

**Б.О. Ребров**  
**І.І. Благініна**  
**А.К. Князева**  
**Г.Б. Благодаренко**

Луганський державний  
 медичний університет

## ДО ПИТАННЯ ПРО РАННІЙ РОЗВИТОК АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СУДИН У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, атеросклеротичне ураження судин, С-реактивний протеїн, комплекс інтима-медіа, дисфункція ендотелію, перекисне окиснення ліпідів.

**Резюме.** Наведено аналіз літератури, присвячений проблемі прискореного розвитку атеросклеротичного ураження судин у хворих на ревматоїдний артрит. Розглянуто роль традиційних і специфічних кардіоваскулярних чинників ризику в розвитку цієї поєднаної патології. Проаналізовано дані щодо ролі дисфункції ендотелію, підвищення товщини комплексу інтима-медіа, активації перекисного окиснення ліпідів у розвитку та прогресуванні атеросклеротичних змін у хворих на ревматоїдний артрит.

Високий рівень серцево-судинної захворюваності (ССЗ) і смертності, спричинених внаслідок атеросклеротичного ураження судин, продовжує викликати пильний інтерес вчених різних спеціальностей. З урахуванням концепції про запальну природу атеросклерозу, якій в останнє десятиліття приділяється особлива увага дослідників, актуальним є вивчення його взаємозв'язку з аутоімунними захворюваннями, зокрема з ревматоїдним артритом (РА) (Solomon D.H. et al., 2003; Насонов Е.Л., 2005; Hansson G.K., 2005; Tedgui A., Mallat Z., 2006; Чичасова Н.В. и соавт., 2009).

Атеросклеротичне ураження судин і пов'язані з ним ускладнення, такі як інфаркт міокарда, інсульт, гостра серцево-судинна недостатність, є частою причиною передчасної смерті при більшості ревматичних захворювань, у тому числі РА. Протягом 10–15 років від початку захворювання кардіоваскулярні ускладнення розвиваються більше ніж у 1/3 пацієнтів із РА (Каратеев Д.Е., 2004). Епідеміологічні дані свідчать, що через 20 років від початку захворювання на РА вмирають 30–40% хворих, у структурі смертності переважає серцево-судинна патологія (Wolfe F. et al., 2003). Істотне значення в настанні передчасної смерті та встановленому підвищеному рівні летальності має запальна активність РА, яка вчиняє прямий вплив на прискорений розвиток атеросклерозу (Насонов Е.Л., 2005).

У сучасних дослідженнях підкреслюється достатньо вагома роль традиційних чинників ризику в розвитку атеросклеротичного ураження судин при аутоімунних захворюваннях, зокрема при РА (Giles J. et al., 2006). Найчастіше з них відзначають артеріальну гіпертензію (АГ), дисліпідемію, тютюнопаління та інсулінорезистентність. За даними скринінгу традиційних чинників ризику розвитку ССЗ у осіб із ревматичними захворюваннями, який проведено в Інституті ревматології Російської академії медичних наук, у хворих на РА (n=567) частіше виявляють АГ і інсулінорезистентність, а результати багато-

факторного аналізу свідчили про важливу роль дисліпідемії і АГ в розвитку ранніх проявів атеросклерозу у хворих на РА (з поправкою на вік і чоловічу стать). Дослідниками висловлюється припущення, що порушення ліпідного спектра у пацієнтів із РА можуть бути наслідком як аутоімунного запалення, так і медикаментозної терапії, яка використовується для лікування цієї патології (Del Rincon I. et al., 2001; Попкова Т.В. и соавт., 2007).

