

© РУФ Р. Р.

УДК 616-002-06:616.13-004.6:616.1

## РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

Р. Р. Руф

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра терапии ИПО,  
зав. — д. м. н., проф. Ю. И. Гринштейн.

**Резюме.** Обзор исследований, проведенных в разные годы, показывает, что роль воспаления в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых событий становится все более очевидной. Современные исследования ставят целью детальное изучение патогенетических механизмов развития атеросклероза на фоне воспалительного процесса и поиск эффективных и безопасных средств купирования воспаления с целью снижения сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** атеросклероз, воспаление, сердечно-сосудистый риск.

## THE ROLE OF INFLAMMATION IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS AND CARDIOVASCULAR EVENTS

R. R. Ruf

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenytsky

**Abstract.** A review of studies conducted in different years, shows that the role of inflammation in the development of atherosclerosis and cardiovascular events is becoming more evident. Current studies are aimed to the detailed study of the pathogenetic mechanisms of the development the atherosclerosis on the background of the inflammatory process and the search for effective and safe means of relief the inflammation in order to reduce cardiovascular risk.

**Key words:** atherosclerosis, inflammation, cardiovascular risk.

Согласно современным представлениям, неспецифическое воспаление в атероме играет определенную роль в развитии атеросклероза. Вместе с тем, вопрос о влиянии воспаления на липидный обмен и частоту сердечно-сосудистых событий остается дискуссионным.

Еще в 1911 году А. Е. Chauffard и в 1920 году G. Stern установили взаимосвязь между инфекционным процессом и холестеринемией, однако широкого признания эти исследования не получили [3]. В 1953 году G. V. Mann и H. S. White вводили АКТГ собакам и наблюдали снижение уровня холестерина в крови, тогда как кортизон такого эффекта не давал. Из этого сделали вывод, что гипохолестеринемия является опосредованной надпочечниками физиологической реакцией на стресс, который имеет место и при воспалительных заболеваниях [26].

В 1957 году B. S. Hetzel et al. выяснили, что гидрокортизон не оказывает влияния на концентрацию холестерина в плазме крови [18]. Другие исследования тех же лет (1957-1959) показали, что психический стресс не снижает, а наоборот увеличивает уровень холестерина в крови [25]. Возникло предположение, что гипохолестеринемия при хронических воспалительных заболеваниях обусловлена снижением массы тела, и в 1958 году D. Adlersberg и H. Sobotka установили, что при длительном голодании и следующем за ним истощении уровень холестерина в крови действительно снижался [1]. Но оказалось, что у части пациентов снижение уровня холестерина не зависело от изменения массы тела. Более того, при увеличении массы на фоне терапии кортикостероидами концентрация холестерина по-прежнему оставалась

низкой, хотя зависимость между назначением стероидов и холестеринемией не была достоверной [25].

В 1950, 1951 и 1957 годах D. Adlersberg et al. наблюдали повышение уровня холестерина на фоне лечения кортизоном, а в 1956 году M. F. Oliver и G. S. Boyd, напротив, продемонстрировали снижение концентрации холестерина в результате назначения кортизона при ИБС без сопутствующих воспалительных заболеваний [29].

В 1961 году J. H. Kellgren обнаружил повышение уровня холестерина в сыворотке крови у женщин, страдающих остеоартрозом. Вслед за ним в 1963 году M. G. London, K. D. Muirden и J. V. Hewitt изучили динамику холестеринемии на фоне других ревматических заболеваний и выяснили, что у ревматологических больных уровень холестерина в сыворотке крови находится в обратной зависимости от активности воспалительного процесса. Притом ни кортикостероиды, ни аспирин существенно на эту зависимость не влияли, что давало предпосылки к дальнейшему изучению взаимосвязи между воспалением и развитием ИБС [25].

Долгое время остается дискуссионной роль СОЭ как маркера воспаления при сердечно-сосудистых событиях. В 1955 году в Южной Африке наблюдали снижение уровня холестерина в сыворотке крови на фоне ускорения СОЭ свыше 10 мм/ч. Однако статистически такая взаимосвязь оказалась недостоверной, а причины повышения СОЭ не систематизировались [6]. Позднее G. Erikssen et al. наблюдали 2014 практически здоровых мужчин в возрасте 40-60 лет. В 1972-75 гг. у них измерили СОЭ, через 7 лет измерение повторили, а затем на протяжении 23 лет отслеживали смертность от сердечно-

сосудистых заболеваний и частоту сердечно-сосудистых событий. В результате обнаружилась зависимость между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и величиной СОЭ. Из этого сделали вывод, что СОЭ можно считать надежным предиктором сердечно-сосудистой смертности и, возможно, маркером сердечно-сосудистых событий [13].

В другом исследовании у 136 пациентов со стенокардией, подтвержденной при коронароангиографии, без сопутствующих воспалительных заболеваний и опухолевых процессов, измерили СОЭ и установили, что ускорение СОЭ можно считать одним из маркеров ИБС с чувствительностью 67,65% и специфичностью 70,59% [37].

