

Ригидность артерий— интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом

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

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

Большое количество исследований последних лет посвящено повышенному риску сердечно-сосудистой летальности при РА. Среди причин высокой летальности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) называют ускоренное прогрессирование атеросклероза, в том числе ишемической болезни сердца (ИБС), развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внезапную сердечную смерть (ВСС). Относительный риск развития ССО у пациентов с РА колеблется от 1,4 до 3,96 [2-4]. Показано, что его увеличение связано не только с традиционными факторами риска (ТФР), но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза РА и атеросклероза [5-8].

Существующие стандартные методы определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) основаны на выявлении и оценке ТФР. Однако большинство случаев ССО развивается у больных РА с низким или умеренным риском согласно традиционным факторам [9], поэтому актуален вопрос поиска новых предикторов их возникновения.

Повышение артериальной ригидности (АР) играет важную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, что суммировано в ряде зарубежных и отечественных обзоров литературы [10-17]. Как известно, крупные артерии являются самостоятельно функционирующим органом, обеспечивающим не только перераспределение крови, но и обладающим эндокринными и паракринными функциями, а также смягчающим пульсовую волну, что, в свою очередь, обеспечивает поглощение энергии во время систолического компонента пульсового потока и уменьшение работы сердечной мышцы. Жесткость сосудистой стенки зависит от функциональных (эндотелиальная дисфункция) и структурных изменений сосудов (выраженность атеросклеротического поражения сосудов, степень возрастной инволюции важнейших

структурных белков — эластина, фибулина, коллагена). Вследствие повышения АР происходит снижение демпфирующей функции крупных артерий и преждевременное возвращение отраженной волны. Важными последствиями увеличения АР являются повышение постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ), формирование гипертрофии и ухудшение диастолической функции ЛЖ и коронарной перфузии, что объясняется изменением характеристик АД — повышением систолического АД (САД) и снижением диастолического (ДАД), т.е. увеличением пульсового АД. Эластические свойства артериальной системы влияют на АД посредством двух механизмов. Первый состоит в генерировании повышенного САД вследствие выброса крови из ЛЖ в ригидную артериальную систему и уменьшении диастолической отдачи, т.е. снижении ДАД. Второй механизм представляет собой взаимодействие прямой и отраженной пульсовых волн. Из ЛЖ в систолу в аорту выбрасывается волна давления, которая распространяется по всей артериальной системе. В местах сужений и разветвлений артерий эта волна отражается и у лиц с эластичными сосудами возвращается в восходящую аорту в период диастолы, обеспечивая тем самым ДАД и усиливая коронарную перфузию. В ригидных артериях скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) увеличивается, и отраженная волна возвращается раньше: не в диастолу, а в систолу. Это приводит к повышению пикового и конечного систолического давления в восходящей аорте, что вызывает увеличение постнагрузки на ЛЖ. На преждевременность возвращения отраженной пульсовой волны помимо возросшей скорости ее распространения влияет также увеличенное сосудистое сопротивление вследствие функционального повышения тонуса и органического ремоделирования резистивных сосудов, что, в свою очередь, способствует повышению ДАД. Повышенные САД и ДАД ускоряют повреждение артерий, при этом формируется порочный круг. При РА отмечена большая распространенность артериальной гипертензии (АГ) (до 63%), чем в популяции (42%), частое и раннее формирование изолированной систолической АГ (ИСАГ), что свидетельствует о раннем нарушении эластических свойств аорты [18-21]. Развитие ИСАГ ассоциируется с наличием системных проявлений (ревматоидных узелков, системного васкулита), числом болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов [21].

В последние годы для диагностики изменений сосудов внедряются новые, преимущественно автоматизированные, удобные для применения в клинической практике методы [12 – 16].

Приборы для оценки податливости артерий классифицируют по видам исследуемой жесткости сосудистой стенки. Для изучения системной АР применяются такие подходы, как регистрация артериального пульса на уровне лучевой артерии и идентификация отражения волны в диастолу (прибор HDI PulseWave CR-2000) с использованием так называемого метода площадей или вычислением соотношения ударного объема к пульсовому давлению с расчетом показателей системной сосудистой резистентности, эластичности крупных (C1) и мелких артерий (C2). Кроме этого, для исследования системной АР применяется контурный анализ пульсовой волны с помощью объемной дигитальной фотоплетизмографии с расчетом индекса ригидности (SI) и индекса отражения (RI), характеризующих жесткость сосудов эластического и мышечного типа.

Для изучения локальной АР (в области общей сонной, бедренной, плечевой и лучевой артерий) используются различные ультразвуковые приборы (WallTrack, NIUS, Artlab), в основе работы которых лежит эхо-трекинг, т.е. отслеживание движений сосудистой стенки в режиме реального времени при помощи УЗ-датчиков с расчетом индексов АР (коэффициент β , растяжимость артерии, коэффициент эластичности Петерсона/Юнга). С этой целью используется также магнито-резонансная томография.

