

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.13.002.2-004.6

DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17210

АТЕРОСКЛЕРОЗ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В.Н. Антипова, Л.Н. Гончарова

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

e-mail: valentina.antipova@gmail.com

Ревматические болезни (РБ) в клинической практике нередко являются причиной смерти больных молодого и среднего возраста. В последние годы активно обсуждается высокая смертность больных РБ от сердечно-сосудистых катастроф. Исследования последних лет показали, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при РБ являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов. Доклинические формы атеросклероза (эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, увеличение уровня коронарного кальция) у больных РБ выявляются значительно чаще, чем в общей популяции. В многочисленных исследованиях показано, что у больных РБ риск сердечно-сосудистых заболеваний в 2–5 раз выше, чем в общей популяции. Это приводит к уменьшению продолжительности жизни данной категории пациентов в среднем на 5–10 лет. У больных ревматоидным артритом (РА) в 2 раза чаще, чем у больных без него, развивается инфаркт миокарда и имеет место внезапная коронарная смерть, уже за 2 года до установления диагноза РА эти пациенты в 3 раза чаще госпитализируются по поводу острого коронарного синдрома. Увеличение частоты факторов сердечно-сосудистого риска показано и при анкилозирующем спондилите, системной красной волчанке. Обсуждается несколько возможных причин и их взаимосвязей, приводящих к увеличению риска кардиоваскулярных катастроф на фоне ускоренного атеросклеротического поражения сосудов при РБ: накопление кардиоваскулярных факторов риска; общие иммунновоспалительные механизмы, лежащие в основе патогенеза РБ и атеросклероза; побочные эффекты лекарственной терапии; недостаточное внимание к необходимости профилактики кардиоваскулярных осложнений при этих заболеваниях; факторы, связанные с прогрессированием самих РБ.

Ключевые слова: ревматические болезни, атеросклероз, иммунновоспалительные механизмы, кардиоваскулярные факторы риска, эндотелиальные дисфункции, толщина комплекса интима-медиа.

Иммунновоспалительные ревматические болезни (РБ) занимают существенное место в структуре заболеваемости населения всех стран мира, характеризуются широкой распространенностью, поражением людей различных возрастных групп, прогрессирующим характером течения со склонностью к хронизации, приводящей к потере трудоспособности и ранней инвалидизации больных. Распространенность РБ среди взрослого населения достигает 2 %.

За последние годы среди всех регистрируемых причин инвалидности число больных РБ увеличилось с 7,4 до 10,6 % [1]. В клинической практике РБ нередко являются причиной смерти больных молодого и среднего возраста, приводят к сокращению продолжительности жизни больных, а пятилетняя выживаемость больных с тяжелыми формами системных болезней соединительной ткани не превышает 50 %, что сопоставимо с

исходами при лимфогранулематозе, инсульте, сахарном диабете и распространенных поражениях коронарных артерий [2, 3]. Исследования последних лет показали, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при РБ являются кардиоваскулярные (КВ) осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов. Доклинические формы атеросклероза (эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), увеличение уровня коронарного кальция, тенденция к повышению индекса атерогенности, повышение риска метаболического синдрома) у больных РБ выявляются значительно чаще, чем в общей популяции [4–6, 8–11]. На заседании бюро секции клинической медицины отделения медицинских наук Российской академии наук, которое состоялось 26 февраля 2015 г., рассматривались вопросы, посвященные кардиоваскулярной патологии при РБ, и было принято постановление: «Считать проблему ССЗ, связанных со структурными, функциональными и морфологическими изменениями сердца и сосудов при иммуновоспалительных РБ, теоретически и практически значимой в отношении расширения представлений о роли иммунных нарушений в развитии атеросклеротического поражения сосудов и требующей специальных подходов к диагностике и лечению ССО».

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО), обусловленные атеросклерозом, при РБ имеют особенности, характеризующиеся многососудистым поражением коронарных артерий, ранними рецидивами острого коронарного синдрома, высокой частотой бессимптомного инфаркта миокарда (ИМ) [5, 6]. По данным патоморфологического исследования у больных РБ отмечена высокая частота «ранимых» бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки. При РБ наблюдается высокая частота субклинического атеросклеротического поражения сосудов, составляющая 25–45 % [2, 7]. Такие маркеры поражения сердечно-сосудистой системы, как дисфункция эндотелия, снижение

эластичности мелких и крупных сосудов, диастолическая дисфункция миокарда желудочков, в 35–50 % случаев регистрируются уже на ранних стадиях заболевания, и степень выраженности этих изменений нарастает с увеличением длительности болезни [8–10].

