

Атеросклероз при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах

Е.И. Кузнецова¹, Л.А. Стрижаков¹, П.И. Новиков¹, С.В. Моисеев¹, В.Д. Щербакова²

¹Кафедра терапии и профболезней Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова;

²Клиника нервных болезней

им. А.Я. Кожевникова

УКБ №3 Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова

¹Department of Therapy and Occupational Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

²A.Ya. Kozhevnikov Nervous Diseases Clinic, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Контакты: Леонид Александрович Стрижаков
Strizhakov76@mail.ru

Contact: Leonid Aleksandrovich Strizhakov
Strizhakov76@mail.ru

Поступила: 19.03.2012

К васкулитам, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами — АНЦА (anti-neutrophil cytoplasmic antibody — ANCA), относят гранулематоз Вегенера, синдром Черджа—Строс, микроскопический полиангиит. В прошлом прогноз для жизни у больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами был неблагоприятным: большинство пациентов умирали в течение года после установления диагноза. Однако применение глюкокортикоидов, а позднее цитостатиков привело к значительному увеличению выживаемости, что отразилось на структуре смертности. Если раньше причиной смерти таких пациентов чаще всего было тяжелое поражение внутренних органов в рамках основного заболевания, то сегодня в структуре смертности увеличилась доля сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть), обусловленных атеросклеротическим поражением сосудов [1]. В исследованиях последних лет показано, что увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений при системных васкулитах и других ревматических заболеваниях связано не только с традиционными факторами риска, но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе развития как ревматических заболеваний, так и атеросклероза [2].

При хронической активации иммунного ответа создаются условия для гиперпродукции провоспалительных цитокинов и относительной недостаточности синтеза противовоспалительных медиаторов. В результате развиваются сосудистые нарушения, составляющие основу атеротромбоза: дисфункция эндотелия, синтез активированным эндотелием и иммунокомпетентными клетками «проатерогенных» и «прокоагулянтных» медиаторов, модификация липидов и отложение их атерогенных фракций в сосудистой стенке [1, 3]. Многие иммунологические маркеры атеросклероза (белки острой фазы воспаления, провоспалительные цитокины, клеточные молекулы адгезии), с одной стороны, отражают течение хронического воспалительного процесса при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ), а с другой — являются предикторами атеротромботических осложнений и ассоциируются с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [3–5].

Таковыми иммунологическими маркерами являются фактор некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкин 6 (ИЛ 6) [6–10]. Помимо прямого провоспалительного действия, они обладают широким спектром иммунорегуляторных эффектов и оказывают влияние на обменные процессы [7, 8]. ФНО α способствует миграции лейкоцитов к эндотелию, увеличению синтеза молекул адгезии и хемоаттрактантов, увеличению капиллярной проходимости [9]. Дисфункция эндотелия развивается и благодаря прямому действию ФНО α на интиму сосудов. Биологические эффекты ИЛ 6 реализуются через активацию эндотелиальных клеток, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток [10–12]. Изучение эффектов данных медиаторов послужило предпосылкой к разработке нового класса биологических «антицитокиновых» препаратов, первыми из которых были ингибиторы ФНО α . Накопленные в настоящее время данные об успешном применении ингибиторов ФНО α у больных ревматическими заболеваниями, в том числе системными васкулитами, свидетельствуют об их благоприятном влиянии на обменные нарушения (улучшение инсулиночувствительности, нормализация липидного обмена) и развитие атеросклероза [13, 14].

За последние годы в многочисленных исследованиях установлено увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и частоты бессимптомного атеросклероза сосудов различной локализации у больных РА и СКВ. Эти ревматические заболевания служат классическими моделями для изучения взаимосвязи аутоиммунной патологии и атеросклероза [1, 2].