Устройства для исследования региональной (сегментарной) АР основаны на определении суррогатных маркеров АР: измерении СРПВ (PWV) и формы волны пульсового давления (PWA). СРПВ исследуют с помощью датчика давления — механотрансдуктора (CompliorT, Colson), аппланационной тонометрии (SphygmoCor, Atcor; PulsePen DiaTecne), осциллометрии с наложением манжеты на плечевую артерию (Arteriograph, TensioMed), доплеровской методики (PulseTrace PWV, Micromedical; Siemens), эхо-трекинговых систем (WallTrack, Artlab), объемной плетизмографии (Colin Co.) и объемной сфигмографии (VaSera-1000, Fucuda Denshi). При помощи регистрации волны периферического пульсового давления (лучевой или сонной артерии) рассчитывают центральную форму пульсовой волны. К основным показателям, характеризующим ее, относят центральное систолическое и пульсовое давление, индекс прироста (индекс аугментации Aix), отражающий соотношение величины отраженной и прямой пульсовой волны (SphygmoCor, PulsePen, CompliorT).

Измерение СРПВ принято как простой, неинвазивный, точный и воспроизводимый метод оценки АР [13]. При этом подчеркивается, что изучение жесткости всех участков артериального русла пред-

ставляет большой интерес, но «золотым стандартом» оценки АР следует считать измерение каротидно-фemorальной СРПВ (СРПВкф) [13, 22]. Это связано с тем, что, во-первых, грудной и абдоминальный отделы аорты обеспечивают основной вклад в буферную функцию артериального русла, во-вторых, в значительном количестве исследований установлена роль именно этого показателя как независимого предиктора ССО и смертности у разных категорий больных. СРПВкф измеряют, вычисляя время транзита между основаниями пульсовых волн, зарегистрированных на сонных и бедренных артериях, что соответствует СРПВ аорты [14].

В большинстве эпидемиологических исследований, показавших прогностическую значимость СРПВкф в отношении риска развития неблагоприятных событий, использовался прибор CompliorT. Показана хорошая сопоставимость и воспроизводимость результатов исследования СРПВкф, полученных с помощью доплеровского метода и аппланационной тонометрии [23]. Однако отмечено, что при разных способах оценки СРПВкф могут наблюдаться отличные друг от друга значения, поэтому необходима стандартизация принципов ее измерения [24]. Для увеличения достоверности результатов регистрации СРПВ также важно соблюдение температурного режима в помещении, единое время суток при повторных исследованиях, учет таких факторов, как курение, прием пищи, алкоголя, наличие аритмии [13, 14].

Значение СРПВ зависит от многих факторов. По мнению европейских экспертов, в увеличение АР вносят вклад все традиционные ФР: генетическая предрасположенность, возраст, АГ, курение, гиперлипидемия и, как следствие, суммарный риск развития ССО в ближайшие 10 лет по таблице SCORE, наследственность по ССЗ, менопауза, недостаточная физическая активность, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гипергомоцистеинемия, низкий вес при рождении [15, 25 – 30]. Кроме этого, повышение АР зафиксировано при метаболическом синдроме, синдроме обструктивного апноэ во сне, диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, остеопорозе, кальцификации аорты и кальцинозе коронарных артерий, ССЗ (ИБС, ХСН, инсульт) и ряде заболеваний с доказано высоким риском ССЗ (сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа, хронические заболевания почек, хроническая почечная недостаточность (ХПН)) [13, 31 – 35].

Установлено, что повышение жесткости и увеличение СРПВкф регистрируются уже на ранних стадиях ССЗ, а по данным проспективных исследований повышение СРПВкф рассматривается как независимый фактор риска ССО у лиц без явного поражения сердечно-сосудистой системы и у больных АГ, ИБС, ХСН, СД 2 типа, ХПН [13-16, 36]. С 2007г. значение СРПВкф > 12 м/с внесено в перечень стратификационных независимых ФР

развития ССО, принятых Европейским обществом кардиологов [37].

Обозначая определение СРПВкф как «золотой стандарт» изучения АР, европейские эксперты считают, что одновременный анализ центральной пульсовой волны (с измерением центрального систолического и пульсового АД, вычислением A_{ix}) дает дополнительную информацию о состоянии артериального русла, однако эти параметры могут использоваться лишь в дополнение к измерению СРПВ. Получены данные о прогностической значимости центрального пульсового давления и A_{ix} в отношении общей смертности у больных ХПН и ССО у пациентов, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, а также у больных АГ [13, 14].

Динамика СРПВкф может использоваться при оценке эффективности лечения гипотензивными препаратами, статинами [12-17, 38-41], а по данным исследования REASON исходно высокий уровень СРПВкф является независимым предиктором плохого ответа на гипотензивную терапию в течение года наблюдения [42].

Как известно, воспаление участвует во всех стадиях атеросклеротического процесса [7, 43, 44]. Наличие даже субклинического воспаления (повышение уровня лейкоцитов, СОЭ, СРБ, ИЛ-6, ФНО α) является независимым предиктором увеличения АР как в общей популяции, так и у больных с гиперлипидемией, АГ и метаболическим синдромом [45 – 59].