Многочисленные исследования свидетельствуют о повышении риска кардиоваскулярной летальности при ревматоидном артрите (РА) более чем на 40 % по сравнению с общей популяцией [10, 12]. Данный показатель сопоставим с таковым у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [3]. Основными причинами высокой смертности от ССО при РА являются ускоренное прогрессирование атеросклероза и развитие хронической сердечной недостаточности. Наиболее часто ССО развиваются у больных РА с низким или умеренным КВ-риском согласно существующим стандартным методам его определения, но с высокой клинико-иммунологической активностью болезни [4]. Каждый третий больной РА и системной красной волчанкой (СКВ) имеет признаки доклинического атеросклероза [5–10, 12]. У больных РА в 2 раза чаще, чем у больных без РА, развивается ИМ и имеет место внезапная коронарная смерть [10, 12]. У больных РА с большей частотой, чем в контрольной группе, выявляется многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий при проведении коронароангиографии [11, 13]. Доказано, что риск ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СКВ в 5–6 раз выше, чем в общей популяции, а у молодых женщин с СКВ в возрасте 35–44 лет – в 50 раз. По данным проспективных исследований, примерно у 10 % пациентов с СКВ наблюдаются клинические проявления атеросклероза (стенокардия, инфаркт миокарда, поражение мозговых и периферических артерий), а при аутопсии атеросклероз выявляется более чем у половины пациентов [13, 15]. Совершенствование диагностических методов позволяет выявить КВ-нарушения при атеросклерозе более чем

в 50 % случаев [16].

Обсуждается несколько возможных причин и их взаимосвязей, приводящих к увеличению риска КВ-катастроф на фоне ускоренного атеросклеротического поражения сосудов при РБ. Установлено, что риск преждевременного развития и прогрессирования атеросклероза при РБ ассоциируется не только с традиционными факторами риска (ТФР), но и с общими иммуновоспалительными механизмами, аутоиммунным поражением сердца и сосудов, лежащими в основе патогенеза РБ и атеросклероза [17–19]; побочными эффектами лекарственной терапии; недостаточным вниманием к необходимости профилактики КВ-осложнений при этих заболеваниях; факторами, связанными с прогрессированием самих РБ.

В многочисленных исследованиях подчеркивается важная роль традиционных факторов риска в развитии атеросклероза у пациентов с РБ [17, 19]. По данным клинических и эпидемиологических исследований, посвященных влиянию ТФР на развитие КВ-событий у пациентов с РБ, показано, что детерминантами атеросклеротической бляшки и утолщения КИМ по данным ультразвукового исследования сонных артерий больных РА, СКВ и системной склеродермией (ССД) являются возраст, пол, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, избыточный вес, малоподвижный образ жизни, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), что в 1,5–2,5 раза увеличивает риск ССО у пациентов с РБ [19–20].

Так, например, среди ТФР особое значение имеет курение, предрасполагающее к развитию не только ССЗ, но и серопозитивного РА, выявляемого у пациентов до клинической манифестации артрита, и ассоциирующееся с более тяжелым течением РА. При исследовании влияния курения на уровни провоспалительных цитокинов показано, что у курящих мужчин концентрация ИЛ-6 выше, чем у некурящих ($9,6 \pm 7,6$ против $6,2 \pm 6,6$

пг/мл; $p=0,013$). Не исключается вероятность, что курение реализует атерогенные эффекты посредством влияния на сосудистую стенку провоспалительных сигналов, ассоциированных с гиперпродукцией ИЛ-6 [21, 27]. Именно сочетание ТФР и системного воспаления определяет развитие и скорость прогрессирования атеросклероза при РБ. Эти данные согласуются с результатами метаанализа, в котором показано, что у пациентов с ранним РА по сравнению с контролем существенно выше толщина (тКИМ) и частота атеросклеротических бляшек сонных артерий, а высокая воспалительная активность вносит существенный вклад в увеличение тКИМ сонных артерий [23–26].