На думку більшості дослідників, головну роль у розвитку і прогресуванні атеросклеротичного ураження судин у хворих на РА відіграють не традиційні кардіоваскулярні чинники ризику, а загальні імунозапальні механізми, що лежать в основі патогенезу РА і атеросклерозу (Мазуров В.И. и соавт., 2006; Leuven S.I. et al., 2008). Проте єдиної думки з цього питання на сьогодні немає. Як свідчать результати, отримані іншими дослідниками, розвиток атеросклерозу спричиняють як чинники ризику ССЗ (цукровий діабет II типу, гіперхолестеринемія, тютюнопаління, АГ і підвищення індексу маси тіла), так і прояви РА (запалення суглобів, припухлість, деформація, вузлики, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний протеїн (СРП), ревматоїдний фактор, HLA-DRB1 і кумулятивна доза гормонів), які модифікують один одного (Gonzalez-Gay M.A. et al., 2007). Раніше отримані дані цих же авторів демонстрували у 204 хворих на РА збільшення товщини комплексу інтима-медіа (KIM) і наявність атеросклеротичних бляшок відповідно тільки до СРП і ШОЕ — маркерів запалення при РА. При цьому показники атеросклерозу судин не залежали від інших маркерів серцево-судинного ризику (гіперхолестеринемії, артеріального тиску, цукрового діабету і індексу маси тіла) (Gonzalez-Gay M.A. et al., 2005). Ці дані свідчать про необхідність поєднаної корекції чинників кардіоваскулярного ризику, побічних ефектів базисної терапії та проявів РА для попередження атеросклерозу і смертності від ССЗ у пацієнтів на РА (Van Doornum S. et al., 2003; Stevens R.J. et al., 2005).

Результати численних досліджень підтверджують припущення, що підвищення рівня в сироватці крові деяких лабораторних маркерів, які використовуються для оцінки активності запалення, є предиктором кардіоваскулярних катастроф в популяції (Blake G.J., Ridker P.M., 2001; Насонов Е.Л. и соавт., 2002). Серед них особлива увага приділяється саме рівню СРП, синтез якого регулюється прозапальними цитокінами — інтерлейкіном-6 та інтерлейкіном-1 і фактором некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$ , які відіграють важливу роль в імунопатогенезі РА. Встановлено, що дія цитокінів і медіаторів запалення впливає на всі стадії розвитку атеросклерозу у хворих на РА: як на ранній стадії з утворенням атерому, так і в подальшому, аж до розвитку тромбів, які спричиняють розвиток інфаркту міокарда (Libby P., 2008; Veldhuijzen van Zanten J.J., 2008). Слід відзначити, що визначення концентрації СРП за допомогою саме високочутливих методів (так званий високочутливий — вч-СРП) може бути інформативним лабораторним тестом для оцінки ризику розвитку судинних ускладнень атеросклерозу (Насонов Е.Л. и соавт., 2002; Jung-Min Koh et al., 2005).

Хронічна активація імунної відповіді у хворих на РА створює умови для гіперпродукції прозапальних цитокінів і відносної недостатності синтезу протизапальних медіаторів. Результатом цього дисбалансу є розвиток атеросклеротичного ураження судин, ранню стадію якого відображають збільшення товщини КІМ, дисфункція ендотелію (ДЕ), активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і ліпопротеїнів.

Для РА характерна висока частота «субклінічного» атеросклеротичного ураження судин. У дослідженнях останніх років для ранньої оцінки наявності та встановлення атеросклеротичного ураження судин запропоновано проведення доплерографічного дослідження з метою визначення товщини КІМ загальних сонних артерій, оскільки на сьогодні доведений взаємозв'язок цього показника з ризиком розвитку кардіальних і цереброваскулярних ускладнень, який є особливо вираженим за наявності АГ (O'Rourke R. et al., 2000; Greenland P. et al., 2001; Полякова С.А., Раскина Т.А., 2007).

Дані численних досліджень підтверджують, що товщина КІМ у хворих на РА достовірно вища, ніж у здорових осіб, зіставних із хворими за віком і статтю (Hannawi S. et al., 2007; Lorenz M.W. et al., 2007). Відзначено, що товщина КІМ зростає залежно від тривалості РА. Так, у пацієнтів із тривалістю РА >20 років спостерігалася вірогідне підвищення товщини КІМ, порівняно з пацієнтами того ж віку, але більш короткою тривалістю хвороби (<7 років) (Del Rincon I. et al., 2007). Дослідження інших авторів свідчать, що збільшення товщини КІМ реєструється вже через 12 міс після появи перших симптомів РА і залежить від віку хворих і рівня СРП (Hannawi S. et al., 2007). Ґрунтуючись на цих даних, автори обох досліджень припускають, що імунне запалення у хворих на РА є чинником,

