

Н.П. Митьковская, Т.Д. Тябут, Т.А. Курак, Л.Н. Маслинская
Кардиоваскулярный риск при ревматических заболеваниях
*Белорусский государственный медицинский университет,
Белорусская медицинская академия последипломного образования*

Исследования последних лет показали, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при ревматических заболеваниях являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов. Доклинические формы атеросклероза (эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интим-медиа, увеличение уровня коронарного кальция) у больных ревматическими заболеваниями выявляются значительно чаще, чем в общей популяции. В статье обсуждаются несколько взаимосвязанных причин, приводящих к увеличению риска сердечно-сосудистых катастроф: классические кардиоваскулярные факторы риска; иммуновоспалительные механизмы; побочные эффекты лекарственной терапии; факторы, связанные с прогрессированием самих ревматических заболеваний.

Ключевые слова: ревматические заболевания, атеросклероз

Конец XX века ознаменовался значительным увеличением доли хронических неинфекционных заболеваний в общей структуре заболеваемости населения, среди которой ревматическая патология занимает все более значимое место. Именно последнее обстоятельство послужило основой для учреждения международной «Декады костей и суставов, 2001 – 2010», поддержанной ООН, ВОЗ, правительствами многих стран Европы и США, а также 700 общественными международными организациями.

Согласно МКБ ВОЗ (X пересмотр, 1990 г.), ревматические заболевания (P3), среди которых самыми распространенными являются системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и системный склероз (СС), относятся к XIII классу «Болезни костномышечной системы и соединительной ткани» (БКМС). Первичная заболеваемость БКМС в Республике Беларусь имеет тенденцию к росту: в 1999 году она составила 3594,5 в 2005 году – 4030,7, в 2006 году – 4134,7 на 100 тысяч населения. Показатель первичного выхода на инвалидность (артропатии и системные заболевания соединительной ткани) в 2003 году составил 3,0, а в 2006 году уже 3,69 на 10 000 населения. Растет число умерших по причине БКМС: в 1999 году было зарегистрировано-151, а в 2005 – 178 случаев [1].

В Российской Федерации в 2005 году было зарегистрировано 15 670,6 тысяч пациентов с БКМС, среди них с впервые установленным диагнозом – 4745, 65 тысяч. Показатель заболеваемости составил 10 922 на 100 000 тысяч населения, а 5 летний прирост (2001-2005 гг.) – 17,7%. Интенсивность роста заболеваемости БКМС превысила интенсивность общей заболеваемости населения РФ в 2 раза, к концу 2005 года каждый 9 россиянин страдал приобретенным заболеванием опорно-двигательного аппарата [7].

Уровни сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных P3 выше, чем в общей популяции [23]. Исследования последних лет показали, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при P3 являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением

сосудов и тромбозами [5, 32]. По данным большого количества исследований, доклинические формы атеросклероза (эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, повышение резистентности артериальной стенки, увеличение уровня коронарного кальция) у больных РА, СКВ и СС выявляются значительно чаще, чем в общей популяции [9, 14, 16, 23]. Каждый третий больной РА [23] и 30% больных СКВ [13] имеют признаки доклинического атеросклероза.

Показано, что у больных РА риск сердечно-сосудистых заболеваний в 2-5 раз выше, чем в общей популяции. Это уменьшает продолжительность жизни данной категории пациентов на 5-10 лет [25]. 8-летнее наблюдение за больными РА показало, что частота сердечно-сосудистых событий у них была в 3,96 раза выше, чем в выборке из общей популяции, причем этот показатель существенно не изменился после анализа с учетом традиционных кардиоваскулярных факторов риска [18].

У больных РА в 2 раза чаще, чем у больных без РА, развивается инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть. За 2 года до установления диагноза РА эти лица в 3 раза чаще госпитализируются по поводу острого коронарного синдрома, чем наблюдаемые в выборке из общей популяции [31]. При проведении коронароангиографии у больных РА с большей частотой, чем в контрольной группе, выявляется многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий [39].