Принципиальное значение имеет концепция о сходстве патогенетических механизмов аутоиммунного воспаления и атеросклероза [6,7,19]. РА служит классической моделью для изучения этой взаимосвязи. При хронической активации иммунного ответа создаются условия для гиперпродукции «провоспалительных» медиаторов (белки острой фазы воспаления, «провоспалительные» цитокины, клеточные молекулы адгезии, аутоантитела, иммунные комплексы) и относительной недостаточности синтеза «антивоспалительных» факторов. Результатом этого дисбаланса является развитие дисфункции эндотелия, вазоконстрикции, перекисного окисления липидов и липопротеидов, гиперкоагуляции, что, в свою очередь, может приводить к увеличению АР.

Результаты немногочисленных работ свидетельствуют об увеличении АР при РА (табл. 1). R.Clocke и соавт. впервые обнаружили увеличение A_{ix} и центрального АД у больных РА без ТФР по сравнению с лицами, не страдающими ревматическими заболеваниями, что свидетельствует об увеличении АР, в первую очередь, крупных и средних артерий. Выявлена ассоциация увеличения АР с длительностью болезни [60]. Как известно, длительность РА является независимым ФР развития инфаркта миокарда и субклинического атеросклеротического поражения сосудов [19]. На основании выявленной

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

По данным С. Turesson и соавт., только у женщин с РА наблюдается увеличение ригидности стенки брюшной аорты на 180% по сравнению с контрольной группой [61]. Женщины с РА имели такие же индексы ригидности, как и мужчины сходного возраста, значительно превышающие значения таковых у женщин без РА. Аналогичная ситуация была отмечена у женщин с СД (164% от ожидаемого уровня АР) [62]. В общей популяции податливость аорты, напротив, снижается быстрее у мужчин, чем у женщин. Половые различия в развитии сосудистой патологии, ассоциированной с системными воспалительными заболеваниями, представляют значительный интерес, т.к. S. Gabriel и соавт. выявили снижение ожидаемой продолжительности жизни на 4 года у женщин с РА в возрасте 50 лет и лишь на 1 год у мужчин [63]. Интересно, что при гистологическом исследовании аневризм брюшной аорты воспалительная инфильтрация была более выражена у женщин при наличии HLA+DRB1 генотипа [64]. Возможно, процесс старения артериальной стенки находится в зависимости от пола и иммуногенетических факторов. При РА степень ригидности аорты была также выше при наличии внесуставных проявлений и более высоком индексе НАQ, что подчеркивает вклад тяжести заболевания в развитие сосудистой патологии [61].

M. Roman и соавт. показали увеличение локальной ригидности сонных артерий у больных РА и СКВ по сравнению с контрольной группой (коэффициент β – 3,2; 3,36; и 2,6, соответственно, $p < 0,001$) [65]. При проведении многофакторного анализа во всей выборке (РА, СКВ, контроль) независимыми предикторами увеличения АР оказались возраст, уровень глюкозы в сыворотке крови и наличие хронического аутоиммунного заболевания, среди больных РА и СКВ – поздний возраст начала заболевания, длительность болезни, уровень общего холестерина, СРБ и ИЛ-6, независимо от ТФР и наличия атеросклеротических бляшек (АТБ) в сонных артериях. Связь АР с глюкозой крови согласуется с предыдущими данными, полученными в общей популяции и при СД [13], что, возможно, связано с накоплением гликозилированных продуктов в стенках артерий, которые, соединяясь с коллагеном, способствуют изменению эластических свойств артерий. Ассоциация АР у больных РА и СКВ с длительностью болезни и уровнем СРБ в сыворотке крови предполагает кумулятивный эффект воспаления в развитии сосудистой патологии. Повышение концентрации СРБ рассматривается не только как предиктор увеличения АР в общей популяции, у больных АГ и метаболическим синдромом [46-59], но и ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярных катастроф в общей популяции, у пациентов с ИБС [66]. Более

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ОСНОВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ ОПРЕДЕЛЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ (АР) ПРИ РА

