

В.М. Коваленко
О.О. Гарміш
Т.В. Талаєва
І.В. Третяк

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України», Київ

ОСОБЛИВОСТІ ПРОАТЕРОГЕННИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИСТЕМНИМИ РЕВМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Ключові слова: системні ревматичні захворювання, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, системне запалення, оксидативний стрес, модифікація ліпопротеїнів.

Мета дослідження — визначення метаболічних особливостей патогенезу атеросклерозу у 98 пацієнтів із системними ревматичними захворюваннями. **Матеріали і методи.** У всіх пацієнтів визначали рівень С-реактивного протеїну, вміст малонового діальдегіду у циркулюючих моноцитах та плазмі крові, а також активність каталази. Наявність і вираженість проатерогенного статусу визначали за вмістом у крові модифікованих ліпопротеїнів (ЛП) низької та дуже низької щільності, який визначали методом біотестування з використанням перитонеальних мишачих макрофагів. Визначали імуногенність модифікованих ЛП за вмістом у циркулюючих імунних комплексах холестерину і тригліцеридів. Детально оцінювали спектр ліпідів і ЛП у крові з додатковим визначенням рівня апоВ і апоА-1 у плазмі крові, порушень вуглеводного обміну за вмістом у крові глюкози і HbA1c. **Результати.** Отримані дані свідчать про наявність у хворих вираженого системного запалення в поєднанні з вираженим проатерогенним метаболічним статусом у вигляді модифікації ЛП і появою у них аутоантигенних властивостей. Ці зміни поєднувалися з помірними змінами обміну глюкози і виникали, незважаючи на відсутність достовірних традиційних факторів атерогенезу. Результати парного кореляційного аналізу свідчать про наявність сильної прямої залежності між показниками інтенсивності запалення, проатерогенною та імуногенною модифікацією ЛП. **Висновки.** Отримані дані свідчать, що практично всіх пацієнтів із системними ревматичними захворюваннями слід розглядати як осіб високого кардіоваскулярного ризику, незалежно від стадії основного процесу, характеру змін обміну ліпідів і ЛП.

ВСТУП

Незважаючи на широке застосування у пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) як традиційної, так і сучасної біологічної терапії, тяжкість перебігу і летальність від супутньої кардіоваскулярної патології практично не знизилася. Навіть намітилася тенденція до збільшення розриву між кардіоваскулярною летальністю в осіб з наявним і відсутнім РА [13, 32].

Встановлено, що ризик розвитку кардіоваскулярної патології підвищений у 1,6 раза при анкілозивному спондиліті та псоріатичному артриті, до 3,0 раза — при РА, у 6,0 раза — при системному червоному вовчаку (СЧВ). Показано, що наявність СЧВ або РА пов'язана зі зростанням ризику кардіоваскулярної патології у будь-якому віці, і навіть у педіатричній популяції хворих можливий виражений атеросклероз [42]. При цьому його поширеність прогресивно зростає по мірі збільшення віку хворих. У жінок із СЧВ віком до 40 років частота виявлення бляшок сонних артерій досягає 13% порівняно з 2% у контролі, після 59 років ці показ-

ники становлять 71 і 45% відповідно. У пацієнтів з РА наявність бляшок у сонних артеріях відзначено у 7% порівняно з 0 у контролі у молодому віці, після 59 років поширеність досягає 80 і 44% [14].

Відповідно до даних ряду великих досліджень, поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) в загальній популяції без наявності РА та цукрового діабету (ЦД) II типу становить 5%, у осіб з ЦД II типу — 12%, з РА — 13% [42]. Після врахування віку і статі ризик кардіоваскулярної патології становив 3,1 — при РА, 2,3 — при ЦД II типу, тоді як врахування інших факторів, насамперед — традиційних факторів атерогенезу, не мало суттєвого впливу на рівень ризику. При СЧВ встановлено зростання ризику розвитку ІХС у приблизно 50 разів, і воно було пов'язане переважно з наявністю нетрадиційних факторів [12].

Результати ряду досліджень останніх років свідчать про те, що ризик розвитку інфаркту міокарда у осіб з РА порівняно із загальною популяцією становить 1,5–2,0 [46]. У Датському епідеміологічному дослідженні, в яке були включені 4 млн 300 тис. осіб,

за 10 років спостереження розвиток РА відзначено у 10,5 тис. досліджених, ЦД II типу — у 130 тис. Ризик розвитку інфаркту міокарда в осіб з РА і ЦД II типу був аналогічним і становив 1,7. Особливо значущим — в 6 разів — було підвищення ризику у жінок віком до 50 років [25].

У нещодавно опублікованих оглядах зазначено, що ризик кардіальної смерті у осіб з РА підвищений на 60%, тобто приблизно такою ж мірою, як і при ЦД II типу [3, 35, 42]. За середніми даними, кардіоваскулярна летальність у пацієнтів з РА перевищує летальність у загальній популяції у 1,3–3,0 раза, і стандартизована величина ризику летальності, згідно з даними 19 досліджень із включенням майже 92 тис. пацієнтів, становила 1,6 [31]. Кардіоваскулярні явища в осіб з РА відзначаються на 10 років раніше, ніж у загальній популяції, а зростання сумарної товщини інтими-медії сонних артерій спостерігалось вже через 12 міс від появи симптомів РА [4, 10].

Спочатку залежність між наявністю системних ревматичних захворювань і зростанням ризику кардіоваскулярної патології пояснювали характером впливу процесу на традиційні фактори атерогенезу і застосуванням препаратів, насамперед — кортикостероїдів. Проте результати ряду останніх великих клінічних досліджень свідчать, що субклінічний атеросклероз у хворих з РА часто розвивався на тлі незначно виражених традиційних факторів ризику, особливо в осіб, які тривалий час перебували на традиційній антиревматичній терапії [41, 43]. Найбільш виражено підвищений ризик розвитку атеросклерозу при РА корелював із нетрадиційними факторами, найважливішим серед яких було хронічне запалення, що виявлялося підвищенням рівня С-реактивного протеїну (СРП) у плазмі крові [40].