який стимулює розвиток атеросклеротичного ураження судин і першою ознакою цієї поєднаної патології. У серії робіт простежений зв'язок між атеросклеротичним ураженням судин (підвищення товщини КІМ та наявність атеросклеротичних бляшок) і концентрацією СРП при РА (Weyrich A., Zimmerman G., 2004; Chung C.P. et al., 2007). Виявлено прямий стимулювальний вплив СРП на ключові процеси ініціації атеросклеротичного пошкодження судин — активацію макрофагів, вироблення судинним ендотелієм молекул клітинної адгезії (Corti R. et al., 2004).

На сьогодні відомо, що ендотелій є мішенню оксидативного стресу, який зменшує ендотелій-залежну вазодилатацію судин, підсилює швидкість перебігу клітинних процесів і прискорює їх апоптоз. Оскільки, ендотелій — одне із джерел утворення кисневих аніон-радикалів у судинній стінці, це також свідчить про його внесок до розвитку судинного запалення. Дані численних досліджень останніх років демонструють, що ДЕ, як і підвищення товщини КІМ, є предиктором майбутньої ССЗ у загальній популяції населення і одним із діагностичних критеріїв раннього виявлення атеросклеротичного ураження судин (Bergholm R. et al., 2002; Ter Avest E. et al., 2007). Це стосується також і РА, оскільки наявність ДЕ спостерігається навіть на його ранніх стадіях і тому також інтерпретується як ознака прискореного розвитку атеросклерозу. Таким чином, наявність ДЕ розцінюють як перший із проявів атерогенезу у хворих на РА (van Doornum S. et al., 2003).

Деякі автори відзначають, що результати, отримані при визначенні стану ендотеліальної функції в загальній популяції населення, залежать від наявності у досліджуваних осіб ознак гострого чи хронічного запалення. Про це свідчить дослідження A.D. Hingorani та співавторів (2000), які відзначають тимчасове погіршення ендотеліальної функції у здорових осіб, у яких спостерігалася запальна реакція після проведення вакцинації. Ці дані підтверджують С. Gonzalez-Juanatey та співавтори (2004), які спостерігали поліпшення ендотеліальної функції у хворих на РА незабаром після зниження запалення на тлі прийому анти-ФНП- $\alpha$ -терапії. В іншому дослідженні пацієнтів на РА показано, що ФНП- $\alpha$  вивільняє сфінголіпідні медіатори безпосередньо у кровотік. Це, в свою чергу, може індукувати загальну ДЕ й ініціювати атеросклероз та підтверджує здатність блокаторів ФНП- $\alpha$  покращувати стан функції ендотелію (Vascon P. et al., 2005). Отримано дані, які свідчать, що застосування інгібіторів ФНП- $\alpha$  протягом 1 року сприяло вірогідному зниженню товщини КІМ у 39 хворих на РА, якому передувало значне зниження індексу DAS44, ШОЕ і СРП (Del Porto F. et al., 2007). У цьому ж дослідженні встановлений позитивний кореляційний взаємозв'язок між товщиною КІМ та індексом DAS44.

Розвиток оксидативного стресу, який є складовою патогенезу більшості захворювань, супроводжується значним підвищенням рівня вільних радикалів, що приводить до підвищення процесів ПОЛ, блокує синтез білка й нуклеїнових

кислот, пригнічує гліколіз і сприяє відокремленню окисного фосфорилування, інгібує активність ферментів, що приводить до порушення функції багатьох тканин. Активність процесів ПОЛ у числі перших впливає на ендотеліальні клітини (Wildan-sky M.E. et al., 2003). Зазначені зміни відбуваються тоді, коли швидкість утворення вільних радикалів перевищує нейтралізуючу здатність ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) організму (Naziro-glu M. et al., 2003; Зборовская И.А., 2005).