Примерно у половины больных РА причиной смерти становятся заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов [3]. Риск развития инфаркта миокарда у больных СКВ в 5–9 раз выше, чем в общей популяции, а у молодых женщин (35–44 лет) — более чем в 50 раз [17]. Для РА и СКВ характерна высокая частота бессимптомного атеросклеротического поражения сосудов [18, 19].

Среди традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА и СКВ большое значение имеют артериальная гипертензия, дислипидемия, курение и инсулинорезистентность/ме-

табалический синдром [1, 20–22]. В то же время, по данным нескольких исследований, важную роль в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов играют факторы, обусловленные хроническим воспалением [23, 24].

Атеросклероз и АНЦА-ассоциированные системные васкулиты

Ускоренное развитие атеросклероза, по-видимому, характерно не только для РА и СКВ, но и для системных васкулитов. Воспалительные изменения интимы сосудов развиваются и при атеросклерозе, и при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах. В обоих случаях активация эндотелиоцитов и их повреждение происходят как под действием факторов окружающей среды (бактериальная или вирусная инфекция, токсины, курение) или биохимических изменений (гипергликемия, гиперлипидемия/дислипидемия и т. д.), так и в результате иммунной реакции, возникшей *in situ* [25, 26]. Активированные эндотелиальные клетки экспрессируют адгезивные молекулы, секретируют цитокины, хемокины, факторы роста, металлопротеиназы, проявляют прокоагуляционные свойства [27]. Различие между атеросклерозом и системными васкулитами заключается в клеточно-молекулярных особенностях воспаления и вариантах повреждения сосудов. Так, для атеросклеротической бляшки характерна инфильтрация Т-лимфоцитами, моноцитами/макрофагами, но не нейтрофилами, типичны отсутствие фибриноидного некроза, образование пенных клеток и активация миоцитов. При поражении сосуда в рамках васкулита отмечают нейтрофильную инфильтрацию, наличие фибриноидного некроза (при гранулематозе Вегенера и микроскопическом полиангиите) или гранулемы (при гранулематозе Вегенера, синдроме Черджа–Строс).

Повышение системной и локальной секреции медиаторов воспаления, а также усиленное взаимодействие между эндотелиоцитами и моноцитами при васкулите может способствовать формированию атеросклеротических бляшек и развитию генерализованной эндотелиальной дисфункции. Активация эндотелия при этом может быть индуцирована специфическими аутоантителами, такими как антитела против эндотелиальных клеток, антинейтрофильные цитоплазматические антитела [28, 29]. Васкулит поддерживает развитие иммунных реакций, сопровождающих атерогенез, например, за счет экспрессии аутоантигенов (в том числе белка теплового шока 60/65 – БТШ 60/65) на активированных эндотелиоцитах. Получены убедительные экспериментальные данные о важной роли иммунного ответа, направленного против БТШ 60/65 при атерогенезе. Антитела к БТШ 60/65 рассматривают в настоящее время как независи-

мый фактор риска атеросклероза коронарных и сонных артерий [30]. Более того, типичные для васкулита изменения эндотелия (эндотелиальная дисфункция) могут способствовать повышенному окислению циркулирующих липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [31] и накоплению окисленных ЛПНП в субэндотелиальной области. Окисленные ЛПНП усугубляют провоспалительные процессы в эндотелии, способствуют активации моноцитов и макрофагов и формированию пенных клеток. Усиленная продукция антител к окисленным ЛПНП, наблюдающаяся при васкулитах и других ревматических заболеваниях, коррелирует с частотой развития инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, прогрессированием коронарного атеросклероза, а также рестенозом коронарных артерий после ангиопластики [32].