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 года – в 50 раз [13]. 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 выявляют более чем у половины пациентов [5]. Существующие представления о поражении сердца у больных РЗ не позволяют однозначно трактовать этот феномен. Структурные изменения миокарда, перикарда или клапанное поражение часто выявляются только эхокардиографически и редко сопровождаются гемодинамическими нарушениями, эти изменения не могут вести к высокой сердечно-сосудистой летальности при РЗ. Что же лежит в основе столь драматичной ситуации? Обсуждается несколько возможных причин и их взаимосвязей, приводящих к увеличению риска кардиоваскулярных катастроф на фоне ускоренного атеросклеротического поражения сосудов при РЗ. К ним относятся: 1) накопление классических кардиоваскулярных факторов риска; 2) общие иммуновоспалительные механизмы, лежащие в основе патогенеза РЗ и атеросклероза, который в настоящее время рассматривается, как вероятное «воспалительное» заболевание человека [5]; 3) побочные эффекты лекарственной терапии (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды, базисные противовоспалительные препараты); 4) недостаточное внимание к необходимости профилактики кардиоваскулярных осложнений при этих заболеваниях; 5) факторы, связанные с прогрессированием самих РЗ.

В многочисленных исследованиях подчёркивается важная роль классических факторов риска в развитии атеросклероза у пациентов с РЗ. Доказано, что детерминантами атеросклеротической бляшки и утолщения комплекса интима-медиа по данным ультразвукового исследования сонных артерий больных РА, СКВ и СС являются возраст, пол, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, избыточный вес, малоподвижный образ жизни, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям [17, 19, 22, 30]. Показано, что РА и СКВ ассоциируются с инсулинорезистентностью и накоплением висцеральной жировой ткани. Оба состояния являются компонентами метаболического синдрома, который рассматривается в настоящее время как следствие субклинического иммунного воспаления и является фактором риска атеросклероза у больных РЗ [13, 21, 26]. Однако в одном из исследований показано, что у половины пациентов РА кардиоваскулярные осложнения развиваются в отсутствие «классических» факторов риска атеросклероза [31].

Учитывая общность патогенеза атеросклероза и РЗ, в последние годы объектом интенсивных исследований становятся иммунологические маркеры атеросклероза у данной категории больных. Особое внимание уделяется белкам острой фазы воспаления (С – реактивному белку (СРБ), сывороточному амилоидному белку А), показателям активации иммунитета (провоспалительным цитокинам, их растворимым рецепторам), дисфункции эндотелия (клеточным молекулам адгезии, фактору Виллебранда), органонеспецифическим аутоантителам (антителам к фосфолипидам и окисленному липопротеиду низкой плотности) и иммунным комплексам. Многие из них, с одной стороны, являются «предикторами» кардиоваскулярных катастроф в популяции, а с другой – отражают хронический аутоиммунный воспалительный процесс при РЗ или являются его участниками [4, 36].

Опубликованы данные о самостоятельном патогенетическом значении СРБ в процессах атерогенеза и атеротромбоза, увеличении риска сердечно-сосудистых катастроф у здоровых людей и больных ИБС [27]. Связываясь с модифицированными липопротеидами низкой плотности и накапливаясь в местах атеросклеротического поражения артерий СРБ может активировать систему комплемента, увеличивать активность Т-и В-лимфоцитов, стимулировать макрофаги и выработку тканевого фактора моноцитами, увеличивать образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками, вызывать экспрессию молекул адгезии клетками эндотелия. Считают, что патогенетическое значение СРБ реализуется посредством активации ядерного фактора κB , который является важным фактором транскрипции и участвует в активации специфических провоспалительных генов и механизмах апоптоза клетки [28]. Небольшое увеличение концентрации СРБ отражает субклиническое воспаление в сосудистой стенке, связанное с атеросклеротическим процессом [4]. В серии работ прослежена связь между атеросклеротическим поражением сосудов (утолщение комплекса интима-медиа, наличие атеросклеротических бляшек по данным ультразвукового исследования сосудов) и концентрацией СРБ при СКВ и РА [2, 8, 15].

Было идентифицировано несколько атеросклероз-ассоциированных аутоантигенов, включая оксигенированные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), белки теплового шока, кардиолипид, бета2-гликопротеин-1. Наиболее выраженными атерогенными свойствами обладают оксигенированные ЛПНП, белки теплового шока 60/65, индуцирующие сильный локальный иммунный ответ в бляшке. Кроме того, оксигенированные ЛПНП могут стимулировать апоптоз, участвующий в процессах дестабилизации бляшки [24, 29]. Проведены исследования по изучению уровней аутоантител (к оксигенированным ЛПНП, белкам теплового шока, кардиолипину, бета2-гликопротеину-1, кардиолипину) как факторов прогрессии атеросклероза при РА, СКВ и СС. Доказано увеличение уровней аутоантител и иммунных комплексов у данной категории больных по сравнению со здоровыми пациентами, что ассоциировалось с доклиническими проявлениями атеросклероза по данным ультразвукового исследования толщины комплекса интима-медиа у этих больных [10, 13, 35, 37].