Останніми роками увага дослідників звернена до питання про вивчення ролі дії підвищеної продукції кисневих радикалів, що виникає під впливом активованих нейтрофільних гранулоцитів, на перебіг запального процесу у хворих на РА (Had-jigogos K., 2003; Бринер И.А. и соавт., 2004; Sar-ban S. et al., 2005). Загалом у цієї категорії хворих відзначають характерне для більшості хронічних запальних процесів підвищення пероксидації ліпідів і зниження рівня АОЗ організму (Vijayaku-mar D. et al., 2006; Kamanli A. et al., 2008). Аналіз стану системи ліпопероксидації у хворих на РА демонструє характерне, за даними більшості дослідників, збільшення у цієї категорії хворих рівня малонового діальдегіду (МДА) (Vijayakumar D. et al., 2006; Surapneni K.M., 2008). Але відомі дані, отримані при дослідженні вмісту МДА, дієнових кон'югат і рівнів вітамінів С і Е у 91 пацієнта із РА і 26 донорів, які свідчать про незначне підвищення вмісту МДА при достовірному зниженні дієнових кон'югат і вітаміну Е в плазмі крові у хворих на РА (Gambhir J.K. et al., 1997).

В експериментальному дослідженні В. Wozakowska-Karlon та співавторів (2006) встановлено посилення системи АОЗ у хворих на РА, що виражається в достовірному, на тлі інкубації еритроцитів, зростанні вмісту каталази порівняно із здоровими донорами. Проте більшість досліджень демонструють тенденцію до зниження показників АОЗ, зокрема рівнів каталази і супероксиддисмутази, у хворих на РА порівняно зі здоровими особами. Наприклад, при порівнянні вмісту каталази і глутатіонпероксидази у 60 хворих на РА віком від 18 до 75 років і 60 здорових осіб, зіставних за віком і статтю, було достовірно знижено рівень каталази ( $p < 0,001$ ) і глутатіонпероксидази ( $p < 0,01$ ) у плазмі крові хворих на РА; встановлено негативні кореляції між каталазою еритроцитів і рівнем ревматоїдного фактора та СРП (Jalali M. et al., 2006).

Роль оксидативного стресу у формуванні та посиленні процесів атерогенезу вивчена детальніше. Пероксидна гіпотеза атеросклерозу, яка виникла у 60-ті роки ХХ ст., спирається на значний фактичний матеріал і не втратила актуальності до сьогодні. Навпаки, вивчення структури атеросклеротичних бляшок на всіх етапах її розвитку, демонструє безперечно роль продуктів ПОЛ у процесі атерогенезу (Ланкин В.З. и соавт., 2004; Stocker R., Keaney J.F., 2004). Відповідно до численних досліджень, розвиток оксидативного стресу у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи зумовлено надмірною продукцією і накопиченням у тканинах стінки судини

активних форм кисню — аніонів супероксиду, здатних викликати виснаження ендогенного вазодилатуючого чинника — оксиду азоту. При активації ПОЛ порушуються білок-ліпідні взаємодії в ліпопротеїнах, змінюються їх поверхневий заряд, електрофоретична рухливість, модифікується структура ліпідів і аполіпопротеїнів на поверхні частинок ліпопротеїнів. При накопиченні МДА і ненасичених альдегідів, унаслідок порушення структури ліпідів, відбувається глибока модифікація ліпопротеїнів низької щільності, збільшується їх поглинання макрофагами-моноцитами або ендотеліальними клітинами, що сприяє їх перетворенню на пінисті клітини, а все це, у свою чергу, зумовлює атерогенез (Liang X. et al., 2003; Stocker R., Keaney J.F., 2004; Ковалева О.Н. и соавт., 2005).

Узагальнюючи дані численних досліджень, слід сказати, що профілактика кардіоваскулярних порушень у хворих на РА — більш складний процес, ніж у загальній популяції, у зв'язку з проблемою адекватного контролю запалення і необхідністю одночасного прийому великої кількості лікарських препаратів. Згідно з рекомендаціями EULAR (Peterson M.J. et al., 2008) профілактика атеросклерозу при ревматичних захворюваннях, зокрема при РА, повинна включати оцінку сумарного серцево-судинного ризику, агресивний контроль запалення, раціональне використання потенційно небезпечних препаратів (глюкокортикоїдів, нестероїдних протизапальних препаратів). Вирішення цих питань буде сприяти зниженню ризику розвитку кардіоваскулярних порушень, поліпшенню загального прогнозу перебігу основного захворювання та підвищенню якості життя хворих на РА з поєднаною кардіоваскулярною патологією.