Большинство пациентов с ранними стадиями РБ еще до начала терапии базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами имеют высокий риск ССО, что обусловлено высокой частотой таких ТФР, как дислипидемия (ДЛП, 84 %), АГ (62 %) и ожирение (55 %), а также субклинических и клинических проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Наиболее ярким представителем иммуновоспалительных РБ является РА [1]. Еще до начала заболевания происходит накопление ТФР, а затем системное ревматоидное воспаление способствует развитию клинических проявлений ССЗ [21–26]. После дебюта РА отмечено увеличение риска развития ИМ на 60 %. Важную роль в развитии ССО при РА играет тяжесть заболевания, характеризующаяся высоким суставным счетом, наличием внесуставных проявлений, выраженностью функциональной недостаточности суставов [24, 25]. Доказано существование тесной связи между прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов и гиперпродукцией широкого спектра провоспалительных медиаторов и аутоантител при РА (ревматоидный фактор, антитела к цитруллинированным белкам), отражающих выраженность воспаления, патологическую активацию врожденного и приобретенного иммунитета и дисфункцию эндотелия. Риск

развития ССО у больных РА, находящихся в ремиссии, на 53 % ниже, чем у больных с сохраняющейся высокой активностью заболевания [25].

Увеличение частоты факторов сердечно-сосудистого риска показано и при анкилозирующем спондилите (АС) [26–28]. По данным М. Dougados et al., пациенты с АС чаще курят и нередко имеют больший ИМТ по сравнению с контролем [26]. У пациентов с АС выявлены более высокие значения С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6 и фибриногена, что позволяет предположить, что неблагоприятный КВ-профиль пациентов с АС может быть связан не только с ТФР, но и с системным воспалением [27, 28].

Хроническое/аутоиммунное воспаление играет ведущую роль в формировании метаболического синдрома (МС) у больных РБ, так как увеличение концентрации острофазовых белков, провоспалительных цитокинов, клеточных молекул адгезии ассоциируется с различными компонентами МС: ожирением, нарушением толерантности к глюкозе, липидного обмена и АГ [29, 30]. Установлено, что у пациентов с сочетанием РА и МС наблюдается более высокая активность РА. Жировая ткань рассматривается как важный «иммуоэндокринный» орган, клетки которого (адипоциты) синтезируют широкий спектр провоспалительных медиаторов (цитокинов и адипоцитокинов), участвующих в развитии воспаления у пациентов как с атеросклеротическим поражением сосудов, так и с РА [31].

В многочисленных метаанализах показано, что РА и СКВ ассоциируются с инсулинорезистентностью и накоплением висцеральной жировой ткани. Оба состояния являются компонентами МС, который рассматривается в настоящее время как следствие субклинического иммунного воспаления и является фактором риска атеросклероза у больных РБ [21, 29, 30].

Роль нарушений жирового обмена в развитии КВ-катастроф у больных РА изучена недостаточно, и его клиническое значение в развитии ССО у больных РА «парадоксально» [30–32]. Показано, что у

больных с высокой активностью РА уровни холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ниже, чем в общей популяции, и обратно коррелируют с концентрацией маркеров воспаления [31, 32]. Такой «липидный парадокс» и ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф. Это может быть связано с тем, что хроническое воспаление играет важную роль в развитии нарушений системы транспорта ХС крови и приводит к изменению количественных и качественных показателей липидного спектра крови [30–32]. Но высокий уровень ХС ЛПНП также ассоциируется с повышением риска ИМ. Системное воспаление играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта ХС крови. У больных РА повышение концентрации иммуновоспалительных маркеров сопровождается снижением уровней как атерогенных, так и антиатерогенных липидов. Данные исследования С.Е. Мясоедовой и соавт. указывают на ассоциацию между уровнем СРБ, цитокинами (ИЛ-6, ФНО-β), клеточными молекулами адгезии и показателями липидного спектра крови, подтверждая концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие ДЛП при РА [31]. Следует отметить, что у пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания наблюдается повышение уровня ХС, триглицеридов (ТГ) и снижение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [32]. При активном РА нарушения липидного спектра крови проявляются в снижении концентрации атерогенных липидов (ХС, ТГ) и антиатерогенных липопротеидов (ХС ЛПВП) и ассоциируются с повышением маркеров воспаления, прежде всего СРБ и ИЛ-6. Наиболее значимым ТФР развития КВ-патологии при РБ считается снижение уровня ХС ЛПВП. Известно, что снижение уровня ХС ЛПВП на 1 % повышает КВ-летальность на 2 % [33]. ЛПВП осуществляют антиатерогенное действие, участвуя в процессах обратного всасывания ХС (из атеросклеротической бляшки в гепатоциты),

уменьшают окисление ЛПНП, снижая степень их атерогенности, и обладают противовоспалительным действием – подавляют выработку молекул адгезии эндотелиальными клетками. Снижение уровня ХС ЛПВП коррелирует с активностью воспаления [34]. Повышение СОЭ более 30 мм/ч сочетается со снижением содержания ТГ на 3,8 % и ХС ЛПВП на 5,7 %, что сопровождается уменьшением концентрации аро-А1, который обладает противовоспалительным действием. Повышение острофазовых показателей (СРБ, СОЭ) ассоциируется не только с наличием дислипидемии, но и с неблагоприятным КВ-прогнозом в целом [34–36].