Наведені дані свідчать про те, що РА та інші системні ревматичні захворювання нерозривно пов'язані з розвитком атеросклерозу та ІХС з вираженими клінічними проявами. При цьому значимість класичних факторів кардіоваскулярного ризику, як і клінічний перебіг ІХС, мають суттєві відмінності від традиційних, насамперед — у характері порушень обміну ліпідів, спектра ліпопротеїнів (ЛП) крові, у вираженості системного запалення та в його якісних особливостях. Однак ці питання залишаються недостатньо вивченими і дискусійними, що послужило підставою для проведення дослідження з метою вивчення особливостей атерогенезу в осіб із системними ревматичними захворюваннями.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведене за участю 98 пацієнтів із системними ревматичними захворюваннями (5 — з СЧВ, 9 — з анкілозивним артрозом, 84 — з РА). Середній вік хворих становив $38,5 \pm 9,6$ року, серед досліджених — 68 жінок і 30 чоловіків. Тривалість захворювання становила в середньому 10–15 років. Усі хворі отримували традиційне антиревматичне лікування із включенням у більше

ніж 90% випадків препаратів біологічно активної терапії.

У всіх досліджених визначали активність системного запалення за рівнем у крові СРП та вмістом малонового діальдегіду (МДА) в циркулюючих моноцитах, а також інтенсивність перекисних процесів у крові за вмістом у ній МДА й активності каталази. Наявність і вираженість проатерогенного статусу визначали за вмістом у крові модифікованих ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ЛПДНЩ), який встановлювали методом біотестування із застосуванням перитонеальних макрофагів мишей. Участь імунного компонента у розвитку запалення оцінювали за вмістом у плазмі крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) різних класів (дрібних, середніх і великих), імуногенність модифікованих ЛП визначали за вмістом холестерину (ХС) та тригліцеридів (ТГ) у ЦІК. Детально оцінювали спектр ліпідів і ЛП крові з додатковим визначенням рівня апоВ і апоА-1 у плазмі крові, порушень обміну вуглеводів за вмістом глюкози і глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у крові на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «Cormau» (Іспанія). Кров для дослідження забирали з ліктьової вени вранці натще. Як референтні значення використовували дані, отримані при дослідженні 30 практично здорових донорів.

Отримані дані оброблені статистично із застосуванням пакета аналізу програми Excel-2003 і використанням критерію Стюдента. Критерієм вірогідності виявлених змін вважали $p < 0,05$. Проведено також парний кореляційний аналіз.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У всіх учасників дослідження встановлено наявність вираженого системного запалення. Це проявлялося підвищенням у більше ніж 10 разів вмістом СРП у плазмі крові (від $1,25 \pm 0,1$ до $13,28 \pm 2,59$ мг/л; $p < 0,001$) водночас із активацією циркулюючих моноцитів, про що свідчило зростання вмісту в них МДА майже в 3 рази порівняно з нормою (відповідно $3,49 \pm 0,10$ та $1,21 \pm 0,09$ мкмоль/мг білка; $p < 0,001$). Активація системного запалення поєднувалася з розвитком вираженого оксидативного стресу зі зростанням концентрації у плазмі крові МДА як кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів в 3,7 раза (від $0,89 \pm 0,05$ до $3,29 \pm 0,10$ мкмоль/л; $p < 0,001$). У результаті відбувалося зниження активності каталази — одного з найважливіших ферментів антиоксидантного захисту — на 30% (від $10,11 \pm 0,38$ до $7,04 \pm 0,06$ мккат/л; $p < 0,001$).

Зазначене запалення мало чітко виражений імунний характер, про що свідчило зростання як сумарної кількості ЦІК, так і концентрації їх фракцій — дрібних, середніх і великих ЦІК. Вміст фракції великих ЦІК було збільшено на 81% ($p < 0,001$), середніх — майже в 3 рази ($p < 0,001$), дрібних, найбільш прозапальних, — практично у 2 рази ($p < 0,001$). В імунній відповіді істотна роль належала аутоімунному компоненту і модифікованим ЛПНЩ і ЛПДНЩ як аутоантигенам. Про це свідчи-

ло підвищення вмісту в ЦІК ХС (в 6,1 раза порівняно з нормою, від $1,28 \pm 0,08$ до $7,81 \pm 0,11$ мг/л; $p < 0,001$) і ТГ (у 3,7 раза, від $1,03 \pm 0,08$ до $3,86 \pm 0,09$ мг/л; $p < 0,001$) відповідно.

Для хворих на РА характерним було різке зростання активності ангіотензинперетворювального ферменту (в 2,6 раза, від $16,12 \pm 2,77$ до $42,54 \pm 1,19$ мккат/л; $p < 0,001$).

В учасників дослідження відзначена вірогідна наявність проатерогенних порушень системного метаболізму, насамперед — змін спектра ЛП крові. Однак характер цих змін суттєво відрізнявся від того, який властивий для традиційного розвитку атеросклерозу. Так, вміст загального ХС у крові становив $(5,06 \pm 0,16)$ ммоль/л і вірогідно не відрізнявся від нормального значення $(5,01 \pm 0,22)$ ммоль/л, яке було визначено раніше у практично здорових осіб. Вміст у плазмі крові ХС ЛПНЩ становив $(3,25 \pm 0,17)$ ммоль/л і статистично не відрізнявся від нормального значення. Концентрація ТГ у крові у пацієнтів становила $(1,55 \pm 0,15)$ ммоль/л і також достовірно не відрізнялася від норми. Аналогічним чином вміст ХС ЛПДНЩ у крові відповідав нормі та становив $(0,70 \pm 0,05)$ ммоль/л. Ці зміни поєднувалися зі зниженням рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) до $(1,11 \pm 0,03)$ ммоль/л ($p < 0,05$), що було на 18% нижче норми — $(1,36 \pm 0,07)$ ммоль/л.

Проте, незважаючи на відсутність традиційних факторів атерогенезу, аналіз встановлених змін свідчив про наявність проатерогенних зрушень обміну ЛП, оскільки коефіцієнт атерогенності, який визначався щодо вмісту ТГ у плазмі крові до ХС ЛПВЩ, був підвищений порівняно з нормою на 68% (від $2,2 \pm 0,14$ до $3,7 \pm 0,23$ ум. од.; $p < 0,001$).

