

ПЕРЕДОВАЯ

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕВМАТОЛОГИИ

Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

В течение последнего десятилетия круг заболеваний, развитие которых связано с хроническим иммунным воспалением, неуклонно расширяется [1]. Особое внимание привлечено к изучению "иммуновоспалительного" компонента патогенеза атеросклероза, который в настоящее время рассматривается как "воспалительное заболевание" человека [2]. В самом общем виде иммунопатологический процесс, ведущий к атеросклеротическому поражению сосудов, включает следующие основные этапы:

1. Активация иммунного ответа (врожденного и приобретенного), приводящая к гиперпродукции "провоспалительных" цитокинов и относительной недостаточности синтеза "антивоспалительных" медиаторов, индуцирует дисфункцию (активации) эндотелия [3-5].

2. Активированный эндотелий синтезирует широкий спектр "проатерогенных" и "прокоагулянтных" медиаторов, которые способствуют модификации липидов с отложением их атерогенных фракций в сосудистой стенке (собственно атеросклерозу), "дестабилизации" атеросклеротической бляшки и гиперкоагуляции [6].

Привлекает особое внимание тот факт, что увеличение сывороточного уровня многих маркеров, которые традиционно используются в лаборатории для оценки активности воспаления при ревматических заболеваниях (РЗ), является "предиктором" риска кардиоваскулярных катастроф. Кроме того, увеличение концентрации маркеров воспаления коррелирует с артериальной гипертензией (АГ), резистентностью к инсулину и другими классическими кардиоваскулярными факторами риска [7,8].

Неудивительно, что осложнения атеросклеротического поражения сосудов и АГ, такие как инфаркт миокарда - (ИМ) и инсульт, - важные причины преждевременной летальности при классических хронических иммуновоспалительных заболеваниях человека - ревматоидном артрите (РА) [10-18] и системной красной волчанке (СКВ) [11,18-20]. Фактически ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов можно рассматривать как своеобразное системное проявление СКВ и РА [21-23].

Очевидно, что изучение механизмов атеротромбоза при СКВ и РА имеет общемедицинское значение. Эта проблема представляется столь же важной, как и "кардиоваскулярная эндокринология" - направление научных исследований, посвященное изучению атеросклеротического поражения сосудов при эндокринных заболеваниях [24].

В рамках проблемы атеросклероза при РЗ представляет несомненный интерес изучение сосудистых эффектов противоревматических лекарственных средств, нестероидных, противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК), метотрексата, сульфасалазина, "биологических" агентов и др., которые потенциально могут оказывать как положительное, так и отрицательное действие на сердечно-сосудистую систему. Привлекают к себе внимание и противовоспалительные эффекты "кардиологических" препаратов (статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и др., место которых в комплексной терапии СКВ и РА требует дальнейшего изучения).

Рассматриваются тесно взаимосвязанные между собой

причины атеротромбоза при СКВ и РА: классические кардиоваскулярные факторы риска, хроническое воспаление и лекарственная терапия. Не вызывает сомнения, что такие факторы риска, как "атерогенный" профиль липидов, гипергомоцистемия, резистентность к инсулину, АГ, могут быть следствием воспалительного процесса или терапии РА и СКВ [25-28]. К независимым факторам риска относятся курение, пожилой возраст и большая длительность болезни. Примечательно, что курение - фактор риска не только атеросклероза, но тяжелого серопозитивного по ревматоидному фактору РА и, в меньшей степени, СКВ. У пациентов с РА до начала болезни частота кардиоваскулярных факторов риска (за исключением курения) не отличается от популяционной [13], а при СКВ она даже несколько ниже, чем у женщин того же возраста, не страдающих СКВ [27]. Очевидно, что эффективное лечение СКВ и РА имеет не меньшее значение для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, чем коррекция кардиоваскулярных факторов риска. Например, имеются данные, что применение метотрексата при РА снижает кардиоваскулярную летальность до популяционного уровня, несмотря на способность препарата индуцировать развитие гипергомоцистемии, которая рассматривается как классический фактор риска кардиоваскулярной патологии [29].

