

На правах рукописи

МАСЛЯНСКИЙ
Алексей Леонидович

**ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ,
СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ,
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ —
ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.05 — кардиология
14.01.22 — ревматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург
2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты

Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук профессор **КОНРАДИ Александра Олеговна**
Академик РАН,
доктор медицинских наук профессор **МАЗУРОВ Вадим Иванович**

Официальные оппоненты

Орлова Яна Артуровна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, заведующая отделом; факультет фундаментальной медицины, кафедра многопрофильной клинической подготовки, профессор кафедры.

Попкова Татьяна Валентиновна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», лаборатория системных ревматических болезней, заведующая лабораторией.

Олейников Валентин Эливич — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», кафедра терапии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится « ____ » _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, <http://www.almazovcentre.ru>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.054.04
доктор медицинских наук профессор

А. О. Недошивин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Ревматические заболевания (РЗ) относятся к числу наиболее важных и социально значимых форм патологии человека, что связано с их широкой распространенностью, частым поражением лиц трудоспособного возраста и инвалидизирующим характером течения. Прогноз РЗ во многом определяется своевременностью назначения патогенетической иммуносупрессивной терапии, позволяющей эффективно контролировать поражение органов-мишеней и системные проявления заболевания (Hochberg M. C., 2018; Мазуров В. И., 2005).

Проблема ранней диагностики РЗ до настоящего времени далека от своего разрешения. Особенности клинических проявлений РЗ в дебюте недостаточно изучены и, по мнению многих исследователей, характеризуются недостаточной специфичностью. В связи с этим перспективными представляются исследования, посвященные оценке диагностической информативности новых биомаркеров, прежде всего серологических, но также молекулярно-генетических, позволяющих выявить различия спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов — основываясь на представлениях о гетерогенности воспалительного процесса в структуре различных нозологических форм РЗ.

Повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, соответственно, кардиоваскулярной смертности является универсальным феноменом, который был выявлен у пациентов с РЗ. Поскольку данный факт не мог быть в полной мере объяснен влиянием традиционных факторов риска (ТФР) ССЗ, было высказано предположение о том, что у больных РЗ поражения сердечно-сосудистой системы можно рассматривать в спектре системных проявлений заболевания (Попкова Т. В. и др., 2009). Имеющиеся экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что связующим звеном между эндотелиальной дисфункцией и ускорением процессов атерогенеза, наблюдаемыми при РЗ, является воспаление (Szekanecz Z., 2008).

Патогенез воспалительного процесса в структуре различных РЗ: воспалительных артропатий, спондилоартрита, диффузных заболеваний соединительной ткани — неодинаков, и подразумевает различный вклад аутоиммунного и аутовоспалительного процессов, клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, а также компонентов комплемента и широкого спектра аутоантител (Nagy G., 2015). Таким образом, характер взаимосвязи воспаления и субклинического поражения эндотелия, сосудистой стенки у пациентов с различными вариантами РЗ может иметь значимые отличия. Однако механизмы взаимодействия иммуновоспалительного процесса с эндотелием у больных РЗ остаются недостаточно изученными.

Следует отметить, что в структуре современной концепции патогенеза атеросклероза важная роль отводится формирующемуся в сосудистой стенке воспалительному процессу, приводящему посредством активации цитокинового звена иммунной системы к инициации сосудистого повреждения, возникновению и прогрессированию атеросклеротической бляшки (Garrido-Urbani S., 2014). Остается неясным, существует ли универсальный для атеросклероза цитокиновый профиль, и какие из провоспалительных цитокинов у человека имеют наиболь-

шее значение в патогенезе поражения сосудистой стенки при различных формах РЗ. Гетерогенность РЗ как в отношении наличия и спектра аутоантител, так и цитокинового профиля, а также широкое применение в лечении РЗ биологической терапии позволяет рассматривать их в качестве природной «модели», позволяющей оценить взаимосвязи между иммунными нарушениями, системным воспалением и атеросклерозом.

Степень разработанности проблемы

Ранняя диагностика РЗ остается важнейшим фактором, определяющим возможности предупреждения необратимых структурных изменений органов-мишеней заболевания (в том числе стенки крупных сосудов). В спектре кандидатных биомаркеров РЗ наибольшее внимание привлекают аутоантитела, прежде всего новые представители семейства антинуклеарных антител. Вопрос о диагностической информативности таких представителей антинуклеарных аутоантител, как аутоантитела к гетерогенным ядерным рибонуклеопротеинам А2 и В1 у больных РА и минорным антигенам ядра у больных ССД до настоящего времени окончательно не разрешен (Веек К., 2012). Представляется перспективным поиск и внедрение в клиническую практику новых биомаркеров на основе анализа профиля экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов в органе-мишени. Однако в имеющейся литературе эти сведения представлены явно недостаточно.

Сравнительные данные о характере и тяжести поражения сосудистой стенки и эндотелия у больных различными клинико-патогенетическими вариантами РЗ (диффузные заболевания соединительной ткани, спондилоартриты, ревматоидный артрит), прежде всего их взаимосвязь с ключевыми характеристиками воспалительного процесса, остаются противоречивыми и недостаточно изученными (Hollan I., 2013). В настоящее время охарактеризованы цитокиновые паттерны, ассоциированные с основными РЗ. В экспериментальных условиях было изучено влияние отдельных цитокинов на состояние сосудистой стенки и прежде всего эндотелия, что позволило выделить группы про- и противовоспалительных цитокинов. Однако остается неясным, существует ли универсальный для атеросклероза цитокиновый профиль, и какие из провоспалительных цитокинов имеют наибольшее значение в формировании сердечно-сосудистых поражений при различных РЗ.

В частности, нуждается в отдельном изучении патогенез поражения сосудистой стенки у пациентов с ССД, при котором имеет место гиперпродукция противовоспалительных/профиброгенных цитокинов, которые в настоящее время преимущественно трактуются в качестве анти-атерогенных.

Наряду с цитокинами, важным классом эффекторных молекул, вовлеченных в патогенез РЗ, являются аутоантитела. Ранее были выявлены классы аутоантител, обладающих проатерогенной активностью (OxLDL, анти-hsp-60). Имеются многочисленные данные об участии и других классов аутоантител, прежде всего РФ и АЦЦП, в патогенезе субклинического атеросклероза. В то же время возможность участия некоторых новых аутоантител, в том числе направленных к аутоантигену РА33, в патогенезе сердечно-сосудистого поражения остается неисследованной. В последние 15 лет в практику лечения многих ревматических заболеваний вошла таргетная, или биологическая терапия. Использование моноклональных

антител заданной специфичности позволяет селективно блокировать те или иные классы провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и другие), а также некоторые популяции иммунокомпетентных клеток. Влиянию антагонистов ФНО- α на феномены дисфункции эндотелия и жесткости сосудистой стенки посвящено значительное число работ. В то же время сердечно-сосудистые последствия блокады других провоспалительных цитокинов, а также В-клеток, остаются недостаточно изученными.

В имеющейся литературе представлено недостаточно информации о конкретных механизмах повреждающего влияния воспаления на сердечно-сосудистый континуум у пациентов с различными формами РЗ. Это определяет актуальность исследования роли воспалительного процесса в формировании сердечно-сосудистых поражений у пациентов с различными нозологическими вариантами РЗ, на основе глубокого изучения взаимосвязи воспаления и формирования эндотелиальной дисфункции, а также процессов ремоделирования сосудистой стенки.

Цель исследования — изучить роль воспаления, вклад основных провоспалительных медиаторов и аутоантител в формирование субклинического поражения сердечно-сосудистой системы у больных ревматическими заболеваниями с учетом их гетерогенности, а также у пациентов с бессимптомным атеросклерозом, и разработать подходы к их патогенетической коррекции.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать диагностическую и прогностическую ценность новых семейств антиядерных аутоантител в сравнении с аутоантителами к цитруллинированным белкам и подклассами ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом — как важнейших медиаторов иммунновоспалительного процесса. Изучить спектр минорных антинуклеарных аутоантител у пациентов с системной склеродермией и уточнить параметры их диагностической информативности.

2. Оценить паттерн экспрессии В-клеточных хемотаксических хемокинов и их рецепторов, некоторых СС- и СХС-хемокинов и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом в сравнении с пациентами с остеоартритом и установить их диагностические чувствительность и специфичность.

3. Уточнить характер субклинических поражений сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными вариантами ревматических заболеваний: анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом, диффузными заболеваниями соединительной ткани, и оценить степень нарушения функции эндотелия в зависимости от преобладающего патогенетического (аутоиммунного и аутовоспалительного) механизма.

4. Провести сравнительный анализ функции эндотелия, поражения органов-мишеней и состояния цитокинового звена иммунитета у пациентов с ревматологической патологией, имеющих синдром хронического воспаления, и у лиц с бессимптомным атеросклерозом.

5. Выявить вклад традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и клинических особенностей ревматического заболевания, а также ведущих

медиаторов воспаления в формирование субклинического поражения органов-мишеней и эндотелия у больных различными вариантами ревматических заболеваний: анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом, диффузными заболеваниями соединительной ткани.

6. Оценить возможность патогенетической коррекции дисфункции эндотелия и структурных изменений сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом и системной склеродермией на фоне таргетной терапии генноинженерными биологическими препаратами (ритуксимаб).

Научная новизна

В работе выявлена высокая распространенность аутоантител к гетерогенным ядерным рибонуклеопротеинам В1 и А2 на ранних этапах ревматоидного артрита, в том числе при серонегативном клинико-иммунологическом варианте данного заболевания, и определены диагностические пороги данных биомаркеров. Охарактеризованы цитокиновые профили сыворотки больных ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, системной склеродермией, анкилозирующим спондилитом и установлены элементы сходства данных профилей больных системными ревматическими заболеваниями и бессимптомным атеросклерозом. Установлена значительная распространенность минорных антиядерных аутоантител у пациентов с системной склеродермией, что позволило рекомендовать их в качестве дополнительного биомаркера заболевания.

Обнаружено повышение экспрессии мРНК RANTES, BCA-1 и CXCR5 в ткани синовиальной оболочки больных ревматоидным артритом и рассчитаны диагностические пороги данных биомаркеров. Показано повышение экспрессии В-клеточного хемоаттрактанта SDF-1 в синовиальной оболочке больных остеоартритом, что имеет важное теоретическое и практическое значение и подтверждает вклад аутоиммунных механизмов в патогенез данного заболевания.

Доказано, что среди обследованных больных ревматическими заболеваниями наиболее выраженные субклинические поражения сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция характеризуют пациентов с ревматоидным артритом и системной склеродермией. Установлена взаимосвязь тяжести поражения с клинико-иммунологической формой заболевания, спектром аутоантител, оцененным с использованием валидированных шкал уровня активности заболевания и профилем цитокинов.

У всех обследованных групп пациентов с ревматическими заболеваниями выявлено повышение содержания асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови, ассоциированное как с болезнью-специфическими факторами, так и с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Выявлена ассоциация между уровнями асимметричного диметиларгинина и выраженностью ремоделирования сосудистой стенки, что позволяет считать данный маркер функционального состояния эндотелия у больных ревматическими заболеваниями наиболее информативным.

Впервые показана возможность регресса нарушений эластических характеристик сосудистой стенки под влиянием анти-В-клеточной иммуно-супрессивной терапии у пациентов с системной склеродермией — что подтверждает роль иммуно-воспалительного процесса в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы.

Теоретическая и практическая значимость

Внедрение разработанных в ходе выполнения работы новых биомаркеров: аутоантител (HnRNPB1), уровней экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов и их рецепторов (мРНК RANTES, BCA-1 и CXCR5) в ткани синовиальной оболочки — позволяет повысить эффективность диагностических и дифференциально-диагностических мероприятий у больных РЗ, в том числе на наиболее ранних этапах развития патологического процесса. Инструментами, впервые разработанными и примененными в работе, являются тест-системы для определения аутоантител к HnRNPB1, а также метод исследования экспрессии генов провоспалительных цитокинов, СС- и СХС-хемокинов и их рецепторов в ткани синовиальной оболочки. С целью оценки качества иммуносупрессивной терапии РА предложен индекс терапевтической дозы метотрексата и разработана компьютерная программа для оптимизации его применения.

Выделенные в рамках исследования предикторы субклинического поражения сосудистой стенки (медиаторы воспаления, уровень АДМА, ТФР) позволяют оптимизировать наблюдение за пациентами и характер терапии.

Выявленная возможность обратного развития эндотелиальной дисфункции и изменения эластических характеристик сосудистой стенки у пациентов с РА и ССД на фоне таргетной иммуносупрессивной терапии атеросклероза служит еще одним аргументом в пользу воспалительной теории атеросклероза. Полученные данные позволяют рекомендовать интенсификацию иммуносупрессивной терапии ревматических заболеваний с использованием генноинженерных биологических препаратов в качестве метода вазопротекции.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ

Дизайн работы, клинико-лабораторная характеристика пациентов

Для реализации поставленных задач были использованы методы одномоментного (cross-sectional) анализа и проспективного наблюдения. Диссертационное исследование включало в себя этап формирования когорт пациентов на основании критериев включения и невключения, в ходе которого проводилась верификация диагнозов ревматических заболеваний, либо уточнялось его отсутствие, а также проводилось базовое обследование.

Данный этап проводился в период с 2004 по 2016 г. на базах ревматологического отделения и НИО артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ревматологического отделения Ленинградской Областной клинической больницы, лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний СПбГМУ имени академика И. П. Павлова. Были сформированы когорты больных ревматоидным артритом (n=262), системной склеродермией (n=73), системной красной волчанкой (n=56), болезнью Шегрена (n=25), анкилозирующим спондилитом (n=53), псориатическим артритом (n=12), реактивным артритом (n=12), остеоартритом (n=32), подагрой (n=8).

Пациентов включали в исследование на основании соответствия классификационным критериям РА, разработанным АРА, а с 2010 г. — ACR/EULAR (Arnett F. C., 1988; Aletaha D., 2010), болезни Шегрена, предложенными Американско-

Европейской согласительной группой (Vitali C., 2002), модифицированным Нью-Йоркским критериям анкилозирующего спондилита (van der Linden S., 1984), остеоартрита коленных суставов, разработанным АРА (Altman R., 1986), критериям псориазического артрита, предложенным группой по изучению псориазического артрита CASPAR (Classification Criteria of Psoriatic Arthritis) (Taylor W., 2006), предварительным критериям реактивного артрита, предложенным на IV международном совещании по реактивному артриту (Kingsley G., 1996), классификационным критериям подагры, предлагаемым ВОЗ (Wallace S. L., 1977), а также системной склеродермии (van den Hoogen F., 2013) и системной красной волчанки (Hochberg M. C., 1997), разработанным АCR.

В состав групп сравнения вошло 63 человека, имевшие множественные (не менее 3) традиционные факторы риска (ФР) ССЗ (избыточная масса тела, дислипидемия, гипергликемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, курение), как с наличием, так и с отсутствием признаков структурного ремоделирования сосудистой стенки, входивших в когорты Национального исследования риска сердечно-сосудистых осложнений при метаболическом синдроме «НИКА», в отсутствие клинических проявлений ИБС, сердечной недостаточности, указаний на перенесенный инсульт либо транзиторную ишемическую атаку, облитерирующего атеросклероза периферических артерий, хронической почечной недостаточности, аутоиммунных или воспалительных ревматических заболеваний. В группу контроля были включены 200 клинически здоровых доноров крови. Среди них для углубленного исследования цитокинового спектра крови было отобрано 19, эндотелиальной функции и эластических характеристик крупных сосудов — 10 лиц, имевших не более 1 фактора риска развития ССЗ.

Для субисследования, посвященного оценке особенностей локального воспаления и ремоделирования суставов, дополнительно была сформирована контрольная группа, включавшая 21 пациента, ранее (более чем за 1 год до момента включения в исследование) перенесших травмы коленных суставов (ПТ), имевших показания для проведения плановой ревизионной/диагностической артроскопии, у которых на основании клинических, рентгенологических и лабораторных данных диагноз остеоартрита или воспалительного ревматического заболевания мог быть достоверно исключен. После проведения артроскопии размер данной группы уменьшился до 15, в связи с обнаружением макроскопически выявляемых изменений синовиальной оболочки у 6.