Крім того, якісні зміни ЛП, що відображають проатерогенний потенціал крові, перш за все — вміст у ній апо-білків, у хворих на РА мали достовірний і виражений характер. Концентрація в крові апоА-1-основного білка ЛПВЩ, який визначає їх функціональну властивість, становила $(82,8 \pm 2,73)$ мг/дл і була на 64% нижчою ($p < 0,01$), ніж у практично здорових учасників контрольної групи — $(136,2 \pm 7,52)$ мг/дл. Навпаки, концентрація апоВ — головного апо-білка ЛПНЩ і ЛПДНЩ — становила $(105,18 \pm 3,40)$ мг/дл і перевищувала на 17% значення, встановлене в осіб контрольної групи $(92,02 \pm 2,52)$ мг/дл ($p < 0,02$). У результаті індекс атерогенності (ІА), який визначався як відношення концентрації апоВ до апоА-1, становив $(1,39 \pm 0,11)$ ум. од. і на 90% перевищив нормальне значення $(0,71 \pm 0,19)$ ум. од. ($p < 0,001$).

Підвищений проатерогенний потенціал крові та його залежність від модифікації ЛП, а не від кількісних змін їх концентрації у крові, був підтверджений даними дослідження, проведеного з використанням культури мишачих макрофагів. Їх інкубація з дослідженою плазмою крові супроводжувалася зростанням внутрішньоклітинної концентрації ХС до $(262,45 \pm 4,80)$ мкг/мг білка, що було на 160% більшим, ніж після інкубації макрофагів із плазмою крові осіб контрольної групи $(101,1 \pm 11,8)$ мкг/мг білка ($p < 0,001$). Ці дані

відображали пропорційно посилене захоплення макрофагами ЛПНЩ в результаті їх модифікації та набуття ними аномальних властивостей. Вміст ТГ у макрофагах після інкубації з плазмою крові хворих на РА був у 7 разів вищим, ніж після інкубації з плазмою крові контрольних осіб (відповідно $(38,7 \pm 1,2)$ і $(290,45 \pm 10,01)$ мкг/мг білка крові; $p < 0,001$), що свідчило про різко виражену модифікацію ЛПДНЩ і про посилене їх захоплення макрофагами.

Проатерогенні порушення ліпідного обміну у хворих на РА розвивалися не ізольовано, а в поєднанні з порушеннями метаболізму вуглеводів. Хоча вміст глюкози у крові у досліджених хворих $(4,33 \pm 0,14)$ ммоль/л був у фізіологічних межах, рівень HbA1c становив $(5,57 \pm 0,12)\%$ і на 39% перевищив нормальне значення $(4,00 \pm 0,09)\%$; $p < 0,001$.

Проведення парного кореляційного аналізу дозволило визначити характер залежності між системним запаленням, традиційними факторами атерогенезу, імунним статусом і проатерогенними властивостями плазми крові у досліджених хворих. Так, визначене значне зростання вмісту в плазмі крові модифікованих ЛП свідчило про наявність вираженого проатерогенного фону, а сильна пряма кореляційна залежність між активністю системного запалення, яка оцінювалася за вмістом у плазмі крові СРП, модифікованих ЛПНЩ ($r = 0,77$; $p < 0,001$) і ЛПДНЩ ($r = 0,77$; $p < 0,001$), вказувала на системне запалення як головну причину його розвитку. Водночас відсутність вірогідних змін вмісту в плазмі крові ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ, як і відсутність кореляційного зв'язку між активністю системного запалення та показниками спектра ліпідів і ЛП крові, свідчила про незначну роль традиційних факторів атерогенезу у розвитку проатерогенного статусу у хворих на РА.

Аналогічні дані отримані також при проведенні аналізу з іншим показником активності системного запалення — ступенем активації циркулюючих моноцитів. Відзначений сильний його зв'язок зі вмістом у плазмі крові модифікованих ЛПНЩ ($r = 0,87$; $p < 0,001$) і ЛПДНЩ ($r = 0,85$; $p < 0,001$) і практично відсутність зв'язку із вмістом загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ. З усіх традиційних факторів атерогенезу з активністю системного запалення встановлений помірний і зворотний кореляційний зв'язок тільки між вмістом у плазмі крові ХС ЛПВЩ і СРП ($r = -0,34$; $p < 0,01$), прямий — між відношенням ТГ/ХС ЛПВЩ і вмістом МДА в моноцитах ($r = 0,28$; $p < 0,01$).

Також в учасників дослідження із системними ревматичними захворюваннями була відсутня залежність між традиційними факторами атерогенезу і проатерогенним статусом. Відзначена лише слабка пряма кореляційна залежність між вмістом у плазмі крові ЛПДНЩ та інтенсивністю їх захоплення макрофагами ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Це свідчило про наявність у циркулюючих ЛПДНЩ виражених проатерогенних властивостей в результаті, як показано в ряді досліджень, їх переважанню ТГ.

Водночас подібна залежність не була характерна для циркулюючих ЛПНЩ.

Незважаючи на відсутність зростання вмісту ЛПДНЩ у плазмі крові в осіб з РА, вони характеризувалися високою значимістю не тільки як проатерогенний фактор, але і як аутоантиген. Про це свідчило значне зростання вмісту ТГ в ЦІК, а також наявність вірогідного прямого кореляційного зв'язку між ним і рівнем ХС ЛПДНЩ ($r=0,32$; $p<0,01$). Водночас не відзначено кореляційної залежності між рівнем у плазмі крові ХС ЛПНЩ і вмістом ХС в ЦІК. Це, мабуть, було наслідком того, що лише частина, а не всі циркулюючі ЛПНЩ, піддавалися модифікації та набували проатерогенних та імуногенних властивостей. Тому вміст ТГ у крові хворих на РА і, особливо, відношення ТГ/ХС ЛПВЩ значно більшою мірою відображають наявність проатерогенного статусу, ніж вміст загального ХС та ХС ЛПНЩ. Це припущення підтверджується також відсутністю кореляційного зв'язку між вмістом у плазмі крові ХС ЛПНЩ та ІА в той час, як ІА перебував у сильній кореляційній залежності з основними показниками проатерогенного та імуногенного статусу: вмістом ХС у ЦІК ($r=0,38$; $p<0,01$), вмістом у плазмі крові модифікованих ЛПНЩ ($r=0,72$; $p<0,001$) та ЛПДНЩ ($r=0,78$; $p<0,001$) і був віддзеркаленням інтенсивності системного запалення: коефіцієнт кореляції між вмістом у плазмі крові СРП та ІА становив $0,64$ ($p<0,001$), між вмістом МДА в моноцитах та ІА — $0,74$ ($p<0,001$).