## ЛІТЕРАТУРА

- Бринер И.А., Поливода С.Н., Черепок А.А.** (2004) Патогенетическое значение оксидативного стресса при ревматоидном артрите. Укр. ревматол. журн., 2: 67–71.
- Зборовская И.А.** (2005) Ревматические болезни и антиоксидантная система. Москва, Медицина, 128 с.
- Каратеев Д.Е.** (2004) Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. Научно-практ. ревматология, 1: 8–13.
- Ковалева О.Н., Беловол А.Н., Заика М.В.** (2005) Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии. Журн. АМН України, 4: 660–670.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Каминный А.И. и др.** (2004) Антиоксиданты и атеросклероз: Критический анализ проблемы и направление дальнейших исследований. Патогенез, 1: 71–86.
- Мазуров В.И., Столов С.В., Якушева В.А. и др.** (2006) Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии. Науч.-практ. ревматология, 4: 28–34.
- Насонов Е.Л.** (2005) Ревматоидный артрит – модель атеротромбоза. РМЖ, 13(8): 509–512.
- Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н.** (2002) С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). Кардиология, 7: 53–60.
- Полякова С.А., Раскина Т.А.** (2007) Кардиоваскулярные факторы риска и толщина комплекса интима-медиа у женщин репродуктивного возраста, больных ревматоидным артритом. Науч.-практ. ревматология, 2: 24–29.

**Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др.** (2007) Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. Науч.-практ. ревматология, 5: 4–10.

**Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Иголкина Е.В., Имамметдинова Г.Р.** (2009) Бремя ревматоидного артрита: медицинские и социальные проблемы. Науч.-практ. ревматология, 1: 4–10.

**Васон Р., Church L., Young S.** (2005) Endothelial dysfunction – the link between inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. J. Indian Rheumatol. Assoc., 13: 103–106.

**Bergholm R., Leirisalo-Repo M., Vehkavaara S. et al.** (2002) Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. Arterioscler Thromb. Vasc. Biol., 22: 1637–1641.

**Blake G.J., Ridker P.M.** (2001) Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circulation Res., 89: 763–771.

**Chung C.P., Avalos I., Raggi P. et al.** (2007) Atherosclerosis and inflammation: insights from rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol., 26(8): 1228–1233.

**Corti R., Hutter R., Badimon J.J.** (2004) Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. J. Thromb. Thrombolysis, 17: 35–44.

**Del Porto F., Laganà B., Lai S. et al.** (2007) Response to anti-tumor necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. Rheumatology, 46(7): 1111–1115.

**Del Rincon I., O'Leary D.H., Freeman G.L. et al.** (2007) Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. Atherosclerosis, 195: 354–360.

**Del Rincon I., Williams K., Stern M. et al.** (2001) High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum., 44: 2737–2745.

**Gambhir J.K., Lali P., Jain A.K.** (1997) Correlation between blood antioxidant levels and lipid peroxidation in rheumatoid arthritis. Clin. Biochem., 30: 351–355.

**Giles J., Post W., Blumenthal R. et al.** (2006) Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. Nature Clin. Practice Rheumatol., 6: 320–329.

**Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J.** (2005) Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. Semin. Arthritis Rheum., 35: 8–17.

**Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Lopez-Diaz M.J. et al.** (2007) HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 57(1): 125–132.

**Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A. et al.** (2004) Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. Arthritis Rheum., 51: 447–450.

**Greenland P., Smith S., Grundy S.M.** (2001) Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. Circulation, 104: 1863–1867.

**Hadjigogos K.** (2003) The role of free radicals in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Panminerva Med., 45: 7–13.

**Hannawi S., Haluska B., Marwick T.H. et al.** (2007) Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. Arthritis Res. Ther., 9: R116.

**Hansson G.K.** (2005) Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N. Engl. J. Med., 352(16): 1685–1695.

**Hingorani A.D., Cross J., Kharbada R.K. et al.** (2000) Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. Circulation, 102: 994–999.