В настоящее время активно обсуждается роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза. Проявления дисфункции эндотелия связывают с недостатком продукции или биодоступности оксида азота в стенке артерий, обеспечивающего вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии, агрегации тромбоцитов, антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие. 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). Критериями дисфункции эндотелия могут служить некоторые гуморальные факторы, связанные с деятельностью клеток эндотелия, такие как эндотелин-1, фактор Виллебранда, Е-селектин, молекулы межклеточной адгезии, молекулы адгезии сосудистых клеток и другие [11]. Дисфункция эндотелия выявляется при РА и СКВ как на ранней, так и на поздней стадиях заболевания, независимо от активности болезни и наличия кардиоваскулярных факторов риска. У больных РА и СКВ отмечались повышение уровней молекул межклеточной адгезии, молекул адгезии сосудистых клеток, Е-селектина, фактора Виллебранда по сравнению со здоровыми пациентами, которое было достоверно связано с наличием атеросклеротических бляшек в сосудах либо признаками доклинического атеросклероза [2, 15, 17, 19, 25, 38].

Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и другими молекулярными факторами воспаления может быть решающим для прогрессирования атеросклероза. Провоспалительными и, следовательно, проатерогенными считаются: СРБ, Е-селектин, эндотоксин, фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18), макрофагальный хемоаттрактантный протеин, лейкотриен Р4, продукты деградации липоксигеназы. Противовоспалительными, или атеропротекторными, являются ИЛ-4 и ИЛ-10. Из медиаторов межлейкоцитарного взаимодействия наибольшее значение при атеросклерозе придается ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО. ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО увеличивают адгезивность клеток крови к эндотелию сосудов и их прокоагулянтную активность, повышают подвижность

нейтрофилов, для ряда клеток являются хемоаттрактантом, способствуют активации клеток в очаге воспаления, усиливают продукцию ими других цитокинов, а также простагландинов, синтез коллагена и фибронектина, стимулируют фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывают дегрануляцию тучных клеток, обуславливают синтез белков острой фазы воспаления. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспалительной реакции. ФНО обладает способностью индуцировать в клетках апоптоз, а также стимулировать синтез металлопротеиназ и протеолитических ферментов (триптазы и химазы) [17, 32]. Многими исследователями доказано увеличение уровней ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО у больных РА и СКВ по сравнению с контрольной группой, причем их повышение ассоциировалось с начальными признаками развития атеросклеротического поражения сосудов у данной категории больных [2, 15, 17, 19, 25, 38]. Воспалительные клетки, инфильтрирующие бляшку, участвуют в процессах деградации экстрацеллюлярного матрикса путем фагоцитоза и секреции протеолитических ферментов (активаторы плазминогена, матричные металлопротеиназы), что может вызвать истончение фиброзного покрытия и явиться причиной разрыва атеросклеротической бляшки [6]. Установлено увеличение уровней матричных металлопротеиназ у больных РА по сравнению со здоровыми пациентами, что указывает на повышение риска нестабильности атеросклеротических бляшек у этих больных [17]. У больных РА, СС и СКВ установлена гипергомоцистеинемия, которая ассоциировалась с утолщением комплекса интима-медиа и повышенным уровнем коронарного кальция, причем у пациентов со стабильной и нестабильной бляшками концентрация гомотеина достоверно отличалась [13, 17, 33, 34]. 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 кардиоваскулярных осложнений [17, 25]. Установлена связь между прогрессированием атеросклероза у больных РА (по данным ультразвукового исследования сонных артерий) и повышенным содержанием в крови мочевой кислоты, а также снижением функциональной активности щитовидной железы [19, 20]. Некоторые лекарственные средства, используемые для лечения РЗ, могут оказывать потенциально негативное влияние на сосудистую стенку, свертывание крови и артериальное давление и тем самым увеличивать риск кардиоваскулярных осложнений, но этот негативный эффект может компенсироваться их «антиатерогенным» действием, за счет подавления «воспалительного» компонента атеротромбоза. Появились данные, свидетельствующие об увеличении риска тромбозов у пациентов с РА, получавших ингибиторы ЦОГ – 2 [6]. Обсуждаются кардиоваскулярные эффекты глюкокортикостероидов (ГКС), лечение которыми сохраняет свою актуальность при РЗ. У пациентов с РА прием ГКС ассоциируется с нежелательными