Відзначено також наявність достовірного зв'язку між активністю вільнорадикальних процесів, атерогенною та імуногенною модифікацією ЛП крові, що проявлялося існуванням сильної прямої кореляційної залежності між вмістом у плазмі крові МДА, модифікованих ЛПНЩ ($r=0,87$; $p<0,001$) та ЛПДНЩ ($r=0,85$; $p<0,001$), а також концентрацією ТГ в ЦІК ($r=0,36$; $p<0,01$). Ці дані свідчать про те, що активація перекисного окиснення ліпідів є ланкою, яка зв'язує системне запалення і модифікацію ЛП.

Виражене зниження рівня апоА-1 у плазмі крові, визначене у досліджених хворих, поєднувалося з активацією системного запалення та розвитком оксидативного стресу і зі зростанням проатерогенного потенціалу плазми крові внаслідок окисної модифікації ЛПНЩ. Це підтверджувалося наявністю сильної зворотної залежності між вмістом у плазмі крові апоА-1 і СРП ($r=-0,74$; $p<0,01$), вмістом МДА в циркулюючих моноцитах ($r=-0,7$; $p<0,01$) і у плазмі крові ($r=-0,7$; $p<0,01$), а також вмістом ХС в ЦІК ($r=-0,66$; $p<0,01$) і в мишачих макрофагах ($r=-0,63$; $p<0,01$). Проте в осіб з РА не відзначено наявності кореляційної залежності між вмістом у плазмі крові апоА-1 та інтенсивністю атерогенної та імуногенної модифікації ЛПДНЩ, яка визначалася значно вищим ступенем інших механізмів, перш за все — їх збагаченням ТГ.

Також відзначено помірне зростання вмісту апоВ у плазмі крові не корелювало зі змінами показників вираженості запалення і оксидативного стресу,

а також показників імуногенної та атерогенної модифікації ЛП. Ці дані підтвердили, що зростання проатерогенного потенціалу крові визначається не кількісними змінами концентрації у крові ЛП (ЛПНЩ і ЛПДНЩ), що містять апоВ, а, перш за все, змінами їх функціональних властивостей внаслідок дії інтенсивного системного запалення і оксидативного стресу.

ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що в осіб з РА навіть після тривало проведеної специфічної фармакотерапії та значного зменшення вираженості системного запалення зберігається виражений проатерогенний фон у вигляді атерогенно- та імуногенно-модифікованих ЛП. Ці зміни відбувалися, незважаючи на відсутність у більшості пацієнтів клінічних проявів атеросклерозу і ІХС та характерних для атерогенезу змін вмісту і спектра ЛП крові. Як показали результати кореляційного аналізу, наявність і вираженість проатерогенного статусу були проявом як попередньої, так і залишкової після лікування активності системного запалення та оксидативного стресу.

Результати цілого ряду експериментальних і клінічних досліджень свідчать про те, що нативні ЛП крові не мають атерогенних властивостей, незалежно від їх концентрації. Тільки при модифікації, головним чином — перекисної природи, ЛП стають чужорідними для організму і захоплюються макрофагами через скавенджер-рецептори з утворенням пінистих клітин. Загальноновизнано, що цей процес є ключовим у патогенезі атеросклерозу, і він не пов'язаний прямою залежністю зі вмістом у плазмі крові загального ХС або ХС ЛПНЩ. Хоча наявність гіпертригліцеридемії відображає підвищений ризик розвитку атеросклерозу, він визначається не підвищенням рівня ХС, а здатністю ЛПНЩ ініціювати аутоокиснення з виникненням їх проатерогенного фенотипу.

У пацієнтів з РА практично немає можливості достовірно прогнозувати ризик розвитку кардіоваскулярних фіналів, і навіть бальна Фремінгемська оцінка традиційних факторів ризику не дає такої можливості [51]. Водночас встановлено, що концентрація окиснених ЛПНЩ у осіб з РА і ангіографічно доведеним ураженням коронарних артерій підвищена у 2 рази, а її прогностична значимість істотно превалює над значимістю інтегральної оцінки факторів ризику [44].

У ряді досліджень показано, що імунний запальний процес у осіб з ІХС є її найважливішим патогенетичним механізмом. Цей процес пов'язаний з наявністю модифікованих ЛПНЩ, які є основою як атеросклерозу, так і гострих форм його клінічного перебігу. У дослідженні, проведеному за участю 346 пацієнтів з ІХС, середній час розвитку гострих коронарних явищ становив 5,6 року. Найсильнішим предиктором їх розвитку був рівень окиснених ЛПНЩ (HR 4,25), тоді як рівень ризику за вмістом ТГ становив 1,92, ХС ЛПДНЩ — 2,38, ХС ЛП неви-

сокої щільності — 2,18, ХС ЛПВЩ — 0,69, за вмістом СРП — 2,30 [16].

У багатьох клінічних дослідженнях підвищені функціональні та структурні індекси судинного ураження (ослаблення кровотікзалежної дилатації плечової артерії, збільшення товщини інтими-медії сонних артерій, наявність атеросклеротичних бляшок) при РА закономірно відзначалися незалежно від традиційних кардіоваскулярних факторів ризику, що свідчило про їх переважний зв'язок із патогенетичними факторами РА. У контрольних пацієнтів із ІХС без РА поширеність бляшок у сонній артерії становила 9,5%, а в групі осіб з РА — 71% навіть за відсутності виражених традиційних чинників атерогенезу.

У дослідженні, проведеному за участю 114 пацієнтів з раннім РА, протягом 5 років спостереження відзначено вірогідне зростання товщини інтими-медії сонних артерій і поява в них атеросклеротичних бляшок. Незалежним позитивним предиктором цих змін було підвищення вмісту апоВ, відношення апоВ/апоА-1 та наявність антитіл до фосфорилхоліну, негативним — вміст апоА-1 [17, 21, 22].

Суттєво уповільнюють розвиток атеросклерозу і його клінічних проявів у пацієнтів із системними ревматичними захворюваннями препарати, що блокують дію фактора некрозу пухлини (ФНП)- α (типу інфліксимабу, тоцилізумабу). При цьому також не відзначається істотних змін вмісту ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ [18, 20, 36].