**Jalali M., Shahram F., Ariaeian N. et al.** (2006) Blood antioxidant enzyme levels in patients with Rheumatoid Arthritis. TUMJ, 64(8): 81–89.

**Jung-Min Koh, Young-Ho Khang, Chang-Hee Jung et al.** (2005) Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence

for a link between systemic inflammation and osteoporosis. International osteoporosis foundation and national osteoporosis foundation.

**Kamanli A., Naziroglu M., Aydilek N.** (2004) Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis. Cell. Biochem. Funct., 22: 53–57.

**Leuven S.I., Franssen R., Kastelein J.J. et al.** (2008) Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. Rheumatology, 47: 3–7.

**Liang X., Sun F., Luo L. et al.** (2003) The association between platelet activity and carotid atherosclerosis. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban., 34(1): 95–97.

**Libby P.** (2008) Role of Inflammation in Atherosclerosis Associated with Rheumatoid Arthritis. The American Journal of Medicine. 121(10): S21–S31.

**Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al.** (2007) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation, 116(9): e317–e318.

**Naziroglu M., Kokcam I., Simsek H. et al.** (2003) Lipid peroxidation and antioxidants in plasma and red blood cells from patients with pemphigus vulgaris. J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol., 14(1): 31–42.

**O'Rourke R., Brundage B., Froelicher V. et al.** (2000) American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electronbeam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol., 36: 326–340.

**Peterson M.J., Symmons D.P., McCarrey D.W. et al.** (2008) Cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – EULAR TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». Ann. Rheum. Dis., 67(II): 310.

**Sarban S., Kocyigit A., Yazar M.** (2005) Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clin. Biochem., 38: 981–986.

**Solomon D.H., Curhan G.C., Rimm E.B. et al.** (2003) Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation, 107: 1303–1307.

**Stevens R.J., Douglas K.M., Saratzis A.N.** (2005) Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Expert. Rev. Mol. Med., 7: 1–24.

**Stocker R., Keaney J.F.** (2004) Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol. Rev., 84: 1381–1478.

**Surapneni K.M., Chandrasada Gopan V.S.** (2008) Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis. Ind. J. Clin. Biochemistry, 23: 41–44.

**Tedgui A., Mallat Z.** (2006) Cytokines in atherosclerosis pathogenic and regulatory pathways. Physiol. Rev., 86(2): 515–581.

**Ter Avest E., Stalenhoef A.F., de Graaf J.** (2007) What is the role of noninvasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? Clin. Sci (Lond.), 112: 507–516.

**Van Doornum S., McColl G., Jenkins A. et al.** (2003) Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: comparison of two in vivo tests of vascular function. Arthritis Rheum., 48: 72–80.

**Veldhuijzen van Zanten J.J., Kitas G.D.** (2008) Inflammation, carotid intima-media thickness and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther., 10(1): 101–102.

**Vijayakumar D., Suresh K., Manoharan S.** (2006) Lipid peroxidation and antioxidant status in blood of rheumatoid arthritis patients. Ind. J. Clin. Biochemistry, 21(1): 104–108.

**Weyrich A., Zimmerman G.** (2004) Platelets: signaling cells in the immune continuum. Trends in Immun., 25(9): 489–495.

**Wildansky M. E., Gokce N., Keaney J.F. et al.** (2003) The clinical implications of endothelial dysfunction. J. Amer. Coll. Cardiol., 42: 1149–1160.

**Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L.** (2003) Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 30: 36–40.

Wozakowska-Kapton B., Grabski M., Kedziora J. (2006) Hydrogen sulphide water balneum effect on erythrocyte catalase activity in patients with rheumatoid arthritis—in vitro study. *Wiad Lek*, 59: 72–77.

## К ВОПРОСУ О РАННЕМ РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Б.А. Ребров, И.И. Благинина,  
А.К. Князева, А.Б. Благодаренко**

**Резюме.** Представлен анализ литературы, посвященный проблеме ускоренного развития атеросклеротического поражения сосудов у больных ревматоидным артритом. Рассмотрена роль традиционных и специфических кардиоваскулярных факторов риска в развитии этой сочетанной патологии. Проанализированы данные относительно роли дисфункции эндотелия, повышения толщины комплекса интима-медиа, активации перекисного окисления липидов в развитии и прогрессировании атеросклеротических изменений у больных ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, атеросклеротическое поражение сосудов, С-реактивный протеин, комплекс интима-медиа, дисфункция эндотелия, перекисное окисление липидов.