кардиоваскулярными и цереброваскулярными исходами, развитием сердечной недостаточности и увеличением риска острого коронарного синдрома. Установлено, что у пациентов с РА и СКВ, принимающих ГКС, чаще обнаруживаются атеросклеротические бляшки в сонных артериях, а также выявляется тенденция к увеличению толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (с поправкой на традиционные кардиоваскулярные факторы риска и клинические особенности заболевания) по сравнению с пациентами, не получавшими ГКС. Глюкокортикостероидная терапия приводит к накоплению традиционных кардиоваскулярных факторов риска (нарушение метаболизма глюкозы и инсулина, повышение артериального давления, увеличение массы тела) [13, 20]. В то же время имеются данные о том, что лечение ГКС у пациентов с РА приводит к нормализации нарушенного соотношения уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности («атерогенный» индекс), параллельно со снижением активности РА, то есть оказывает «антиатерогенный» эффект [12].

Кроме того, с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений ассоциируются такие признаки активности РА, как выраженный суставной синдром, повышение уровней СРБ и скорости оседания эритроцитов, титр ревматоидного фактора [18], поэтому их также необходимо принимать во внимание при оценке прогноза у больных РА. Таким образом, пациенты с РЗ представляют собой группу высокого риска в отношении развития атеросклероза и связанных с ним осложнений, что диктует необходимость проведения профилактики атеросклеротического поражения сосудов у данной категории больных, тщательного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы, своевременного выявления и коррекции модифицируемых факторов риска и выработки тактики лечения этих пациентов.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме ускоренного развития атеросклероза при РЗ, сведения о распространенности, факторах риска и механизмах атерогенеза требуют дальнейшего изучения. Необходимо подчеркнуть, что именно исследование особенностей развития атеросклеротического поражения сосудов у больных с РЗ может внести дополнительный вклад в понимание патогенеза атеросклероза.

Литература

1. Здоровоохранение в Республике Беларусь: официальный статистический сборник за 1999, 2003, 2005, 2006 г. Минск: ГУ РНБ, 1999, 2003, 2005, 2006. 276 с.
2. Ильина, А. Е., Клюквина, Н. Г., Александрова, Е. Н. и др. Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке у мужчин: связь с концентрацией С-реактивного белка // Терапевтический архив. 2005. № 6. С. 13 – 16.
3. Митьковская, Н. П. Методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза и интенсивной медикаментозной терапии системных заболеваний соединительной ткани. Издание 2-е переработанное и дополненное. Минск, 2004. 260 с.
4. Насонов, Е. Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Антифосфолипидный синдром. Москва: Издательство «Литтера», 2004. С. 278 – 298.

5. Насонов, Е. Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // Вестн. РАМН. 2003. № 7. С. 6 – 10.
6. Насонов, Е. Л. Циклооксигеназа 2 и кардиоваскулярная патология // Сердце. 2004. № 4. С. 209 – 212.
7. Фоломеева, О. М., Эрдес, Ш. Ф., Насонова, В. А. Ревматические заболевания у населения Российской Федерации в начале XXI века // Терапевтический архив. 2007. № 12. С. 5 – 12.
8. Abou-Raya, A, Abou-Raya, S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis // *Autoimmun Rev.* 2006. Vol. 5. № 5. P. 331 – 337.
9. Ahmad, Y, Shelmerdine, J, Bodill, H e.a. Subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus (SLE): the relative contribution of classic risk factors and the lupus phenotype // *Rheumatology (Oxford)*. 2007. Vol. 46. № 6. P. 983 – 988.
10. Bassi, N, Ghirardello, A, Iaccarino, L e.a. OxLDL/beta(2)GPI-anti-oxLDL/beta(2)GPI complex and atherosclerosis in SLE patients // *Autoimmun Rev.* 2007. Vol. 7. № 1. P. 52 – 58.
11. Blann, A.D., Lip, G.Y.H. The endothelium in atherothrombotic disease assessment of function, mechanisms and clinical implications // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1998. № 9. P. 297 – 306.
12. Boers, M, Nurmohamed, MT, Doelman, CJA e.a. Influence glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2003. № 62. P. 842 – 845.
13. Bruce, IN. “Not only...but also”: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus // *Rheumatology (Oxford)*. 2005. Vol. 44. № 12. P. 1492 – 1502.
14. Carotti, M, Salaffi, F, Mangiacotti, M e.a. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness // *Reumatismo*. 2007. Vol. 59. № 1. P. 38 – 49.
15. Chung, CP, Avalos, I, Raggi, P, Stein, CM. Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol*. 2007. Vol. 26. № 8. P. 1228 – 1233.
16. Colombo, BM, Murdaca, G, Caiti, M e.a. Intima-media thickness: a marker of accelerated atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus // *Ann N Y Acad Sci*. 2007. № 1108. P. 121 – 126.
17. de Leeuw, K, Freire, B, Smit, AJ e.a. Traditional and non-traditional risk factors contribute to the development of accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus*. 2006. Vol. 15. № 10. P. 675 – 682.
18. del Rincon, I.D., Williams, K., Stern, M.P. e.a. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors // *Arthritis Rheum* 2001. № 44. P. 2737 – 2745.
19. Dessein, PH, Joffe, BI, Singh, S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther*. 2005. Vol. 7. № 3. P. 634 – 643.
20. Dessein, PH, Norton, GR, Woodiwiss, AJ e.a. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *Rheumatol*. 2007. Vol. 34. № 5. P. 943 – 591.