Общими для всех групп критериями невключения было выявление сопутствующего аутоиммунного заболевания, локального либо генерализованного инфекционного процесса любой этиологии, любого хронического заболевания в фазе обострения, лимфопролиферативных и онкологических заболеваний, беременности, использование ГИБП менее чем за 1 год до начала исследования, отказ от участия в исследовании. В дальнейшем для выполнения отдельных задач работы из когорт пациентов, вошедших в протокол, на основании специфичных для каждого субисследования критериев включения и исключения были сформированы подгруппы пациентов, соответствующие задачам конкретного анализа.

Для участников субисследования, посвященного изучению особенностей локального воспаления, дополнительным критерием включения было планируемое по медицинским показаниям оперативное вмешательство: диагностическая либо

лечебная артроскопия или тотальное эндопротезирование коленного сустава. Дополнительным критерием исключения в этой группе было проведение локальной терапии целевого сустава за предшествующие 6 месяцев (критерии 2). Для участников субисследования, оценившего патогенетический вклад воспаления в формирование субклинического поражения сердечно-сосудистой системы, дополнительными критериями исключения служили клинические проявления ИБС, сердечной недостаточности, перенесенный инсульт либо транзиторная ишемическая атака, облитерирующий атеросклероз периферических артерий, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма, пороки сердца, назначение и/или изменение режима гиполипидемической или гипотензивной терапии в пределах 3-месячного срока до начала исследования. Следует отметить, что все больные ССД получали терапию препаратами нифедипина в дозировке 20–40 мг в сутки, с целью патогенетической коррекции синдрома Рейно — что соответствовало имеющимся рекомендациям.

С целью максимально нивелировать различие в режимах иммуносупрессивной терапии, дополнительными критериями исключения для входивших в данную когорту больных РА служили использование любого болезнь-модифицирующего препарата, за исключением метотрексата в дозе 10–25 мг в неделю (индекс дозы метотрексата не менее 50%) в сочетании с приемом фолиевой кислоты. У пациентов с диффузной формой ССД допускался прием метотрексата, также 10–25 мг в неделю, либо микофенолата мофетила 2 г в сутки. В случае использования больными АС и РА нестероидных противовоспалительных препаратов их прием временно прекращался за 3 дня до проведения исследования. Терапия препаратами ГК в дозе, превышающей 7,5 мг в сутки, также служила критерием исключения из данного подисследования (критерии 3).

Единственным дополнительным критерием включения в подисследование, посвященное оценке влияния таргетной иммуносупрессивной терапии ГИБП на функциональное состояние эндотелия и жесткость сосудистой стенки пациентов с РЗ, явилось наличие медицинских показаний для их назначения. Оценка показателей в динамике повторно была проведена через 6 месяцев от начала терапии ГИБП. За период наблюдения пациентам не проводилось назначение и/или изменение режима гиполипидемической или гипотензивной терапии (критерии 4). Схематически дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Методы исследования

Больным и лицам контрольных групп и группы сравнения выполнялось объективное клиническое и лабораторное исследования. Обследование включало в себя общий анализ крови, уровень С-реактивного белка, биохимическое исследование, выполнение ЭКГ. Больные РА, АС, диффузными заболеваниями соединительной ткани и ОА были обследованы в период стационарного лечения, программа их обследования соответствовала существующим клиническим стандартам и могла включать в себя рентгенологическое исследование суставов, компьютерную томографию органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания.

Все пациенты были осмотрены врачом-ревматологом, а участники субисследования, посвященного оценке роли воспаления в формировании субклинического

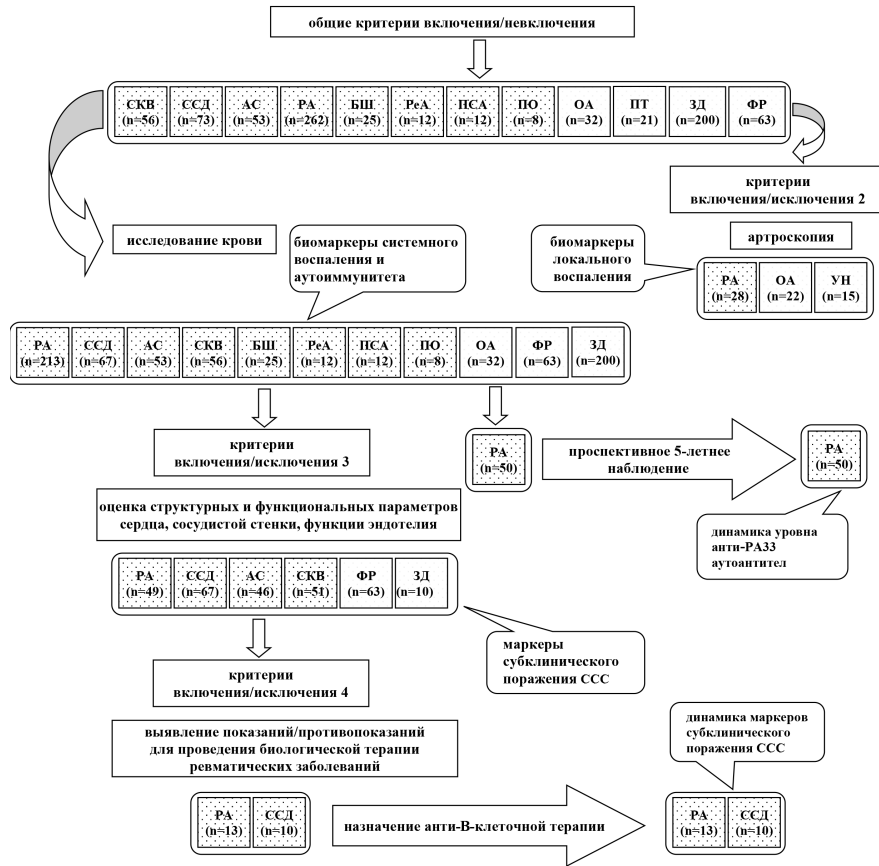


Рисунок 1 — Дизайн исследования и структура исследованных групп пациентов

поражения ССС — ревматологом и кардиологом, с целью верификации основного и сопутствующего диагнозов. В ходе осмотра кардиолога у пациентов уточнялся профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: возраст, отягощенная ранним развитием артериальной гипертензии и/или ИБС наследственность, фиксировался статус курения. Выполнялось измерение АД, антропометрических показателей, рассчитывался индекс массы тела по формуле Кеттле, измерялся объем талии. Оценивался характер фармакотерапии. Выявлялись наличие гипер- и дислипидемии. Десятилетний риск развития ИБС оценивался с помощью Фремингемской шкалы. Ревматологом оценивался характер суставного синдрома, наличие и характер системных проявлений заболевания, выполнялась оценка активности и степени тяжести ревматических заболеваний, с использованием стандартных композитных шкал.

Для оценки активности РА был использован композитный индекс активности заболевания DAS28 (Prevoo M.L., 1995). Для исследования функциональной способности пациентов с РА был использован общий опросник состояния здоровья Health Assessment Questionnaire (HAQ) (Fries J.F., 1997). Измерение активности АС проводили с помощью индексов BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) (Garrett S., 1994; Поддубный Д., 2007) и ASDAS (AS Disease Activity Score) (Lukas C., 2009). Подвижность позвоночного столба оценивали путем расчета индекса BASMI (the Bath AS Disease Methrology Index) (Sieper J., 2009). Степень нарушения функции опорно-двигательного аппарата больных АС рассчитывали с помощью индекса BASFI (the Bath AS Functional Index) (Calin A., 1994). Для количественной оценки выраженности кожных изменений (индурации) у пациентов с ССД был применен модифицированный кожный счет Роднана (Rodnan G.P., 1979). Для оценки активности патологического процесса у больных ССД был использован индекс Валентини, разработанный Европейской группой по изучению ССД (ESSG) (Valentini G., 2001). Для оценки активности заболевания у пациентов с СКВ был использован композитный индекс system lupus erythema-tosys disease activity index-2000 (SLEDAI-2K). Определение степени тяжести поражения у больных ОА коленных суставов выполняли с помощью суммарного индекса Лекена (Lequesne M.G., 1991).

Лабораторные методы исследования

Детекцию аутоантител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (Euroimmun AG, Германия), модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), РФ класса (Orgentec, Германия), анти-HnRNPA2 (Human/Imtec., Германия) и анти-HnRNPB1 (Medipan GmbH, Германия) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем. Содержание общего РФ, аутоантител к кардиолипинам классов М и G исследовали с помощью автоматического анализатора Abbot. Для обнаружения антинуклеарного фактора (АНФ) использовался метод непрямой иммунофлюоресценции на коммерческом субстрате (Euroimmun AG, Германия).

У пациентов с ССД и СКВ для идентификации спектра антинуклеарных аутоантител был использован метод лайн-блота с использованием коммерческих наборов реагентику (Euroimmun AG, Германия). Выявлялись аутоантитела к следующим аутоантигенам: двухцепочечная ДНК (dsDNA), нуклеосомы, гистоны, рибосомальный Р-протеин, nRNP/Sm, Sm, SS-A (нагивный 60 kDa + Ro-52), SS-B, Jo-1, белки А и В центромеры (CENP A, CENP B), PCNA, AMA M2, PM-Scl (PM-Scl100 и PM-Scl75), Scl70, топоизомеразы I и III (RP11, RP155), фибрилларин, NOR90, Th/To, Ku и PDGFR.

Проводилась мультипараметрическая оценка состояния цитокинового звена иммунной системы и спектра адипокинов сыворотки крови обследуемых с использованием технологии xMAP. Определение концентрации цитокинов и хемокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФН- γ , MCP-1, MIP-1 β , ФНО- α) было выполнено с помощью 17-плексного набора. Оценка содержания адипокинов была выполнена с использованием панели маркеров диабета и метаболического синдрома, вклю-

чавшей С-пептид, инсулин, грелин, GIP, GLP-1, глюкагон, лептин, резистин, PAI-1 и висфатин — в составе 10-плексного набора. Исследование было выполнено на анализаторе BioPlex-200, с использованием реагентики производства Bio-Rad, США.

Детекция аллельных вариантов RTPN22 проводилась с помощью метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Для изучения патогенетических особенностей синовита у больных РА в сравнении с пациентами с ОА и лицами контрольной группы была проведена оценка уровня экспрессии мРНК провоспалительных (MCP-1, RANTES, ИЛ-8) и гомеостатических (CXCL13/BCA-1, CXCL12/SDF-1) хемокинов и их рецепторов (CXCR4, CXCR5), ИЛ-17 и VEGF в ткани биоптатов синовиальной оболочки. При обработке и представлении данных использовался метод подсчета относительной экспрессии мРНК исследуемых цитокинов (метод ΔCt). Нормализация проводилась по эндогенным референсным генам.

Содержание биомаркеров активации эндотелия и эндотелиальной дисфункции было измерено с использованием коммерческих тест-систем, основанных на принципе иммуноферментного анализа. Уровень гомоцистеина сыворотки определен с использованием тест-системы производства Axis Shield Diagnostics Ltd., Норвегия. Пределами нормальных колебаний согласно литературным данным считали уровень ГЦ от 4,5 до 13,5 мкмоль/л (среднее \pm 2 стандартных отклонения). Содержание асимметричного диметиларгинина (АДМА) было измерено с помощью тест-системы Immundiagnostik, Германия. В соответствии с рекомендациями производителя тест-системы, ожидаемые значения у здоровых людей составляли $0,45 \pm 0,19$ мкмоль/литр.

Для определения уровня эндотелина (1–21) сыворотки была использована тест-система компании Biomedica Medizinprodukte GmbH, Австрия. Согласно данным, заявленным производителем тест-системы по результатам тестирования образцов крови 70 здоровых доноров, содержание эндотелина 1–21 (медиана) составило 0,26 фмоль/мл. Для определения уровней молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1) и молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) сыворотки были использованы коммерческие тест-системы компании Bender MedSystems, Австрия. По данным производителя тест-системы, полученным по результатам обследования здоровых доноров, содержание sVCAM-1 составило 1090 ± 237 нг/мл, содержание sICAM-1 — 504 ± 171 нг/мл.

Забор крови осуществлялся в день исследования эластических свойств сосудистой стенки и эндотелиальной функции — перед проведением инструментального исследования, натошак.

Инструментальные исследования

Эластические характеристики сосудистой стенки изучали методом аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor (AtCor, Австралия). Оценивали скорость распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ), на основании анализа формы пульсовой волны рассчитывали индекс аугментации, скорректированный по ЧСС 75 ударов в минуту (ИА 75). Каротидно-феморальное расстояние считалось по формуле: дистанция от общей сонной до общей бедренной артерии, см \times 0,8.

Нормальным значением считали показатель СРПВ менее 10 м/с (van Bortel L.M., 2012).

Исследование эндотелиальной дисфункции основывалось на технологии регистрации сигнала периферического артериального тонуса (ПАТ). С помощью аппарата EndoPat 2000 (Itamar Medical, Израиль) оценивали постишемическую сосудистую реакцию на окклюзию кровотока предплечья. Фиксировали показатели индексов реактивной гиперемии (RH) и аугментации (ИА). Значение RH менее 1,67 трактовалось как дисфункция эндотелия (Axtell A. L., 2010).

Структурные характеристики сонных артерий изучали методом УЗИ, в В-режиме аппаратом Vivid 7 Dimension (General Electric, США), используя датчик высокого разрешения 7 МГц. Измерения были выполнены на обеих сонных артериях на трех уровнях сосудистого русла обеих сонных артерий, по стандартной методике. Локальное утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), превышающее 0,9 мм, но менее или равное 1,3 мм, трактовалось как повышенное, превышающее 1,3 мм — как атеросклеротическая бляшка (Stein J.H., 2008).

Трансторакальная эхо-КГ была проведена в 2D, доплеровском и тканевом режимах (Vivid 7 Dimension, General Electric, матричный фазированный датчик 3,5 МГц) в положении пациента лежа на левом боку, по общепринятой методике, в соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography и European Association of Echocardiography (2005/06).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программных пакетов STATISTICA версия 8.0 (StatSoft, Inc., США) и Prism for Windows версия 5.0 (GraphPad SoftWare, Inc., США). Проводился расчет элементарных статистик, одномерных и многоуровневых частотных таблиц. Были использованы методы сравнения, в том числе множественного, изучаемых показателей в различных группах, корреляционного анализа. При выборе метода учитывался тип распределения вариант. В случае проведения многомерного статистического анализа данных, характеризующихся отличным от нормального типом распределения, они предварительно подлежали процедуре нормализации методом Бокса–Кокса.

Использовались методы множественного регрессионного анализа, общей линейной модели (GLM-анализ), многомерного шкалирования, а также факторный анализ, проводимый по методу главной оси (метод Кэттелла). При анализе структуры многомерных взаимосвязей, в ряде случаев производилось выделение отдельных пропущенных данных методом множественной импутации. При исследовании диагностической информативности биомаркеров и определении пороговых значений проводился ROC (Receiver Operator Characteristic). Критерием статистической достоверности результатов считали величину $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Аутоантитела к РА33 аутоантигену у больных ревматоидным артритом выявляются у 56–60% пациентов и часто присутствуют в качестве единственного серологического маркера, особенно в дебюте заболевания. Их выявление связано с более высокой активностью ревматоидного артрита. У пациентов с системной склеродермией представители семейств минорных аутоантител встречаются в 40% случаев и у 10% пациентов являются единственной серологической

находкой, при этом в спектре минорных аутоантител преобладают анти-PM-Scl и NOR90.