Наиболее распространенный неинвазивный метод диагностики атеросклеротического поражения сосудов - ультразвуковое исследование с высоким разрешением, позволяющее выявлять атеросклеротические бляшки и оценивать толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерий. Увеличение толщины КИМ сонных артерий коррелирует с обнаружением атеросклеротических бляшек в коронарных артериях и риском кардиоваскулярных осложнений [30].

Более частое формирование атеросклеротических бляшек, чем в популяции, и увеличение толщины КИМ при СКВ [31-33] и РА [34-38] отмечены очень многими исследователями. При РА толщина КИМ, а также обнаружение бляшек в сонных артериях, коррелируют с лабораторными маркерами активности воспаления (СОЭ и С-реактивным белком - СРБ) независимо от кардиоваскулярных факторов риска [35]. Примечательно, что по данным популяционных исследований разница толщины КИМ ($>0,200$ мм), выявленная у больных РА с минимальным и максимальным увеличением СОЭ [35], ассоциируется с 2-х кратным увеличением риска кардиоваскулярных осложнений [30]. Абсолютные различия в толщине КИМ у пациентов с РА и в контроле ($0,050$ мм) статистически не достоверны. Однако по данным популяционных исследований даже такое небольшое увеличение в толщине КИМ у курильщиков и не курильщиков коррелирует с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений более чем на 50%. При РА нарастание толщины КИМ общей сонной артерии в течение 2-х лет ассоциируется с увеличением концентрации лабораторных маркеров, отражающих деструкцию костной ткани [38]. Эти данные дают основание предположить, что прогрессирование деструктивного процесса в суставах и атеросклеротического поражения сосудов - патогенетически тесно связанные процессы, в основе которых лежит неконтролируемое ревматоидное воспаление.

При СКВ также отмечается увеличение толщины КИМ в течение года наблюдения, а через 2 года у части пациен-

тов выявляются первоначально отсутствовавшие атеросклеротические бляшки [39]. Кроме того, при СКВ утолщение КИМ сонной артерии коррелирует со снижением минеральной плотности костной ткани в шейке бедра [40]. Примечательно, что и в общей популяции развитие атеросклероза (кальцификация сосудов) и остеопороза является взаимосвязанным процессом, имеющим, как полагают, ряд общих иммунопатогенетических механизмов [41].

Дисфункция эндотелия (нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации), которая отражает самую раннюю стадию атеросклеротического поражения сосудов [42,43] и риск кардиоваскулярных катастроф, выявлена при РА [44-50] и СКВ [49] многими авторами. При РА нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации коррелирует с активностью воспаления и антигенами класса II главного комплекса гистосовместимости (HLA-DRB1) [49], а при СКВ не зависит от классических кардиоваскулярных факторов риска [51].

Резистентность к инсулину – важный фактор риска развития атеросклеротического поражения сосудов, в основе которого лежит хронический воспалительный процесс [52]. Резистентность к инсулину обнаруживается при РА [53-56] и СКВ [57,58]. При РА выявлена корреляция между выраженностью инсулинорезистентности, активностью воспаления [53,54] и интенсивностью ГК терапии [55].

Значение органонеспецифических аутоантител в развитии атеротромбоза при СКВ детально рассмотрено в наших предыдущих публикациях [59,60]. В последние годы идентифицировано несколько уникальных механизмов, определяющих ускоренное развитие атеросклероза при РА [22,23]. Один из них связан с нарушениями клеточного иммунитета, а именно с поляризацией иммунного ответа по Th1 типу. В периферической крови пациентов с РА и при нестабильной стенокардии наблюдается постоянная экспансия субпопуляции CD4+T-лимфоцитов, лишенных CD28 антигена (CD4+CD28 null) [61,62], которые по данным исследований *in vitro* обладают необычно высоким "провоспалительным" и "повреждающим" потенциалом. Высказано предположение об участии этих клеток и в развитии атеросклеротического процесса при РА [23]. Более того в недавних исследованиях было показано, что при РА увеличение уровня CD4+CD28null клеток в периферической крови коррелирует с утолщением КИМ и нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации [63].