Встановлено, що РА поєднується з наявністю дисліпідемії на самих ранніх етапах розвитку, і у 79 осіб, у яких не раніше ніж через 10 років розвинувся РА, відзначено знижений на 9% рівень ХС ЛПВЩ і підвищений на 17% рівень ТГ [37, 49]. Хоча у разі природного перебігу РА в окремих хворих відзначається наявність досить виражених кардіоваскулярних факторів ризику за типом гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння, інсулінорезистентності, усунення чи зменшення вираженості цих факторів при РА, зокрема в умовах проведення ліпідокоригуючої терапії, істотно не відбивається на рівні поширеності ІХС і кардіоваскулярної летальності. Вважають, що особливе значення в цьому ефекті належить системному запаленню високої градації [24, 39] та активації імунної системи [26, 50], які прискорюють перебіг атеросклерозу за рахунок впливу на системний метаболізм, функцію і морфологію судинної стінки.

Очевидну відмінність між вираженістю традиційних факторів атерогенезу і характером судинного ураження виявлено у порівняльному дослідженні 84 пацієнтів з РА без клініки кардіоваскулярної патології та у 48 осіб з ЦД II типу. Встановлено, що всі маркери доклінічного атеросклерозу за типом порушення функції ендотелію, зростання товщини інтими-медії сонних артерій, жорсткості артеріальної стінки і структури атеросклеротичних бляшок були більш виражені при РА, ніж у осіб із ЦД II типу, незважаючи на достовірно менш виражені порушення метаболічно-

го профілю, але при значно вищій інтенсивності запалення [34, 42].

При проведенні аутопсії в осіб з РА відзначено істотні відмінності у характері ушкодження коронарних артерій порівняно з тим, який спостерігається у осіб з типовим перебігом ІХС. Так, наявність РА часто поєднувалася із багатосудинним ураженням серця [45, 52], вираженість стенозуючого ураження у більшості випадків була помірною, а в гістологічних проявах атеросклерозу переважали такі зміни, як нестабільні бляшки з високим вмістом ліпідів і рівнем запалення [30, 47].

Однією з особливостей патогенезу ІХС при РА є відсутність залежності між вираженістю атеросклеротичного стенозування коронарних артерій і ризиком розвитку гострого коронарного синдрому. Це визначається наявністю при РА більш нестабільного фенотипу бляшок порівняно з тим, що відзначається при традиційному типі атерогенезу, а також дифузним характером ураження із залученням судин мікроциркуляторного русла. Причина цієї особливості значною мірою полягає у високій інтенсивності запалення, і у осіб із захворюванням в активній стадії процесу ризик дестабілізації бляшки значно вищий, ніж у стадії ремісії [10].

Крім цього, РА характеризується наявністю спільних патогенетичних факторів із ЦД і часто поєднується з вираженими порушеннями вуглеводного обміну. Так, аналіз результатів 15 досліджень за участю 2956 пацієнтів і 3713 осіб групи контролю дозволив встановити, що однією з найважливіших метаболічних особливостей у осіб з РА є підвищення у 1,74 раза поширеності ЦД, тоді як поширеність гіпертензії відрізняється від тієї, яка характерна для традиційного характеру перебігу ІХС. Результати ряду метааналізів також свідчили про підвищену поширеність ЦД в осіб з РА, яка розглядається як наслідок розвитку інсулінорезистентності в результаті запалення, і у пацієнтів, які отримують інгібітори ФНП- α , на тлі зменшення вираженості запалення і дисфункції ендотелію відзначено зростання чутливості до інсуліну [9]. У досліджених нами пацієнтів з РА також відзначено достовірно помірно виражене порушення вуглеводного обміну, що проявлялося зростанням вмісту HbA1c у плазмі крові. Однак при цьому вміст глюкози у крові залишався в межах норми, що могло бути наслідком тривалого застосування специфічної протизапальної терапії.

Найбільш закономірним проявом порушеного метаболізму ЛП у осіб з РА порівняно з контрольною групою є значно нижча концентрація у крові ХС ЛПВЩ [6], і ще більшою мірою, як показали наші дослідження, вмісту апоА-1 і зростання відношення апоВ/апоА-1, які знаходилися в чіткій кореляційній залежності з активністю запалення, але не вмісту у крові загального ХС і ХС ЛПНЩ. У ряді проведених останнім часом досліджень встановлено, що аналогічні зміни показників проатерогенного статусу не специфічні для системних ревматичних захворювань, а є наслідком запалення високої градації [8, 9].

Ця залежність пов'язана з існуванням двобічного зв'язку між системним запаленням і обміном ліпідів. Встановлено, що окиснені ЛПНЩ, ЛПДНЩ, перевантажені ліпідами, окиснені жирні кислоти є природними лігандами для скавенджер-рецепторів макрофагів, здатні прямо їх активувати з розвитком запалення, а препарати, що знижують рівень ліпідів, мають протизапальну дію [23]. Зокрема, широко застосовувані ліпідокоригуючі препарати типу статинів і ніацину знижують активність як локального, так і системного запалення, що значною мірою пов'язано зі зниженням вмісту в крові модифікованих ЛПНЩ і ремнант ЛПДНЩ, що мають прозапальну дію.

Дослідження на мишах з гіперліпідемією свідчать про те, що високий рівень у циркуляції ремнантів хіломікронів і ЛПДНЩ супроводжується їх захопленням Купферовськими клітинами печінки через скавенджер-рецептори і розвитком у ній запалення з активацією NF-κB, продукцією і секрецією у кров прозапальних цитокінів. Аналогічним чином модифіковані ЛПНЩ викликають запалення в судинній стінці, що спричиняється також появою в ній великої кількості вільних ліпідів і кристалів ХС з подальшою секрецією інтерлейкіну (ІЛ)-1β [48].

Результати ряду клінічних досліджень свідчать про те, що цитокіни мають прямий вплив на метаболізм ліпідів у результаті як посиленої продукції ЛПДНЩ в гепатоцитах, так і пригнічення ліпопротеїнової ліпази. З усіх традиційних ознак проатерогенного профілю ліпідів при запаленні найбільш достовірним є зростання індексу ТГ/ХС ЛПВЩ.

У ряді досліджень показано, що хронічне запалення в осіб з РА поєднується зі зменшенням плазматичного вмісту загального ХС, ХС ЛПНЩ і ЛПВЩ. Провідним механізмом виникнення проатерогенного профілю ліпідів при системному запаленні є зниження активності ліпопротеїнової ліпази, що пояснює зв'язок між активністю ФНП-α і рівнем ТГ у пацієнтів із СЧВ [33]. Запалення супроводжується також появою аномальних прозапальних ЛПВЩ і окиснених ЛПНЩ [7, 27]. Тому протизапальні препарати послаблюють розвиток атеросклерозу не лише шляхом пригнічення запалення, але і шляхом супутньої нормалізації ліпідного профілю.