21. Dessein, PH, Tobias, M, Veller, MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *J Rheumatol*. 2006. Vol. 33. № 12. P. 2425 – 2432.
22. Frostegard, J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease // *J Intern Med*. 2005. Vol. 257. № 6. P. 485 – 495.
23. Grover, S, Sinha, RP, Singh, U e.a. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis in India // *J Rheumatol*. 2006. Vol. 33. № 2. P. 201 – 203.
24. Hansson, GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N Engl J Med*. 2005. № 352. P. 1685 – 1689.
25. Hurlimann, D, Enseleit, F, Ruschitzka, F. Rheumatoid arthritis, inflammation, and atherosclerosis // *Rheumatol*. 2004. Vol. 29. № 8. P. 760 – 768.
26. La Montagna, G, Cacciapuoti, F, Buono, R e.a. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *Diab Vasc Dis Res*. 2007. Vol. 4. № 2. P. 130 – 135.
27. Libby, P., Ridker, P.M., Maseri, A. Inflammation and atherosclerosis // *Circulation*. 2002. № 105. P. 1135 – 1143.
28. Liuzzo, G., Colussi, C., Ginnetti, F. e.a. C-reactive protein directly induces the activation of the transcription factor NFκB in human monocytes: a clue to pathogenesis of acute coronary syndromes? // *Eur. Heart J*. 2001. № 22. P. 372.
29. Liuzzo, G., Goronzy, J.J., Yang, H. e.a. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes // *Circulation*. 2000. № 101. P. 2883 – 2888.
30. Maksimowicz-McKinnon, K, Magder, LS, Petri, M. Predictors of carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus // *J Rheumatol*. 2006. Vol. 33. № 12. P. 2458 – 2463.
31. Maradit-Kremers, H, Crowson, CS, Nicola, PJ e.a. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // *Arthritis Rheum*. 2005. Vol. 52. № 2. P. 402 – 411.
32. McMahon, M, Hahn, BH. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus - mechanistic basis of the association // *Curr Opin Immunol*. 2007. Vol. 19. № 6. P. 633 – 639.
33. Roman, MJ, Crow, MK, Lockshin, MD e.a. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 2007. Vol. 56. № 10. P. 3412 – 3419.
34. Sarwar, AB, Sarwar, A, Rosen, BD, Nasir, K. Measuring subclinical atherosclerosis: is homocysteine relevant? // *Clin Chem Lab Med*. 2007. Vol. 45. № 12. P. 1667 – 1677.
35. Solomon, DH, Karlson, EW, Rimm, EB e.a. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis // *Circulation*. 2003. № 107. P. 1303 – 1307.
36. Szmítko, PE, Wang, CH, Weisel, RD e.a. New markers of inflammation and endothelial cell activation, part I // *Circulation*. 2003. № 108. P. 1917 – 1923.
37. Wallberg-Jonsson, S, Cvetkovic, JT, Sundqvist, KG e.a. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *J Rheumatol*. 2002. Vol. 29. № 5. P. 875 – 882.

38. Wallberg-Jonsson, S, Ohman, M, Rantapaa-Dahlqvist, S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? // Scand J Rheumatol. 2004. Vol. 33. № 6. P. 373 – 379.
39. Warrington, KJ, Kent, PD, Frye, RL e.a. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study // Arthritis Res Ther. 2005. № 7. P. 984 – 991.
40. Woods, A., Brull, D.J., Humphries, S.E., Montgomery, H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // Eur. Heart J. 2000. № 21. P. 1574 – 1583.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