У больных РА, ССД и СКВ установлена гипергомоцистеинемия – потенциально модифицируемый фактор риска атеросклероза. Гипергомоцистеинемия ассоциируется с утолщением КИМ и повышенным уровнем коронарного кальция, причем у пациентов со стабильной и нестабильной бляшками концентрация гомоцистеина достоверно отличается. Отмечена связь между гипергомоцистеинемией и приемом препаратов с антифолатной активностью (метотрексат, сульфасалазин). На фоне приема фолиевой кислоты наблюдают нормализацию уровня гомоцистеина при РА.

Ключевая роль в развитии аутоиммунного воспаления и КВ-катастроф принадлежит ИЛ-6. Одним из наиболее важных системных провоспалительных эффектов ИЛ-6 является индукция острофазового воспалительного ответа, который ассоциируется с гиперэкспрессией гена ИЛ-6 в печени и проявляется увеличением синтеза острофазовых белков (СРБ, сывороточного амилоидного белка А, фибриногена, альфа-1-антитрипсина и гаптоглобина) и нарушением метаболизма липидов и липопротеидов крови – независимых предикторов ССО в общей популяции и при РА [37]. Влияние ИЛ-6 на метаболизм липидов проявляется снижением концентрации аполипопротеинов А1, А2, В, уровня ХС за счет уменьшения концентрации ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, повышением уровня ТГ [37]. ИЛ-6 увеличивает экспрессию

рецепторов к липопротеидам очень низкой плотности в различных тканях (сердце, жировая ткань, печень), что приводит к снижению уровня липидов крови. Особенно важно, что ИЛ-6 повышает КВ-риск, нарушая соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, липопротеидов и их белковых компонентов (апоВ/апоА1, ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПВП/ХС ЛПНП).

По сравнению со здоровыми лицами у больных РА и СКВ наблюдается увеличение концентрации маркеров гиперкоагуляции (фибриногена, тканевого активатора плазминогена, ингибитора тканевого активатора плазминогена типа 1, Д-димера и фактора фон Виллебранда), которые по данным эпидемиологических исследований ассоциируются с повышенным риском КВ-осложнений [38].

В настоящее время активно обсуждается роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза. При атеросклерозе нарушается баланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (оксид азота, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простациклин), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1, тромбоксан А2, супероксид-анион). Дисфункция эндотелия выявляется и при РБ, как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания, независимо от активности болезни и наличия КВ-факторов риска. У пациентов с РА наблюдают достоверное снижение эластичности мелких и крупных сосудов, увеличение системной сосудистой резистентности по сравнению с контролем. При этом выявлена обратная корреляция между концентрацией СРБ, сывороточного амилоидного белка А и параметрами сосудистой эластичности и сосудистой резистентности [38].

В настоящее время получены результаты, свидетельствующие о том, что в формировании ССО у части пациентов с РБ принимают участие генетические факторы, способствующие развитию у них таких процессов, как эндотелиальные дисфункции, атерогенез, нарушение функций адипоцитов, ожирение и хроническое воспаление [39–41].

Увеличение артериальной жесткости проявляется утолщением КИМ, что сопровождается изменением просвета артерий, эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией гладкомышечных клеток, увеличением количества коллагена и снижением содержания эластина. Повышенная жесткость артерий приводит к изолированной систолической артериальной гипертензии. В свою очередь увеличение систолического АД – важная причина неблагоприятного прогноза ССЗ [42]. Увеличение жесткости артерий связано с повышением риска развития инсульта, ИБС и сердечной недостаточности независимо от АД. Повышенная жесткость артерий ассоциируется с процессом старения и часто сочетается с гипертензией, высоким потреблением натрия, сахарным диабетом, дислипидемией, ожирением, нейрогормональной активацией симпатической нервной системы [42–44]. Эти факторы приводят к дисфункции эндотелия, сосудистому воспалению, гиперплазии сосудистых гладкомышечных клеток, повышенной деградациии коллагена и эластина. Важную роль в патогенезе увеличения жесткости артериальной стенки может играть воспаление. Провоспалительные цитокины стимулируют локальный синтез СРБ в гладкомышечных клетках артериальных сосудов. СРБ в свою очередь способствует развитию воспаления сосудистой стенки и нарушению функции эндотелия. Недавние исследования