Автор	Больные РА, возраст	Контроль*	Метод определения АР	Увеличение АР при РА	Предикторы увеличения АР	Показатель
Klocke R. и соавт. [60]	14 больных РА без ССЗ и ТФР (42г)	14	АТ: Aix, центральное АД	+	Aix	длительность болезни
Turesson C. и соавт. [61]	101 больной РА, из них 33 – с внесуст. проявлениями (66 л), 59 женщин	74	Эхо-трекинг: растяжимость и диаметр брюшной аорты, общей сонной артерии	АР брюшной аорты у женщин	АР брюшной аорты	женский пол, индекс НАQ
Roman M. и соавт. [65]	80 больных РА (45л)	105	АТ, УЗДГ сонных артерий: коэффициенты АР β , Петерсона, Янга, центральное АД	+	β	поздний возраст начала РА, длительность РА, ОХС, СРБ, ИЛ-6
Mäki-Petäjä и соавт. [69]	77 больных РА без ТФР (57 л)	142	АТ: СРПВкф, СРПВсл, Aix	СРПВкф	СРПВкф	возраст, АДср, СРБ
Wang M. и соавт. [70]	15 больных РА с ИБС, 38 – без ИБС	1:1	C1 и C2, системная сосудистая резистентность	+		SAA, СРБ, sVCAM-1
Avalos I. и соавт. [60]	57 (51г) – РА<6л, 60 (60л) – РА>10л	65	АТ: Aix, СРПВсл	Aix при РА>10 лет	Aix	длительность болезни с поправкой на ТФР
Wållberg-Jonsson и соавт. [75]	30 больных РА	30	АТ: Aix, дигитальная объемная фотоплетизмография: SI, RI	SI, низкий прирост Aix, RI в ответ на тербуталин	Aix, RI	индекс предшествующей активности заболевания
Soltész P. и соавт. [76]	101 больной (ПАФС, РА, ССД, полимиозит)	36	Артериограф: СРПВкф, Aix	+	СРПВкф, Aix	L-селектин, sVCAM-1
Pieringer H. и соавт. [72]	36 больных РА без ТФР (46 л)	36	АТ: Aix	+	Aix	корреляция с толщиной КИМ сонных артерий, ПЗВД
Петрова Е.В. и соавт. [77]	62 женщины с РА (48л)	30	АТ: СРПВэ, СРПВм	+	СРПВэ	корреляция с толщиной КИМ сонных артерий
Inaba M. и соавт. [85]	30 женщин в постменопаузе (65л)	30	Осциллометрия: СРПВпл	+	СРПВпл	САД, ГЛП, SCORE, ИММЛЖ, ВРС, ЧПС
Provan и соавт. [89]	94 больных РА (52г) РА <4 лет	проспект. набл-е 5 л	АТ: Aix		Aix	висцеральное ожирение, ожирение околосуставной остеопороз
Cypriene и соавт. [92]	68 больных РА (41г)	87	АТ: Aix, СРПВсл	Aix	Aix	мужской пол, возраст, АДср, СРБ, креатинин
Rebrov и соавт. [90]	61 больной РА	88	Артериограф: СРПВкф, Aix	+	СРПВкф	диагноз РА

*лица без РЗ, подобранные по полу и возрасту, ** - увеличение всех исследуемых показателей АР

того, СРБ является независимым фактором риска развития ССО у мужчин с недифференцированным артритом [67] и предиктором общей летальности при РА, псориатическом артрите (ПсА) и анкилозирующем спондилоартрите (АС) [68].

Связь АР с общим холестерином при хронических аутоиммунных заболеваниях согласуется с данными М. Pirro о том, что 'low-grade' воспаление

может быть медиатором АР у больных с гиперлипидемией [56].

В исследовании М. Mäki-Petäjä и соавт. впервые продемонстрировано увеличение СРПВкф у больных РА без ТФР (8,35 м/с vs 7,52 м/с, $p=0,005$) и ее корреляция со степенью текущего воспалительного процесса, что предполагает возможность обратимости изменений [69]. Медиана СРПВкф у больных

РА была лишь на 10% выше, чем в контроле, однако это является клинически значимым изменением, т.к. СРПВкф увеличивается на 6% каждые 10 лет, т.е. возраст сосудов больных $\approx$ на 20 лет старше популяционного уровня. Возраст, среднее АД, концентрация СРБ явились независимыми предикторами АР ($R^2 = 0,7$, $p < 0,0001$). В то же время не было выявлено увеличения Аіх, СРПВ по лучевой артерии.

М. Wang и соавт. обнаружили увеличение системной сосудистой резистентности, снижение эластичности крупных и мелких артерий у больных РА как с ИБС, так и без ИБС независимо от ТФР [70]. Увеличение АР также ассоциировалось с маркерами воспаления (SAA, СРБ, sVCAM-1), что поддерживает гипотезу о вкладе воспаления в развитие сосудистой резистентности и в дальнейшем, возможно, в увеличение риска ССО.

І. Avalos и соавт. показали зависимость АР от длительности РА (Аіх при длительности болезни >10 лет — 33,8%, при раннем РА — 27,5%, в контрольной группе — 27%) с поправкой на ТФР [71], что согласуется с данными Н. Pieringer и соавт. об увеличении Аіх у больных с длительным РА без ТФР (27,4%) по сравнению с контрольной группой (18,4%, $p < 0,001$) [72]. При раннем РА Аіх был также выше, чем в контроле, что может свидетельствовать о развитии АР уже в дебюте заболевания и согласуется с данными о наличии эндотелиальной дисфункции даже при небольшой длительности болезни. СРПВ по плечевой артерии не отличалась от контрольной группы. Возможно, при РА воспаление приводит к поражению в первую очередь мелких и средних сосудов, что отражается в увеличении Аіх. S. Van Doornum и соавт. выявили обратную корреляцию эластичности мелких артерий и модифицированного индекса Шарпа ($r = -0,69$; $p = 0,009$), что поддерживает теорию о патологии именно мелких сосудов при хроническом воспалении [73]. С другой стороны, возможно, что СРПВ по плечевой артерии не отражает в полной мере АР, т.к. этот сосуд относительно устойчив к атеросклеротическим изменениям [22,71]. І. Avalos выявила корреляцию Аіх с таким показателем атеросклеротического поражения сосудов, как индекс кальцификации коронарных артерий по данным мультиспиральной КТ ($r = 0,2$, $p = 0,046$), что согласуется с данными Роттердамского исследования ($n = 1757$), продемонстрировавшего значение СРПВ как независимого предиктора выраженности кальциноза коронарных артерий у пожилых лиц [74]. S. Wällberg-Jonsson и соавт. обнаружили увеличение системной сосудистой резистентности (SI) при длительном течении РА и низкий прирост Аіх в ответ на введение тербуталина [75]. Исходные значения Аіх и RI коррелировали с индексом предшествующей активности заболевания, а дельта Аіх и RI — с уровнем клеточных молекул адгезии (L-selectin и sVCAM-1). Полученные результаты свидетельствуют

об увеличении резистентности мелких артерий и наличии дисфункции эндотелия при РА, их связи с кумулятивным эффектом болезни.

