., Crowson C.S. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthr Rheum* 2007;56:820–30.
 165. Sihnoven S., Korpela M., Mustonen J. et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study. *J Rheumatol* 2006;33:1740–6.
 166. 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;56:374–7.
 167. Wallace D.J., Metzger A.L., Stecher V.J. et al. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990;89:322–6.
 168. Bili A., Newman E.D., Kirchner H.L. Hydroxychloroquine use reduces risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients. *Arthr Rheum* 2008;58(Suppl. 9):456.
 169. Mogun H., Schneeweiss S. Hydroxychloroquine is associated with reduced risk of diabetes among older adults with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;58(Suppl. 9):268.
 170. Wasco M.C., Hubert H., Lingala B. All-cause mortality in RA. *Arthr Rheum* 2008;58(Suppl. 9):276.
 171. Rho Y.H., Oeser A., Chung C.P. et al. Drugs used in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship between current use and cardiovascular risk factors. *Arch Drug Inf* 2009;2(2):34–40.
 172. Toms T.E., Panoulas V.F., Douglas K.M. et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial under treatment of lipid associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis* 2010;4:683–8.
 173. Stavropoulos-Kalinoglou A., Metsios G.S., Koutedakis Y. et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1316–21.
 174. Dickinson H.O., Mason J.M., Nicolson D.J. et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215–33.
 175. Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Veldhuijzen van Zanten J.J. et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: systematic review. *Rheumatology* 2008;47:239–48.
 176. Appel L.J., Brands M.W., Daniels S.R. et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296–308.
 177. Scoldstem L., Hagfors L., Johannson J. et al. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:208–14.
 178. Hayashi T., Tsumura K., Suematsu C. et al. Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med* 1999;131:21–6.
 179. Hakkinen A., Hakkinen K., Hannonen P. Effects of strength training on neuromuscular function and disease activity in patients with recent-onset inflammatory arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994;23:237–42.
 180. Van den Ende C.H., Breedveld F.C., Le Cessie S. et al. Effect of intensive exercise on patients with active rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2000;59:615–21.
 181. Van den Ende C.H., Hazes J.M., Le Cessie S. et al. Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis* 1996;55:798–805.
 182. Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Nevill A.M. et al. Smoking significantly increases basal metabolic rate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:70–3.
 183. Abhishek A., Butt S., Gadsby K. et al. Anti-TNF-alpha agents are less effective for the treatment of rheumatoid arthritis in current smokers. *J Clin Rheumatol* 2010;1:15–8.
 184. Neal B., MacMahon S., Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955–64.
 185. Napoli M.D., Papa F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use is associated with reduced plasma concentration of C-reactive protein in patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2922–9.
 186. Sanz-Rosa D., Oubina M.P., Cediel E. et al. Effect of AT1receptor antagonism on vascular and circulating inflammatory mediators in SHR: role of NF-kappaB/IkappaB system. *Am J Physiol* 2005;288:111–5.
 187. Luvara G., Pueyo M.E., Philippe M. et al. Chronic blockade of NO synthase activity induces a proinflammatory phenotype in the arterial wall: prevention by angiotensin II antagonism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(9):1408–16.
 188. Fliser D., Buchholz K., Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circul* 2004;110:1103–7.
 189. Schieffer B., Bunte C., Witte J. et al. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *JACC* 2004;44:362–8.
 190. Dandona P., Dhindsa S., Ghanim H. et al. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens* 2007;21:20–7.
 191. Flammer A.J., Sudano I., Hermann F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circul* 2008;117:2262–9.
 192. Dekkers J.C., Geenen R., Godaert G.L. et al. Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:63–70.
 193. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007;1232 с.
 194. Yoshii T., Iwai M., Li Z. et al. Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions. *Hypertens Res* 2006;6:457–66.
 195. Shurtz-Swirski R., Farah R., Sela S. et al. The effect of calcium channel blocker lercanidipine on lowgrade inflammation parameters in essential hypertension patients. *Harefuah* 2006;12:895–9.
 196. Yao R., Cheng X., Liao Y.H. et al. Molecular mechanisms of felodipine suppressing atherosclerosis in high-cholesterol-diet apolipoprotein E-knockout mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;2:188–95.
 197. Ежов М.В. Артериальная гипертензия и применение нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущества амлодипина. *Системные гипертензии* 2009;1:23–5.
 198. Cohen J.D. Overview of physiology, vascular biology and mechanisms of Hypertension. *J Manag Care Pharm* 2007;13(5):6–8.
 199. Bakris G.L. Pharmacological augmentation of endothelium-derived nitric oxide synthesis. *J Manag Care Pharm* 2007;13(5):9–12.
 200. Ситникова М.Ю., Иванов С.Г., Хмельницкая К.А. Плейотропные эффекты β-адреноблокаторов в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: влияние на перекисное окисление липидов, свойства эндотелия и эволюцию атеросклероза. *Кардиология* 2009;6:61–6.

Поступила 02.09.2010