2. У пациентов с ревматоидным артритом наблюдается повышение экспрессии генов В-клеточных хемоаттрактивных хемокинов и их рецепторов, а также CCL5/RANTES, CXCL8/ИЛ-8, ИЛ-17 и VEGF в ткани синовиальной оболочки. Определение уровней экспрессии генов хемокинов CCL5/RANTES, CXCL13/BCA-1 и CXCR5 обеспечивает диагностическую информативность, сопоставимую с классическими серологическими маркерами данного заболевания. У больных остеоартритом также выявлено повышение экспрессии гена В-клеточного хемоаттрактанта CXCL12, что подтверждает участие в патогенезе данного заболевания аутоиммунных механизмов.
3. У больных ревматоидным артритом и системной склеродермией, характеризующихся преимущественно аутоиммунными патогенетическими механизмами заболевания, выявляются более значимые нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и структурно-функциональных характеристик сосудистой стенки в сравнении с пациентами с анкилозирующим спондилитом. Данные нарушения ассоциированы с более агрессивными цитокиновыми паттернами, спектрами аутоантител и значимым повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, прежде всего АДМА.
4. У пациентов с ревматоидным артритом, системной склеродермией и анкилозирующим спондилитом отмечено повышение биомаркеров эндотелиальной дисфункции в сравнении с лицами с множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и бессимптомным атеросклерозом. У больных системной склеродермией лабораторные маркеры сопровождалась нарушением сосудодвигательной функции эндотелия. Больные ревматоидным артритом и системной склеродермией имели более значимое атеросклеротическое поражение каротидных артерий в сравнении с лицами с множественными традиционными факторами риска, тогда как вязко-эластические свойства сосудистой стенки достоверно не различались. Установлена связь между уровнями цитокинов/хемокинов в периферической крови и выраженностью эндотелиальной дисфункции, которая носила нозоспецифический характер.
5. У пациентов с ревматическими заболеваниями, наряду с традиционными факторами риска, установленоотягощающее влияние клинических (длительность заболевания, композитные индексы активности заболевания и функциональной недостаточности) и лабораторных (острофазовые маркеры, проагерогенные цитокины, хемокины, аутоантитела) характеристик заболевания на функциональное состояние эндотелия. Параметры активности заболевания, цитокиновый и серологический профили в наибольшей степени влияли на функциональное состояние эндотелия, тогда как традиционные факторы риска, профиль аутоантител и уровни АДМА ассоциировались с процессами ремоделирования сосудистой стенки.
6. На фоне патогенетической анти-В-клеточной терапии у пациентов с системной склеродермией и ревматоидным артритом, на фоне снижения клинико-лабораторной активности отмечено улучшение вазодилатирующей функции эндотелия и снижение жесткости сосудистой стенки, что подтверждает роль воспаления в патогенезе поражения сердца и сосудов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

По материалам диссертационного исследования опубликовано 38 работ и приравненных к ним научных трудов, среди них 37 статей в журналах, входящих в литературную базу РИНЦ. В их числе 26 статей в журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 4 статьи в иностранных журналах (входящих в базы Scopus, Web of Science, Medline), 1 программа для ЭВМ (свидетельство Роспатент № 2018614886 от 19 апреля 2018).

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на российских и международных научных конференциях и симпозиумах, в том числе в виде постерных и устных докладов: Конференция молодых ученых ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, 2012), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2012), VII Всероссийская конференция ревматологов «Ревматология в реальной клинической практике» (Владимир, 2012), Всероссийский ежегодный межрегиональный конгресс «Балтийский Медицинский Форум» (Санкт-Петербург, 2014, 2016, 2017), Европейский конгресс кардиологов (Барселона, 2014), Ежегодный Европейский конгресс ревматологов (Париж, 2014), 7-й Международный симпозиум по асимметричному диметиларгину (Санкт-Петербург, 2014), Международный конгресс по аутоиммунным заболеваниям (Барселона, 2012), XVI Всероссийский научный форум с международным участием имени академика В. И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017). Результаты диссертационного исследования внедрены в практику лечебной работы отделений ревматологии ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», ГБУЗ Ленинградская Областная клиническая больница, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург), а также в практику научной и учебной работы кафедр терапии № 1 им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 318 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, девяти глав собственных исследований, обсуждения, выводов. Работа содержит 43 таблицы и 30 рисунков. Указатель литературы включает 537 источников, из них 47 — отечественных и 490 — иностранных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Серологический профиль пациентов с РА и ССД. Аутоантитела как диагностические маркеры

Для выявления клинической и диагностической ценности антинуклеарных аутоантител, включая подсемейство анти-РА33, аутоантител к цитруллинированным антигенам и подклассам ревматоидного фактора, серологическое обследование было выполнено 213 пациентам с РА и 67 — с ССД (табл. 1).

Группа пациентов с РА включала подгруппы пациентов: с «ранним» РА — 120 пациентов с длительностью заболевания до 12 месяцев, и длительно

текущим РА. Медиана значения индекса DAS28 составила 5,7 (4,7–6,6), индекса HAQ — 1,0 (0,63–1,62) баллов. Группу больных ССД составили преимущественно длительно болеющие пациенты, страдавшие лимитированной формой ССД (36 пациентов, 53,7%). Результаты серологического обследования больных РА представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Клинические характеристики больных РА и ССД

Параметр	Ревматоидный артрит, n=213	Системная склеродермия, n=67
Возраст, лет	57 (51–67)	53 (42–60)
Пол (мужской/женский)	36/177	3/64
Длительность заболевания, год	1,0 (0,5–5,0)	5,0 (3,0–9,0)

Таблица 2 — Серологический профиль больных РА

Серологический маркер	РА (n=213)		Группа сравнения* (n=243)		Контроль** (n=50)		p РА-контроль
	n	%	n	%	n	%	
РФ ≥ 30 Ме/мл	151	70,9	45	18,5	8	16,0	<0,001
АЦЦП ≥ 5 Ме/мл	157	73,7	12	4,9	0	0,0	<0,001
АМЦВ ≥ 20 Ме/мл	163	76,5	33	13,6	2	4,0	<0,001
РФ IgA ≥ 20 Ме/мл	90	42,3	25	10,3	4	8,0	<0,001
Анти-HnRNPA2 ≥ 25 Ме/мл	66	31,0	51	21,0	0	0,0	<0,01
Анти-HnRNPB1 ≥ 10 Ме/мл***	30	19,2	25	16,0	1	2,0	<0,05
АНФ ≥ 1/160	66	31,0	145	59,7	10	20,0	>0,05

Примечания. * Группа сравнения включала пациентов с ССД (n=67), системной красной волчанкой (n=56), АС (n=53), ПсА (n=12), РеА (n=12), ОА (n=32), ПО (n=8).

** Группа контроля включала 50 человек, не страдавших аутоиммунными заболеваниями.

*** Аутоантитела к HnRNPB1 были определены у 165 больных РА.

Аутоантитела к HnRNPA2 и HnRNPB1 с высокой (сравнимой) частотой обнаруживались у пациентов с РА, СКВ и ССД, но не остальных групп. После удаления из состава группы сравнения больных СКВ и ССД анти-HnRNPA2 были выявлены у 18 пациентов (15%), анти-HnRNPB1 у 19 (5%).

Для сопоставления информативности изучаемых биомаркеров был выполнен ROC-анализ, построенные характеристические кривые отражены на рисунке 2.

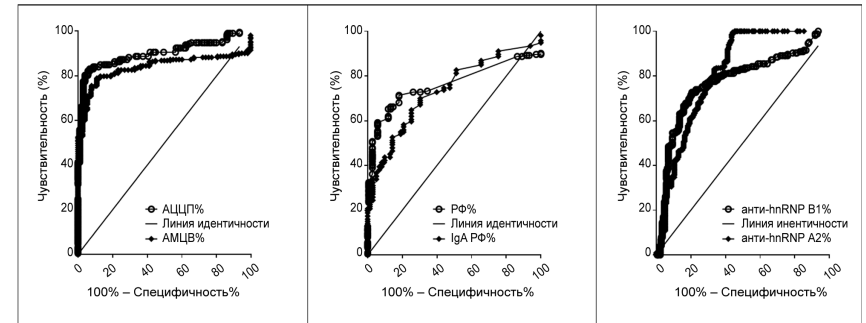


Рисунок 2 — Характеристические кривые представителей семейств антицитруллиновых аутоантител, ревматоидного фактора и анти-РА-33

Примечание. Группа сравнения не включала пациентов с ССД и СКВ.

По результатам анализа были определены диагностические характеристики определяемых биомаркеров (табл. 3).

Таблица 3 — Диагностические параметры АЦЦП, АМЦВ, РФ, IgA РФ, HnRNP A2 и B1 у больных ревматоидным артритом

Биомаркер	АЦЦП	АМЦВ	РФ	IgA РФ	Анти-HnRNP A2	Анти-HnRNP B1
AUC (95% ДИ)	0,90 (0,87–0,93)	0,84 (0,79–0,88)	0,76 (0,71–0,81)	0,73 (0,68–0,78)	0,81 (0,77–0,86)	0,77 (0,72–0,83)
Пороговое значение	7,4	36,8	50,0	10,66	10,24	5,03
Чувствительность маркера, %	77 (70,75–82,47)	73,71 (67,26–80,33)	61,97 (55,09–68,52)	61,97 (55,09–68,52)	59,62 (52,70–62,27)	55,76 (47,83–63,47)
Специфичность, %	96,93 (94,25–98,59)	92,49 (88,85–95,23)	88,05 (83,78–91,54)	74,74 (69,36–79,62)	80,59 (73,83–86,24)	87,65 (81,74–92,19)
ОППР	25,08	9,82	5,19	2,45	3,07	4,51
ОПОР	0,24	0,28	0,43	0,51	0,50	0,50

Примечания. Аутоантитела к HnRNPB1 определены у 165 больных РА.

Группа сравнения не включала пациентов с ССД и СКВ.

AUC — площадь под кривой, cut-off — пороговое значение,

ОПОР — отношение правдоподобия отрицательного результата,

ОППР — отношение правдоподобия положительного результата теста.

Значения ОППР и ОПОР, характеризующие аутоантитела к HnRNP A2 и B1, позволили считать исследование данных биомаркеров целесообразным, при условиях снижения диагностического порога теста и предварительного исключения

ДБСТ у тестируемого пациента. Частота выявления аутоантител к РА33, АЦЦП и РФ IgA при серонегативном РА представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Серологический статус больных серонегативным РА

Показатель/пороговое значение	Пациенты с РА				P
	Позитивные по РФ (n=151)		Негативные по РФ (n=62)		
	n	%	n	%	
АЦЦП ≥ 5 Ме/мл	144	95,4	13	20,9	<0,05
АМЦВ ≥ 20 Ме/мл	143	94,7	20	32,3	<0,05
РФ IgA ≥ 20 Ме/мл	89	58,9	1	1,6	<0,001
Анти-HnRNPA2 ≥ 25 Ме/мл	44	29,1	22	35,5	>0,05
Анти-HnRNPB1 ≥ 10 Ме/мл*	21	18,9	9	20,0	>0,05
АНФ $\geq 1/160$	45	29,80	21	31,8	>0,05

Примечание. * Аутоантитела к HnRNPB1 определены у 165 больных РА.

Все исследованные антицитруллиновые антитела и РФ IgA достоверно реже встречались у серонегативных по РФ больных РА. Наблюдалась сильная коррелятивная взаимосвязь между уровнями АЦЦП и АМЦВ: ($r=0,77$, $p<0,001$), а также АЦЦП и РФ. Данные семейства аутоантител в совокупности были выявлены у 37% негативных по РФ РА. Частота выявления аутоантител к РА33 аутоантигену (HnRNPA2 и HnRNPB1) не зависела от серологического статуса больных РА по РФ и антицитруллиновым аутоантителам, что характеризовало их в качестве независимого диагностического маркера заболевания. Данные о частоте совместной встречаемости различных аутоантител представлены на рисунке 3.

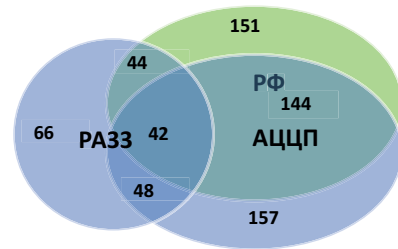


Рисунок 3 — Частота выявления аутоантител к РА33 у пациентов с РА — в зависимости от серологического статуса по РФ и АЦЦП

Частота выявления аутоантител к РА33 оказалась максимальной на ранних стадиях развития болезни. В ходе 5-летнего проспективного наблюдения группы больных ранним РА отмечено значимое ($p<0,05$) снижение титров HnRNPA2 и HnRNPB1. Оценка суррогатных маркеров исхода (динамика индекса HAQ, степень рентгенологического прогрессирования по динамике индекса SENS) позволили установить отсутствиеотягощающего влияния анти-РА33 аутоантител на прогноз заболевания.

Выявление аутоантител к РА33 было ассоциировано с более значимой клинико-лабораторной активностью заболевания: числом припухших суставов ($r=0,20$ при $p<0,05$), уровнями СРБ ($r=0,21$ при $p<0,01$) и индексами DAS28 ($r=0,19$ при $p<0,05$). Таким образом, выявление аутоантител к РА33 как независимого диагностического маркера позволяет повысить информативность диагностического обследования больных ранним РА, а также его серонегативными клинико-иммунологическими вариантами.

При оценке частоты встречаемости мутантного аллеля гена RTPN22 у 121 больного РА, в сравнении со здоровыми лицами ($n=200$) было выявлено, что отношение шансов для группы больных РА составляет 3,5 (0,7–16,7) ($p>0,05$), что не позволяет использовать его как диагностический тест в отечественной популяции больных.

Результаты исследования спектрального состава антинуклеарных аутоантител у больных ССД представлены на рисунке 4.

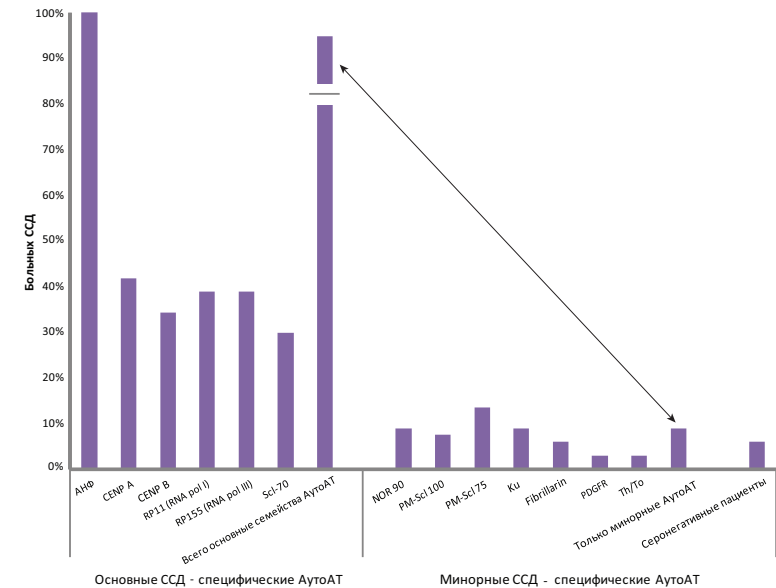


Рисунок 4 — Спектр антинуклеарных аутоантител у пациентов с ССД ($n=67$)

Группу сравнения составили 25 больных СКВ и болезнью Шегрена. У них отсутствовали аутоантитела к scl-70 и РНК-полимеразам I и III, лишь у одного пациента были выявлены аутоантитела к белку центромеры CENPA. Таким образом, данные маркеры характеризовались наивысшей специфичностью в диагностике ССД, и могут быть широко использованы в целях дифференциальной диагностики ДБСТ.

Аутоантитела к топоизомеразе I и РНК-полимеразам I и III типов были ассоциированы с диффузной, аутоантитела к белкам центромер — с лимитированной формами данного заболевания.

Представители семейств минорных аутоантител были выявлены в группе сравнения: анти-NOR90 у 2 пациентов с СКВ, анти-Pm-Scf75/100 у 2 пациентов с СКВ, аутоантитела к Ku-аутоантигену у 3 пациентов с СКВ и 1 с болезнью Шегрена, аутоантитела к фибрилларину — у 2 пациентов с СКВ и 2 с болезнью Шегрена. Соответственно, данные аутоантитела не могут быть использованы в целях дифференциальной диагностики ДБСТ. Их изолированное определение характеризуется низкой диагностической информативностью. Исследуемые аутоантитела часто встречались в различных сочетаниях, спектр которых представлен на рисунке 5.

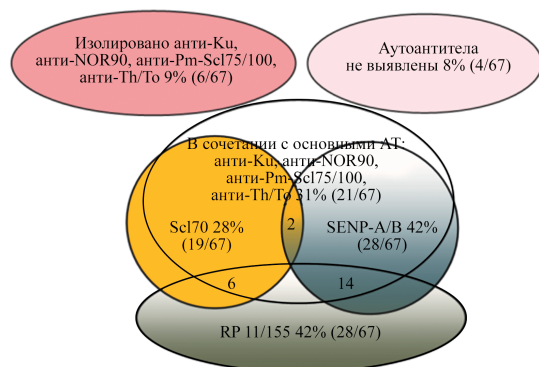


Рисунок 5 — Частота изолированного и сочетанного выявления основных семейств антиядерных аутоантител у пациентов с ССД (n=67)

Наиболее частой комбинацией аутоантител у одного больного ССД, по нашим данным, оказалось сочетание различных аутоантител внутри семейства антицентромерных (СЕНРА и СЕНРВ), а также внутри семейства аутоантител к РНК-полимеразам (РНК-полимеразам I и III типов). Комбинированное обнаружение аутоантител к РНК-полимеразам I и III и антицентромерных аутоантител было нередкой находкой. Аутоантитела к топоизомеразе I практически не обнаруживались в комбинации с антицентромерными аутоантителами и аутоантителами к РНК-полимеразам.