Наши данные и результаты других авторов свидетельствуют о том, что у пациентов с СКВ, как и с антифосфолипидным синдромом (АФС) и РА, наблюдается увеличение концентрации фактора некроза опухоли (ФНО)- α и его растворимых рецепторов [64-67], играющих важную роль как в иммунопатологии этих заболеваний [69], так и в развитии атеросклероза [52]. При СКВ обнаружена корреляция между увеличением концентрации ФНО - α (и его рецепторов типа I и II), повышением содержания триглицеридов и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛВП) [68].

Известно, что продукты арахидоновой кислоты – простагландин (PGI₂) и тромбоксан (TxA₂) – играют важную роль в регуляции сосудистого гомеостаза. В свою очередь, воспалительный процесс, связанный с нарушением баланса между циклооксигеназой (ЦОГ)- зависимым синтезом TxA₂ и PGI₂, может вносить вклад в развитие атеротромбоза. Именно поэтому изучение кардиоваскулярных эффектов НПВП представляет несомненный интерес [70]. Вероятно, особенно значимыми потенциальными "сосудистые" эффекты НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) могут быть у лиц с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений, в том числе с СКВ и РА [71]. Появились данные об увеличении риска тромбозов у пациентов с РА и СКВ, получающих избирательные ингибиторы ЦОГ-2 [72,73]. Выказано предположение, что увеличение риска тромбозов – "класс-специфический" побочный эффект ингибиторов ЦОГ-2 [74]. Полагают, что действие ингибиторов ЦОГ-2, как бы противоположно эффекту низких доз аспирина, снижение ЦОГ-2 зависимого синтеза PGI₂ клетками сосу-

дистого эндотелия в отсутствие влияния на ЦОГ-1 – зависимый синтез TxA₂ тромбоцитами, потенциально может приводить к нарушению баланса PGI₂/TxA₂ с последующей активацией тромбоцитов и увеличением риска тромбообразования [75]. Однако по мнению большинства исследователей, одного снижения синтеза PGI₂ недостаточно для нарушения тромборезистентности сосудистого эндотелия [76]. Мета-анализ результатов применения ингибиторов ЦОГ-2 – рофекоксиба и целекоксиба – при РА и остеоартрозе (ОА) свидетельствует об отсутствии увеличения риска тромбозов, по крайней мере при использовании этих препаратов в стандартных дозах [77,78].

Важные результаты получены в исследовании TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) [79], которое было посвящено оценке эффективности и безопасности нового "суперселективного" ингибитора ЦОГ-2 – лумиракоксиба при ОА. TARGET – самое масштабное исследование (в него было включено более 18000 пациентов) из всех, проводившихся ранее в отношении НПВП, одной из целей которого была оценка не только гастроэнтерологической, но и кардиоваскулярной безопасности ингибиторов ЦОГ-2. В результате были получены обнадеживающие результаты, свидетельствующие об отсутствии влияния лумиракоксиба на риск тромбозов при ОА.

Согласно общепринятым стандартам больным СКВ и РА, принимающим любые НПВП, при наличии риска кардиоваскулярных осложнений рекомендуется профилактическое назначение низких доз аспирина [76]. При проведении такой терапии необходимо принимать во внимание, что некоторые НПВП потенциально способны отменять антикоагулянтный эффект аспирина [80]. Вероятно поэтому, длительный прием НПВП (>60 дней) ассоциируется с увеличением риска ИМ [81]. Поскольку сочетанный прием НПВП и аспирина приводит к увеличению риска желудочно-кишечных кровотечений, таким пациентам, вероятно, предпочтительней назначать не стандартные (неселективные) НПВП, а ингибиторы ЦОГ-2. Следует, однако, подчеркнуть, что истинная эффективность и безопасность низких доз аспирина при СКВ и РА до сих пор специально не изучалась.