В крупном ретроспективном исследовании М. Farschou и соавт. [33] проанализировали частоту госпитализаций по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) у 293 пациентов с гранулематозом Вегенера. Фактическое число госпитализаций сравнивали с ожидаемой их частотой, рассчитанной на основании Датского национального регистра госпитализаций. Авторы выявили значительное увеличение риска госпитализаций по поводу ИБС (в 2,2 раза), особенно инфаркта (в 2,5 раза) – см. таблицу. Увеличение риска было отмечено как в первые 5 лет после установления диагноза гранулематоза Вегенера, так и более чем через 10 лет после начала болезни. Значительное увеличение риска госпитализаций по поводу ИБС наблюдалось у пациентов в возрасте старше 50 лет, у мужчин, а также у пациентов, получивших высокую кумулятивную дозу циклофосфамида.

На базе нашей клиники было проведено ретроспективное исследование у 321 больного с системными васкулитами, в том числе 138 (42,8%) пациентов с гранулематозом Вегенера, 79 (24,7%) – с артериитом Такаясу, 55 (17,2%) – с узелковым полиартериитом и 49 (15,3%) – с синдромом Черджа–Строс. Анализировали частоту клинических проявлений атеросклероза, факторы риска атеросклероза, которые учитываются в шкале SCORE. Клинические признаки атеросклероза имелись у 51 (15,6%) из 321 пациента. Чаще всего диагностировали стенокардию (7,1%), реже – инфаркт миокарда (3,1%) и инсульт (4,6%). Частота клинических проявлений атеросклероза была выше у пациентов с синдромом Черджа–Строс (22,3%) и узелковым полиартериитом (18,2%) и несколько ниже – у пациентов с гранулематозом Вегенера (14,5%) и артериитом Такаясу (12,6%). Развитие атеросклероза у пациентов с системными васкулитами ассоциировалось с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, прежде всего возрастом и мужским полом [34].

Частота развития ишемической болезни сердца у 293 пациентов с гранулематозом Вегенера за период с 1977 по 2006 г. [33]

Диагноз	Фактическое число случаев	Ожидаемое число случаев	Отношение	95% доверительный интервал
ИБС	63	33,7	1,9	1,4–2,4
Стенокардия	14	11,0	1,3	0,7–2,1
Острый инфаркт миокарда	24	9,6	2,5	1,6–3,7
Другие	25	13,1	1,9	1,2–2,8

Диагностика атеросклероза у больных с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами

Для диагностики скрытого атеросклероза некоронарных сосудов в настоящее время применяют ультразвуковое исследование УЗИ сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима—медиа, измерение лодыжечно-плечевого индекса, а также определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) как интегрального показателя повышения сосудистой жесткости. Все эти параметры являются независимыми прогностическими факторами.

УЗИ сонных артерий сегодня стало одним из основных методов оценки состояния крупных сосудов в эпидемиологических и клинических исследованиях, так как оно обладает следующими преимуществами: неинвазивность, возможность количественного анализа и хорошая воспроизводимость [35]. По данным УЗИ можно судить не только о диаметре просвета сосуда, но и о состоянии его стенки (в том числе толщине комплекса интима—медиа, дифференциации слоев и т. д.). В эпидемиологическом исследовании Cardiovascular Healthy Study [36] у больных с утолщением стенки сонных артерий наблюдался более высокий риск ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

Исследование толщины сосудистой стенки — самый распространенный метод оценки атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. M. Zaenker и соавт. [37] и K. de Leeuw и соавт. [38] выявили утолщение комплекса интима—медиа у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами по сравнению с контрольной группой. G. Chironi и соавт. [39] обследовали 50 больных гранулематозом Вегенера и 100 здоровых лиц и отметили статистически значимое увеличение частоты обнаружения атеросклеротических бляшек (58%) в сонных артериях у пациентов с васкулитом по сравнению с контрольной группой (33%), независимо от риска по шкале SCORE и уровня С-реактивного белка (СРБ).

Мы обследовали 24 пациента с диагнозом гранулематоз Вегенера. У большинства из них (62,5%) выявлены признаки субклинического атеросклероза в виде утолщения комплекса интима—медиа, которое отмечалось у пациентов достаточного молодого возраста — 40–50 лет.