Клинической особенностью группы пациентов с сочетанным выявлением аутоантител к белкам центромер и РНК-полимераз I и/или III типов явилось более значимое поражение кожных покровов и внутренних органов, нежели у пациентов с изолированным выявлением аутоантител к центромерам.

Минорные аутоантитела в большинстве случаев (21/27) встречались в составе ассоциаций, как с представителями основных семейств (антицентромерные, к РНК-полимеразам I и III), так и между собой. Таким образом, характеристика серологического профиля указывала на высокую степень гетерогенности популяции больных ССД. Определение минорных семейств аутоантител в составе мультипараметрического тестирования может быть целесообразным дополнением к иммунологическому обследованию, позволяя довести его диагностическую чувствительность до 91%.

Спектр экспрессии провоспалительных и гомеостатических хемокинов и цитокинов в синовиальной оболочке больных РА и ОА как драйверов локального воспаления и ремоделирования суставов

Величины экспрессии мРНК изученных хемокинов/цитокинов во фрагментах синовиальной оболочки больных РА и ОА в сравнении с нормальными значениями представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Относительная экспрессия провоспалительных и гомеостатических хемокинов, VEGF и ИЛ-17 в синовиальной оболочке больных РА и ОА

Хемокин/ цитокин/ рецептор	ОА n=22 Me (Q25–Q75)	РА n=28 Me (Q25–Q75)	Контроль n=15 Me (Q25–Q75)	Значимость различий		
				РА/ контроль	ОА/ контроль	РА/ОА
CCL2/ MCP-1	1,16 (0,82–2,92)	2,00 (0,92–10,38)	0,98 (0,63–3,12)	≥0,05	≥0,05	≥0,05
CCL5/ RANTES	0,02 (0,00–0,04)	0,22 (0,09–0,31)	0,01 (0,00–0,03)	<0,0001	≥0,05	<0,000
CXCL8/ ИЛ-8	0,04 (0,01–0,1)	0,25 (0,05–0,78)	0,03 (0,02–0,12)	<0,001	≥0,05	<0,05
ИЛ-17	0,0001 (0,0000–0,0006)	0,0032 (0,0004–0,0132)	0,0002 (0,0000–0,0010)	<0,01	≥0,05	<0,01
CXCL12/ SDF-1	7,17 (2,04–17,1)	11,1 (3,83–22,10)	4,2 (1,13–8,78)	<0,05	<0,05	>0,05
CXCL13/ BCA-1	0,02 (0,00–0,22)	0,09 (0,05–0,38)	0,00 (0,00–0,05)	<0,0001	≥0,05	=0,052
VEGF	0,04 (0,03–0,06)	0,1 (0,05–0,22)	0,05 (0,03–0,07)	≥0,05	≥0,05	<0,01
CXCR4	0,58 (0,39–0,74)	0,72 (0,36–1,49)	0,39 (0,14–0,53)	<0,05	≥0,05	>0,05
CXCR5	0,00006 (0,00003– 0,0001)	0,0003 (0,0001–0,0004)	0,00004 (0,00004– 0,0001)	<0,0001	≥0,05	<0,001

У больных РА отмечалось значимое повышение уровней RANTES, ИЛ-8 и ИЛ-17, но не MCP-1 в сравнении с больными ОА и условно здоровыми лицами (контроль). Экспрессия мРНК для рецептора BCA-1, CXCR-5 у больных РА оказалась значимо большей, чем у лиц из группы контроля, и пациентов с ОА. Различия между пациентами, болевшими ОА, и группой контроля оказались незначимыми.

При анализе экспрессии гомеостатических хемокинов, к числу которых относятся прежде всего SDF-1 и BCA-1, повышенная экспрессия мРНК SDF-1 была обнаружена в синовиальной оболочке больных как РА, так и ОА. При этом уровни экспрессии у данных групп пациентов значимо отличались от показателей контрольной группы, но не отличались друг от друга. Уровень относительной

экспрессии мРНК ВСА-1 оказался значимо повышен у больных РА, как в сравнении с больными ОА, так и со значениями «условной нормы». Хотя абсолютные значения данного показателя в группе больных ОА превышали таковые в группе контроля, различия не достигали степени значимых. Выраженность относительной экспрессии рецептора для SDF-1, CXCR-4, у больных РА оказалась повышенной в сравнении с контролем, однако не отличалась от группы ОА. Экспрессия мРНК для рецептора ВСА-1, CXCR-5 у больных РА оказалась значимо большей, чем у лиц из группы контроля, и пациентов с ОА. Различия между пациентами, болевшими ОА, и группой контроля оказались незначимыми.

Наконец, относительная экспрессия РНК VEGF клетками синовиальной оболочки больных РА значимо превышала таковую как у больных ОА, так и группы контроля. Значимых различий между лицами контрольной группы и больными ОА в отношении данного показателя отмечено не было. Единственным достоверным различием, выявленным между больными ОА и контролем, явилось более высокое содержание SDF-1 в первой из групп. В связи с этим можно предполагать, что повышение относительной экспрессии мРНК данного хемокина у больных тяжелым ОА, и значимо более низкое — у лиц с травматическим поражением суставов в анамнезе, в отсутствие клинической картины ОА — может указывать на тот факт, что по мере прогрессирования ОА может происходить присоединение аутоиммунных (В-клеточных) механизмов повреждения, знаменуя утяжеление патологического процесса. Выявленные различия в спектре изучаемых молекул могли быть хорошо объяснены с позиций представления о наличии high grade inflammation у больных РА, и low grade inflammation при ОА.

Для оценки диагностического потенциала исследуемых молекул как биомаркеров РА был выполнен ROC-анализ (табл. 6).

Таблица 6 — Диагностические параметры CCL5/RANTES, CXCL8/ИЛ-8, ИЛ-17, CXCL13/BCA-1, VEGF и CXCR5

Биомаркер	ИЛ-17	CXCL8/ ИЛ-8	CCL5/ RANTES	CXCL13/ BCA-1	VEGF	CXCR5
AUC, 95% ДИ	0,82 (0,72–0,93)	0,74 (0,6–0,8)	0,9 (0,8–0,9)	0,78 (0,7–0,9)	0,77 (0,6–0,9)	0,82 (0,71–0,90)
Cut-off	0,0002	0,04	0,04	0,018	0,03	0,00006
Чувствительность, %	60 (40,6–76,34)	48,6 (31,9–65,6)	72,9 (55,9–86,2)	56,2 (37,7–73,6)	32,3 (17,4–50,5)	45,4 (28,1–63,6)
Специфичность, %	89,3 (71,7–97,7)	84,6 (65,1–95,6)	96,2 (80,3–99,9)	92,6 (75,7–99,1)	92,3 (74,9–99,1)	96 (79,6–99,9)
ОППР	5,6	3,16	18,95	7,59	4,2	11,4
ОПОР	0,45	0,61	0,28	0,47	0,73	0,57

Примечание. AUC — площадь под кривой, cut-off — пороговое значение, ОПОР — отношение правдоподобия отрицательного результата, ОППР — отношение правдоподобия положительного результата теста.

В качестве перспективных диагностических маркеров РА были идентифицированы такие хемокины как CCL5/RANTES, CXCL13/BCA-1, и его рецептор CXCR5. Диагностическая информативность данных биомаркеров оказалась сопоставимой с характеристиками общепризнанных серологических маркеров РА, таких как РФ и АЦЦП. Уровни экспрессии мРНК данных молекул в синовиальной оболочке больных РА не различались в группах пациентов, серонегативных и серопозитивных по РФ и АЦЦП, что дало возможность рассматривать их в качестве независимого диагностического маркера.

Для оценки взаимосвязи процессов воспаления и ремоделирования тканей сустава был применен метод общей регрессионной модели. Уровень относительной экспрессии мРНК VEGF синовиальной оболочки, как важнейшего медиатора ремоделирования, служил зависимой переменной, а уровни мРНК RANTES, ИЛ-8 и ИЛ-17, MCP-1, ВСА-1 и SDF-1, CXCR4 и CXCR5, возраст больных и принадлежность к одной из рассматриваемых групп пациентов (РА, ОА, группа контроля) — предикторами. Полученная модель характеризовалась значением $r = 0,66$, $R^2 = 0,44$, скорректированного $R^2 = 0,40$, SS модели 198,84, df модели 4, MS модели 49,71, SS остатков 252,57, df остатков 6, MS остатков 4,21, $F(11,81)$, $p = 0,0000$. После удаления незначимых переменных значимыми оказались уровень экспрессии рецепторов В-клеточных хемоаттрактантов ВСА-1 и SDF-1 — CXCR5 и CXCR4, непосредственно SDF-1 и RANTES. Это свидетельствовало о роли воспалительного процесса как «движущей силы» процесса ремоделирования сустава, и В-лимфоцитов — как «дирижеров» воспалительного процесса в синовию.

Состояние органов-мишеней у больных РЗ

Для оценки частоты классических проявлений поражения ССС у больных РЗ: клинически значимых клапанных поражений, перикардита, коронарита, легочной гипертензии, нами было проведено ретроспективное изучение данных обследования пациентов с ССД, АС, РА и СКВ, получавших стационарное обследование и лечение на базе ревматологического отделения ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» в 2013–2014 годах.

Значимые поражения клапанного аппарата сердца и/или аорты были выявлены у 3/53 больных АС и 5/56 больных СКВ, признаки активного перикардита — у 2/73 больных ССД, 1/102 больных РА. Косвенные признаки легочной гипертензии определялись у 10/73 больных ССД, 2/56 СКВ и 1/102 РА. Полученные данные свидетельствовали о снижении удельного вклада таких форм поражения сердечно-сосудистой системы, возможно, как результат терапевтического патоморфоза.

Уточнение характера субклинического поражения ССС у пациентов с РЗ было выполнено в группах больных ССД ($n = 67$), АС ($n = 46$), РА ($n = 49$), СКВ ($n = 51$) и сравнения, включавшей 63 лица, имевших множественные (≥ 3) традиционные факторы кардиоваскулярного риска.

Подход к формированию групп определил преобладание ТФР (избыточный вес/ожирение, мужской пол, гиперхолестеринемия, повышенное содержание глюкозы), и, соответственно — 10-летнего риска кардиоваскулярных событий, оцененного с помощью Фрамингемской шкалы в группе сравнения (рис. 6).

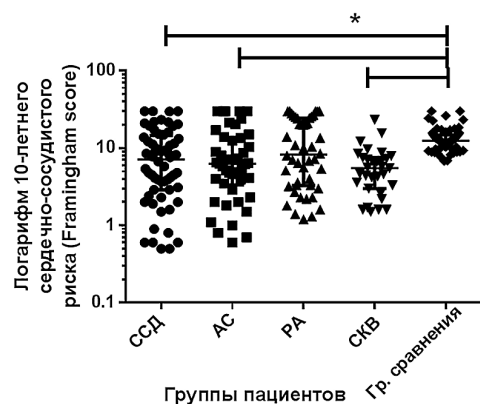


Рисунок 6 — Интегральная характеристика традиционных факторов сердечно-сосудистого риска пациентов с РЗ (ССД, АС, РА, СКВ) и группы сравнения

Однако результаты обследования основных органов-мишеней указывали на более выраженные изменения сосудистой стенки и почек пациентов с РЗ (табл. 7).

Таблица 7 — Характеристики субклинического поражения органов-мишеней больных РЗ

Параметр	ССД	АС	РА	Группа сравнения	Группа контроля	Значение p
Толщина КИМ, мм n (%) больных	1,14 (1,08–1,30)	0,80 (0,69–0,92)	1,20 (0,97–1,35)	1,00 (0,80–1,20)	0,85 (0,67–0,90)	p < 0,05 1–2, 3, 5; 2–3; 3–4, 5
КИМ > 1,3 мм n (%) больных	14 20,9%	3 6,5%	12 24,5%	4 6,3%	0 0%	p < 0,05 1–2, 4, 5; 3–2, 4, 5
СРПВ, м/с	7,25 (6,3–9,4)	6,8 (6,2–7,8)	7,6 (6,8–9,5)	7,8 (7,0–8,9)	6,1 (5,3–6,5)	p < 0,05 1, 3, 4–5; 2–3, 4
ИММЛЖ (Ме)	95,0 (75–109)	95,0 (80–110)	95,5 (85–108)	93,5 (83–111)	101,5 (87–114)	p ≥ 0,05
СКФ, мл/мин (MDRD) (Ме)	90,4 (75,6–106,8)	104,8 (88,8–123,2)	103,6 (90,9–108,5)	102,8 (96,9–115,4)	102,0 (95,8–110,2)	p < 0,001 1–2, 4

Больные РЗ (РА и ССД) характеризовались значимыми структурными изменениями сосудистой стенки (ТКИМ), как в сравнении с лицами групп контроля и сравнения, так и пациентами с АС. У этих же пациентов отмечено максимальное повышение жесткости сосудистой стенки, которая, однако, не превысила таковую лиц с множественными ТФР.

У пациентов с ССД было выявлено бессимптомное снижение СКФ. Поскольку в данной группе не было пациентов, перенесших ранее склеродермический почеч-

ный криз, изменения были расценены в рамках хронической васкулопатии сосудов почек.

С целью нивелировать демографические различия между группами в спектре ТФР, был выполнен ГЛМ-анализ. Полученная модель характеризовалась значениями множественного $R = 0,63$, скорректированного $R^2 = 0,34$, $SS = 9,92$, $df = 20$, MS модели $0,50$, SS остатков $15,18$, $df = 204$, MS остатков $0,07$, $F(6,67)$, $p = 0,00$. Было выявлено значимое независимое влияние на ТКИМ возраста пациентов и их нозологической принадлежности. Отсутствие независимого влияния таких параметров, как уровни глюкозы, холестерина, индекса массы тела, наиболее вероятно отражало меньший удельный вклад данных факторов в патогенез сердечно-сосудистого ремоделирования у больных РЗ. После исключения влияния ТФР, выраженность атеросклеротического поражения у больных ССД и РА оказалось значимо большей (рис. 7).

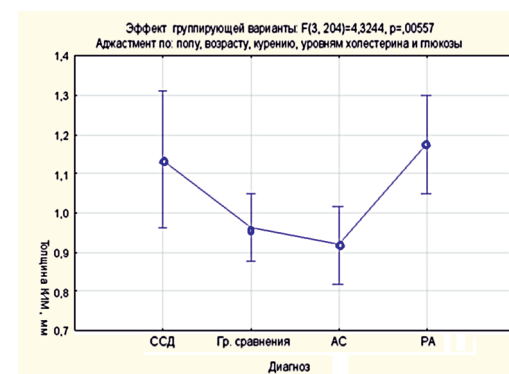


Рисунок 7 — Роль «неклассических» факторов риска ССЗ в прогрессировании субклинического атеросклероза у больных РЗ

Функциональные и лабораторные характеристики состояния эндотелия у больных РЗ (ССД, АС, РА и СКВ), лиц групп сравнения и контроля

В условиях воспаления эндотелий становится уникальным «перекрестком» патогенетических путей, определяющих как прогрессирование иммуновоспалительного процесса, так и ускоренное прогрессирование атеросклероза. В этой ситуации может происходить нарушение различных аспектов функционирования эндотелиальной клетки, что делает целесообразным использование комплексной оценки, включая инструментальные (функциональные) и лабораторные методы. Результаты исследования эндотелиальной функции оцениваемых групп пациентов отражены в таблице 8.