Показано, що при селективній активації NF-κB в гепатоцитах на рівні, зіставним з тим, який відзначений при «метаболічному запаленні», зростає синтез і вміст у плазмі крові ТГ у ЛПДНЩ, розвивається гіпертригліцеридемія, що підтверджується наявністю сильною асоціації між вмістом ФНП-α і рівнем ТГ [48]. При цьому рівень ХС ЛПНЩ може знижуватися в результаті зменшення вмісту як ЛПНЩ, так і, особливо, ЛПВЩ [15].

В умовах вираженого системного запалення відзначається достовірне зниження рівня ХС ЛПВЩ у поєднанні зі зростанням вмісту ТГ. Однак зростання відношення ХС/ХС ЛПВЩ розглядається в цих умовах швидше як предиктор підвищеного ризику, ніж як значимий фактор атерогенезу, і основним його механізмом вважається інтенсив-

ність системного запалення [29, 32]. Це положення підтверджується даними про те, що блокатори ФНП-α (інфліксимаб), які застосовуються при РА для пригнічення запалення, достовірно знижують ризик розвитку кінцевих кардіальних точок, але не чинять вірогідного впливу на профіль ліпідів плазми крові [18].

Тому як основні прояви проатерогенного статусу при запаленні розглядаються модифікація ЛПНЩ в результаті їх окиснення і ЛПДНЩ — при збагаченні ТГ. Крім цього, у пацієнтів як із СЧВ, так і РА паралельно з підвищенням рівня модифікованих ЛПНЩ і ЛПДНЩ у плазмі крові зменшується вміст нативних і зростає кількість дисфункціональних ЛПВЩ в результаті заміщення у їх складі протизапального апоА-1 на апоА-II і сироваткового амілоїда А (SAA), які мають прозапальну дію [5, 32]. Крім того, за результатами досліджень останніх років встановлено, що в умовах системного запалення зростає продукція антитіл до апоА-1 ЛПВЩ, що пригнічує антиатерогенні властивості ЛПВЩ у хворих на РА [11, 28].

Вважають, що короткочасні зміни метаболізму ліпідів і ЛП при запаленні мають захисне значення, оскільки сприяють інактивації прозапальних цитокінів та активних форм кисню, однак тривалі порушення при хронічному запаленні спричиняють розвиток атеросклерозу.

Відмінними рисами системного запалення, яке розвивається при РА, є не тільки висока інтенсивність, а й підвищена роль імунного компонента в розвитку і прогресуванні процесу. У проведеному нами дослідженні вміст ХС і ТГ у ЦІК, що відображає включення в них модифікованих ЛПНЩ і ЛПДНЩ, було значно вищим, що свідчить про аутоантигенні властивості цих ЛП і розвиток у результаті аутоімунного запального процесу.

Особливості морфологічних проявів атеросклерозу в осіб з РА визначають і властивості клінічного перебігу у них ІХС, які здебільшого тривало мають безсимптомний характер при тому, що ризик розвитку інфаркту міокарда при РА підвищений у 2–3 рази [19, 41], інсульту — у 1,5 раза, серцевої недостатності — у 2 рази [38].

Іншою особливістю системного запалення при РА є посилена продукція цитокінів типу ФНП-α та ІЛ-6, які мають виражену проатерогенну дію. Їх вміст у плазмі крові при класичному перебігу атеросклерозу і, особливо, при його розвитку на тлі вираженого системного запалення в умовах ЦД II типу або РА достовірно корелює з тяжкістю атеросклеротичного ураження, незалежно від традиційних факторів ризику [39]. Значною мірою це визначається тим, що ІЛ-6 є як центральним медіатором у патогенезі хронічних запальних захворювань типу РА, так і незалежним чинником ризику розвитку ІХС.

Обов'язковим етапом у прозапальній дії ІЛ-6 є його зв'язування з рецептором у комплексі з глікопротеїном 130 (gp130). Водночас розчинна форма gp130 (sgr130) є природним інгібітором передачі в клітину сигналу ІЛ-6 і його прозапальна функція типу рекрутування моноцитів, пригнічен-

ня диференціації Т клітин блокується за відсутності gr130 або наявності sgr130. Екзогенне застосування sgr130 у мишей зі спадковою гіпертригліцеридемією і відсутністю рецепторів ЛПНЩ супроводжувалося різким зменшенням вираженості атеросклерозу без супутнього впливу на масу тіла і рівень ліпідів у сироватці крові. Більше того, відзначена також деяка регресія вже розвиненого ураження на тлі значного зменшення інфільтрації гладком'язових клітин і моноцитів у судинну стінку.

Показано, що рівень sgr130 у плазмі крові знижується паралельно з прогресуванням ІХС, а різке зменшення вмісту sgr130, що достовірно відзначається в осіб з РА, визначає значною мірою особливості атерогенезу при цій патології [2].

ІЛ-6 володіє також рядом фізіологічних властивостей і бере участь у розвитку гострої фази запалення, в контролі метаболічних процесів у печінці. Проте ці ефекти розвиваються безпосередньо після зв'язування з рецептором, не вимагають наявності gr130 і тому не блокуються за наявності його розчинної форми (sgr130).

Атеросклероз і аутоімунні захворювання характеризуються наявністю спільних патогенетичних факторів. Подібність між ними чітко проявляється значним прискоренням судинного ураження у мишей при імунізації білком теплового шоку-60 (HSP 60), тоді як імунізація окисненими ЛПНЩ сповільнювала розвиток атеросклерозу. Серед нетрадиційних факторів ризику розвитку атеросклерозу при СЧВ відзначено також зростання титру антитіл до фосфорилхоліну, який є одним з епітопів окиснених ЛПНЩ і тригером розвитку аутоімунної реакції [1].

Показано, що найважливішим пусковим фактором аутоімунного запалення як механізму атерогенезу є окиснені ЛПНЩ, які набувають антигенних властивостей. У осіб з РА виявляють значне підвищення рівня окиснених ЛПНЩ, що знаходиться у прямій кореляційній залежності як з активністю захворювання, так і з ризиком розвитку кардіоваскулярних явищ. Хоча рівень ризику корелював також з інтенсивністю запалення, ця залежність втрачалася після врахування рівня окиснених ЛПНЩ у плазмі крові, що свідчило про пряму і незалежну їх проатерогенну дію [51].