Р. Soltesz и соавт. провели комплексную оценку выраженности субклинических сосудистых нарушений у больных с системными аутоиммунными заболеваниями (первичным антифосфолипидным синдромом, РА, системной склеродермией, полимиозитом) [76]. Пациенты отличались увеличением толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ), показателей АР (СРПВкф, Аіх) и снижением поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии по сравнению с контрольной группой. Аіх и СРПВкф позитивно коррелировали с толщиной КИМ ($r = 0,34$; $r = 0,44$, $p < 0,001$), негативно — с ПЗВД ($r = -0,64$; $r = -0,37$; $p < 0,0001$). Н. Pieringer и соавт. подтвердили наличие корреляции Аіх с толщиной КИМ сонных артерий ($r = 0,45$, $p = 0,008$) [72].

Е.В. Петровой и соавт. отмечено снижение СРПВ по сосудам эластического и мышечного типа у женщин с РА [77]. Выявлена корреляция СРПВ по сосудам эластического типа не только с суммарным риском ССО по таблице SCORE, индексом массы миокарда ЛЖ, активностью заболевания (ЧПС), но и таким показателем вегетативной регуляции сердечной деятельности, как вариабельность ритма сердца (ВРС). Снижение временных параметров (SDNN, SDNNi, RMSSD, pNN50%) отражает нарушение нейро-вегетативного автономного контроля деятельности сердца (повышение влияния симпатического и снижение влияния парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на сердечную деятельность) и является предиктором развития ССО как у «практически здоровых» лиц, так и у больных с ИБС, ХСН, СД [78-84]. Результаты нашей работы также свидетельствуют о связи увеличения системной сосудистой резистентности (SI) со снижением временных параметров ВРС (RMSSD: $r = -0,52$ $p < 0,005$; pNN50%: $r = -0,49$ $p < 0,005$) при РА и СКВ ($n = 51$), что может служить доказательством наличия единых механизмов развития сосудистой патологии при аутоиммунных заболеваниях (неопубликованные данные).

При РА у женщин, находящихся в постменопаузе без других ТФР, околосуставной остеопороз, СРПВ, определенная «плече-лодыжечным» способом (СРПВпл) с помощью объемной сфигмографии, и степень висцерального ожирения выше, чем в контрольной группе при нормальном индексе массы тела (ИМТ) (22 кг/м^2), причем абдоминальное ожирение ($r = 0,3$) является независимым предикторами увеличения СРПВпл [85]. Пациенты с РА могут иметь нормальный или даже низкий ИМТ, при этом потеря мышечной массы компенсируется за счет увеличения общей доли жировой ткани, преимущественно абдоминального ожирения. Как известно, висцеральное ожирение — фактор риска развития метаболического синдрома, СД, ССЗ даже в большей степени, чем общее ожирение, за счет

ряда механизмов [86]. Висцеральная жировая ткань способна секретировать различные адипоцитокнины (лептин, резистин, вистафин, адипонектин) и ФНОα, вызывающие дисфункцию эндотелия, инсулинорезистентность и атерогенный липидный профиль [86-88]. Низкие дозы преднизолона (в среднем, 3 мг/сут) не оказывали негативного влияния на выраженность висцерального ожирения [85]. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) также ассоциируется с увеличением СРПВпл [85], подтверждая данные М. Mikumo и соавт. о связи СРПВпл с МПКТ поясничной и бедренной кости у женщин в постменопаузе [34].

С.А. Provan и соавт. в результате 5-летнего проспективного наблюдения показали зависимость АР от уровня воспаления в начале РА, что указывает на необходимость агрессивного контроля воспаления для снижения риска ССО [89]. Эту гипотезу подтверждают результаты исследований, продемонстрировавших положительный эффект терапии ингибиторами ФНОα на СРПВ у больных РА, АС, ПсА при неизменном Аіх (табл. 2) [69, 91-94]. В работе К.М. Mäki-Petäjä было отмечено снижение СРПВкф (8,82 vs 7,68, $p=0,0003$) и нормализация ПЗВД (2% vs 4%) через 12 недель терапии ингибиторами ФНОα на фоне снижения активности заболевания (DAS28 3,8 vs 6,1). Длительное применение инфликсимаба (более 1 года) приводит к значительному улучшению эластических свойств артериальной стенки (снижению СРПВ) независимо от ТФР при неизменной толщине КИМ и АТБ.