Дисфункция эндотелия у больных РЗ достоверно чаще выявлялась в группах пациентов с ССД, СКВ и РА в сравнении с больными АС и представителями групп сравнения и контроля. Наиболее закономерная межгрупповая динамика была отмечена нами со стороны индекса реактивной гиперемии (RHI) и уровня асим-

Таблица 8 — Характеристики эндотелиальной функции пациентов с РЗ, групп сравнения и контроля

Параметр	ССД n=67	АС n=46	РА n=49	СКВ n=51	Гр. срав- нения n=63	Гр. кон- троля n=10	p
Индекс реактивной гиперемии (RHI)*, (Me) Больных с RHI > 1,67, (%)	1,44 (0,97–1,84)* 80%	2,08 (1,67–2,57) 37,5%	2,03 (1,63–2,34) 48,0%	–**	1,85 (1,64–2,30) 64%	2,74 (2,48–3,09) 0%	p < 0,05 1–2, 3, 5, 6; 6–3, 5
АДМА, ммоль/л (Me) % больных АДМА > 0,64 ммоль/л	0,66 (0,54–0,76) 50,8%	0,52 (0,46–0,57) 8,7%	0,64 (0,57–0,70) 48,9%	0,77 (0,64–0,95) 72,5%	0,54 (0,49–0,60) 14,3%	0,42 (0,13–0,47) 0%	p < 0,01 1–2, 4, 5, 6; 2–3, 4; 3–4, 5, 6; 4–5, 6
sVCAM-1, ммоль/л (Me)	930,00 (489,0–1738,5)	1155,00 (895,0–1290,0)	944,25 (784,5–1953,0)	851,50 (629,0–1069,0)	685,00 (465,5–1135,0)	705,0 (648,5–784,0)	p < 0,01 5–2, 3
sICAM-1, ммоль/л (Me)	335,00 (269,0–424,0)	292,0 (276,0–327,0)	281,00 (218,0–351,0)	248,50 (189,0–335,0)	260,0 (231,0–315,5)	207,0 (185,0–217,0)	p < 0,05 1–3, 4, 5, 6; 2–6.
Гомоцистеин, ммоль/л (Me)	15,16 (7,7–20,4)	16,44 (13,63–21)	10,7 (7,17–21)	10,45 (8,81–12,8)	14,75 (8,6–17,7)	9,86 (8,2–12,9)	p < 0,05 2–3, 6; 3–1, 5
Эндотелин 1–21, фмоль/л (Me)	0,76 (0,32–2,6)	0,41 (0,20–1,83)	16,14 (4,14–25)	1,60 (0,86–3,48)	0,58 (0,23–0,86)	1,00 (0,00–1,25)	p < 0,01 3–1, 2, 4, 5, 6; 4–2, 5.

Примечание. * Измерение индекса реактивной гиперемии выполнено у 41 пациента с ССД. Методика EndoPath не могла быть эффективно использована в случае выраженных проявлений склеродактилии, а также язвенных дефектов кончиков пальцев.

** У больных СКВ для оценки функционального состояния эндотелия использованы только лабораторные маркеры.

метричного диметиларгинина, которые проявили себя как универсальные маркеры повреждения эндотелия и продемонстрировали в целом однонаправленную динамику. Обнаруживалась значимая отрицательная взаимосвязь между уровнями RHI и АДМА ($r = -0,27$, $p = 0,0003$) и уровней sICAM-1 ($r = -0,30$, $p = 0,0000$), но не других исследованных молекул — маркеров дисфункции эндотелия (гомоцистеин, sVCAM-1, эндотелин 1–21).

Уникальной характеристикой АДМА оказалась взаимосвязь данного маркера как со степенью риска ССЗ, оцениваемого с помощью ТФР, так и характеристиками иммуновоспалительного процесса пациентов с РЗ, а также параметрами, характеризующими процессы ремоделирования артериальной стенки. Так, в рамках ССД наблюдались зависимости между уровнями АДМА и индексом активности

Валентини ($r = 0,28$, $p < 0,05$), уровнем СОЭ ($r = 0,27$, $p < 0,05$) и С-реактивного белка ($r = 0,37$, $p < 0,01$), и, кроме того, NT-ProBNP ($r = 0,39$, $p = 0,01$) и С3 компонента комплемента, которые, согласно современным представлениям, также отражают активность данного заболевания. У больных АС выявлялась значимая коррелятивная взаимосвязь между уровнем АДМА и значением индекса ВАСMI ($r = 0,37$, $p < 0,05$), и СОЭ ($r = 0,33$, $p < 0,05$). У больных РА была обнаружена взаимосвязь между уровнем АДМА и СРБ ($r = 0,34$, $p < 0,05$) и значением композитного индекса DAS28 ($r = 0,28$, $p < 0,05$).

Имелась высокозначимая взаимосвязь между уровнями АДМА и расчетным значением сердечно-сосудистого риска, оцененного с помощью Фрамингемской шкалы ($r = 0,38$, $p < 0,0001$) его основными компонентами: возрастом ($r = 0,47$, $p < 0,0001$), уровнями общего холестерина ($r = 0,17$, $p < 0,05$) и систолического АД ($r = 0,18$, $p < 0,05$), полом ($r = -0,15$, $p < 0,05$).

У пациентов с ССД уровень АДМА оказался связан со значениями СРПВ ($r = 0,31$, $p < 0,05$) и индексом аугментации 75 ($r = 0,44$, $p < 0,001$), а также толщиной КИМ ($r = 0,30$, $p < 0,05$). У больных АС значимыми оказались взаимосвязи между АДМА и СРПВ ($r = 0,46$, $p < 0,001$) и индексом аугментации 75 ($r = 0,30$, $p < 0,05$), а также толщиной КИМ ($r = 0,56$, $p < 0,001$). В рамках РА отмечены зависимости между АДМА и СРПВ ($r = 0,43$, $p < 0,001$) и толщиной КИМ ($r = 0,31$, $p < 0,05$).

Различия в уровнях АДМА между пациентами с РА, ССД и лицами групп сравнения и контроля оставались значимыми после исключения влияния демографических различий и ТФР. В структуру общей линейной модели (ГЛМ) в качестве зависимой переменной было использовано значение АДМА, а в качестве предикторов — пол, курение, индекс массы тела, уровни общего холестерина и глюкозы, значения систолического АД. Полученная модель характеризовалась значениями: множественного $r = 0,70$, множественного $r^2 = 0,50$, скорректированного $r^2 = 0,43$, SS модели 8,22, df –29, MS модели 0,28, SS остатков 8,75, df 25, MS остатков 0,03, F (8,2068), $p = 0,0001$. Независимыми предикторами уровня АДМА оказались диагноз, возраст больных, пол, с наименьшей степенью значимости — фактор взаимодействия диагноза и курения. При проведении апостериорных сравнений, после исключения влияния ТФР, значимость различий уровней АДМА между пациентами с ССД, РА и СКВ с одной стороны, и лицами групп контроля и сравнения — с другой, оставалась значимой ($p < 0,05$).

У лиц группы сравнения, в отличие от пациентов с РЗ, не было обнаружено взаимосвязи АДМА и основных параметров, характеризующих ремоделирование артериальной стенки (КИМ, СРПВ). Однако после выделения из числа лиц группы сравнения субъектов с более выраженными изменениями артериальной стенки данная взаимосвязь могла быть прослежена. Так, среди лиц группы контроля, у которых ТКМ не превышала 0,90 мм, двусторонний коэффициент корреляции Спирмена между АДМА и значением данного коэффициента составлял $r = -0,12$, $p = 0,63$, а в группе с более существенным его превышением — $r = 0,35$, $p < 0,05$ (рис. 8).

Повышение уровня sICAM-1 значимо преобладало у пациентов с ССД, у которых он оказался взаимосвязан с индексами оценки активности ССД: кожным счетом Роднана ($r = 0,27$, $p = 0,03$) и индексом активности Валентини ($r = 0,28$, $p = 0,02$), а также лабораторными показателями (СОЭ) ($r = 0,28$, $p = 0,0230$).

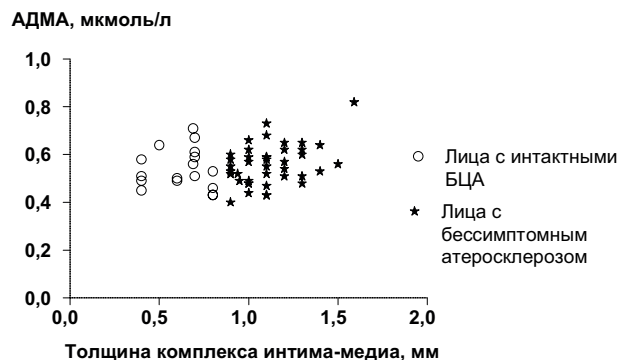


Рисунок 8 — Динамика уровня АДМА в зависимости от интенсивности атеросклеротических изменений сонной артерии

Элевация эндотелина 1–21 оказалась максимальной у пациентов с РА, у которых его уровень оказался взаимосвязан с количеством пораженных суставов ($r=0,41$, $p=0,01$), уровнями РФ ($r=0,74$, $p=0,0001$) и АЦЦП ($r=0,39$, $p=0,006$). Данные взаимосвязи могли отражать локальные микроциркуляторные нарушения, протекающее на уровне паннуса у больных РА. Уровни гомоцистеина обнаружили взаимосвязь с демографическими характеристиками пациентов (пол) и СКФ. Следует отметить, что выявленные взаимосвязи между уровнями гомоцистеина и характеристиками ремоделирования сердечно-сосудистой системы оказались достаточно слабыми и непостоянными.

Уровень sVCAM-1 не обнаружил значимой взаимосвязи с композитными индексами активности изучаемых РЗ. Однако у пациентов с ССД он соотносился как с эластическими характеристиками сосудистой стенки: СРПВ ($r=0,25$, $p<0,05$) и индексами аугментации 75, определенными методом аппланационной тонометрии ($r=0,31$, $p<0,0001$) и EndoPath.

Профили цитокинового звена иммунной системы пациентов с РЗ (ССД, АС, РА и СКВ). Цитокины как медиаторы эндотелиальной дисфункции

С целью идентификации цитокиновых паттернов изучаемых нозологических форм, ассоциированных с состоянием эндотелиальной функции и ремоделированием сердечно-сосудистой стенки, была выполнена мультипараметрическая оценка цитокинового статуса (табл. 9).

У больных РЗ была выявлена ожидаемая активация системы провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, IFN- γ , ФНО- α , системы хемокинов, таких как MCP-1, MIP-1 β , ИЛ-8, иммунорегуляторных цитокинов: ИЛ-17, IFN- γ , ИЛ-12, а также колонийстимулирующих факторов (ИЛ-7, G-CSF, GM-CSF). Были выявлены особенности цитокинового спектра различных РЗ.

Таблица 9 — Содержание про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов в группах больных системной склеродемией (ССД), анкилозирующим спондилитом (АС), ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), в сравнении с лицами групп контроля и сравнения, Me (Iq25–Iq75)

Параметр	ССД (n=67)	АС (n=46)	РА (n=49)	СКВ (n=51)	Группа сравнения (n=51)	Группа контроля (n=19)	p
ИЛ-1, пг/мл	1,27 (0,83–1,97)	0,34 (0,35–0,52)	0,32 (0,23–0,97)	0,34 (0,21–0,82)	0,64 (0,40–1,21)	0,04 (0,00–0,15)	$p<0,01$ 1–2, 3, 4, 5, 6; 6–2, 3, 4, 5
ИЛ-2, пг/мл	0,55 (0,34–0,88)	0,75 (0,49–1,12)	1,13 (0,48–2,13)	0,48 (0,35–0,77)	0,72 (0,50–1,01)	0,56 (0,00–1,83)	$p<0,05$ 3–4
ИЛ-4, пг/мл	0,67 (0,00–2,16)	0,23 (0,16–0,34)	0,25 (0,19–0,31)	0,21 (0,17–0,30)	0,20 (0,00–0,30)	0,62 (0,00–0,91)	$p\geq 0,05$
ИЛ-5, пг/мл	2,31 (1,65–3,14)	0,38 (0,26–0,54)	0,44 (0,35–0,97)	0,29 (0,23–0,39)	0,99 (0,42–1,98)	0,07 (0,00–0,26)	$p<0,05$ 1–2, 3, 4, 5, 6; 3–4, 6; 5–1, 2, 3, 4, 6
ИЛ-6, пг/мл	6,93 (0,00–21,12)	3,82 (1,89–6,23)	5,98 (3,78–23,35)	3,77 (2,32–8,68)	1,45 (0,00–2,36)	2,15 (1,58–2,34)	$p<0,01$ 5–1, 2, 3, 4; 6–1, 3
ИЛ-7, пг/мл	12,69 (8,18–22,52)	5,57 (3,38–8,65)	14,51 (8,17–28,47)	14,61 (9,80–23,17)	7,23 (4,43–14,41)	2,34 (0,09–5,11)	$p<0,01$ 1–2, 6; 2–3, 4; 6–3, 4, 5
ИЛ-8, пг/мл	16,49 (8,69–27,67)	1,41 (1,06–2,41)	4,14 (2,39–7,34)	10,68 (5,09–38,76)	3,5 (1,26–9,58)	0,39 (0,00–0,73)	$p<0,01$ 1–2, 4, 5, 6; 4–2, 3, 5, 6; 5–6
ИЛ-10, пг/мл	1,22 (0,92–1,80)	0,57 (0,40–1,20)	3,34 (1,84–11,66)	2,83 (2,12–3,79)	0,78 (0,57–1,07)	0,67 (0,00–1,19)	$p<0,01$ 1–2, 3, 4, 6; 2–3, 4; 3–5, 6; 4–5, 6
ИЛ-12, пг/мл	10,18 (1,08–26,03)	1,21 (0,75–1,82)	12,98 (5,63–36,95)	11,19 (9,54–16,82)	1,55 (1,06–5,27)	1,96 (0,97–3,13)	$p<0,01$ 1–2, 5; 2–3, 4; 3–5, 6; 4–5, 6
ИЛ-13, пг/мл	2,06 (1,41–3,41)	2,05 (1,50–2,57)	2,44 (1,82–5,07)	1,81 (1,24–2,57)	1,84 (1,41–2,62)	0,58 (0,00–1,17)	$p<0,05$ 6–1, 2, 3, 4, 5
ИЛ-17, пг/мл	19,61 (2,92–45,98)	2,38 (1,85–3,40)	6,82 (4,13–9,79)	8,71(6,48–12,49)	2,92 (2,22–12,25)	2,95 (0,00–5,26)	$p<0,05$ 1–2, 3, 5, 6; 2–4; 4–5, 6
G-CSF, пг/мл	3,34 (0,00–10,10)	3,34 (2,87–4,44)	12,24 (4,19–20,64)	14,66 (12,24–24,47)	3,52 (2,25–6,79)	6,26 (0,00–14,66)	$p<0,01$ 1–3, 4; 2–3, 4; 5–3, 4; 4–6
GM-CSF, пг/мл	0,64 (0,39–1,14)	0,38 (0,29–0,45)	2,88 (1,27–9,62)	3,73 (2,85–6,14)	0,58 (0,39–0,83)	3,97 (0,16–6,62)	$p<0,05$ 1–3, 4, 6; 2–3, 4, 6

Параметр	ССД (n=67)	АС (n=46)	РА (n=49)	СКВ (n=51)	Группа сравнения (n=51)	Группа контроля (n=19)	p
IFN- γ , пг/мл	22,39 (0,00–110,65)	73,48 (54,29–108,58)	55,93 (15,65–138,27)	14,63 (11,30–17,69)	82,26 (0,00–134,90)	12,40 (0,00–15,83)	p<0,001 1–2; 2–4, 6; 3–4, 6; 5–4, 6.
МСР-1, пг/мл	105,26 (47,28–278,25)	19,60 (9,65–28,64)	12,94 (5,77–29,95)	28,89 (13,74–47,90)	40,21 (21,56–78,80)	0,05 (0,00–0,12)	p<0,05 1–2, 3, 4, 5, 6; 2–5, 6; 3–5, 6; 4–6; 5–6
МIP-1 β , пг/мл	234,14 (167,86–298,92)	41,28 (32,56–50,56)	263,98 (50,23–6945)	622,12 (324,98–949,12)	64,61 (47,80–188,35)	8,08 (3,27–12,95)	p<0,001 1–2, 4, 5, 6; 2–3, 4; 3–4, 6; 4–5, 6; 5–6
ФНО- α , пг/мл	7,96 (4,56–20,59)	3,61 (2,77–5,06)	13,98 (7,32–43,29)	19,63 (12,64–31,73)	4,56 (2,84–13,55)	5,46 (4,05–5,82)	p<0,001 1–2, 4; 2–3–4; 5–3, 4; 4–5, 6; 6–3, 4

У больных АС уровни большинства провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и иммунорегуляторных (ИЛ-12, ИЛ-10) цитокинов (исключая IFN- γ), а также «мультилимфопозтина» ИЛ-7 значительно уступали таковым у пациентов с РА, ССД и СКВ. Это могло быть объяснено с позиции преобладания в патогенезе данного заболевания аутовоспалительных, но не аутоиммунного механизмов. В целом, пациенты с РА, ССД и СКВ в сравнении с пациентами с АС отличались более существенным сдвигом цитокинового спектра в сторону преобладания проатерогенных молекул.