В то же время в отношении уровня С-реактивного белка (СРБ) не обнаруживается четкой причинно-следственной связи между его повышением и атеросклерозом. Предполагают, что СРБ защищает вырабатываемые в эндотелии молекулы оксида азота, тем самым участвуя в изменении просвета сосуда. По результатам измерения концентрации С-реактивного белка, толщины комплекса интима-медиа, скорости пульсовой волны и поток-зависимой вазодилатации у 59 больных ревматоидным артритом и 123 здоровых людей было установлено, что повышение СРБ не является причиной атерогенеза, но повышает биодоступность эндотелиального оксида азота, за счет чего возрастает поток-зависимая вазодилатация [21].

Взаимосвязь между воспалением и развитием сердечно-сосудистых заболеваний находит свое отражение и в популяционных исследованиях. К примеру, в норвежском исследовании, проведенном среди жителей города Nord-Trøndelag старше 20 лет, выявлено 786 случаев ревматоидного артрита (РА), 3586 случаев остеоартроза, а 33567 жителей оказались без суставной патологии. В данной популяции факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний ассоциировались с развитием ревматоидного артрита. Авторы полагают, что системное воспаление вызывает одновременное развитие атеросклероза и ревматоидного артрита [30].

Когортное исследование среди жителей Дании, перенесших в 2002-2009 годах первую в жизни чрескожную реваскуляризацию (ЧКВ), показало, что у 1074 человек из 53141 включенных в исследование наблюдался псориаз средней тяжести и у 315 – тяжелый псориаз. Отмечалось, что пациенты с тяжелым псориазом после ЧКВ имеют повышенный риск сердечно-сосудистых событий [2].

Еще одно когортное исследование охватывало 935 больных анкилозирующим спондилитом и здоровое население юга Швеции. Выяснилось, что среди больных повышается относительно средней в популяции заболеваемость увеитом, воспалительными заболеваниями кишечника, ИБС, гипертонической болезнью и сахарным диабетом. Одновременно возрастала вероятность развития остеопороза, псориаза и АВ-блокад [5]. Показано также, что активные аутоиммунные процессы могут повышать риск развития инсульта [38].

С 1980 по 2008 гг. группа исследователей из клиники Мейо в США наблюдала 795 пациентов с ревматоидным артритом. Во время наблюдения отслеживались случаи развития сердечной недостаточности (СН) или наступления смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что вероятность смерти или развития СН повышалась при высокой активности артрита (обнаружение ревматоидного фактора, ускорение СОЭ, тяжелые внесуставные проявления РА, необходимость применения кортикостероидов). В то же время

прием метотрексата вдвое снижал вероятность развития сердечной недостаточности. Следовательно, ревматоидный артрит можно считать фактором риска развития сердечной недостаточности, причем лечение способно модифицировать степень риска [27].

L. Eder et al. выяснили, что у 235 наблюдаемых ими пациентов с псориатическим артритом высокая активность воспалительного процесса ассоциируется с развитием атеросклероза независимо от длительности заболевания. При этом традиционные факторы риска атеросклероза (курение, ожирение, возраст, артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет) не утратили своего влияния [12].

С 1993 по 2007 гг. исследователи под руководством E. Linos изучали истории болезни 50322 пациентов с дерматомиозитом и в 20% случаев обнаружили сопутствующую ИБС. В сравнении с группами пациентов с дерматомиозитом без сердечно-сосудистой патологии либо без дерматомиозита, но с сердечно-сосудистой патологией риск смерти при одновременном наличии ИБС и дерматомиозита оказывался вдвое более высоким [23].

В 2013 году были опубликованы результаты работы итальянских ученых под руководством L. Breda. Они выявили ранние атеросклеротические изменения сосудов у детей, не достигших подросткового возраста и страдающих ювенильным ревматоидным артритом. Изучалось также влияние на эти изменения годового курса лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и болезнь-модифицирующими препаратами. В результате лечение привело к достоверному снижению не только уровней маркеров воспаления, но и артериального давления, толщины комплекса интима-медиа, а также к коррекции дислипидемии [4].

У больных дерматомиозитом и полимиозитом по сравнению с контролем наблюдалась повышенная толщина и жесткость стенки сонных артерий, а также снижение поток-зависимой вазодилатации. При этом дерматомиозит вызывал более выраженное поражение сосудов, чем полимиозит, а толщина и жесткость сосудистой стенки, как и снижение поток-зависимой вазодилатации, коррелировали с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (такими, как дислипидемия и гипертония) и поэтому могут служить предикторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [35].

Предположение об определенной роли воспаления в развитии атеросклероза влечет за собой необходимость детального изучения патогенетических механизмов атеросклероза и следующих за ним сердечно-сосудистых событий. Разные исследователи предлагают различные подходы к этой проблеме. Например, группа испанских ученых делает акцент на генетических механизмах. Из 2137 наблюдаемых ими больных ревматоидным артритом у 18,2% развились сердечно-сосудистые события, и, хотя эти события ассоциировались с общепринятыми факторами риска, выяснилось, что на вероятность сердечно-сосудистых событий достоверно влияет полиморфизм гена, кодирующего интерферон-регулирующий фактор 5. Два варианта этого гена (rs2004640 и rs10954213) повышали, а один (rs2070197) снижал риск сердечно-сосудистых событий [14].