Кроме того, при РА отмечено положительное влияние статинов и эзетимиба на СРПВкф [95, 96]. В 2007 К.М. Mäki-Petäjä и соавт. провели двойное слепое перекрестное РКИ: 20 пациентов с РА получали симвастатин 20 мг/эзетимиб 10 мг в течение 6 недель. И эзетимиб, и симвастатин значительно снижали общий холестерин (-0,62 и -1,28 ммоль/л; $p<0,001$), холестерин липопротеинов низкой плотности (-0,55 и -1,28 ммоль/л; $p<0,0001$) и СРБ (-5,35 и -5,05 mg/l; $p<0,001$). Кроме того, DAS (-0,55 и -0,67 $p=0,002$), СРПВкф (-0,69 и -0,71 м/с; $p=0,001$) и поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии (1,37% и 2,51%; $p=0,001$) стали достоверно лучше на фоне приема обоих препаратов. У больных РА эзетимиб и симвастатин в равной степени снижают степень активности заболевания и концентрацию маркеров воспаления, их применение ассоциируется с уменьшением СРПВкф и улучшением эндотелиальной функции. Возможно, что снижение холестерина само по себе обладает противовоспалительным действием и улучшает функции сосудов при РА [96].

Таким образом, для больных РА характерно значительное снижение эластичности мелких и крупных сосудов, увеличение системной сосудистой резистентности по сравнению с лицами без ревматических заболеваний. На развитие АР при РА влияют как болезнь-специфические факторы (длительность и тяжесть заболевания, уровень воспалительных маркеров), так и ТФР (возраст, АГ, гиперлипидемия, суммарный риск ССО по таблице

Таблица 2
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ (АР) НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ ФНОА И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ РА.

Автор	Основная группа, Возраст	Контроль, возраст	Метод определения АР	Курс лечения	Результаты
Сурпиене и соавт. [92]	15 больных РА — инфликсимаб	0	АТ: Аіх, СРПВсл	?	Снижение СРПВсл
Angel и соавт. [91]	35 больных (47 л) РА, ПсА, АС — адалимумаб, инфликсимаб, этанерсепт	25 больных РА (51 г)	АТ: СРПВ и Аіх	12 недель	Снижение СРПВсл в основной группе
Mäki-Petäjä и соавт. [69]	9 больных РА — Этанерсепт	0	АТ: СРПВкф, СРПВсл, Аіх	12 недель	Снижение СРПВкф и ПЗВД до уровня сравнимого со здоровыми людьми
Mäki-Petäjä и соавт. [96]	20 больных РА — симвастатин	20 больных РА — эзетимиб	АТ: СРПВкф	6 недель	Эзетимиб и симвастатин в равной степени снижают ОХС, ХС ЛНП, DAS, СРБ, СРПВкф и ПЗВД.
Wong M. и соавт. [93]	26 больных РА — инфликсимаб	0	СРПВ	56 недель	Снижение СРПВ при неизменной толщине КИМ сонных артерий

Аіх — индекс прироста (аугментации), С1 — эластичность крупных артерий, С2 — эластичность мелких артерий, sVCAM-1 — растворимая клеточная молекула адгезии-1, SAA — сывороточный амилоидный белок А, SI — индекс ригидности, RI — индекс отражения, АГ — артериальная гипертензия, АДср — среднее артериальное давление, АС — анкилозирующий спондилоартрит, АТ — аппланационная тонометрия, АТБ — атеросклеротическая бляшка, ВРС — вариабельность ритма сердца, ГЛП — гиперлипидемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин — 6, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КИМ — комплекс «интима-медиа», ОХС — общий холестерин, ПАФС — первичный антифосфолипидный синдром, САД — систолическое артериальное давление, ПЗВД — поток-зависимая вазодилатация, ПсА — псориатический артрит, СРБ — С-реактивный белок, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, СРПВкф — каротидно-фemorальная СРПВ, СРПВпл — СРПВ, рассчитанная плече-лодыжечным способом, СРПВсл — СРПВ по лучевой артерии, СРПВэ, СРПВм — СРПВ по сосудам эластического и мышечного типа, ССД — системная склеродермия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТФР — традиционные факторы риска ССЗ, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧПС — число пораженных суставов

SCORE, висцеральное ожирение). Показана связь АР с такими предикторами ССО, как эндотелиальная дисфункция, снижение ВРС, увеличение толщины КИМ и выраженность кальциноза коронарных артерий. Отмечено положительное влияние эффективной противовоспалительной терапии