У пациентов с ДБСТ имела место относительная супрессия продукции IFN- γ , что отражало представления об относительном преобладании иммунорегуляторного профиля Th2 (Т-хелперов второго типа), что сочеталось с продукцией широкого круга аутоантител.

На рисунке 9 спектр цитокинов сыворотки больных ССД, АС, РА, СКВ и лиц с множественными факторами сердечно-сосудистого риска представлен в виде отношения медианного значения цитокина больных РЗ к медианному значению лиц контрольной группы (соответствует отметке 0 на графике).

Это обеспечило информацию об особенностях цитокинового спектра внутри сравниваемых нозологических форм и позволило сопоставить их цитокиновые спектры между собой, а также группой сравнения.

Особенностью группы сравнения (лиц, имеющих множественные ТФР, включая пациентов с бессимптомным атеросклерозом) явилась выраженная активация систем некоторых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, IFN- γ но не ИЛ-6) и представителей семейства СС хемокинов — МСР-1 и МIP-1 β — мощнейших хемоаттрактантов и активаторов моноцитов/макрофагов, уровень которых оказался сопоставим с таковым у пациентов с РЗ. Данные изменения отражали преимущественно генерализованный, high-grade, характер воспаления у больных РЗ и менее

интенсивный, low-grade, локализованный — у лиц с множественными ТФР/бессимптомным атеросклерозом.

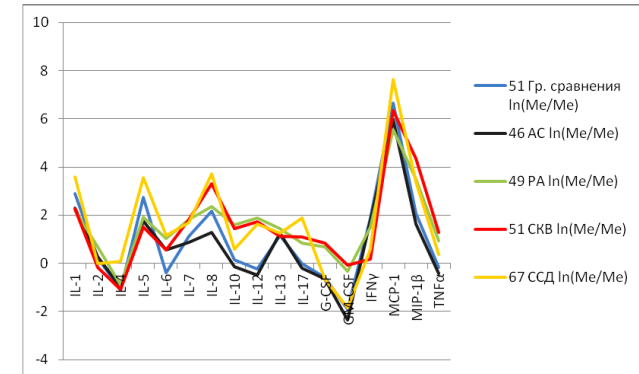


Рисунок 9 — Сравнительная характеристика спектра цитокинов и хемокинов у больных ССД, АС, РА, СКВ и лиц группы контроля

Для исключения влияния различных демографических характеристик больных исследуемых групп на уровни цитокинов, после построения ГЛМ модели был выполнен аджастмент уровней цитокинов по полу, возрасту, уровню глюкозы крови, индексу массы тела, курению (рис. 10).

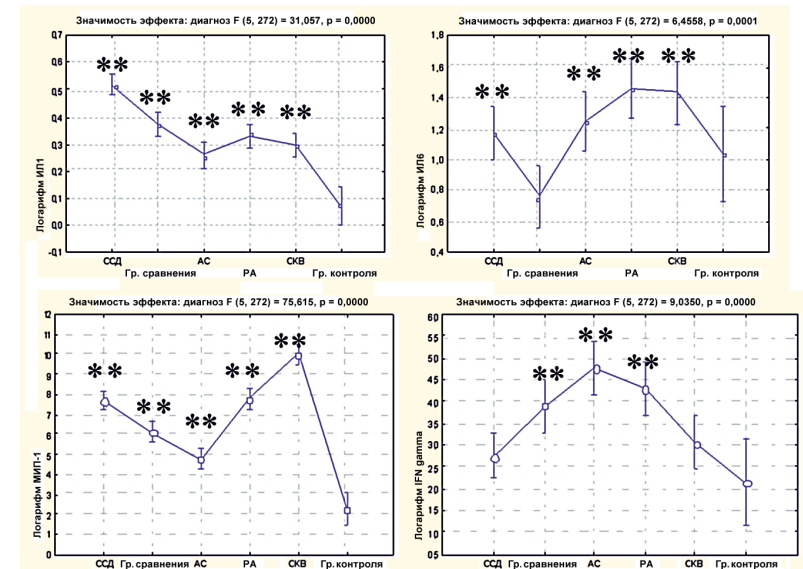


Рисунок 10 — Уровни провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, IFN- γ и хемокина МIP-1 β с учетом межгрупповых демографических различий.

Примечание. ** Значимость различий в сравнении с группой контроля p<0,01

Значимые различия профиля провоспалительных цитокинов и хемокинов сохранялись после учета влияния основных демографических характеристик и могли быть объяснены только различной нозологической принадлежностью групп пациентов.

Изучение уровней исследуемых цитокинов и хемокинов во взаимосвязи с маркерами эндотелиальной дисфункции и эластическими характеристиками сосудистой стенки выявило значимое влияние данных молекул на функциональное состояние эндотелия, но не параметры СРПВ и КИМТ.

Проводился анализ уравнений множественной линейной регрессии с пошаговым включением анализируемых переменных, включавших в модель в качестве зависимых переменных поочередно индекс реактивной гиперемии, исследуемые лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции, СРПВ, индексы аугментации 75 (Sphygmocog и EndoPath) и толщину интима-медиа, а в качестве независимых — уровни изучаемых цитокинов и хемокинов — в группах исследуемых пациентов.

У пациентов с ССД независимыми предикторами для RHI оказались уровни ИЛ-7 ($\beta=0,9$, $p=0,002$), ИЛ-12 ($\beta=-0,6$, $p=0,003$), ИЛ-5 ($\beta=-1,3$, $p=0,003$), ИЛ-13 ($\beta=1,2$, $p=0,006$), G-CSF ($\beta=-0,43$, $p=0,04$), GM-CSF ($\beta=1,7$, $p=0,037$) при характеристиках модели — скорректированный $R^2=0,49$, $F(3,9)$, стандартная ошибка 0,53, $p=0,001$. У больных АС полученная модель характеризовалась значениями скорректированного $R^2=0,59$, $F(5,24)$, стандартная ошибка 0,27, $p=0,002$, значимыми явились ИЛ-2 ($\beta=-0,2$, $p=0,001$), ИЛ-10 ($\beta=-0,7$, $p=0,002$), ИЛ-12 ($\beta=0,3$, $p=0,001$), G-CSF ($\beta=0,2$, $p=0,04$), MCP-1 ($\beta=-0,4$, $p=0,0002$) и MIP-1 β ($\beta=0,2$, $p=0,02$). У группы больных РА информативность полученной модели оказалась меньшей: скорректированный $R^2=0,23$, $F(2,6)$, стандартная ошибка 0,55, $p=0,02$, но также позволила выявить значимые взаимосвязи — значимыми предикторами RHI явились ИЛ-7 ($\beta=-0,5$, $p=0,03$) и ИЛ-5 ($\beta=-0,2$, $p=0,01$). В группе сравнения использование цитокинов и хемокинов не позволяло эффективно предсказывать значения индекса реактивной гиперемии.

Среди лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции наиболее значимая взаимосвязь с уровнем цитокинов и хемокинов характеризовала sVCAM-1.

У пациентов с ССД его независимыми предикторами были уровни ИЛ-1 ($\beta=0,42$, $p=0,0002$), ИЛ-7 ($\beta=-0,22$, $p=0,04$), ФНО- α ($\beta=0,22$, $p=0,04$) и GM-CSF ($\beta=0,27$, $p=0,02$) — скорректированный $R^2=0,75$, $F(22,0)$, стандартная ошибка 844,7, $p=0,0000$. У больных АС информативная модель — скорректированный $R^2=0,62$, $F(8,28)$, стандартная ошибка 416,02, $p=0,0000$, включала в качестве независимых предикторов уровни колонийстимулирующих факторов: G-CSF ($\beta=0,41$, $p=0,002$) и GM-CSF ($\beta=0,25$, $p=0,030$), а также IFN- γ ($\beta=0,43$, $p=0,0009$). У пациентов с РА в структуру модели (скорректированный $R^2=0,65$, $F(16,6)$, стандартная ошибка 794,6, $p=0,0000$) вошли ИЛ-1 ($\beta=0,39$, $p=0,007$), а также IFN- γ ($\beta=0,57$, $p=0,0000$). Наконец, у пациентов с СКВ независимыми предикторами sVCAM были уровни ИЛ-5 ($\beta=0,19$, $p=0,03$), ИЛ-7 ($\beta=0,58$, $p=0,002$), ИЛ-8 ($\beta=-0,39$, $p=0,0009$), GM-CSF ($\beta=-0,26$, $p=0,0015$) и MIP-1 β ($\beta=0,42$, $p=0,00004$) — при характеристике модели скорректированный $R^2=0,80$, $F(22,8)$, стандартная ошибка 216,9, $p=0,0000$. У лиц группы сравнения уровни sVCAM и цитокинов/хемокинов также обнаружили существенную взаимосвязь: скорректированный R^2 модели составил 0,59, $F(4,98)$, стандартная ошибка 0,095, $p=0,0001$, цитокины, оказывающие независимое влияние — ИЛ-7 ($\beta=-0,46$, $p=0,02$) и IFN- γ ($\beta=0,59$, $p=0,006$).

Среди пациентов с ССД и СКВ уровни цитокинов явились также значимыми предикторами sICAM-1: соответственно, в первом случае скорректированный R^2 составил 0,56, $F(15,1)$, стандартная ошибка 98,9, $p=0,0000$ при значимости ИЛ-1 ($\beta=-0,78$, $p=0,002$), ИЛ-8 ($\beta=0,71$, $p=0,0000$) и ФНО- α ($\beta=1,09$, $p=0,00002$), во втором — скорректированный $R^2=0,80$, $F(19,4)$, стандартная ошибка 57,4, $p=0,0000$, значимыми были уровни ИЛ-2 ($\beta=-1,44$, $p=0,002$), ИЛ-6 ($\beta=-0,70$, $p=0,01$), ИЛ-8 ($\beta=-0,29$, $p=0,03$), ИЛ-12 ($\beta=1,68$, $p=0,0006$), G-CSF ($\beta=0,42$, $p=0,0003$), GM-CSF ($\beta=-0,44$, $p=0,00004$), MIP-1 β ($\beta=0,35$, $p=0,0004$) и ФНО- α ($\beta=0,72$, $p=0,005$).

У пациентов с ССД имелась взаимосвязь АДМА и содержания ИЛ-8 ($r=0,25$, $p=0,036$), СКВ — АДМА и ИЛ-6 ($r=0,36$, $p=0,0002$), ИЛ-13 ($r=0,50$, $p=0,0002$), ИЛ-17 ($r=0,32$, $p=0,02$) и MIP-1 ($r=0,48$, $p=0,0004$), РА — АДМА и ИЛ-6 ($r=0,44$, $p=0,004$), ИЛ-8 ($r=0,46$, $p=0,002$) ИЛ-17 ($r=0,41$, $p=0,008$) и хемокина MIP-1 ($r=0,39$, $p=0,01$), G-CSF ($r=0,42$, $p=0,006$). У пациентов с АС и лиц группы сравнения взаимосвязи АДМА и содержания цитокинов/хемокинов сыворотки не было выявлено.

Хотя между отдельными цитокинами и хемокинами и значениями индексов аугментации, скоростью распространения пульсовой волны и толщиной КИМ могли быть выявлены корреляционные взаимосвязи, они характеризовались пограничными значениями статистической значимости и утрачивались при проведении многомерного анализа.

Таким образом, в анализируемой структуре сердечно-сосудистого континуума как у больных РЗ, так и у группы лиц с множественными ТФР/признаками бессимптомного атеросклероза эффекты цитокинов были направлены в первую очередь на состояние эндотелия. Интенсивность таких взаимосвязей у больных РЗ была выражена в максимальной степени, что наиболее вероятно отражало системный характер воспаления и, соответственно, цитокиновой экспозиции. У пациентов с РЗ воздействие цитокинов/хемокинов прослеживалось в отношении более широкого спектра исследуемых маркеров, характеризующих состояние эндотелия, что, вероятно, отражало более комплексный механизм повреждения его функции, чем у лиц группы сравнения. Структура взаимосвязей предполагала активацию эндотелиальных клеток с экспрессией адгезионных молекул в качестве основного механизма их эндотелиотоксического воздействия. У больных различными нозологическими формами РЗ паттерны цитокинов/хемокинов, оказывающих эндотелиотоксический эффект, различались, что может объяснить различную тяжесть поражения.

Роль гуморального звена иммунной системы в формировании эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистой стенки больных РЗ

Среди основных семейств аутоантител, ассоциированных с ССД, аутоантитела к топоизомеразе I (Sc170), были связаны с распространенным процессом фиброза, затрагивающим кожу и легкие, что характерно для диффузной формы заболевания. Однако более существенные нарушения функционирования эндотелия, а также структурных характеристик артериальной стенки оказались связаны с выявлением антицентромерных аутоантител (табл. 10).

Таблица 10 — Влияние основных семейств ССД-специфических аутоантител на состояние эндотелия и структуру сосудистой стенки

Параметр	Анти-ScI70 (+)	Анти-ScI70 (-)	Анти-RNA pol III (+)	Анти-RNA pol III (-)	Анти-CENP B (+)	Анти-CENP B (-)	p
ИА 75	26,5 (16,0–38,0)	28,0 (21,0–35,0)	31,0 (25,0–37,0)	25,5 (15,0–34,0)	32,0 (28,0–38,0)	25,0 (15,0–32,0)	p<0,05 5–6; 3–4
СРПВ, м/с (Ме)	7,8 (6,4–9,7)	7,1 (6,3–9,4)	7,4 (6,5–8,0)	7,1 (6,2–10,0)	7,3 (6,7–8,2)	7,3 (6,3–9,8)	p>0,05
sVCAM-1, ммоль/л (Ме)	569,0 (421,5–1278,5)	964,3 (521,8–2289,3)	670,5 (442,0–1336,0)	968,0 (527,5–1738,5)	1336,0 (670,5–3130,0)	614,5 (459,8–1227,0)	p<0,05 5–6
Эндотелин 1–21, фмоль/л (Ме)	0,4 (0,3–2,6)	0,9 (0,4–2,6)	0,4 (0,2–1,1)	0,9 (0,5–3,9)	1,1 (0,5–5,8)	0,5 (0,3–1,9)	p<0,05 5–6; 3–4
Толщина КИМ, мм	1,1 (1,1–1,3)	1,1 (1,0–1,3)	1,1 (1,0–1,2)	1,2 (1,0–1,3)	1,2 (1,1–1,3)	1,1 (0,9–1,2)	P=0,07 5–6
СКФ, мл/мин (MDRD), (Ме)	100,6 (89,0–110,8)	88,4 (75,1–99,9)	91,8 (77,0–103,1)	89,5 (75,3–109,6)	76,9 (69,8–91,6)	97,4 (83,5–113,1)	p<0,05 1–2 p<0,01 5–6
Систолическое АД, мм рт. ст	131,0 (115,0–141,0)	116,0 (107,0–133,0)	123,5 (106,5–133,5)	118,0 (110,0–137,0)	118,0 (105,0–131,0)	119,5 (110,0–137,0)	p<0,05 1–2

Уровни аутоантител к HnRNP1 значимо коррелировали с эластическими характеристиками сосудистой стенки: СРПВ ($r=0,41$, $p<0,001$) и ИА 75 ($r=0,35$, $p<0,01$), а также САД ($r=0,29$, $p=0,05$) и уровнем sVCAM-1 ($r=0,31$, $p<0,05$). Уровень АНФ оказался связан с концентрациями sVCAM-1 ($r=0,26$, $p<0,05$), sICAM-1 ($r=0,28$, $p<0,05$) и эндотелина 1–21 ($r=0,33$, $p<0,001$). Аутоантитела к кардиолипину класса М оказались взаимосвязаны с СКФ ($r=-0,38$, $p<0,001$), уровнем САД ($r=0,38$, $p<0,001$), индексом массы миокарда ($r=0,35$, $p<0,01$), а также АДМА ($r=0,41$, $p<0,001$). Содержание компонента комплемента С3 коррелировало с нарушениями эластических свойств сосудов и изменениями органов-мишеней: СРПВ ($r=0,28$, $p<0,05$), ИА 75 ($r=0,51$, $p<0,0001$), уровнем САД ($r=0,28$, $p<0,05$), индексом массы миокарда ($r=0,36$, $p<0,0001$) и СКФ ($r=-0,29$, $p<0,05$), а также маркерами эндотелиальной дисфункции: АДМА ($r=0,27$, $p<0,05$) и sICAM-1 ($r=0,28$, $p<0,05$). Также более высокий уровень С3 был связан с повышением уровней аутоантител к центомере (CENPB) ($r=0,27$, $p<0,05$), РНК полимераза III ($r=0,25$, $p<0,05$) и кардиолипину ($r=0,29$, $p<0,05$).