Японские исследователи предприняли попытку установить связь между хроническим повышением уровня интерлейкина-6 и длительным прогрессированием атеросклероза сонных артерий путем наблюдения за 210 пациентами, имеющими факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Средний период наблюдения составил  $9 \pm 1$  лет. Каждые 3 года

у пациентов измеряли среднюю толщину комплекса интима-медиа, концентрацию в крови высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6. По результатам наблюдения выявлена прямая зависимость между этими параметрами. Следовательно, прогрессирование атеросклероза связано с хроническим повышением уровня интерлейкина-6, причем последний может рассматриваться как количественный маркер и показатель эффективности лечения атеросклероза [28].

Воспалительные реакции, вызванные интерлейкином-6, были изучены в мета-анализе среди 125 222 участников 82 различных исследований во взаимосвязи с общепринятыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В этом же анализе изучалась частота встречаемости аллеля Asp358Ala у пациентов с ИБС: в опытную группу был включен 51441 пациент с ИБС, а 136226 человек составили контрольную группу. Выяснилось, что аллель Asp358Ala, отвечающий за рецепторы к интерлейкину-6, не обнаруживает четкой взаимосвязи своей экспрессии с дислипидемией и дисгликемией, повышенным АД, курением и ожирением. Однако обнаружилась причинно-следственная связь между развитием ИБС и концентрацией интерлейкина-6 [31]. Поэтому блокада рецепторов к интерлейкину-6 представляется весьма перспективной в плане профилактики ИБС [19].

Важную роль в развитии атеросклероза отводят киназе ИККβ: она является главным координатором воспалительных реакций, стимулирует воспаление и атерогенез в гладкомышечных клетках сосудов, а также развитие жировой ткани. В эксперименте на мышах искусственно вызванный дефицит киназы ИККβ делал животных устойчивыми к ожирению и атеросклерозу даже при несбалансированном питании [32].

Общеизвестно антиатеросклеротическое действие липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Однако высказывается предположение, что ЛПВП обладают еще и противовоспалительным эффектом. В частности, в одном из исследований показано, что липопротеиды высокой плотности воздействуют на фактор активации транскрипции ATF-3, в результате чего блокируются Toll-подобные рецепторы макрофагов, и тем самым снижается выработка провоспалительных цитокинов [10].

Основную роль в патогенезе воспалительных процессов сосудистой стенки играют аутоиммунные механизмы и инфекции. На фоне аутоиммунных процессов большое значение приобретают воспалительные и иммунологические нарушения, тромбоцитарный комплементарный белок C4d, снижение количества и нарушение функции эндотелиальных клеток-предшественников, апоптоз эндотелиальных клеток, эпигенетические влияния, заболевания почек, периодонта. При этом показано, что препараты, воздействующие на иммунные процессы, могут уменьшать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Но, хотя в большинстве исследований делается акцент на системном воспалении, не менее важны воспалительные процессы в стенках сосудов. Установлено, что в атерогенезе активно участвуют *vasa vasorum*, а также жировая ткань сердца и сосудов, что подтверждается данными биопсии. К повышению жесткости сосудов, вероятнее всего, приводят воспаление и накопление комплексов в сосудистой стенке. Таким образом, при ревматических заболеваниях необходимо обращать больше внимания на профилактику сердечно-сосудистой патологии. Необходимо также исследовать влияние болезнью-модифицирующих препаратов на воспалительные процессы в сосудах и риск сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Экспериментально показано, что в формировании раннего атеросклероза участвуют антифосфолипидные антитела. Однако нет доказательств, убедительно говорящих об антифосфолипидном синдроме (АФЛС) как о значимом факторе риска развития атеросклероза. Считается, что повышенная вероятность сердечно-сосудистой патологии при АФЛС больше обусловлена повышенным риском тромбозов.

АФЛС (который также встречается у 40% больных СКВ) и ряд сходных с ним патологических процессов запускают выработку антител к фосфолипиду и кардиолипину. Основными клиническими проявлениями этого синдрома являются прерывание беременности, развитие тромбозов сосудов и атеросклероза в молодом возрасте.

Недавние исследования показывают значимую роль патогенных микроорганизмов в выработке антител к кардиолипину при АФЛС. В числе этих микроорганизмов есть и возбудители периодонтита. Фосфорилхолин – липополисахаридный антиген, содержащийся в клеточных стенках некоторых бактерий и лучистых грибов – облегчает проникновение этих микроорганизмов в эндотелий сосудов, а отсюда в кровотоки. Кроме того, фосфорилхолин активирует В-лимфоциты и способствует их дифференцировке. Таким образом, организмом вырабатываются специфические антитела к фосфорилхолину, что способствует распознаванию и фагоцитозу патогенных микроорганизмов. Эти же антитела реагируют на окисленные липопротеиды низкой плотности, которые захватываются макрофагами, способствуя развитию атеросклероза. Вследствие попадания микроорганизмов из полости рта в системный кровоток в стенках кровеносных сосудов развивается воспалительная реакция: вырабатываются медиаторы воспаления, стенки сосудов инфильтрируются лейкоцитами, запускаются пролиферативные процессы в гладкомышечном слое, жировая дистрофия интимы, внутрисосудистое свертывание крови. Триггерной активностью в отношении атеросклероза обладают *H. pylori*, цитомегаловирус и вирус простого герпеса [22].