ингибиторами ФНО α , а также статинов и эзетимиба на эластические свойства артериальной стенки. Требуется проведение дальнейших исследований, подтверждающих значение АР в увеличении риска развития ИБС и ССО у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Нац. руководство. Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. М., Гэотар-Медиа, 2008.
2. Sokka T., Abelson B., Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2008, 26, 35 – 61.
3. Gabriel S. E. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67, 30 – 4.
4. Avina-Zubieta J. A., Choi H. K., Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.*, 2008, 59, 1690 – 7.
5. Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D.P. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin. Exp. Rheumatology*, 2007, 25, 102 – 11.
6. Е. Л. Насонов. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН*, 2003, 7, 6 – 10.
7. Montecucco F., Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology*, 2009, 48, 11 – 22.
8. Avalos I., Rho Y.H., Chung C.P. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2008, 26, 5 – 13.
9. Chung C.P., Oeser A., Avalos I. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, 8 (6), R186.
10. М.С. Кочкина, Д.А. Замейщиков, Б.А. Сидоренко. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение. *Кардиология*, 2005, 1, 63 – 71.
11. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии. *Consilium Medicum*, 2006, 3, 214 – 7.
12. Орлова Я.А., Агеев А.Ф. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце*, 2006, 2, 65 – 9.
13. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.*, 2006, 27, 2588 – 605.
14. Лопатин Ю.М., Илюхин О.В. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции. *Сердце*, 2007, 6, 128 – 32.
15. В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Н.В. Борисочева. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки. Часть I. *Кардиология*, 2009, 1, 59 – 64.
16. Avest E. T., Stalenhoef A. F., De Graaf J. What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin. Sci.*, 2007, 112, 507 – 16.
17. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Анализ пульсовой волны: новая жизнь старого метода. *Сердце*, 2007, 6, 133 – 8.
18. Попкова Т.В., Хелковская А.Н., Мач Э.С. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите. *Тер. архив*, 2007, 79, 9 – 14.
19. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы *Consilium Medicum*, 2008, 10 (11), 128 – 35.
20. Panoulas V.F., Metsios G.S., Pace A.V. et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2008, 1286 – 98.
21. Корягина Н.В., Мясоедова С.Е., Лебедева О.В. и соавт. Особенности артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. Сб. Матер. V съезда ревматологов России, 2009, 57.
22. Tillin T., Chambers J., Malik I. Measurement of pulse wave velocity: site matters. *J. Hypertens.*, 2007, 25, 383 – 9.
23. Jiang B., Liu B., McNeill K.L., Chowienzyk P.J. Measurement of pulse wave velocity using pulse wave Doppler ultrasound: comparison with arterial tonometry. *Ultrasound Med. Biol.*, 2008, 34, 509 – 12.
24. Salvi P., Magnani E., Valbusa F. Comparative study of methodologies for pulse wave velocity estimation. *J. Hum. Hypertens.*, 2008, 22, 669 – 77.
25. Иванов С.В., Рябиков А.Н., Малютина С.К. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертензией. *Бюллетень СО РАМН*, 2008, 3 (131), 9 – 12.
26. Gunarathne A., Patel J., Hughes E., Lip G. Measurement of stiffness index by digital volume pulse analysis technique: clinical utility in cardiovascular disease risk stratification. *Am. J. Hypertens.*, 2008, 21, 866 – 72.
27. Wang X., Keith J.C., Struthers A.D., Feuerstein G.Z. Assessment of arterial stiffness, a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk. *Cardiovasc. Ther.*, 2008, 26, 214 – 23.
28. Lacolley P., Challande P., Osborne-Pellegrin M. Genetics and pathophysiology of arterial stiffness. *Cardiovasc. Res.*, 2009, 81, 637 – 48.
29. Plat A.W., Stoffers H.E., de Leeuw P.W. The association between arterial stiffness and the angiotensin II