продemonстрировали взаимосвязь СРБ с артериальной жесткостью [44]. Показано, в частности, что СРБ тесно связан с развитием эндотелиальной дисфункции, которая может привести к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии. В то же время воспалительные изменения индуцируют развитие сосудистого фиброза, пролиферацию гладкомышечных клеток и эндотелиальную дисфункцию, которые способствуют увеличению артериальной жесткости [43, 44].

Таким образом, при РБ атеросклеротические и иммуновоспалительные изменения сердца и сосудов взаимосвязаны, а КВ-ситуации являются одной из основных причин летальности среди больных. КВ-катастрофы обусловлены ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов. Следует отметить, что увеличение смертности при РБ обусловлено накоплением как ТФР ССЗ, так и наличием хронического воспаления, побочными эффектами противоревматической терапии и, что особенно важно, недостаточным вниманием к ранней диагностике ССЗ и их профилактике. Поэтому важно проводить активную КВ-профилактику, своевременно выявлять ССО наряду с основной патологией, что окажет заметное влияние на прогноз пациентов с РБ.

Литература

1. *На сонов Е.Л., Насонова В.А.*, ред. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 720.
2. *Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л.* Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Насонов Е.Л., ред. Ревматология: клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010: 678–702.
3. *Pe ters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W.* EULAR evidence-Based recommendation for cardiovascular risk management in patients whis rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Caidiovascular risk management in RA». Ann. Rheum. Dis. 2010; 69 (2): 325–331.
4. *Го рбунова Ю.Н., Новикова Д.С., Попкова Т.В.* Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии

- (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (4): 381–386.
5. *Ho llan I., Dessein P.H., Ronda N.* Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14 (10): 952–969. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.06.004.
6. *A mbrosino P., Lupoli R., Di Minno A.* Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb. Haemost.* 2015; 113 (5): 916–930. DOI: 10.1160/TH14-11-0921.
7. *M eek I.L., Vonkeman H.E., van de Laar M.A.F.J.* Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 142. DOI: 10.1186/1471-2474-15-142.
8. *Alemao E., Cawston H., Bourhis F.* Cardiovascular risk factor management in patients with RA compared to matched non-RA patients. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55 (5): 809–816. DOI: 10.1093/rheumatology/kev427.
9. *Маслянский А.Л., Звартау Н.Э., Колесова Е.П.* Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидическими заболеваниями. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 5 (121): 93–100.
10. *Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л.* Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (2): 122–128.
11. *Arida A., Protogerou A.D., Konstantonis G.* Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56 (6): 934–939. DOI: 10.1093/rheumatology/kew506.
12. *Новикова Д.С., Попкова Т.В., Кириллова И.Г.* Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). *Научно-практическая ревматология.* 2015; 53 (1): 24–31.
13. *Co lombo B.M., Murdaca G., Caiti M.* Intima-media thickness: a marker of accelerated atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007; (1108): 121–126.
14. *De ssein P.H., Norton G.R., Woodiwiss A.J.* Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2007; 34 (5): 943–591.
15. *Ro man M.J., Crow M.K., Lockshin M.D.* Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (10): 3412–3419.
16. *Le utermann D.* Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20 (6, Suppl. 28): 11–15.
17. *Ba ghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A.* The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0117952. DOI: 10.1371/journal.pone.0117952.
18. *Co rrales A., Gonzalez-Juanatey C., Peiro M.E.* Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (4): 722–727. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203101.
19. *Dalbeni A., Giollo A., Tagetti A.* Traditional cardiovascular risk factors or inflammation: Which factors accelerate atherosclerosis in arthritis patients? *Int. J. Cardiol.* 2017; Jan. 14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.072.
20. *Ajeganova S., Andersson M.L., Hafström I.* Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2013; 65 (1): 78–87. DOI: 10.1002/acr.21710.