В исследовании S. A. Curran et al. предпринимается попытка обнаружения бактерий в адвентиции больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующим ревматоидным артритом и без такового. Во время аортокоронарного шунтирования были изъяты образцы адвентиции у 11 пациентов с ревматоидным артритом и у такого же числа пациентов без сопутствующей ревматической патологии. Бактерии были найдены в 3 и 4 образцах соответственно, причем образцы от пациентов с ревматоидным артритом отличались меньшим разнообразием флоры, и во всех 3 образцах определялась *Methylobacterium oryzae*, которая с наибольшей вероятностью может вызывать воспалительную реакцию сосудистой стенки, тем самым утяжеляя течение атеросклероза [9].

Многообразие гипотез патогенеза атеросклероза порождает различные подходы к его лечению. Наряду с традиционной гиполипидемической терапией исследуются возможности влияния на те или иные звенья воспалительного процесса. Так, в эксперименте бразильских ученых изучалось влияние ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) рофекоксиба на течение инфаркта миокарда после реперфузии. В ходе эксперимента собакам проводилась трехчасовая окклюзия левой передней нисходящей артерии, затем в течение 30 минут делалась реперфузия. В венозной крови, взятой сразу после окклюзии и через 30 минут реперфузии, измерялось содержание фракций креатинфосфокиназы



(КФК-МВ, КФК-МВm) и тропонина I. Также в процессе эксперимента измерялись ЧСС, среднее давление крови и коронарный кровоток. Выяснилось, что применение ингибитора ЦОГ-2 не приводило к изменению гемодинамики, однако могло ограничивать зону некроза [7].

Другой подход заключается в воздействии на метаболизм кортикостероидов. В частности, установлено, что ингибирование 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа снижет сердечно-сосудистый риск и замедляет развитие атеросклероза. Активность 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназ, регулирующих влияние глюкокортикоидов на клетки сердца и сосудов, на их структуру и функцию, а также на воспалительную реакцию клеток при повреждении, зависит от степени дифференцировки клеток, влияния провоспалительных цитокинов и эндогенных ингибиторов, таких, как оксистеролы и желчные кислоты. Однако необходимы дальнейшие исследования для установления связи между концентрацией глюкокортикоидов и сердечно-сосудистыми событиями, а также для того, чтобы выяснить механизм лечебного воздействия глюкокортикоидов при атеросклерозе [17].

Накапливаются доказательства эффективного воздействия антиревматических средств на патологию сердца и сосудов. Однако в литературе встречаются сведения о множестве побочных эффектов таких препаратов: повышение артериального давления, ишемия миокарда, рестриктивная кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность [16].

С различными, порой противоречивыми, результатами проходят исследования влияния на атеросклероз ингибиторов фактора некроза опухолей (ФНО). К примеру, 6000 пациентов, у которых с 1999 по 2007 гг. был диагностирован ревматоидный артрит, были включены в когортное исследование. Сравнили риск первой манифестации острого коронарного синдрома (ОКС) у лиц, получающих и не получающих лечение ингибиторами фактора некроза опухолей (ФНО). Также провели дополнительное исследование «случай-контроль», в котором выяснили взаимосвязь между ответом на терапию ингибиторами ФНО согласно критериям EULAR и риском возникновения ОКС. По результатам когортного исследования ингибиторы фактора некроза опухолей не оказали статистически значимого влияния на вероятность манифестации острого коронарного синдрома. В дополнительном исследовании также не выявлено взаимосвязи между положительным ответом на терапию ингибиторами ФНО (на 3-й и 6-й месяц лечения) и снижением риска ОКС. Таким образом, при раннем ревматоидном артрите лечение ингибиторами фактора некроза опухолей не повлияло на риск ОКС [24]. Другие исследования, проведенные среди больных ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом, свидетельствуют о положительном влиянии ингибиторов фактора некроза опухолей *a* как на исход ревматического процесса, так и на риск сердечно-сосудистой патологии. Однако, согласно существующим клиническим рекомендациям, назначение ингибиторов ФНО-*a* оправдано только при неэффективности традиционных болезнь-модифицирующих препаратов [11].

Итак, развитию сердечно-сосудистых заболеваний, вероятно, могут способствовать иммунные механизмы и хроническое воспаление. Особенно наглядно это проявляется на фоне ревматических заболеваний [36]. Вероятность развития болезней сердца и сосудов в данной ситуации может повышаться не только за счет общепринятых факторов риска,

но и за счет повышения активности системного воспаления. Впрочем, взаимосвязь между активностью воспалительного процесса и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний нуждается в дальнейшем изучении и формировании доказательной базы [15].

Воспаление приводит к повышению риска атеросклероза независимо от липидемических показателей. Более того, воспалительный процесс сам по себе изменяет липидный спектр. В то же время противовоспалительные препараты, используемые в ревматологической практике, повышают концентрацию липидов в плазме крови. Следовательно, подход к оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний у ревматологических пациентов должен отличаться от традиционного подхода. Общепринятые методы оценки риска (фраммингемский и SCORE) обычно занижают риск, поскольку не учитывают влияние системного воспаления. Даже поправки к SCORE, предложенные Европейской противоревматической лигой (EULAR) оставляют риск недооцененным. Скорее, оценка риска сердечно-сосудистой патологии у больных ревматического профиля приближается к таковой у больных сахарным диабетом типа 2. Что же касается влияния антиревматических препаратов, то здесь польза от противовоспалительного эффекта превалирует над увеличением риска вследствие дислипидемии, вызываемой этими препаратами. Таким образом, хотя методика оценки риска развития сердечно-сосудистой патологии у ревматологических пациентов пока нуждается в доработке, становится ясным, что купирование воспаления позволяет не только снизить текущий риск, но и дать более точный прогноз в отношении последующего риска [8].