Залежність між титром окиснених ЛПНЩ і кардіоваскулярним ризиком зберігається також у осіб з РА у стадії ремісії, у яких рівень СРП суттєво знижений відносно того, який відзначається у гострій фазі процесу. Це є підтвердженням прямого зв'язку між наявністю модифікованих ЛПНЩ, атерогенезом і патогенезом ІХС. Характерно, що навіть ефективне лікування пацієнтів з РА із застосуванням препаратів, які є блокаторами ФНП- α , не супроводжувалося зменшенням вираженості маркерів судинного ураження, оскільки воно сприяло зменшенню вираженості запалення, але менше впливало на рівень окисної модифікації ЛПНЩ.

Аналогічний результат отриманий і у проведеному нами дослідженні, в якому довгострокова до-

сить ефективна протизапальна терапія із застосуванням антитіл до ФНП- α не поєднувалась з усуненням аутоімунного запалення, нормалізацією рівня ЦІК у плазмі крові та вмісту в них модифікованих ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Ці дані свідчать про те, що системне запалення при РА більшою мірою визначає генералізоване ураження судинної системи типу артерioskлерозу. Водночас поява локальних змін, характерних для атеросклерозу, є наслідком модифікації ЛП, що приводить до розвитку аутоімунного запалення з особливим специфічним типом залучення запальних та імунокомпетентних клітин і цитокінів — продуктів їх секреції.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що у пацієнтів із системними ревматичними захворюваннями навіть у стадії ремісії після проведення сучасної антиревматичної терапії зберігається високий рівень системного запалення у поєднанні з вираженим проатерогенним статусом. Ці дані означають, що зазначена категорія пацієнтів повинна розглядатися як особи з високим кардіоваскулярним ризиком, незалежно від стадії захворювання та його вираженості.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Ajeganova S., de Faire U., Jogestrand T.I. et al.** (2012) Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis – An inception cohort study. *J. Rheumatol.*, 39: 1146–1154.
2. **Anania C., Gustafsson T., Hua X. et al.** (2010) Increased prevalence of vulnerable atherosclerotic plaques and low levels of natural IgM antibodies against phosphorylcholine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.*, 12: R214.
3. **Aviña-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M. et al.** (2008) Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.*, 59: 1690–1697.
4. **Bacon P.A., Stevens R.J., Carruthers D.M. et al.** (2002) Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.*, 1: 338–347.
5. **Borba E.F., Carvalho J.F., Bonfa E.** (2006) Mechanisms of dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus. *Clin. Dev. Immunol.*, 13: 203–208.
6. **Boyer J.-F., Gourrauc P.-A., Cantagrel A. et al.** (2011) Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 78: 179–183.
7. **Charles-Schoeman C., Lee Y.Y., Grijalva V. et al.** (2012) Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 1157–1162.
8. **Choy E., Sattar N.** (2009) 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.*, 68: 460–469.
9. **Dessein P.H., Stanwix A.E., Joffe B.I.** (2002) 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. *Arthritis Res.*, 4: R5.
10. **Douglas K.M., Pace A.V., Treharne G.J. et al.** (2006) Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 348–353.
11. **Ferguson L., Siebert S., McInnes I.B., Sattar N.** (2019) Cardiometabolic comorbidities in RA and PsA: lessons learned and future directions. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 15: 461–466.

12. **Frostegard J.** (2012) Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.*, 39: 2233–2234.
13. **Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al.** (2003) Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.*, 48: 54–58.
14. **Hahn B.H., Grossman J., Chen W., McMahon M.** (2007) The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J. Autoimmun.*, 28: 69–75.
15. **Hudgins L.C., Parker T.S., Levine D.M. et al.** (2003) A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers. *J. Lipid Res.*, 44: 1489–1498.
16. **Ikonomidis I., Lekakis J.P., Nikolaou M. et al.** (2008) Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 117: 2662–2669.
17. **Inoue T., Yaguchi I., Ucida T. et al.** (2000) Clinical significance of the antibody against oxidized low-density lipoprotein in acute myocardial infarction. *Cardiology*, 98: 13–17.
18. **Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A. et al.** (2005) Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 32: 1213–1218.
19. **Kavey R.E., Allada V., Daniels S.R. et al.** (2006) Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients. *Circulation*, 114: 2710–2738.
20. **Kawashiri S.Y., Kawakami A., Yamasaki S. et al.** (2011) Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.*, 31: 451–456.
21. **Khovidhunkit W., Kim M.S., Memon R.A. et al.** (2004) Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J. Lipid Res.*, 45: 1169–1196.
22. **Klingenberg R., Hansson G.K.** (2009) Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: emerging therapies. *Eur. Heart J.*, 30: 2838–2844.
23. **Leonarduzzi G., Gamba P., Gargiulo S. et al.** (2012) Inflammation-related gene expression by lipid oxidation-derived products in the progression of atherosclerosis. *Free Radic. Biol. Med.*, 52: 19–34.
24. **Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K.** (2011) Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473: 317–325.
25. **Lindhardsen J., Ahlehoff O., Gislason G.H.** (2011) The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann. Rheum. Dis.*, 70: 929–934.
26. **Marder W., Khalatbari S., Myles J.D. et al.** (2011) Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 70: 1550–1555.
27. **McMahon M., Grossman J., Fitzgerald J. et al.** (2006) Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 54: 2541–2549.
28. **Meier L.A., Binstad B.A.** (2018) The Contribution of auto-antibodies to inflammatory cardiovascular pathology. *Front Immunol.*, 9: 911–921.
29. **Memon R.A., Staprans I., Noor M. et al.** (2000) Infection and inflammation induce LDL oxidation *in vivo*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20: 1536–1542.
30. **Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Panoulas V.F. et al.** (2009) Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 16: 188–194.
31. **Meune C., Touze E., Trinquart L. et al.** (2009) Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*, 48: 1309–1313.
32. **Mirjafari H., Al-Husain A., Bruce I.N.** (2011) Cardiovascular risk factors in inflammatory arthritis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 22: 296–301.
33. **Myasoedova E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al.** (2011) Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 70: 482–487.
34. **Nurmohamed M.T., Kitas G.** (2011) Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and diabetes: how does it compare and when does it start? *Ann. Rheum. Dis.*, 70: 881–883.
35. **Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al.** (2010) EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 325–331.
36. **Pollono E.N., Lopez-Olivo M.A., Lopez J.A. et al.** (2010) A systematic review of the effect of TNF-alpha antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 29: 947–955.
37. **Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A. et al.** (2009) Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 61: 1580–1585.
38. **Roman M.J., Moeller E., Davis A. et al.** (2006) Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 144: 249–256.
39. **Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al.** (2003) Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation.*, 108: 2957–2963.
40. **Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. et al.** (2005) Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*, 112: 3337–3347.
41. **Solomon D.H., Kremer J., Curtis J.R. et al.** (2010) Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann. Rheum. Dis.*, 69: 1920–1925.
42. **Stamatelopoulou K.S., Kitas G.D., Papamichael C.M. et al.** (2009) Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 29: 1702–1708.
43. **Toms T.E., Symmons D.P., Kitas G.D.** (2010) Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 8: 301–326.
44. **Toshima S., Hasegawa A., Kurabayashi M. et al.** (2000) Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20: 2243–2247.
45. **Toutouzas K., Sfrikakis P.P., Karanasos A. et al.** (2013) Myocardial ischaemia without obstructive coronary artery disease in rheumatoid arthritis: hypothesis-generating insights from a cross-sectional study. *Rheumatology*, 52: 76–80.
46. **Turesson C., Jarenros A., Jacobsson L.** (2004) Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 952–955.
47. **Tyrrell P.N., Beyene J., Feldman B.M. et al.** (2010) Rheumatic disease and carotid intima-media thickness. A systematic review and meta-analysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 30: 1014–1026.
48. **van Diepen J.A., Berbée J.F.P., Havekes L.M., Rensen P.C.N.** (2013) Interactions between inflammation and lipid metabolism: Relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 228: 306–315.
49. **van Halm V.P., Nielen M.M., Nurmohamed M.T. et al.** (2007) Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 66: 184–188.
50. **van Zanten V.J.J., Kitas G.D.** (2008) Inflammation, carotid intima-media thickness and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 10: 102–110.
51. **Vuilleumier N., Bas S., Pagano S. et al.** (2010) Anti-apolipoprotein A-1 IgG predicts major cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 62: 2640–2650.
52. **Warrington K.J., Kent P.D., Frye R.L. et al.** (2005) Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. *Arthritis Res. Ther.*, 7: R984–R991.