21. *Chung C.P., Avalos I., Raggi P., Stein C.M.* Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26 (8): 1228–1233. *Ch*
22. *Yang J., Chen L., Delzell E.* The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (7): 1301–1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204715. *Zh*
23. *Arca-Gomez C., Bianchi M., de la Fuente D.* Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J. Orthop.* 2014; 5 (3): 304–311. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.304. *Ga*
24. *Al Rincon I., Polak J.F., O'Leary D.H.* Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1118–1123. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205058. *De*
25. *Geoch S., Bruce I.N.* Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11: 390–400. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.40. *Sk*
26. *Mathieu S., Gossec L., Dougados M.* Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Arthr. Care Res.* 2011; 63 (4): 557–563.
27. *Van Halm V.P., van Denderen J.C., Peters M.J.* Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 1473–1477.
28. *Yang E., Choi S., Lee S., Park Y.* Atherogenic lipid profile in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (Suppl. II): 399. *Ka*
29. *Антонова В.Н., Казеева М.В.* Кардиоваскулярный риск и метаболический синдром у больных подагрой. *Известия высших учеб. заведений. Поволжский регион. Мед. науки.* 2015; 1 (33):108–117. *Ан*
30. *Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.* Метаболический синдром при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51 (3): 302–312.
31. *Myasoyedova S.E., Crowson C.S., Kremers H.M.* Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (3): 482–487. DOI: 10.1136/ard.2010.135871. *M*
32. *Кондратьева Л.В., Горбунова Ю.Н., Попкова Т.В., Насонов Е.Л.* Роль жировой ткани при ревматоидном артрите. *Клиническая медицина.* 2014; 6: 62–66. *Ko*
33. *Zhang J., Chen L., Delzell E.* The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (7): 1301–1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204715.
34. *Popkova D.S., Popkova T.V., Lukina G.V.* The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J. Korean Med. Sci.* 2016; 31: 202–207. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.2.202. *No*
35. *Alhayem B., Pavitt S., Baxter P.* Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014; 15: 436. DOI: 10.1186/1745-6215-15-436. *Er*
36. *Buckley D.I., Fu R., Freeman M.* C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and metaanalyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 483–495.
37. *Almngorani A.D., Casas J.P.* The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: *Hi*

- a Mendelian randomization analysis. *Lancet*. 2012; 379: 1214–1224. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60110-X.
38. Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Королев М.А., Омельченко В.О., Кононенко В.И. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции, коактиваторов митохондриального биогенеза и плазминоген-плазминовой системы в развитии кардиоваскулярных осложнений при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 1 (56): 55–59.
39. Choy E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 460–469.
40. Chandra M., Miriyala S., Panchatcharam M. PPAR γ and Its Role in Cardiovascular Diseases. *PPAR Res.* 2017; 2017: 6404638. DOI: 10.1155/2017/6404638.
41. Yamada Y., Eto M., Ito Y. Suppressive Role of PPAR γ -Regulated Endothelial Nitric Oxide Synthase in Adipocyte Lipolysis. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0136597. DOI: 10.1371/journal.pone.0136597.
42. *Но*
викова Д.С., Попкова Т.В., Герасимов А.Н. Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012; 8 (6): 756–765.
43. Чураков О.Ю., Шилкина Н.П. Эхоструктурные изменения при ультразвуковом исследовании брахиоцефальных артерий у больных ревматоидным артритом. *Архив внутренней медицины*. 2014; 5 (19): 59–61.
44. Arida A., Zampeli E., Konstantonis G. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34 (5): 853–859. DOI: 10.1007/s10067-0/5-2914-1.

ATHEROSCLEROSIS AND CARDIOVASCULAR RISK IN RHEUMATIC DISEASES

V.N. Antipova, L.N. Goncharova

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

e-mail: valentina.antipova@gmail.com

In clinical practice rheumatic diseases (RD) often cause death of young and middle-aged patients. In recent years, the high mortality rate of RD patients due to cardiovascular diseases has actively been discussed. Recent studies have shown that the leading causes of decline in life expectancy in RD patients are cardiovascular complications associated with atherosclerotic vascular lesions.

Preclinical forms of atherosclerosis (endothelial dysfunction, thickening of the intima-media complex, increase in coronary calcium level) are much more often in RD patients than in the general population.

Numerous studies have shown that the risk of cardiovascular diseases in RD patients is 2–5 times higher than in the general population. This leads to decline in life expectancy of these patients by 5–10 years averagely.

Patients with rheumatoid arthritis (RA) suffer from myocardial infarction and sudden coronary death twice as frequently as patients without it. These patients are more likely to be hospitalized for acute coronary syndrome three times as often, even 2 years before they are diagnosed RA.

Cardiovascular risks also increase in patients with ankylosing spondylitis and systemic lupus erythematosus.