Другим методом диагностики атеросклеротического поражения сосудов служит оценка жесткости артерий на основании определения СРПВ, которая зависит от ригидности сосудистой стенки: чем выше ригидность, толще стенка сосуда и меньше его диаметр, тем быстрее распространяется по нему пульсовая волна [35]. У человека наиболее эластична аорта, поэтому она обладает выраженными демпфирующими свойствами. В аорте самая низкая СРПВ: 4–5 м/с в восходящей части и 5–6 м/с в абдоминальной. Для сравнения: СРПВ в подвздошной и бедренной артериях составляет 8–9 м/с.

Для оценки жесткости аорты обычно используется каротидно-фemorальная СРПВ (СРПВ_{кф} — СРПВ между сонной и бедренной артериями). Проведено большое количество исследований, которые доказали, что СРПВ_{кф} является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у больных артериальной гипертензией и в общей популяции в целом [35]. Установлена связь СРПВ_{кф} с возрастом, полом, величиной артери-

ального давления (АД), уровнем холестерина, курением, индексом массы тела и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [40]. Увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений отмечается при СРПВ_{кф} >12 м/с.

A.D. Booth и соавт. [41] выявили четкую связь между системным воспалением у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами (n=31) и жесткостью сосудистой стенки. Авторы измеряли СРПВ, а также оценивали уровни СРБ, ИЛ 6, ФНО α. У пациентов с активным васкулитом СРПВ была выше, чем у здоровых лиц (9,2±0,7 и 7,5±0,3 м/с соответственно). Уровень СРБ также был выше в основной группе (16,0±4,0 против 1,1±0,1 мг/л) и положительно коррелировал со значениями СРПВ. M. Yildiz и соавт. [42] также продемонстрировали увеличение СРПВ_{кф} у пациентов с гранулематозом Вегенера по сравнению с контрольной группой (здоровые добровольцы). Установлена прямая зависимость между СРПВ и СОЭ.

И наконец, определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) систолического давления служит основой для простого и достаточно точного неинвазивного метода скрининга и диагностики заболеваний периферических артерий. Результаты изучения взаимосвязи сниженного ЛПИ (<0,9) с проявлениями атеросклеротических изменений в других сосудистых бассейнах позволяют рассматривать данный показатель как маркер генерализованного атеросклеротического поражения сосудистого русла [43, 44].

S.R. Sangle и соавт. [45] использовали ЛПИ для оценки выраженности атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с системными васкулитами (50% — с АНЦА-ассоциированными васкулитами). Снижение ЛПИ было выявлено у 11 (20,4%) из 54 пациентов с системными васкулитами и у 2 (4%) из 49 здоровых людей. При этом сердечно-сосудистые осложнения с большей частотой встречались у пациентов с васкулитами и сниженным ЛПИ (45,5 и 11,6% соответственно).

Таким образом, применение данных методов подтвердило высокую частоту атеросклероза периферических артерий у больных с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами.

Профилактика атеросклероза у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами

Специальных рекомендаций по профилактике атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний при системных васкулитах нет. В то же время Европейской антиревматической лигой (EULAR) были предложены рекомендации по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений при других ревматических заболеваниях (РА, анкилозирующий спондилит) [46], большинство из которых применимы для пациентов с системными васкулитами.

У больных с ревматическими заболеваниями необходимо оценивать сердечно-сосудистый риск с помощью таблицы SCORE. При этом наличие ревматического заболевания следует считатьотягощающим и увеличивающим общий риск фактором [47]. Повторную оценку следует проводить по мере течения болезни, так как активность воспалительного процесса и иммуносупрессивная терапия могут менять выраженность традиционных факторов риска.

Снижение суммарного риска возможно при изменении образа жизни пациентов, включая выполнение диетических рекомендаций, увеличение физической нагрузки, отказ от курения, а также при адекватной фармакотерапии с достижением целевых уровней корригируемых факторов (применение гипотензивных и гиполипидемических препаратов в соответствии с национальными рекомендациями для общей популяции) [46].