## TO A QUESTION OF EARLY DEVELOPMENT OF VESSELS ATHEROSCLEROTIC LESION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**B.A. Rebrov, I.I. Blaginina,  
A.K. Knyazeva, A.B. Blagodarenko**

**Resume.** The represented literature analysis is devoted to the problem of accelerated development of vessels atherosclerotic lesion in patients with rheumatoid arthritis. The role of traditional and specific cardiovascular risk factors in development of this associated pathology is considered. We investigated the role the endothelium dysfunction, increasing of intima-media complex thickness, lipid peroxidation activation in the development and progressing of atherosclerotic changes in patients with rheumatoid arthritis.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, vessels atherosclerotic lesion, C-reactive protein, complex of intima-media, endothelial dysfunction, lipid peroxidation.

### Адреса для листування:

Ребров Борис Олександрович  
91045, Луганськ  
кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1  
Луганський державний медичний університет

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### «GlaxoSmithKline» починає тестувати вакцину проти гриппа А (H1N1)

По матеріалам [www.gsk.com](http://www.gsk.com);  
[www.nationalpost.com](http://www.nationalpost.com); [www.bizjournals.com](http://www.bizjournals.com)

14 августа компания «GlaxoSmithKline» объявила о начале клинических исследований вакцины против гриппа А (H1N1). Томас Бройер (Thomas Breuer), глава отдела клинических испытаний компании, заявил о том, что планируется провести 16 исследований, в которые будут вовлечены более 9000 пациентов из США, Европы и Канады. Также он отметил, что «GlaxoSmithKline» намерена тесно сотрудничать с правительствами и регуляторными органами для разработки и точной оценки вакцины.

Согласно плану первое исследование пройдет в Германии, и в нем будут участвовать 128 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 60 лет. Пациенты получат две инъекции вакцины, разработанной на основе вызвавшего пандемию вируса гриппа А, с промежутком в 21 день. Данные будут предоставлены регуляторным органам, как только появятся, а это ожидается уже в сентябре. Представители компании заявляют, что дополнительные исследования начнутся в течение ближайших недель, и вакцина будет изучена с участием детей, взрослых и людей пожилого возраста.

Данные исследования будут длиться около года, и основные действия будут выполнены в конце 2009 г. или в начале 2010 г., — отметила в своем комментарии представитель «GlaxoSmithKline» Александра Харрисон (Alexandra Harrison).

### Независимые эксперты считают, что взаимосвязь Lantus и рака неубедительна

По материалам [en.sanofi-aventis.com](http://en.sanofi-aventis.com);  
[www.bloomberg.com](http://www.bloomberg.com); [www.easybourse.com](http://www.easybourse.com)

Группа независимых экспертов, собранных компанией «sanofi-aventis», пришла к решению, что данные наблюдательных исследований, которые были опубликованы в прошлом месяце в журнале «Diabetologia» и предполагали взаимосвязь между применением Lantus®/Лантус® (инсулин гларгин) и высоким риском развития рака, имели существенные методологические ограничения и недостатки, чем обеспечили противоречивые и неубедительные результаты. Об этом компания «sanofi-aventis» объявила в своем пресс-релизе, опубликованном 15 июля.

Мультидисциплинарный совет специалистов в области эндокринологии, онкологии и эпидемиологии заявил, что их решение касается результатов всех 4 исследований, которые появились в «Diabetologia» 26 июня. Мэтью Риддл (Matthew Riddle), один из 14 международных экспертов, которые провели обзор, добавил, что на основании этих исследований давать какие-либо новые клинические рекомендации пациентам неоправданно.

Жан-Пьер Лене (Jean-Pierre Lehner), главный медицинский директор «sanofi-aventis», отметил, что компания совместно с внешними научными и медицинскими экспертами, а также органами здравоохранения уверенно продвигается к тому, чтобы разрешить все противоречия. В то же время регуляторные органы США и Европы проводят собственные обзоры исследований.