Анализ влияния основных семейств РА-специфических аутоантител представлен в таблице 11.

Таблица 11 — Влияние серологического статуса пациентов с РА на состояние эндотелия и структурные характеристики сосудистой стенки

Параметр	РФ; г Спирмена	АЦЦП; г Спирмена	Анти-РА33; г Спирмена
СРПВ, м/с (Ме)	—	—	0,39**
ИА 75 EndoPath	—	—	0,33*
sICAM-1, ммоль/л (Ме)	0,35*	0,37 ($p<0,05$)*	—
sVCAM-1, ммоль/л (Ме)	0,69***	0,49***	—
Эндотелин 1–21, фмоль/л (Ме)	0,74***	0,42**	—

Примечание. — взаимосвязь недостоверна, * $p\leq 0,05$, ** $p\leq 0,01$, *** $p\leq 0,0001$.

Уровень С3 компонента комплемента соотносился с параметрами СРПВ ($r=0,55$, $p<0,05$).

Структура взаимосвязей между медиаторами воспаления, клиническими и лабораторными характеристиками активности, ТФР и маркерами субклинического поражения сердечно-сосудистой системы (артериальной стенки и эндотелия)

Для анализа и графического представления структуры взаимосвязей был использован метод многомерного шкалирования. Метод позволил представить изучаемые параметры в виде точек в координатном пространстве, оси которого соответствуют латентным факторам, по которым были оценены эти объекты. На 2-мерном графике объекты, имеющие большие меры различий, сильно отрицательно коррелирующие друг с другом, должны находиться далеко друг от друга, а объекты с малыми мерами различий, тесно взаимосвязанные — близко. Переменные для анализа отбирались с учетом логической структуры данных. Учитывая выявленные ранее нозоспецифические особенности, внутри групп больных ССД ($n=67$), РА ($n=49$), АС ($n=46$) и лиц с множественными факторами сердечно-сосудистого риска ($n=63$) анализ проводился отдельно. Сформированные диаграммы рассеяния признаков представлены соответственно на рисунке 11 (А–Д).

У пациентов с диффузной ССД, маркером которой является анти-ScI70 (красный овал), прослеживалась ассоциация с фибротическим поражением внутренних органов (легкие) и кожи, а также продукцией противовоспалительных/профибротических ИЛ-4 и ИЛ-13, и активацией адипокинов — но не ремоделирования артериальной стенки. У пациентов с лимитированной (CENP позитивной) ССД взаимосвязь наблюдалась как с функциональным маркером эндотелиальной дисфункции (RHI), так и процессами ремоделирования. Также выявлялись сильные взаимосвязи процессов ремоделирования с аутоантителами к кардиолипину, компонентами комплемента (С3), менее выражено — РА33 аутоантителами. Отчетливо прослеживалась взаимосвязь sVCAM-1 и цитокинового паттерна заболевания. Гомоцистеин, АДМА и sICAM-1 также выявляли взаимосвязь с клиническими (индекс Валентини) и лабораторными (СРБ, СОЭ) параметрами активности заболевания, и, кроме того, вошли в паттерн легочной гипертензии (размеры пра-

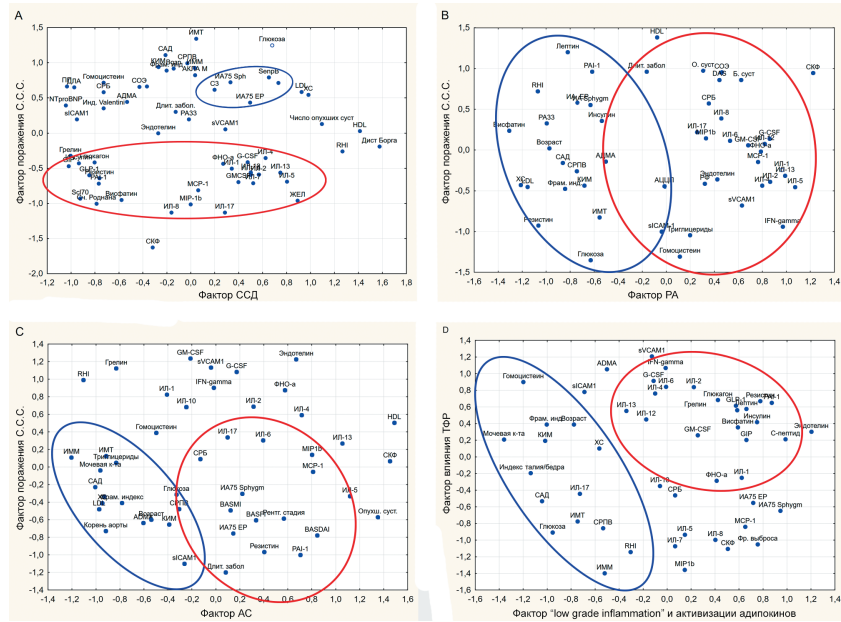


Рисунок 11 — Многомерная структура взаимосвязей параметров аутоиммунитета/воспаления, ремоделирования артериальной стенки, дисфункции эндотелия и ТФР пациентов с ССД (А), РА (В), АС (С) и лиц с множественными ТФР.

Примечание. Измерение индекса реактивной гиперемии было выполнено у 41 пациента с ССД, в связи с выраженностью поражения кистей рук. Для пропущенных значений был применен метод множественной импутации

вых отделов сердца, NT-ProBNP, ДЛА), возможно, отражая поражение сосудов легких. В структуре ТФР наиболее существенная роль была выявлена у возраста и уровня САД, существенно меньшая — у холестерина и его субфракций, глюкозы и индекса массы тела.

У больных РА наиболее существенная взаимосвязь кластера заболевания (отмеченного красным овалом): серологических маркеров (РФ, АЦЦП), цитокинового паттерна, лабораторных (СРБ) и клинических (индекс DAS28, СРБ, число опухших суставов) характеристик активности была отмечена для лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции и активации эндотелия — эндотелина 1–21, sVCAM-1. АДМА сохраняла взаимосвязь с длительностью заболевания, а также серологическими маркерами РА — АЦЦП и РА33. Максимальные дистанции между кластером РА, функциональной характеристикой состояния эндотелия и уровнем ХС и ЛПНП отражали снижение содержания общего холестерина сыворотки по мере роста иммуновоспалительной активности, известного как «липидный парадокс», а также негативное влияние высоких концентраций провоспалительных цитокинов на релаксационную способность эндотелия. Основные параметры ремоделирования артериальной стенки среди РА-специфических факторов оказались связаны с длительностью заболевания и аутоантителами к РА33.

Наибольшее значение для процессов ремоделирования артериальной стенки в кластере поражения ССС (синий овал) имели возраст, САД и уровень ХС, меньшее — уровни глюкозы и ИМТ. В отличие от пациентов с ССД, у больных РА адипокины (резистин, висфатин, лептин, РАИ-1) вошли в состав кластера поражения ССС, но не активности заболевания.

У пациентов с АС, в отличие от пациентов с РА и ССД, имел место «размытый» цитокиновый паттерн заболевания, что, вероятно, было связано с более низкими концентрациями большинства исследованных цитокинов в циркуляции. Среди входивших в структуру кластера АС (красный овал) параметров, наиболее тесная связь с АДМА, и, в меньшей степени, sICAM-1 существовала для параметров длительности заболевания, индекса BASMI и СРБ. Выявлялась четкая взаимосвязь sVCAM-1 и определенного спектра цитокинов, включавшего IFN-gamma, колонийстимулирующие факторы и интерлейкины 1 и 10. Как и в случае РА, максимальная дистанция была отмечена между уровнями РНИ и активности заболевания, что было трактовано как реципрокный характер взаимоотношений между воспалением и релаксационным потенциалом эндотелия. Ассоциация между болезнью-специфическими факторами и характеристиками ремоделирования артериальной стенки (ИА, СРПВ, КИМ) была обнаружена для клинических характеристик заболевания: длительности, активности (индекс BASDAI), проявлений функциональной недостаточности и выраженности ограничения подвижности (индексы BASFI, BASMI), а также один из основных патогенетически значимых при АС цитокинов — ИЛ-17, ИЛ-6, МСР-1 и МIP-1 β . В структуре ТФР, вошедших в кластер поражения ССС (синий овал) вошли возраст, ОХ и ЛПНП, САД, уровень глюкозы. У пациентов с АС адипокины оказались включены в кластер заболевания (резистин, РАИ-1), и ассоциировались с эндотелиальной дисфункцией (грелин) что предполагало их патогенетическую значимость. Общей характеристикой обследованных групп больных РЗ явилась тесная ассоциация АДМА с ключевыми характеристиками ремоделирования сердечно-сосудистой системы (КИМ, СРПВ, ИА, ДЛА, диаметр корня аорты).

В структуре диаграммы рассеяния лиц с множественными ТФР можно было условно выделить кластер, включавший в себя основные проатерогенные цитокины (IFN-gamma, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , колонийстимулирующие факторы) наряду с иммунорегуляторными ИЛ-4/ИЛ-13 и обширное семейство адипокинов: лептином, висфатином, резистином, РАИ-1, а также инсулином и С-пептидом. Цитокины данного кластера характеризовались минимальной дистанцией с лабораторными маркерами эндотелиальной активации/дисфункции (АДМА, sVCAM-1, sICAM-1), но очень значительной — с индексом реактивной гиперемии, что характеризовало их эндотелиотоксический потенциал. При этом ИЛ-1 и ФНО- α находились рядом с индексами аугментации, что предполагало их роль в патогенезе ранних изменений сосудистой стенки. Предположительно, данный кластер отражал взаимосвязь метаболических изменений и воспаления — low grade inflammation — у пациентов на ранней стадии атерогенеза. Существовала ассоциация между sICAM-1 и толщиной КИМ, однако убедительно взаимосвязь между АДМА и основными характеристиками сердечно сосудистого ремоделирования не прослеживалась. Предположительно, АДМА опосредованные механизмы ремоделирования сосудистой стенки имеют место только в случае более выраженного воспалительного процесса, например у лиц с неблагоприятным, быстро прогрессирующим течением атеросклероза.

Влияние патогенетической анти-В-клеточной терапии на функциональное состояние эндотелия и эластические свойства сосудистой стенки больных ССД и РА

Для уточнения возможности патогенетической коррекции эндотелиальной дисфункции и эластических свойств сосудистой стенки пациентов с РЗ на фоне патогенетической иммуносупрессивной терапии, в подгруппах больных ССД и РА данные параметры были оценены в динамике, на фоне введения ГИБП. В качестве ГИБП был использован препарат на основе химерного моноклонального антитела, распознающего CD20-аутоантиген зрелых В-лимфоцитов — ритуксимаб. Во всех случаях назначение ритуксимаба было обусловлено сохранением неприемлемо высокой активности заболевания, прогрессированием органических нарушений на фоне стандартной терапии — при отсутствии противопоказаний, что соответствовало рекомендациям экспертов APP и EULAR. Ритуксимаб использовался в стандартном режиме дозирования как дополнение к стандартной базисной терапии. Оценка эластических свойств сосудистой стенки (СРПВ, ИА) и выраженности эндотелиальной дисфункции была выполнена исходно и через 6 месяцев. Условием включения в оценку было отсутствие изменений получаемой больными вазоактивной (гипотензивной) и/или гипотензивной терапии.

У 10 пациентов с диффузной формой ССД за период наблюдения наблюдалась положительная динамика клинических и лабораторных параметров активности патологического процесса: значимый регресс суставного синдрома, уменьшение выраженности индуративного поражения кожи (модифицированный счет Родна на 20,5 (11,0–27,0) — 11,5 (10,0–17) баллов ($p < 0,01$)), снижение уровней СРБ и СОЭ, уменьшение выраженности синдрома Рейно. Стабилизация интерстициального пневмонита отмечена у 4/10 пациентов, положительная динамика (по данным КТ) — у 5/10 пациентов.

У 13 пациентов с РА в результате терапии отмечен регресс проявлений суставного синдрома: уменьшение продолжительности утренней скованности, числа болезненных: 34 (23–38) — 3 (2–7) и опухших 28 (22–34) — 3 (1–7) суставов, снижение острофазовых показателей. Индекс DAS28 в динамике понизился с 7,04 (6,62–7,39) до 2,69 (2,19–3,04) баллов. При оценке динамики гуморального звена иммунной системы у пациентов с ССД отмечено повышение концентрации С3 компонента комплемента, однако значимых изменений титра АНФ отмечено не было. У пациентов с РА наблюдалось значимое снижение уровня РФ, тогда как концентрация АЦЦП не претерпела значимых изменений.

Характеристики функции эндотелия и жесткости сосудистой стенки, а также уровень общего холестерина отражены в таблице 12.

Повышение уровня холестерина у больных РА достигало степени статистической значимости, и коррелировало со степенью снижения иммуновоспалительной активности δ DAS28 — ($r = 0,53$, $p = 0,01$). Уровень систолического АД значимо не изменился у пациентов обеих групп.

Таким образом, снижение иммуновоспалительной активности у пациентов с ССД и РА на фоне патогенетической противовоспалительной терапии ГИБП приводило к улучшению функциональной характеристики эндотелия и эластических свойств сосудистой стенки. Учитывая, что проведение биологической терапии

Таблица 12 — Динамика индекса реактивной гиперемии (РНИ) и эластических характеристик стенки крупных сосудов (СРПВ, ИА75 SphymoCor) на фоне анти-В-клеточной терапии ритуксимабом у больных ССД и РА

Параметр	ССД (n=10)		РА (n=13)		p
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев	
Индекс реактивной гиперемии (РНИ)*	1,71 (1,26–1,88)	1,93 (1,15–2,02)	2,17 (1,40–1,34)	2,36 (1,80–2,50)	РА < 0,01
Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), м/с	6,6 (5,9–7,8)	6,2 (5,8–7,8)	7,6 (6,8–9,2)	7,1 (6,4–8,8)	ССД < 0,05 РА < 0,01
Индекс аугментации 75 SphymoCor	33,5 (13,0–38,0)	15,0 (8,0–26,0)	34,0 (29,0–38,0)	30,0 (28,0–35,0)	ССД = 0,065
ИА 75 EndoPat**	31,5 (22,0–60,0)	14,0 (5,0–21,0)	20,0 (14,0–28,0)	16,0 (10,0–25,0)	ССД = 0,07
Общий холестерин, ммоль/л	4,91 (4,23–6,03)	5,01 (4,33–5,16)	5,92 (5,14–6,2)	6,55 (5,51–6,82)	РА < 0,05
САД, мм рт. ст.	115 (105–132)	112 (100–137)	125 (116–140)	127 (117–138)	—

Примечание. * Индекс реактивной гиперемии до начала терапии не был определен у трех из 10 пациентов с ССД, в связи с выраженными изменениями кожи подушечек пальцев. ** Индекс аугментации (BF) 75 EndoPat до проведения терапии мог быть определен у 6/10 пациентов с ССД, (отсутствие сигнала) после проведения терапии у 10/10, что свидетельствовало об улучшении состояния сосудистой стенки.

не оказывало значимого влияния на структуру ТФР, за исключением нарастания содержания общего холестерина по мере регресса воспаления, — данный факт мог быть объяснен только с позиций влияния воспаления как на функциональные характеристики эндотелия, так и на эластические свойства сосудистой стенки.

ВЫВОДЫ

1. У больных РА ревматоидный фактор и аутоантитела к цитруллинированным пептидам обладают наибольшей диагностической ценностью, но встречаются совместно и характеризуют единый клинико-иммунологический субтип заболевания. Напротив, частота выявления аутоантител к РА33 не зависит от наличия РФ и АЦЦП, и максимальна на ранних стадиях заболевания. Аутоантитела к РА33 выявляются у 60% пациентов с ССД в отсутствие взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания.