Степень проявления сердечно-сосудистой патологии у ревматических больных может быть различной, но в любом случае требует как можно более раннего выявления и уточнения. Все чаще встречаются пациенты с системной красной волчанкой (СКВ) и ревматоидным артритом, у которых обнаруживается ранний атеросклероз. Это приводит к повышению риска сердечно-сосудистой смертности у таких пациентов по сравнению со средними показателями в популяции. Контроль за проявлениями системного воспаления у ревматических больных может уменьшить риск развития ИБС. Однако в существующих клинических рекомендациях по ведению таких пациентов пока не отражены особенности профилактики ИБС и мониторинга факторов риска [34].

Смертность среди больных ревматоидным артритом и СКВ выше, чем в среднем в популяции. При этом до 50% преждевременных смертей при ревматоидном артрите вызваны сердечно-сосудистыми заболеваниями. Смертность при СКВ имеет два пика: в более молодом возрасте в связи с высокой активностью волчанки и в более старшем в связи с атеросклерозом.

Среди больных РА и СКВ повышен риск не только смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, но и развития ИБС, не приводящей к смерти. При этом повышенный риск не всегда коррелирует с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (полом, возрастом, дислипидемией, гипертензией, курением и диабетом). Взаимосвязь с этими факторами при РА и СКВ даже может носить парадоксальный характер.

Таким образом, традиционные методы оценки сердечно-сосудистого риска для пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой становятся несостоятельными. Но пока не разработаны специфические для

ревматических заболеваний методы оценки риска, современная доказательная база предписывает настойчиво снижать активность ревматического процесса с помощью медикаментов и наблюдать за традиционными факторами риска [33]. Роль воспаления в развитии атеросклероза становится все более убедительной. Особенно это доказательно у коморбидных больных с ИБС и сопутствующей ревматологической патологией. У данной категории больных системное воспаление, вероятно, является триггером развития атеросклероза и атеротромбоза.

### Литература

1. Adlersberg D, Sobotka H., Cook R. P. Cholesterol. New York, Academic Press, 1958. — P. 397.
2. Ahlehoff O., Lindhardtsen J., Gislason G. H., Olesen J. B., Charlott M., Skov L., Torp-Pedersen C., Hansen P. R. Prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with psoriasis: a cohort study using Danish nationwide registries // *BMC Cardiovascular Disorders*. — 2012. — Vol. 12. — P. 79.
3. Bloor W. R. Biochemistry of the fatty acids and their compounds, the lipids, 2. — New York, Reinhold Publishing Company, 1943. — 387 p.
4. Breda L., Di Marzio D., Giannini C., Gaspari S., Nozzi M., Scarinci A., Chiarelli F., Mohn A. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis // *Clinical Research in Cardiology*. — 2013. — Vol. 102, № 1. — P. 63-71.
5. Bremander A., Petersson I. F., Bergman S., Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis // *Arthritis Care & Research*. — 2011. — Vol. 63, № 4. — P. 550-556.
6. Bronte-Stewart B., Keys A., Brock J. F. Serum-cholesterol, diet, and coronary heart-disease // *Lancet*. — 1955. — 6900, 266. — P. 1103-1108.
7. Carnieto Jr. A., Dourado P. M., Lemos da Luz P., Chagas A. C. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition Protects Against Myocardial Damage in Experimental Acute Ischemia // *Clinics*. — 2009. — Vol. 64, № 3. — P. 245-252.
8. Choy E., Ganeshalingam K., Semb A. G., Szekanecz Z., Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment // *Rheumatology (Oxford)*. — 2014. — Vol. 53, № 12. — P. 2143-2154.
9. Curran S. A., Hollan I., Erridge C., Lappin D. F., Murray C. A., Sturfelt G., Mikkelsen K., Førre O. T., Almdahl S. M., Fagerhol M. K., Goodyear C. S., Riggio M. P. Bacteria in the adventitia of cardiovascular disease patients with and without rheumatoid arthritis // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, № 5. — e98627.