- type 1 receptor (A1166C) polymorphism is influenced by the use of cardiovascular medication. *J. Hypertens.*, 2009, 27, 69 – 75.
30. Peter I., Kelley-Hedgpeeth A., Huggins G.S. Association between arterial stiffness and variations in oestrogen-related genes. *J. Hum. Hypertens.*, 2009, epub ahead of print.
 31. Drager L.F., Bortolotto L.A., Pedrosa R.P. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: Potential implications for atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.*, 2009, epub ahead of print.
 32. McEniery C.M., McDonnell B.J., So A. Aortic calcification is associated with aortic stiffness and isolated systolic hypertension in healthy individuals. *Hypertension*, 2009, 53, 524 – 31.
 33. Frost M.L., Grella R., Millasseau S.C. Relationship of calcification of atherosclerotic plaque and arterial stiffness to bone mineral density and osteoprotegerin in postmenopausal women referred for osteoporosis screening. *Calcif. Tissue Int.*, 2008, 83, 112 – 20.
 34. Mikumo M., Okano H., Yoshikata R. Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Metab.*, 2009, 89 – 94.
 35. Hung C.S., Lin J.W., Hsu C.N. Using brachial-ankle pulse wave velocity to associate arterial stiffness with cardiovascular risks. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2008, epub ahead of print.
 36. Inoue N., Maeda R., Kawakami H.. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ. J.*, 2009, 73, 549 – 53.
 37. Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов – 2007г. М., 2008, 186 с.
 38. Uehara G., Takeda H. Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *J. Int. Med. Res.*, 2008, 36, 1094 – 102.
 39. Масленникова О.М., Романчук С.В., Рачкова С.А., Назарова О.А. Влияние гипотензивной терапии на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных гипертонической болезнью. *Тер. архив*, 2008, 9, 33 – 6.
 40. Агеева Н.В., Агеев Ф.Т., Орлова Я.А. Влияние тиазидных диуретиков на артериальное давление, реологию крови и жесткость сосудистой стенки у больных с АГ: результаты исследования РОНДО. *Акт. вопр. бол. сердца и сосудов*, 2008, 1, 30 – 5.
 41. Мартынов А.И., Шаркова Н.Е., Обухов А.А. Изменение упругоэластических свойств периферических сосудов и параметров функции эндотелия на фоне применения комбинированного препарата периндоприл плюс индапамид у больных гипертонической болезнью. *Кардиология*, 2008, 4, 25 – 8.
 42. Protogerou A., Blacher J., Stergiou G.S. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study. *JACC*, 2009, 53, 445 – 51.
 43. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E. et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur. Heart J.*, 2000, 21, 1574 – 83.
 44. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер. архив*, 2002, 5, 80 – 5.
 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, epub ahead of print.
 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. 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., Vyssoulis 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. *J. Hypertens.*, 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. Klocke R., Cockcroft J.R., Taylor G.J. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 414 – 8.
 61. Turesson C., Jacobsson L., Ryde A. Increased stiffness of the abdominal aorta in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2005, 44, 896 – 901.
 62. Ryden A.A., Lanne T., Wollmer P. Increased arterial stiffness in women, but not in men, with IDDM. *Diabetologia*, 1995, 38, 1082 – 9.
 63. Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 54 – 8.
 64. Rasmussen T.E., Hallett J.W., Tazelaar H.D. et al. Human leukocyte antigen class II immune response genes, female gender, and cigarette smoking as risk and modulating factors in abdominal aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.*, 2002, 35, 988 – 93.
 65. Roman M.J., Devereux R.B., Schwartz J.E. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension*, 2005, 46, 194 – 9.
 66. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circul.*, 2002, 105, 1135 – 43.
 67. 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. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52, 2293 – 9.
 68. 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.
 69. 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- α therapy. *Circulation*, 2006, 114, 1185 – 92.
 70. Wong M., Toh L., Wilson A. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 81 – 9.
 71. Avalos I., Chung C.P., Oeser A. Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis. *J. Rheumatol.*, 2007, 34, 2388 – 94.
 72. Pieringer H., Schumacher S., Stuby U. Augmentation Index and Large-Artery Remodeling in Patients with Longstanding Rheumatoid Arthritis Compared with Healthy Controls. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2008, epub ahead of print.
 73. Van Doornum S., McColl G., Jenkins A. et al. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 72 – 80.
 74. van Popele N.M., Mattace-Raso F.U., Vliegenthart R. Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study. *J. Hypertens.*, 2006, 24, 2371 – 6.
 75. Wällberg-Jonsson S., Caidahl K., Klintland N. Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 2008, 37, 1 – 5.
 76. Soltész P., Dér H., Kerekes G. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum. Dis.*, 2008, 67 (suppl II), 418.
 77. Петрова Е.В., Дмитриева Н.С., Мясоедова С.Е. Эластические свойства сосудов при ревматоидном артрите. Особенности артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. Сб. Матер. V съезда ревматологов России, 2009, 86.
 78. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца. *Сердце*, 2002, 2, 72 – 5.
 79. Sajadieh A., Nielsen O., Rasmussen V. et al. Increased heart rate and reduced heart rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-age and elderly subjects with no apparent heart diseases. *Eur. Heart J.*, 2004, 25, 363 – 70.
 80. von Knel R., Nelesen R.A., Mills P.J. et al. Relationship between heart rate variability, interleukin-6, and soluble tissue factor in healthy subjects. *Brain Behav. Immun.*, 2008, 22, 461 – 8.
 81. Janszky I., Ericson M., Lekander M. et al. Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart diseases. *J. Intern. Med.*, 2004, 5, 421 – 8.
 82. Shebab A.M., MacFadyen R.J., McLaren M. et al. Sudden unexpected death in heart failure may be preceded by short term, intraindividual increases in inflammation and in autonomic dysfunction: a pilot study. *Heart*, 2004, 90, 1263 – 8.
 83. Shinohara T., Tachashi N., Yufu K. et al. Role of interleukine-6 levels in cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2008, 35, 1616 – 23.
 84. Aronson D., Mittleman M.A., Burger A.J. Interleukin-6 levels are inversely correlated with heart rate variability in patients with decompensated heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2001, 12, 294 – 300.
 85. Inaba M., Tanaka K., Goto H. Independent asso-

- ciation of increased trunk fat with increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2007, 34, 290 – 5.*
86. Кардиология. Нац. руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова, М.: Гэотар – Медиа, 2007, 1232с.
 87. Chen K., Lindsey J.B., Khera A. Independent associations between metabolic syndrome, diabetes mellitus and atherosclerosis: observations from the Dallas Heart Study. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2008, 5, 96 – 101.
 88. 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, 756 – 63.
 89. Provan S.A., Angel K., Odegård S et al. Early inflammation can predict arterial stiffness: a 5-year longitudinal study of 238 patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67 (suppl II), 310.
 90. Rebrov A.P., Nikitina N.M. Interrelation arterial stiffness and traditional cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67 (suppl II), 307.
 91. Angel K., Provan S.A., Agewall S. et al. TNF-alpha antagonists reduce arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis and related arthropaties: a controlled study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67 (suppl II), 160.
 92. Cypiene A., Laucivicius 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.
 93. Wong M., Oakley S.P., Young L. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, epub ahead of print.
 94. Mäki-Petäjä K.M., Wilkinson I.B. Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction. *Curr. Pharm. Des.*, 2009, 15, 290 – 303.
 95. van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 1571 – 5.
 96. Mäki-Petäjä K.M., Booth A.D., Hall F.C. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *JACC*, 2007, 9, 852 – 8.

Поступила 28.04.09