В свете современной концепции о воспалительной природе атеросклероза представляет несомненный интерес изучение "антиатерогенных" эффектов НПВП. Имеются многочисленные экспериментальные доказательства того, что в атеросклеротической бляшке выявляется гиперэкспрессия ЦОГ-2 и ингибиторы ЦОГ-2 способствуют стабилизации этой бляшки [82,83]. Данные экспериментальных исследований нашли определенное клиническое подтверждение. У пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца назначение целекоксиба приводило к достоверному улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации, что коррелировало со снижением концентрации СРБ и окисленного липопротеина низкой плотности (oLDLNP) [84]. Выявлен благоприятный эффект мелоксикама у пациентов с острым коронарным синдромом [85], проявляющийся в снижении частоты рецидивов стенокардии, ИМ, летальных исходов, потребности в реваскуляризации.

Дестабилизация АД и декомпенсация сердечной недостаточности – хорошо известные осложнения лечения НПВП [87,88]. В то же время современная стратегия лечения АГ направлена не только на нормализацию АД, но и на коррекцию дисфункции эндотелия [89]. По современным представлениям нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации имеет немаловажное значение в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений, связанных с АГ [90]. Недавно получены данные о том, что у пациентов с АГ на фоне приема целекоксиба отмечается нормализация эндотелий-зависимой вазодилатации [91]. По данным экспериментальных исследований целекоксиб улучшает функцию сосудистого эндотелия и подавляет развитие окислительного стресса на модели экспериментальной гипертензии у натрий-чувствительной линии крыс Dahl [92]. Примечательно, что нормализация эндотелий-зависимой вазо-

дилатации ассоциировалась с увеличением экспрессии синтетазы оксида азота в стенке аорты, а также с восстановлением вазорелаксации в ответ на супероксид дисмутазу и снижением уровня 8-изопростана и "провоспалительного" цитокина - интерлейкина (ИЛ)-1. Полагают, что одним из уникальных механизмов действия ингибиторов ЦОГ-2, по крайней мере цедекоксиба, является подавление цитокин-индуцированного окислительного стресса, играющего важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции при АГ.

Таким образом, применение ингибиторов ЦОГ-2 привлекает внимание к ряду новых аспектов противовоспалительной терапии. Создается впечатление, что эти препараты позволяют не только повысить безопасность анальгезии у пациентов ревматическими и неревматическими заболеваниями, имеющих сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы, но и обладают определенным потенциалом в отношении подавления "воспалительного" компонента атеросклеротического поражения сосудов.

Для замедления прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и снижения риска кардиоваскулярных катастроф используется широкий спектр гиплипидемических препаратов, среди которых наиболее эффективными являются статины [93,94]. Фундаментальный механизм, определяющий гиплипидемическое действие статинов, - обратимая ингибция активности фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, участвующего в биотрансформации ГМ-КоА в L-мевалоновую кислоту. В результате этого нарушается биосинтез холестерина (ХС) в печени. Однако в последние годы большой интерес привлекают так называемые ХС-независимые (или плейотропные) эффекты статинов, а именно "антивоспалительные" и "антиагрегантные", позволяющие обсуждать перспективы применения статинов в ревматологии [95,96]. По данным экспериментальных исследований *in vitro* статины предотвращают активацию эндотелия, индуцированную антителами к фосфолипидам (аФЛ) [97]. Применение статинов у лабораторных животных с АФС, индуцированным введением аФЛ, приводит к уменьшению площади атериального тромбоза и снижению адгезии лейкоцитов к сосудистому эндотелию [98]. Получены данные о противовоспалительном действии статинов на модели коллагенового артрита (экспериментальный аналог РА у человека) [99]. По данным исследования TARA (Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis) лечение аторвастатином пациентов с РА приводит к достоверному снижению активности заболевания по индексу DAS, концентрации СРБ и величии СОЭ [100]. Таким образом, статины могут быть весьма эффективными, патогенетически обоснованными лекарственными средствами при АФС и

РА. Вероятно, их применение особенно показано у пациентов, имеющих кардиоваскулярные факторы риска или осложнения атеросклеротического поражения сосудов. Однако специальных исследований, касающихся влияния статинов на кардиоваскулярную летальность при РЗ, пока не проводилось.