10. De Nardo D., Labzin L., Kono H., Seiki R., Schmidt S. V., Beyer M., Xu D., Zimmer S., Lahrman C., Schildberg F. A., Vogelhuber J., Kraut M., Ulas T., Kerkisiek A., Krebs W., Bode N., Grebe A., Fitzgerald M. L., Hernandez N. J., Williams B., Knolley P., Kneilling M., Röcken M., Lütjohann D., Wright S. D., Schultze J. L., Latz E. High density lipoprotein mediates anti-inflammatory transcriptional reprogramming of macrophages via the transcriptional repressor ATF3 // *National Immunology*. — 2014. — Vol. 15, № 2. — P. 152-160.
11. Di Minno M. N., Iervolino S., Lupoli R., Russolillo A., Coppola A., Peluso R., Scarpa R., Di Minno G. Cardiovascular risk in rheumatic patients: the link between inflammation and atherothrombosis // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. — 2012. — Vol. 38, № 5. — P. 497-505.
12. Eder L., Thavaneswaran A., Chandran V., Cook R., Gladman D. D. Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2014. — Vol. 14. — P. 205-267.
13. Erikssen G., Liestøl K., Bjørnholt J. V., Stormorken H., Thaulow E., Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality // *European Heart Journal*. — 2000. — Vol. 21, № 19. — P. 1614-1620.
14. García-Bermúdez M., López-Mejías R., Genre F., Castañeda S., Llorca J., González-Juanatey C., Corrales A., Ubilla B., Miranda-Filloo J. A., Pina T., Gómez-Vaquero C., Rodríguez-Rodríguez L., Fernández-Gutiérrez B., Balsa A., Pascual-Salcedo D., López-Longo F. J., Carreira P., Blanco R., Martín J., González-Gay M. A. Interferon regulatory factor 5 genetic variants are associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy*. — 2014. — Vol. 16, № 4. — P. 146.
15. Gargiulo P., Marsico F., Parente A., Paolillo S., Cecere M., Casaretti L., Pellegrino A. M., Formisano T., Fabiani I., Soricelli A., Trimarco B., Perrone-Filardi P. Ischemic heart disease in systemic inflammatory diseases. An appraisal // *International Journal of Cardiology*. — 2014. — Vol. 170, № 3. — P. 286-290.
16. Gasparyan A. Y., Ayyavzayan L., Cocco G., Kitas G. D. Adverse cardiovascular effects of antirheumatic drugs: implications for clinical practice and research // *Current Pharmaceutical Design*. — 2012. — Vol. 18, № 11. — P. 1543-1555.
17. Hadoke P., Iqbal J., Walker B. R. Therapeutic manipulation of glucocorticoid metabolism in cardiovascular disease // *British Journal of Pharmacology*. — 2009. — Vol. 156, № 5. — P. 689-712.
18. Hetzel B. S., Williams R., Lander H. A comparison of the early metabolic effects of tri-iodothyronine and hydrocortisone in man // *Australasian Annals of Medicine*. — 1957. — Vol. 6, № 3. — P. 218-227.
19. Hingorani A. D. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis // *Lancet*. — 2012. — Vol. 379, № 9822. — P. 1214-1224.
20. Hollan I., Meroni P. L., Ahearn J. M., Cohen Tervaert J. W., Curran S., Goodyear C. S., Hestad K. A., Kahaleh B., Riggio M., Shields K., Wasko M. C. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases // *Autoimmunity Reviews*. — 2013. — Vol. 12, № 10. — P. 1004-1015.
21. Holmes M. V., Jiang B., McNeill K., Wong M., Oakley S. P., Kirkham B., Chowienczyk P. J. Paradoxical Association of C-Reactive Protein with Endothelial Function in Rheumatoid Arthritis // *PLoS One*. — 2010. — Vol. 5, № 4. — e10242.
22. Karnoutsos K., Papastergiou P., Stefanidis S., Vakaloudi A. Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease: The role of anti-phosphorylcholine and anti-cardiolipin antibodies // *Hippokratia*. — 2008. — Vol. 12, № 3. — P. 144-149.
23. Linos E., Fiorentino D., Lingala B., Krishan E., Chung L. Atherosclerotic cardiovascular disease and dermatomyositis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample survey // *Arthritis Research and Therapy* 2013. — Vol. 15, № 1. — R7.