ОСОБЕННОСТИ ПРОАТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.Н. Коваленко, Е.А. Гармиш,
Т.В. Талаева, И.В. Третяк

ГУ «ННЦ «Институт кардиологии
им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

Резюме. Цель исследования — определение метаболических особенностей патогенеза атеросклероза у 98 больных с системными ревматическими заболеваниями. **Материалы и методы.** У всех пациентов определяли уровень С-реактивного протеина, содержание малонового диальдегида в циркулирующих моноцитах, в плазме крови и активность каталазы. Наличие и выраженность проатерогенного статуса определяли по содержанию в крови модифицированных липопротеинов (ЛП) низкой и очень низкой плотности, которое определяли методом биотестирования с использованием перитонеальных мышечных макрофагов. Определяли иммуногенность модифицированных ЛП по содержанию в циркулирующих иммунных комплексах холестерина и триглицеридов. Подробно оценивали спектр липидов и ЛП в крови с дополнительным определением уровня apoB и apoA-1 в плазме крови, нарушений углеводного обмена по содержанию в крови глюкозы и HbA1c. **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о наличии у исследованных больных выраженного системного воспаления в сочетании с отчетливым проатерогенным метаболическим статусом в виде модификации ЛП и появлением у них аутоантигенных свойств. Эти изменения сочетались с умеренно выраженными изменениями обмена глюкозы и возникали, несмотря на отсутствие достоверных традиционных факторов атерогенеза. Результаты парного корреляционного анализа свидетельствовали о наличии сильной прямой зависимости между показателями интенсивности воспаления, проатерогенной и иммуногенной модификацией ЛП. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют, что практически всех пациентов с системными ревматическими заболеваниями следует рассматривать как лиц высокого кардиоваскулярного риска, независимо от стадии основного процесса, характера изменений обмена липидов и ЛП.

Ключевые слова: системные ревматические заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, системное воспаление, оксидативный стресс, модификация липопротеинов.

FEATURES OF PROATHEROGENIC DISORDERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC RHEUMATIC DISEASES

V.M. Kovalenko, O.O. Garmisch, T.V. Talaeva,
I.V. Thetjak

SI «NSC «Institute of Cardiology M.D. Strazheska»
NAMS of Ukraine», Kyiv

Abstract. The aim of the work which was carried out was the determination of the proatherogenic metabolic peculiarities in 98 patients with the systemic rheumatoid diseases. **Materials and methods.** In all patients, the level of CRP, the content of MDA in circulating monocytes, in blood plasma and catalase activity were determined. The presence and severity of pro-atherogenic status was judged by the content of modified LDL and VLDL in the blood, which was determined by the bioassay method using peritoneal mouse macrophages. The blood content of the CIC was determined; the immunogenicity of modified Lp was determined by the content in the CIC of cholesterol and triglycerides. The spectrum of lipids and lipoproteins in the blood was evaluated in detail with an additional determination of the plasma level of apoB and apoA-1, carbohydrate metabolism disorders by the content of glucose and HbA1c in the blood were determined. **Results.** The obtained results show the existence in the examined patients of significant systemic inflammation in conjunction with the distinct proatherogenic metabolic state which was revealed by lipoprotein modification with the appearance in them auto-antigenic properties. These changes coincided with the moderate changes of glucose metabolism and appeared in spite of the absence of significant traditional atherogenic risk factors. The results of paired correlative analysis showed the existence of strong dependence between indexes of systemic inflammation, proatherogenic and immunogenic lipoprotein modification. **Conclusions.** The obtained data point that virtually all the patients with systemic rheumatoid diseases must be regarded as the persons of high cardiovascular risk independently of the stage of the main process, the character of the lipid and lipoprotein metabolism disturbances.

Key words: systemic rheumatic diseases, atherosclerosis, coronary heart disease, systemic inflammation, oxidative stress, modification of lipoproteins.

Адреса для листування:

Коваленко Володимир Миколайович
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України»