Учитывая ключевую роль хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза, в профилактике сердечно-сосудистых осложнений важна эффективная противовоспалительная терапия [46]. Использование базисных противовоспалительных препаратов приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА [14]. В частности, применение метотрексата у пациентов с РА привело к значительному снижению общей (относительный риск 0,4–0,56) и сердечно-сосудистой смертности (относительный риск 0,16–0,82) [48].

Перспективным является применение при системных васкулитах генно-инженерных биологических препаратов, в том числе ингибиторов ФНО α . Последние клинико-эпидемиологические исследования демонстрируют снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности при применении ингибиторов ФНО α у больных РА, по сравнению с пациентами, не получавшими биологические агенты [13, 14]. Применение ингибиторов ФНО α приводило к максимальному, по сравнению с другими препаратами, уменьшению риска инсульта (на 36%), инфаркта миокарда (на 58%) и суммарного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 36%.

Для сравнения, при лечении метотрексатом снижение риска инсульта у больных РА составило только 11%, инфаркта миокарда — 18%, а риск сердечно-сосудистых заболеваний уменьшился на 15%.

Показано, что применение глюкокортикоидов сопряжено с усугублением традиционных факторов риска, развитием и прогрессированием атеросклероза и его клинических проявлений. Так, в группе больных артритом, получающих глюкокортикоиды в дозе $>7,5$ мг/сут, сердечно-сосудистый риск (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смертность) увеличивается в 5 раз [49]. Таким образом, в соответствии с рекомендациями EULAR при ревматических заболеваниях необходимо использовать минимально возможные дозы глюкокортикоидов и назначать их на короткий срок.

Заключение

Результаты клинических исследований указывают на повышение частоты атеросклеротического поражения сосудов и увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Для диагностики скрытого атеросклероза коронарных сосудов следует шире применять неинвазивные методы, в том числе определение жесткости сосудов, что позволит объективно оценивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных системными васкулитами. Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений при системных васкулитах допустимо применение рекомендаций, разработанных EULAR для пациентов с воспалительными заболеваниями суставов.

ЛИТЕРАТУРА

- Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы. *Cons Med: Болезни сердца и сосудов*, 2010;1:15–9.
- Leuven S.I., Franssen R., Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 2008;47:3–7.
- Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;647–61.
- Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004.
- Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер арх* 2002;5:80–5.
- Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Роль фактора некроза опухоли- α (ФНО α) в развитии обменных нарушений и атеросклероза и влияние на них ингибиторов ФНО α у больных ревматическими заболеваниями. *Науч-практич ревматол* 2009;2:67–73.
- Lang C.H., Dobrescu C., Bagby G.J. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992;130:43–52.
- Chia S., Quadan M., Newton R. et al. Intra-arterial tumor necrosis factor- α impairs endothelial-dependent dilatation in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:695–701.
- Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
- Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2011;4:64–7.
- Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000;21(19):1574–83.
- Gotsman I., Stabholz A., Planer D. et al. Serum cytokine tumor necrosis factor- α and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J* 2008;10(7):494–8.
- 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(7):1213–8.
- Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A. et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthr Res Ther* 2008;10(2):30.
- Kremers M.H., Crowson C., Nicola P. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths rheumatoid arthritis. A population-based controlled study. *Arthr Rheum* 2005;52:402–11.
- Kremers M.H., Nicola P., Crowson C. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2005;52:722–32.
- Mansi S., Meilahn E., Rairie J. et al. Age specific incidence rates of myocardial infarction angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408–15.
- Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:102–11.
- Westerweel P.E., Luyten R., Koomans H. et al. Premature atherosclerotic cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2007;56(5):1384–96.
- Papadopoulos N.G., Alamanos Y., Voulgari P.V. et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:861–6.
- Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль нару-