The authors discuss several possible causes that increase the risk of cardiovascular accidents in patients with accelerated atherosclerotic vascular disease and RD. They are the accumulation of cardiovascular risk factors; general immunoinflammatory mechanisms underlying the RD pathogenesis and atherosclerosis; side effects of drug therapy; insufficient attention to prevention of cardiovascular complications in patients with such diseases; factors associated with the RD progress.

Keywords: *rheumatic diseases, atherosclerosis, immunoinflammatory mechanisms, cardiovascular risk factors, endothelial dysfunctions, thickness of the intima-media complex.*

References

1.

Na

- sonov E.L., Nasonova V.A., red. *Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 720 (in Russian).
2. Po
pkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Ateroskleroz pri revmaticheskikh zabolevaniyakh [Atherosclerosis in rheumatic diseases]. V knige: Nasonov E.L. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical recommendations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010: 678–702 (in Russian).
 3. Pe
ters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. EULAR evidence-Based recommendation for cardiovascular risk management in patients whis rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Caidiovascular risk management in RA». *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (2): 325–331.
 4. Go
rbunova Yu.N., Novikova D.S., Popkova T.V. Kardiovaskulyarnyy risk u bol'nykh rannim revmatoidnym artritom do naznacheniya bazisnoy protivovospalitel'noy terapii (predvaritel'nye dannye issledovaniya REMARKA) [Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study)]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2014; 52 (4): 381–386 (in Russian).
 5. Ho
llan I., Dessein P.H., Ronda N. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015; 14 (10): 952–969. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.06.004.
 6. A
mbrosino P., Lupoli R., Di Minno A. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb. Haemost.* 2015; 113 (5): 916–930. DOI: 10.1160/TH14-11-0921.
 7. M
eek I.L., Vonkeman H.E., van de Laar M.A.F.J. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014; 15: 142. DOI: 10.1186/1471-2474-15-142.
 8. Alemao E., Cawston H., Bourhis F. Cardiovascular risk factor management in patients with RA compared to matched non-RA patients. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55 (5): 809–816. DOI: 10.1093/rheumatology/kev427.
 9. Maslyanskiy A.L., Zvartau N.E., Kolesova E.P. Subklinicheskoe porazhenie serdechno-sosudistoy sistemy u bol'nykh revmatologicheskimi zabolevaniyami [Subclinical lesion of cardiovascular system in patients with rheumatological diseases]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2015; 5 (121): 93–100 (in Russian).
 10. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Serdechno-sosudistye zabolevaniya pri revmatoidnom artrite: novye dannye [Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: latest data]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016; 54 (2): 122–128 (in Russian).
 11. Arida A., Protogerou A.D., Konstantonis G. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56 (6): 934–939. DOI: 10.1093/rheumatology/kew506.
 12. Novikova D.S., Popkova T.V., Kirillova I.G. Otsenka kardiovaskulyarnogo riska u bol'nykh rannim revmatoidnym artritom v ramkakh issledovaniya REMARKA (predvaritel'nye dannye) [Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: preliminary data]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2015; 53 (1): 24–31 (in Russian).
 13. Co
lombo B.M., Murdaca G., Caiti M. Intima-media thickness: a marker of accelerated atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Ann. NY Acad. Sci.* 2007; (1108): 121–126.
 14. De
ssein P.H., Norton G.R., Woodiwiss A.J. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2007; 34 (5): 943–951.
 15. Ro
man M.J., Crow M.K., Lockshin M.D. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (10): 3412–3419.