Наиболее существенным достижением в лечении РА является разработка препаратов, объединяющихся общим термином "биологические агенты" ("biologics") [101]. К ним относится препарат инфликсимаб (ремикейд, Шеринг-Плау), представляющий собой химерные моноклональные антитела к ФНО- α - одному из центральных медиаторов воспаления при заболеваниях человека. Важным направлением исследований инфликсимаба в ревматологии является изучение его влияния на сердечно-сосудистую систему [102]. Как уже отмечалось, одним из самых "ранних" маркеров атеросклероза является дисфункция эндотелия, развитие которой весьма характерно для РА. Одним из медиаторов дисфункции эндотелия является ФНО- α . [52]. Так, по данным экспериментальных исследований внутриартериальное введение ФНО- α приводит к локальному сосудистому воспалению, проявляющемуся нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации [103]. Другой механизм активации и дисфункции эндотелия при РА может быть связан с СРБ, который активирует экспрессию молекул адгезии на мембране клеток сосудистого эндотелия [104]. В эксперименте показано, что инфликсимаб подавляет активацию эндотелия и экспрессию этих молекул (Е-селектин, VCAM-1) на мембране эндотелиальных клеток [105]. По данным клинических исследований у пациентов с РА на фоне лечения инфликсимабом наблюдается достоверное улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации, коррелирующее со снижением показателей воспалительной активности болезни, в том числе концентрации СРБ [45,49]. Таким образом, при РА инфликсимаб не только подавляет воспаление суставов, но и приводит к улучшению функции эндотелия, что может в перспективе снижать риск кардиоваскулярной летальности [106]. Тем не менее пациентам с РА, имеющим сердечную недостаточность, инфликсимаб должен назначаться с особой осторожностью [107], поскольку его введение может вызывать декомпенсацию кровообращения и увеличение летальности [108].

Представленный далеко не полный перечень проблем, находящихся на стыке ревматологии и кардиологии, свидетельствует об актуальности широкого изучения кардиоваскулярной патологии при воспалительных РЗ. Эти исследования имеют важное теоретическое и практическое значение для разработки новых подходов к профилактике и лечению атеросклеротического поражения сосудов при заболеваниях человека, в первую очередь при системных РЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. Тер. архив, 2001, 8, 43-46
2. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N. Engl. J. Med., 1999, 340, 115-126
3. von der Thüsen J.H., Luijckx J., van Berkel T.J.C., Biessen B.A.L. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. Pharmacol. Rev., 2003, 55, 133-166
4. Hansson G.K., Libby P., Schonbeck U., Yan Z.-Q. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Circul. Res., 2002, 91, 281-291
5. Hansson G.K. Immune mechanisms in atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2001, 21, 1876-1890
6. Libby P. Vascular biology and atherosclerosis: overview and state of art. Am. J. Cardiol., 2003, 91 (suppl), 3A-6A
7. Blake G.J., Ridker P.M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circulation Res., 2001, 89, 763-771.
8. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. Тер. архив, 2002, 5, 80-85
9. Bruce I.N., Gladman D.D., Urowitz M.B. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Rheum. Dis. Clin. North Amer., 2000, 26, 257-278
10. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. Curr. Opin. Rheumatol., 2002, 14, 115-120
11. Manzi S., Wasco M.C.M., Manzi S. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. Ann. Rheum. Dis., 2000, 58, 321-325
12. Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation, 2003, 107, 1303-1307
13. Goodson N.J., Wiles N.J., Lunt M. et al. Mortality in Early

- inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality was increased in seropositive patients. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 2010-2019
14. Watson D.J., Rhodes T., Guess H.A. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK general practice research database. *J. Rheumatol.*, 2003, 50, 1196-1202
 15. Turesson C., Jarenros A., Jacobson I. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 952-955
 16. Boers M., Dijkman B., Gabriel S. et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 1734-1739
 17. Fischer L.M., Schlienger R.G., Matter C. et al. Effects of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 2004, 93, 198-200
 18. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis. *Rheumatology*, 2000, 39, 353-359
 19. Thorburn C.M., Ward M.M. Hospitalization for coronary artery disease among patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 2519-2523
 20. Bessant R., Hingorani A., Patel L. et al. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2004, 42, 924-928
 21. Sattar N., McCrory D.W., Capell H., McInnes I.B. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerated vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003, 108, 2957-2963
 22. Pasceri V., Yeh E.T.H. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*, 1999, 100, 2124-2126
 23. Van Dorum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 862-875
 24. Baxter J.D., Young W.F., Webb P. Cardiovascular endocrinology: introduction. *Endocrin. Rev.*, 2003, 24, 253-260
 25. Del Rincon I., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 2737-2745
 26. Esdale J.M., Abrahamowicz M., Grodzicky T. et al. Traditional Framingham risk factor fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 2331-2337
 27. Rahman P., Urowitz M.B., Gladman D.D. et al. Contribution of traditional risk factor to coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 363-368
 28. Roman M.J., Shanker B.A., Davis A. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *New Engl. J. Med.*, 2003, 349, 2399-2406
 29. 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, 1173-1177
 30. De Groot E., Hovingh G.K., Wiegman A. et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*, 2004, 109 (suppl. III), III-33-III-38
 31. Manzi S., Selzer F., Sutton-Tyrrel K. et al. Prevalence and risk factor of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 51-60.
 32. Syenungson E., Jensen-Ustad K., Heimburger M. et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*, 2001, 104, 1387-1393
 33. Алекберова З.С., Мач Э.С., Герасимова Е.В. и др. Состояние периферических артерий у больных системной красной волчанкой. *Клин. Мед.*, 2004, 4, 46-49
 34. van Doornum S., McColl G., Jenkins A. et al. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 72-80
 35. Del Rincon I., Williams K., Stern M.P. et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 1833-1840
 36. Park Y.-B., Ahn C.-W., Choi H.K. et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 1714-1719
 37. Kumeda Y., Inaba M., Goto H. et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 1489-1497
 38. Nagata-Sakurai M., Inaba M., Goto H. et al. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 3061-3067
 39. Romero-Diaz J., Barragan-Campos H., Romero C. et al. Atherosclerotic vascular disease in systemic lupus erythematosus (SLE). Yearly progression of the carotid intima-media thickness in the inception cohort. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2003, October 24-28, 896 (abst)
 40. Ramsey-Goldman R., Manzi S. Association of osteoporosis and cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 2338-2341
 41. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*, 2002, 3, 80-82
 42. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arteriol. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23, 168-175
 43. Wildansky M.E., Gokce N., Keaney J.F. et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2003, 42, 1149-1160
 44. Bergholm R., Leirisalo-Repo M., Vehkavaara S. et al. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arteriol. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, 22, 1637-1641
 45. Hurlimann D., Forster A., Noll G. et al. Antitumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2002, 106, 2184-2187
 46. Vaudo G., Marchesi S., Gerli R. et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 31-35
 47. Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A. et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.*, 2003, 114, 647-652
 48. Hansel S., Lasing G., Pistrosch F., Passauer J. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. *Atherosclerosis*, 2003, 17, 177-180
 49. 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 α antibody. *Arthr. Care & Res.*, 2004, 51, 447-450
 50. Hurlimann D., Forster A., Noll G. et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2002, 106, 2184-2187
 51. El-Magadmi M., Bodill H., Ahmad Y. et al. Systemic lupus erythematosus. An independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*, 2004, 310, 399-404
 52. Fernandez-Real J.M., Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrinol. Rev.*, 2003, 24, 278-301
 53. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A. et al. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis. *J. Rheumatol.*, 2002, 24, 462-466
 54. Dessein P.H., Stanwix A.E., Joffe B.I. Cardiovascular risk in

- rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthr. Res.*, 2002, 2, R5
55. Dessein P.H., Joffe B.I., Stamwix A.E. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2003, 30, 1403-1405
 56. Dessein P.H., Joffe B.I., Stamwix A.E. et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 867-874
 57. Posadas-Romero C., Torres-Tamayo M., Zamora-Gonzalez J. et al. High insulin levels and increased low-density lipoprotein oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 160-165
 58. El-Magadmi M., Turkie W., Yates A.P. et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance in women with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46 (suppl 9), S395 (abst)
 59. Насонов Е.Л. Атеротромбоз при ревматических болезнях: анализ патогенеза. *Тер. архив*, 1998, 9, 92-95
 60. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М., Литера, 2004, 434
 61. Martens P.B., Goronzy J.J., Schaid D. et al. Expansion of unusual CD4+ T cells in severe rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 1106-1114
 62. Liuzzo G., Kopecky S.L., Frye P.L. et al. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation*, 1999, 100, 2135-2139
 63. Gerli R., Schillaci G., Giordano A. et al. CD4+CD28- T lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation*, 2004, 109, 2744-2748
 64. Бородин А.Г., Баранов А.А., Клюквина Н.Г. и др. Клинико-патогенетическое значение фактора некроза опухоли-альфа при системной красной волчанке. *Тер. архив*, 2002, 5, 32-35
 65. Кричевская О.А., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. Клиническое значение растворимых рецепторов фактора некроза опухоли-а у больных системной красной волчанкой. *Клин. мед.*, 2004, 10-16
 66. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Самсонов М.Ю. и др. Растворимые рецепторы фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите. *Клин. мед.*, 2001, 8, 33-36
 67. Svenungsson E., Fei G.-Z., Jensen-Ustad K. et al. TNF- α : a link between hyperglyceridemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus*, 2003, 12, 451-461
 68. Svenungsson E., Gunnarsson I., Fei G.-Z. et al. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as marker of disease activity in association with up-regulation of the tumor necrosis factor α /tumor necrosis factor system in systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 2533-2540
 69. Dinarello C.A., Moldawer L.L. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. A primer for clinicians, 2002, Amgen, 351
 70. Belton O., Fitzgerald D.J. Cyclooxygenase isoform and atherosclerosis. Expert reviews in molecular medicine. <http://www.expertreviews.org/>
 71. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН*, 2003, 7, 6-10
 72. Bombardier C., Lane L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1520-1528
 73. Crofford L.J., Oates J.C., McCune W.I. et al. Thrombosis in patients with connective tissue disease treated with specific cyclooxygenase-2 inhibitors: a report of four cases. *Arthr. Rheum.*, 2000, 3, 1891-1896
 74. Mukherjee D., Nissen S.E., Topol E.J. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 2001, 286, 954-959
 75. McAdam B.F., Catella-Lawson F., Mardini I.A. et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitors of COX-2. *PNAS*, 1999, 96, 272-277
 76. White W.B., Faich G., Whelton A. et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 89, 425-430
 77. Konstam M.A., Weir A.R. Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs. *Clev. Clin. J. Med.*, 2002, (suppl), S1-47-S1-52.
 78. Farouh M.E., Kishner H., Harrington R.A. et al. on behalf of the TARGET Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal event trial (TARGET), cardiovascular outcome: randomized controlled trial. *Lancet*, 2004, 364, 675-684
 79. Baigent C., Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease. A reappraisal. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 12-20
 80. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 1809-1817
 81. Kurth T., Glynn R.J., Walker A.M. et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation*, 2003, 108, 1191-1195
 82. Cippollone F., Rocca B., Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arteriol. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 246-255
 83. Linton M.F., Fazio S. Cyclooxygenase-2 and inflammation in atherosclerosis. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2004, 4, 116-129
 84. Chenevard R., Hurlimann D., Bechir M. et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation*, 2003, 107, 405-409
 85. Altman R., Luciani H.L., Muntaner J. et al. Efficacy of assessment of meloxicam. A preferential COX-2 inhibitor in acute coronary syndromes without ST-segment elevation, the NUT-2 pilot study. *Circulation*, 2002, 106, 191-195
 86. Stiller C.-O., Hjemdahl P. Endothelial COX-2 inhibition: possible relevance for hypertension and cardiovascular risk? *J. Hypertension*, 2003, 21, 1615-1618
 87. Meune C., Mourad J.-J., Bergmann J.-B., Spaulding C. Interaction between cyclooxygenase and the rennin-angiotensin-aldosterone system: rationale and clinical relevance. *JRAAS*, 2003, 4, 149-154
 88. Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patient: an unrecognized public health problem. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 777-784
 89. Modena M.G., Bonetti L., Coppi F. et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40, 505-510
 90. Peticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*, 2001, 104, 191-196
 91. Wildansky M.E., Price D.T., Gokce N. et al. Short- and Long-Term COX-2 inhibition reverses endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Hypertension*, 2003, 42, 310-315
 92. Hermann M., Camici G., Fratton A. et al. Different effects of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on endothelial function in salt-induced hypertension. *Circulation*, 2003, 108, 2308-2311
 93. Vaughan C.J., Gotto A.M., Basson C.T. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *JACCI*, 2000, 35, 1-10
 94. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. М., Реафарм, 2002, 112