24. Ljung L., Simard J. F., Jacobsson L., Rantapää-Dahlqvist S., Askling J. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis // *Arthritis & Rheumatology*. – 2012. – Vol. 64, № 1. – P. 42-52.
25. London M. G., Muirden K. D., Hewitt J. V. Serum cholesterol in Rheumatic diseases // *British medical journal*. – 1963. – Vol. 1. – P. 1380-1383.
26. Mann G. V., White H. S. The influence of stress on plasma cholesterol levels // *Metabolism*. – 1953. – Vol. 2. – P. 47-58.
27. Myasoedova E., Crowson C. S., Nicola P. J., Maradit-Kremers H., Davis III J. M., Roger V. M., Thorneau T. M., Gabriel S. E. The Impact of Rheumatoid Arthritis Disease Characteristics on Heart Failure // *Journal of Rheumatology*. – 2011. – Vol. 38, № 8. – P. 1601-1606.
28. Okazaki S., Sakaguchi M., Miwa K., Furukado S., Yamagami H., Yagita Y., Mochizuki H., Kitagawa K. Association of Interleukin-6 With the Progression of Carotid Atherosclerosis: A 9-Year Follow-Up Study // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – P. 2924-2929.
29. Oliver M. F., Boyd G. S. Hormonal aspects of coronary artery disease // *Vitamines & Hormones*. – 1958. – Vol. 16. – P. 147-177.
30. Pahau H., Brown M. A., Paul S., Thomas R., Videm V. Cardiovascular disease is increased prior to onset of rheumatoid arthritis but not osteoarthritis: the population-based Nord-Trøndelag health study (HUNT) // *Arthritis Research and Therapy*. – 2014. – Vol. 16, № 2. – P. 85.
31. Sarwar N. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, № 9822. – P. 1205-1213.
32. Sui Y., Park S. H., Xu J., Monette S., Helsley R. N., Han S. S., Zhou C. IKK $\beta$  links vascular inflammation to obesity and atherosclerosis // *Journal of Experimental Medicine*. – 2014. – Vol. 211, № 5. – P. 869-886.
33. Symmons D. P., Gabriel S. E. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2011. – Vol. 7, № 7. – P. 399-408.
34. Villa-Forte A., Mandell B. F. Cardiovascular disorders and rheumatic disease // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2011. – Vol. 64, № 9. – P. 809-817.
35. Vincze M., Dér H., Kerekes G., Szodoray P., Zeher M., Dankó K., Soltész P. Decreased flow-mediated dilatation with increased arterial stiffness and thickness as early signs of atherosclerosis in polymyositis and dermatomyositis patients // *Clinical Rheumatology*. – 2014. – Vol. 33, № 11. – P. 1635-1641.
36. Wright K., Crowson C. S., Gabriel S. E. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases: a focus on heart failure // *Heart Failure Clinics*. – 2014. – Vol. 10, № 2. – P. 339-352.
37. Yayan J. Erythrocyte sedimentation rate as a marker for coronary heart disease // *Vascular health risk management*. – 2012. – Vol. 8. – P. 219-223.
38. Zöller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden // *BMC Neurology*. – 2012. – Vol. 12. – P. 41.
2. Ahlehoff O., Lindhardtsen J., Gislason G. H., Olesen J. B., Charlott M., Skov L., Torp-Pedersen C., Hansen P. R. Prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with psoriasis: a cohort study using Danish nationwide registries // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2012. – Vol. 12. – P. 79.
3. Bloor W. R. Biochemistry of the fatty acids and their compounds, the lipids, 2. – New York, Reinhold Publishing Company, 1943. – 387 p.
4. Breda L., Di Marzio D., Giannini C., Gaspari S., Nozzi M., Scarinci A., Chiarelli F., Mohn A. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis // *Clinical Research in Cardiology*. – 2013. – Vol. 102, № 1. – P. 63-71.
5. Bremander A., Petersson I. F., Bergman S., Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis // *Arthritis Care & Research*. – 2011. – Vol. 63, № 4. – P. 550-556.
6. Bronte-Stewart B., Keys A., Brock J. F. Serum-cholesterol, diet, and coronary heart-disease // *Lancet*. – 1955. – 6900, 266. – P. 1103-1108.
7. Carnieto Jr. A., Dourado P. M., Lemos da Luz P., Chagas A. C. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibition Protects Against Myocardial Damage in Experimental Acute Ischemia // *Clinics*. – 2009. – Vol. 64, № 3. – P. 245-252.
8. Choy E., Ganeshalingam K., Semb A. G., Szekanecz Z., Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014. – Vol. 53, № 12. – P. 2143-2154.
9. Curran S. A., Hollan I., Erridge C., Lappin D. F., Murray C. A., Sturfelt G., Mikkelsen K., Førre O. T., Almdahl S. M., Fagerhol M. K., Goodyear C. S., Riggio M. P. Bacteria in the adventitia of cardiovascular disease patients with and without rheumatoid arthritis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 5. – e98627.
10. De Nardo D., Labzin L., Kono H., Seiki R., Schmidt S. V., Beyer M., Xu D., Zimmer S., Lahrmann C., Schildberg F. A., Vogelhuber J., Kraut M., Ulas T., Kerksiek A., Krebs W., Bode N., Grebe A., Fitzgerald M. L., Hernandez N. J., Williams B., Knolley P., Kneilling M., Röcken M., Lütjohann D., Wright S. D., Schultze J. L., Latz E. High density lipoprotein mediates anti-inflammatory transcriptional reprogramming of macrophages via the transcriptional repressor ATF3 // *National Immunology*. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 152-160.
11. Di Minno M. N., Iervolino S., Lupoli R., Russolillo A., Coppola A., Peluso R., Scarpa R., Di Minno G. Cardiovascular risk in rheumatic patients: the link between inflammation and atherothrombosis // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2012. – Vol. 38, № 5. – P. 497-505.
12. Eder L., Thavaneswaran A., Chandran V., Cook R., Gladman D. D. Increased burden of inflammation over time is associated with the extent of atherosclerotic plaques in patients with psoriatic arthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 14. – P. 205-267.
13. Erikssen G., Liestøl K., Bjørnholt J. V., Stormorken H., Thaulow E., Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality // *European Heart Journal*. – 2000. – Vol. 21, № 19. – P. 1614-1620.