- шений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2007;5:4–10.
22. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Герасимова Е.В. и др. Метаболический синдром у больных системной красной волчанкой. *Науч-практич ревматол* 2008;4:14–20.
 23. Roman M.J., Shanker B.A., Davis A. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399–406.
 24. Gonzalez A., Kremers M.H., Crowson C.S. et al. Survival trends and risk factors for mortality in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum* 2005;3:38–46.
 25. Qiao J.H., Castellani L.W., Fishbein M.C., Luis A.J. Immune complex-mediated vasculitis increases coronary artery lipid accumulation in autoimmune-prone MRL mice. *Arterioscler Thromb* 1993;13:932–43.
 26. Wick G., Romen M., Amberger A. et al. Atherosclerosis, autoimmunity, and vasculo-associated lymphoid tissue. *FASEB J* 1997;11:1199–207.
 27. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112:3337–47.
 28. Kallenberg C.G. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis, an update. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41(2):224–31.
 29. Savage C.O.S., Williams J.M. Anti-endothelial cell antibodies in vasculitis. *Am Soc Nephrol* 2007;18:2424–6.
 30. Wikk G., Millonig G., Xu Q. The autoimmune pathogenesis of atherosclerosis: an evolutionary-Darwinian concept. In: Shoenfeld Y., Harats D., Wick G., eds. *Atherosclerosis and Autoimmunity*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Publishers, 2001;5–13.
 31. Sherer Y., Pagnoux C., Chironi G. et al. Carotid artery intima-media thickness, heat shock proteins and oxidized LDL autoantibodies in systemic necrotizing vasculitis. *Rheum Int* 2011;28:1099–103.
 32. Swets B.P., Brouwer D.A.J., Cohen Tervaert J.W. Patients with systemic vasculitis have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Clin Exp Immunol* 2001;124:163–7.
 33. Faurschou M., Mellema L., Sorensen I.J. et al. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthr Rheum* 2009;69(4):1187–92.
 34. Моисеев С.В., Стрижаков Л.А., Диттерле В.Е. и др. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с системными васкулитами. *Клин фарм тер* 2011;20(3):30–4.
 35. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). *Кардиоваск тер профилактик* 2008;6(Прил. 2):1–32.
 36. Salonen J.T., Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1991;11:1241–9.
 37. Zaenker M., Aries P.M., Herlyn K. et al. Accelerated atherosclerosis in Wegener's granulomatosis (WG): a sonographic case-control study on intima media thickness. *Arthr Rheum* 2002;46:35–9.
 38. de Leeuw K., Sanders J.S., Stegeman C. et al. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:753–9.
 39. Chironi G., Pagnoux C., Simon A. et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small-vessel vasculitis. *Heart* 2007;93(1):96–9.
 40. Mackenzie I.S., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002;95:67–74.
 41. Booth A.D., Wallace S., McEniery C.M. et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthr Rheum* 2004;50:581–8.
 42. Yildiz M., Soy M., Kü rüm T., Yildiz B.S. Arterial distensibility in Wegener's granulomatosis: a carotid-femoral pulse wave velocity study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7(3):281–5.
 43. Порога А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. Методы определения лодыжечно-плечевого индекса систолического давления при массовых обследованиях. *Cons Med* 2009;10:13–7.
 44. Zheng Z.J., Sharrett A.R., Chambless L.E. et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997;131(1):115–25.
 45. Sangle S.R., Davies R.J., Mora M. et al. Ankle-brachial pressure index: a simple tool for assessing cardiovascular risk in patients with systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1058–60.
 46. Peters M.J., Symmons D.P.M., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325–31.
 47. Peterson M.J., Symmons D.P., McCarrey D.W. et al. Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – EULAR TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):310.
 48. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173–7.
 49. Van der Goes M.C., Jacobs J.W.G., Boers M. et al. Patients' and rheumatologists' perspectives on glucocorticoids an exercise to improve the implementation of the EULAR recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;10:235–9.