16. Le utermann D. Ankylosing spondylitis – cardiac manifestations. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002; 20 (6, Suppl. 28): 11–15.
17. Ba ghdadi L.R., Woodman R.J., Shanahan E.M., Mangoni A.A. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0117952. DOI: 10.1371/journal.pone.0117952.
18. Co rrales A., Gonzalez-Juanatey C., Peiro M.E. Carotid ultrasound is useful for the cardiovascular risk stratification of patients with rheumatoid arthritis: results of a population-based study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (4): 722–727. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203101.
19. Dalbeni A., Giollo A., Tagetti A. Traditional cardiovascular risk factors or inflammation: Which factors accelerate atherosclerosis in arthritis patients? *Int. J. Cardiol.* 2017; Jan. 14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.072.
20. Ajeganova S., Andersson M.L., Hafström I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: a long-term followup from disease onset. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2013; 65 (1): 78–87. DOI: 10.1002/acr.21710.
21. Ch ung C.P., Avalos I., Raggi P., Stein C.M. Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26 (8): 1228–1233.
22. Zh ang J., Chen L., Delzell E. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (7): 1301–1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204715.
23. Ga rcia-Gomez C., Bianchi M., de la Fuente D. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J. Orthop.* 2014; 5 (3): 304–311. DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.304.
24. De l Rincon I., Polak J.F., O’Leary D.H. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1118–1123. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205058.
25. Sk eoch S., Bruce I.N. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11: 390–400. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.40.
26. Mathieu S., Gossec L., Dougados M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Arthr. Care Res.* 2011; 63 (4): 557–563.
27. Van Halm V.P., van Denderen J.C., Peters M.J. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65: 1473–1477.
28. Ka ng E., Choi S., Lee S., Park Y. Ftherogenic lipid profile in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (Suppl. II): 399.
29. An tipova V.N., Kazeeva M.V. Kardiovaskulyarnyy risk i metabolicheskiy sindrom u bol'nykh podagroy [Cardiovascular risk and metabolic syndrome in patients with uratic arthritis]. *Izvestiya vysshikh ucheb. zavedeniy. Povolzhskiy region. Med. nauki.* 2015; 1 (33): 108–117 (in Russian).
30. Kondrat'eva L.V., Popkova T.V., Nasonov E.L. Metabolicheskiy sindrom pri revmatoidnom artrite [Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013; 51 (3): 302–312 (in Russian).
31. M yasoedova S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (3): 482–487. DOI: 10.1136/ard.2010.135871.

32. Ko
ndrat'eva L.V., Gorbunova YU.N., Popkova T.V., Nasonov E.L. Rol' zhirovoy tkani pri revmatoidnom artrite [Role of adipose tissue in rheumatoid arthritis]. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 6: 62–66 (in Russian).
33. Zhang J., Chen L., Delzell E. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (7): 1301–1308. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204715.
34. No
vikova D.S., Popkova T.V., Lukina G.V. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness, and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J. Korean Med. Sci.* 2016; 31: 202–207. DOI: 10.3346/jkms.2016.31.2.202.
35. Er
hayiem B., Pavitt S., Baxter P. Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; 15: 436. DOI: 10.1186/1745-6215-15-436.
36. Buckley D.I., Fu R., Freeman M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and metaanalyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 483–495.
37. Hi
ngorani A.D., Casas J.P. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *Lancet*. 2012; 379: 1214–1224. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60110-X.
38. Shevchenko A.V., Prokof'ev V.F., Korolev M.A., Omel'chenko V.O., Kononenkov V.I. Polimorfizm genov endotelial'noy disfunktsii, koaktivatorov mitokhondrial'nogo biogeneza i plazminogen-plazminovoy sistemy v razviti kardiovaskulyarnykh oslozhneniy pri revmatoidnom artrite [Gene polymorphisms of endothelial dysfunction, coactivators of mitochondrial biogenesis and plasminogen/plasmin system in the development of cardiovascular events in rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 1 (56): 55–59 (in Russian).
39. Choy E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 460–469.
40. Chandra M., Miriyala S., Panchatcharam M. PPAR γ and Its Role in Cardiovascular Diseases. *PPAR Res.* 2017; 2017: 6404638. DOI: 10.1155/2017/6404638.
41. Yamada Y., Eto M., Ito Y. Suppressive Role of PPAR γ -Regulated Endothelial Nitric Oxide Synthase in Adipocyte Lipolysis. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0136597. DOI: 10.1371/journal.pone.0136597.
42. No
vikova D.S., Popkova T.V., Gerasimov A.N. Vzaimosvyaz' kardiovaskulyarnykh faktorov riska s rigidnost'yu arterial'noy stenki u zhenshchin s vysokoy aktivnost'yu revmatoidnogo artrita [Relationship of cardiovascular risk factors and arterial wall stiffness in women with high activity of rheumatoid arthritis]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2012; 8 (6): 756–765 (in Russian).
43. Churakov O.YU., Shilkina N.P. Ekhostrukturnye izmeneniya pri ul'trazvukovom issledovanii brakhiocefal'nykh arteriy u bol'nykh revmatoidnym artritom [Structural changes in ultrasound investigation of brachiocephalic arteries in patients with rheumatoid arthritis]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2014; 5 (19): 59–61 (in Russian).
44. Arida A., Zampeli E., Konstantonis G. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors. *Clin. Rheumatol.* 2015; 34 (5): 853–859. DOI: 10.1007/s10067-0/5-2914-1.