#### References

1. Adlersberg D, Sobotka H., Cook R. P. Cholesterol. New York, Academic Press, 1958. – P. 397.



14. García-Bermúdez M., López-Mejías R., Genre F., Castañeda S., Llorca J., González-Juanatey C., Corrales A., Ubilla B., Miranda-Filloy J. A., Pina T., Gómez-Vaquero C., Rodríguez-Rodríguez L., Fernández-Gutiérrez B., Balsa A., Pascual-Salcedo D., López-Longo F. J., Carreira P., Blanco R., Martín J., González-Gay M. A. Interferon regulatory factor 5 genetic variants are associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Research & Therapy*. – 2014. – Vol. 16, № 4. – P. 146.
15. Gargiulo P., Marsico F., Parente A., Paolillo S., Cecere M., Casaretti L., Pellegrino A. M., Formisano T., Fabiani I., Soricelli A., Trimarco B., Perrone-Filardi P. Ischemic heart disease in systemic inflammatory diseases. An appraisal // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 170, № 3. – P. 286-290.
16. Gasparyan A. Y., Ayyvazyan L., Cocco G., Kitas G. D. Adverse cardiovascular effects of antirheumatic drugs: implications for clinical practice and research // *Current Pharmaceutical Design*. – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1543-1555.
17. Hadoke P., Iqbal J., Walker B. R. Therapeutic manipulation of glucocorticoid metabolism in cardiovascular disease // *British Journal of Pharmacology*. – 2009. – Vol. 156, № 5. – P. 689-712.
18. Hetzel B. S., Williams R., Lander H. A comparison of the early metabolic effects of tri-iodothyronine and hydrocortisone in man // *Australasian Annals of Medicine*. – 1957. – Vol. 6, № 3. – P. 218-227.
19. Hingorani A. D. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, № 9822. – P. 1214-1224.
20. Hollan I., Meroni P. L., Ahearn J. M., Cohen Tervaert J. W., Curran S., Goodyear C. S., Hestad K. A., Kahaleh B., Riggio M., Shields K., Wasko M. C. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases // *Autoimmunity Reviews*. – 2013. – Vol. 12, № 10. – P. 1004-1015.
21. Holmes M. V., Jiang B., McNeill K., Wong M., Oakley S. P., Kirkham B., Chowiecnyk P. J. Paradoxical Association of C-Reactive Protein with Endothelial Function in Rheumatoid Arthritis // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 4. – e10242.
22. Karnoutsos K., Papastergiou P., Stefanidis S., Vakaloudi A. Periodontitis as a risk factor for cardiovascular disease: The role of anti-phosphorylcholine and anti-cardiolipin antibodies // *Hippokratia*. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 144-149.
23. Linos E., Fiorentino D., Lingala B., Krishan E., Chung L. Atherosclerotic cardiovascular disease and dermatomyositis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample survey // *Arthritis Research and Therapy* 2013. – Vol. 15, № 1. – P. R7.
24. Ljung L., Simard J. F., Jacobsson L., Rantapää-Dahlqvist S., Askling J. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and the risk of acute coronary syndromes in early rheumatoid arthritis // *Arthritis & Rheumatology*. – 2012. – Vol. 64, № 1. – P. 42-52.
25. London M. G., Muirden K. D., Hewitt J. V. Serum cholesterol in Rheumatic diseases // *British medical journal*. – 1963. – Vol. 1. – P. 1380-1383.
26. Mann G. V., White H. S. The influence of stress on plasma cholesterol levels // *Metabolism*. – 1953. – Vol. 2. – P. 47-58.
27. Myasoedova E., Crowson C. S., Nicola P. J., Maradit-Kremers H., Davis III J. M., Roger V. M., Thorneau T. M., Gabriel S. E. The Impact of Rheumatoid Arthritis Disease Characteristics on Heart Failure // *Journal of Rheumatology*. – 2011. – Vol. 38, № 8. – P. 1601-1606.
28. Okazaki S., Sakaguchi M., Miwa K., Furukado S., Yamagami H., Yagita Y., Mochizuki H., Kitagawa K. Association of Interleukin-6 With the Progression of Carotid Atherosclerosis: A 9-Year Follow-Up Study // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – P. 2924-2929.
29. Oliver M. F., Boyd G. S. Hormonal aspects of coronary artery disease // *Vitamines & Hormones*. – 1958. – Vol. 16. – P. 147-177.
30. Pahau H., Brown M. A., Paul S., Thomas R., Videm V. Cardiovascular disease is increased prior to onset of rheumatoid arthritis but not osteoarthritis: the population-based Nord-Trøndelag health study (HUNT) // *Arthritis Research and Therapy*. – 2014. – Vol. 16, № 2. – P. 85.
31. Sarwar N. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, № 9822. – P. 1205-1213.
32. Sui Y., Park S. H., Xu J., Monette S., Helsley R. N., Han S. S., Zhou C. IKK $\beta$  links vascular inflammation to obesity and atherosclerosis // *Journal of Experimental Medicine*. – 2014. – Vol. 211, № 5. – P. 869-886.
33. Symmons D. P., Gabriel S. E. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2011. – Vol. 7, № 7. – P. 399-408.
34. Villa-Forte A., Mandell B. F. Cardiovascular disorders and rheumatic disease // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2011. – Vol. 64, № 9. – P. 809-817.
35. Vincze M., Dér H., Kerekes G., Szodoray P., Zeher M., Dankó K., Soltész P. Decreased flow-mediated dilatation with increased arterial stiffness and thickness as early signs of atherosclerosis in polymyositis and dermatomyositis patients // *Clinical Rheumatology*. – 2014. – Vol. 33, № 11. – P. 1635-1641.
36. Wright K., Crowson C. S., Gabriel S. E. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases: a focus on heart failure // *Heart Failure Clinics*. – 2014. – Vol. 10, № 2. – P. 339-352.
37. Yayan J. Erythrocyte sedimentation rate as a marker for coronary heart disease // *Vascular health risk management*. – 2012. – Vol. 8. – P. 219-223.
38. Zöller B., Li X., Sundquist J., Sundquist K. Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden // *BMC Neurology*. – 2012. – Vol. 12. – P. 41.

#### Сведения об авторах

Руф Руслан Райнгольдович – лаборант кафедры терапии ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел. 8(391) 2642718; e-mail: kromsolog@gmail.com.

#### Authors

Ruf Ruslan Rayngoldovich – Laboratory Assistant of the Department of Therapy of the Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasensky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022; Phone 8(391) 2642718; e-mail: kromsolog@gmail.com.