95. Насонов Е.Л. Патогенетическое и клиническое обоснование применения статинов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме. *Клин. фармакол. тер.*, 2004, 13(1), 82-89
96. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии. *Р.М.Ж.*, 2003, 11, (23), 1273-1276
97. Meroni P.L., Raschi E., Testoni C. et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti- beta2-glycoprotein I) antibodies. Effect on the proadhesive and prounflammatory phenotype. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 2870-2878
98. Ferrara D., Liu X., Espinola R.G. et al. Inhibition of the thrombogenic and inflammatory properties of antiphospholipid antibody by fluvastatin in an in vitro model. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 3272-3279
99. Leung B.P., Sattar N., Crilly A. et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J. Immunol.*, 2003, 170, 1524-1530
100. Kanda H., Hamasaki K., Kubo K. et al. Antiinflammatory effect of simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2003,
101. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R. et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 363, 2015-2021
102. Насонов Е.Л. Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли в ревматологии. *Р.М.Ж.*, 2003, 11(7), 390-394
103. Chia S., Quadan M., Newton R. et al. Intra-arterial tumor necrosis factor-alpha impairs endothelial-dependent dilatation in humans. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23, 695-701
104. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000, 102, 2165-2168
105. Nacada M.T., Tam S.H., Woulfe D.S. et al. Neutralisation of TNF by the antibody cA2 reveals differential regulation of adhesion molecule expression on TNF-activated endothelial cells. *Cell Adhes. Commun.*, 1998, 491-503
106. Warrington K.J. Anti-tumor necrosis factor a therapy in rheumatoid arthritis: hitting two birds with one stone? *Arthr. Care&Res.*, 2004, 51, 309-310
107. Khanna D., McMahon M., Furst D.E. Anti-tumor necrosis factor a therapy and heart failure. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 1040-1050
108. Henriksen P.A., Newby D.E. Therapeutic inhibition of tumor necrosis factor a in patients with heart failure: cooling an inflamed heart. *Heart*, 2003, 89, 14-18

Поступила 2.09.2004