2. У пациентов с ССД наиболее распространенными семействами АТ являются антицентромерные, антитопоизомеразные, а также аутоантитела к РНК полимеразам I и III, которые характеризуются максимальной диагностической информативностью. Частота выявления минорных аутоантител — анти-PCNA, AMA M2, PM-Scl (PM-Scl100 и PM-Scl75), фибрилларин, NOR90, Th/To, Ku и PDGFR не превышает 15%. Однако их совместное определение в рамках мультипараме-

трического обследования позволяет серологически верифицировать диагноз у 9% серонегативных больных ССД.

3. При исследовании биоптатов синовиальной оболочки пациентов с РА и ОА выявлены различия профиля экспрессии генов хемокинов, провоспалительных цитокинов и VEGF. Уровни мРНК RANTES, ИЛ-8 и ИЛ-17, рецептора CXCR-5, а также CXCL13/BCA-1 у пациентов с РА значимо превосходили таковые в группах ОА и контроля. У пациентов с ОА отмечено повышение экспрессии РНК CXCL12/SDF-1.

4. У пациентов с ССД, СКВ, РА и АС выявлено повышение как минимум 2 циркулирующих биомаркеров эндотелиальной функции (sICAM-1, sVCAM-1, эндотелин 1–21, гомоцистеин) в сравнении с лицами, имевшими множественные ТФР, и практически здоровыми. Больные ССД, СКВ и РА характеризовались наиболее высоким уровнем АДМА в сыворотке крови, но только при ССД и РА выявлено нарушение сосудодвигательной функции эндотелия.

5. Для пациентов с ССД и РА характерно более тяжелое атеросклеротическое поражение каротидных артерий по сравнению с пациентами с ТФР и практически здоровыми лицами, тогда как жесткость сосудистой стенки была повышена только по сравнению с группой контроля. Различия в выраженности ремоделирования сосудистой стенки и дисфункции эндотелия в исследуемых группах оставались значимыми после учета демографических различий, а также профиля основных ТФР.

6. Наибольшее клиническое значение среди исследованных циркулирующих биомаркеров эндотелиальной дисфункции имеет АДМА, который у пациентов с РЗ коррелирует с клиническими и лабораторными показателями активности заболевания. У пациентов с ССД уровень АДМА ассоциирован с индексом активности Валентини, скоростью оседания эритроцитов, содержанием СРБ и С3 компонента комплемента. У больных АС уровень АДМА был связан со значением индекса BASMI и СОЭ. У больных РА установлена взаимосвязь между уровнем АДМА и СРБ, а также значением композитного индекса DAS28. Кроме того, уровень АДМА был связан с ТФР.

7. У пациентов с РА, ССД и АС выявлены различия в спектре сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции. У пациентов с РА преобладает повышение содержания АДМА и эндотелина 1–21, у пациентов с ССД — АДМА и sICAM-1, у больных АС — повышение гомоцистеина. Данные различия соотносились с особенностями цитокиновых паттернов данных ревматических заболеваний и профилем традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

8. У пациентов с ССД и РА спектр аутоантител как маркеров клинико-иммунологических субтипов заболевания взаимосвязан с выраженностью эндотелиальной дисфункции. У пациентов с ССД выявлена взаимосвязь анти-РА33 (HnRNPB1) и sVCAM-1, sICAM-1 и эндотелина 1–21, аутоантител к кардиолипину и АДМА. Выявление аутоантител к центромере у больных ССД связано с повышением уровней sVCAM-1, а также эндотелина 1–21. У пациентов с РА уровни РФ оказались взаимосвязаны с концентрациями sICAM-1, sVCAM-1 и эндотелина 1–21. Уровни АЦЦП у данных пациентов были взаимосвязаны с уровнями с sICAM-1, sVCAM-1, эндотелина 1–21.

9. Ремоделирование сосудистой стенки ассоциировано как с болезнью-специфическими факторами, так и с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, толщина КИМ тесно связана с длительностью

заболевания у пациентов с ССД и РА, а также с возрастом, полом и уровнем систолического АД. СРПВ коррелировала со значениями уровня С-реактивного белка, СОЭ и композитного индекса активности Валентини у пациентов с ССД, а также индексами активности BASDAI и ограничений подвижности осевого скелета BASMI у пациентов с АС.

10. У больных ССД выявлены различия в спектре поражения органов-мишеней в зависимости от клинико-иммунологического варианта заболевания: присутствие антицентромерных аутоантител было ассоциировано с повышением ИА и снижением клубочковой фильтрации. Выявление аутоантител к РА33 у больных с РА и ССД ассоциировалось с повышением СРПВ и ИА, а аутоантител к кардиолипину — со снижением СКФ и повышением ИММЛЖ. Параметры цитокинового звена иммунитета слабо влияли на показатели сердечно-сосудистого ремоделирования.

11. Во всех исследованных группах больных РЗ отмечена универсальная взаимосвязь АДМА и параметров сердечно-сосудистого ремоделирования: СРПВ, КИМ. В дополнение у пациентов с АС выявлена взаимосвязь уровня АДМА и ИММЛЖ. У больных ССД повышение уровня АДМА было ассоциировано с развитием легочной артерии и ремоделированием правых камер сердца.

12. У лиц с множественными ТФР и бессимптомным атеросклерозом выявлено сходство цитокинового профиля с таковым у пациентов с РЗ, что косвенно свидетельствует в пользу воспалительной теории атеросклероза. По данным многомерного шкалирования, проатерогенные цитокины и адипокины (грелин, резистин, висфатин, GLP-1), а также инсулин и С-пептид локализовались в едином кластере, что отражает взаимосвязи метаболических нарушений и воспаления.

13. Патогенетическая анти-В-клеточная терапия ССД и РА приводит к значимому снижению активности иммуновоспалительного процесса, что сопровождается улучшением вазодилататорной функции эндотелия и снижению жесткости сосудистой стенки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексе мер иммунологической диагностики РА, прежде всего ранней стадии заболевания, а также негативного по АЦЦП/РФ клинико-иммунологического варианта определение аутоантител к РА33 позволяет повысить информативность обследования. Исследование данного маркера должно выполняться после исключения у пациентов ДБСТ, с использованием диагностических порогов 10,24 Me/мл для HnRNPА2 и 5,03 Me/мл для HnRNPВ1.

2. Наиболее информативными серологическими маркерами ССД являются аутоантитела к топоизомеразе I, белкам центромеры и РНК полимеразам I и III типов, определение которых целесообразно выполнять на первом этапе обследования. Детекцию минорных аутоантител целесообразно выполнять только в составе мультипараметрического тестирования в связи с их низкой чувствительностью. Комплексное обследование с оценкой минорных антител позволяет дополнительно подтвердить диагноз у 60% серонегативных по основным классам аутоантител пациентов.

3. Определение уровней мРНК CCL5/RANTES, CXCL13/BCA-1 и CXCR5 в ткани синовиальной оболочки при предложенных диагностических порогах характеризуется чувствительностью 72,9% (55,9–86,2), 56,2% (37,7–73,6) и 45,4%

(28,1–63,6), соответственно; специфичностью 96,2% (80,3–99,9), 92,6% (75,7–99,1) и 96% (79,6–99,9), соответственно, и может быть использовано в качестве дополнительного биомаркера РА.

4. При оценке риска возникновения и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с РЗ необходимо учитывать особенности спектра ТФР: поражение каротидных артерий при более низких значениях общего холестерина, а также влияние болезн-специфических факторов (длительности заболевания, профиля аутоантител). Наиболее высоким риском формирования ССЗ характеризуются большие классическими, серопозитивными вариантами АИЗ, в первую очередь РА и лимитированной формой ССД, менее высоким — пациенты с АС.

5. Для выявления субклинического поражения сосудов у больных РЗ показано проведение дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий. Исследование жесткости сосудистой стенки характеризуется меньшей информативностью, однако может быть с успехом использовано для оценки динамики субклинического поражения органов-мишеней в процессе терапии.

6. Для выявления эндотелиальной дисфункции у пациентов с РЗ оценка RNI, в связи с его недостаточной чувствительностью, должна быть дополнена оценкой лабораторных маркеров: АДМА, sICAM-1, sVCAM-1.

7. Среди маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с РЗ АДМА имеет наибольшее значение. Однако для широкого внедрения данного показателя в лабораторную практику необходимо проведение масштабных исследований, направленных на уточнение оптимальных методов детекции данного биомаркера и его диагностического порога.

8. В основе субклинического поражения ССС у пациентов с РЗ лежит эндотелиальная дисфункция, развитие которой опосредовано болезн-специфическими факторами риска и, прежде всего, влиянием проатерогенных цитокинов и аутоантител (антикардиолипидных, антицентромерных, РФ, АЦЦП). В связи с этим больные с неконтролируемым течением заболевания, персистенцией клинико-лабораторной и иммунологической активности находятся в группе повышенного риска и требуют участия кардиолога в разработке программы динамического наблюдения и терапии.

9. Проведение патогенетической иммуносупрессивной (анти-В-клеточной) терапии больным РА и ССД позволяет, наряду со снижением клинико-лабораторной активности заболевания, добиться снижения выраженности эндотелиальной дисфункции и уменьшения жесткости сосудистой стенки.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Баженов, А. Н. Возможности ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудов при ревматических заболеваниях / А. Н. Баженов, А. Л. Маслянский, Е. П. Колесова [и др.] // *Атеросклероз*. — 2013. — Т. 9. — № 2. — С. 33–38.
2. Васильева, Е. А. Варианты интенсификации иммуносупрессивной терапии ревматоидного артрита / Е. А. Васильева, А. Л. Маслянский, Е. П. Иливанова [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. — 2007. — № 2. — С. 30–35.

3. Гайдукова, И. З. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты многоцентрового исследования) / И. З. Гайдукова, А. Л. Маслянский, Е. П. Колесова [и др.] // *Клиницист*. — 2015. — Т. 9. — № 3. — С. 28–33.
4. Жебрун, Д. А. Определение мРНК ангиогенных и ангиостатических хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке методом количественной ПЦР в реальном времени / Д. А. Жебрун, А. Л. Маслянский, А. Г. Титов [и др.] // *Медицинская иммунология*. — 2013. — Т. 15. — № 6. — С. 525–534.
5. Жебрун, Д. А. Синтез ангиогенных и ангиостатических СХС-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите / Д. А. Жебрун, А. А. Тоголян, А. Л. Маслянский [и др.] // *Цитокины и воспаление*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 39–44.
6. Колесова, Е. П. Сердечно-сосудистый риск у больных ревматоидным артритом / Е. П. Колесова, А. Л. Маслянский, А. О. Конради // *Трансляционная медицина*. — 2012. — № 4 (15). — С. 47–53.
7. Кузнецова, П. А. Антитела к различным посттрансляционным модификациям виментина у больных ревматоидным артритом / П. А. Кузнецова, А. Л. Маслянский, С. В. Лапин [и др.] // *Современная ревматология*. — 2017. — Т. 11. — № 3. — С. 44–49.
8. Кузнецова, П. А. Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину в I (RA33) при ревматоидном артрите и системной склеродермии / П. А. Кузнецова, А. Л. Маслянский, С. В. Лапин [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — Т. 55. — № 2. — С. 151–155.
9. Лазарева, Н. М. Оптимизация комплекса серологических методов диагностики системных заболеваний соединительной ткани / Н. М. Лазарева, С. В. Лапин, А. В. Мазинг, Т. В. Булгакова, Е. П. Иливанова, А. Л. Маслянский [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2011. — № 12. — С. 12–17.
10. Лапин, С. В. Аналитические и диагностические характеристики отечественной тест-системы для выявления антител к циклическому цитруллиновому пептиду / С. В. Лапин, А. В. Мазинг, Т. В. Булгакова, А. Л. Маслянский [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. — 2011. — № 11. — С. 53–56.
11. Лапин, С. В. Выявление антиядерных антител: международные рекомендации и собственный опыт / С. В. Лапин, А. В. Мазинг, Т. В. Булгакова, О. С. Напалкова, М. Ю. Первакова, И. С. Холопова, А. Л. Маслянский [и др.] // *Медицинский алфавит*. — 2014. — Т. 3. — № 15. — С. 40–45.
12. Лапин, С. В. Клиническое значение антител к циклическому цитруллиновому пептиду при раннем ревматоидном артрите / С. В. Лапин, А. Л. Маслянский, Е. П. Иливанова [и др.] // *Медицинская иммунология*. — 2004. — Т. 6. — № 1–2. — С. 57–66.
13. Лапин, С. В. Сравнительная характеристика специфических аутоантител при ревматоидном артрите / С. В. Лапин, А. Л. Маслянский, В. И. Мазуров [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2005. — Т. 77. — № 12. — С. 53–59.
14. Маслянский, А. Л. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями / А. Л. Маслянский, Н. Э. Звартау, Е. П. Колесова [и др.] // *Артериальная гипертензия*. — 2015. — Т. 21. — № 2. — С. 168–180.
15. Маслянский, А. Л. Роль медиаторов воспаления в формировании атеросклеротического поражения крупных артерий у больных системной склеродермией / А. Л. Маслянский, Е. П. Колесова, А. В. Козленок [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2015. — Т. 14. — № 3. — С. 4–11.

16. Маслянский, А. Л. Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматологическими заболеваниями / А. Л. Маслянский, Н. Э. Звартау, Е. П. Колесова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2015. — № 5 (121). — С. 93–100.
17. Маслянский, А. Л. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом / А. Л. Маслянский, И. Н. Пенин, М. Д. Чешуина [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2014. — Т. 13. — № 3. — С. 9–21.
18. Маслянский, А. Л. Влияние анти-В-клеточной терапии на жесткость сосудистой стенки у больных системной склеродермией / А. Л. Маслянский, Е. П. Колесова, И. Н. Пенин [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т. 19. — № 3. — С. 212–220.
19. Маслянский, А. Л. Сравнение диагностической информативности определения мРНК некоторых гомеостатических и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом / А. Л. Маслянский, Д. А. Жебрун, А. Г. Титов [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 1. — С. 10–15.
20. Маслянский, А. Л. Сочетанная пульс-терапия метотрексатом и дексаметазоном у больных ранним ревматоидным артритом с неблагоприятными прогностическими факторами: открытое рандомизированное исследование / А. Л. Маслянский, Е. П. Иливанова, В. И. Рокоманюк [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 2. — С. 126–131.
21. Маслянский, А. Л. Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита / А. Л. Маслянский, С. В. Лапин, А. В. Мазинг [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2012. — Т. 54. — № 5. — С. 20–24.
22. Маслянский, А. Л. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний / А. Л. Маслянский, В. И. Мазуров, Е. Г. Зоткин [и др.] // Медицинская иммунология. — 2007. — Т. 9. — № 1. — С. 15–34.
23. Маслянский, А. Л. Антикератиновые антитела и антиперинуклеарный фактор являются маркером агрессивного течения ревматоидного артрита / А. Л. Маслянский, С. В. Лапин, Е. Л. Иливанова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5. — № 5–6. — С. 599–608.
24. Олейник, П. А. Антитела к HnRNP (RA33) у больных с ревматоидным артритом / П. А. Олейник, А. Л. Маслянский, С. В. Лапин [и др.] // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т. 14. — № 3. — С. 59–66.
25. Пенин, И. Н. Структура кардиоваскулярной патологии и механизмы ее развития у больных системной склеродермией / И. Н. Пенин, Е. П. Колесова, А. Л. Маслянский [и др.] // Трансляционная медицина. — 2012. — № 2 (13). — С. 76–81.
26. Пенин, И. Н. Особенности поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии / И. Н. Пенин, А. Л. Маслянский, А. Н. Новикова [и др.] // Трансляционная медицина. — 2016. — Т. 3. — № 2. — С. 54–60.
27. Симакова, М. А. Особенности диагностики легочной артериальной гипертензии у пациентов с системной склеродермией / М. А. Симакова, А. Л. Маслянский, А. В. Наймушин [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2016. — № 11 (139). — С. 60–65.
28. Эрдес, Ш. Ф. Моноклональные антитела к интерлейкину 17 для лечения анкилозирующего спондилита: результаты анализа российской группы больных из рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований measure 1 и measure 2 / Ш. Ф. Эрдес, Л. Н. Денисов, А. Л. Маслянский [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 1. — С. 17–25.

29. Konradi, A. ADMA levels and arterial wall stiffness in rheumatology patients / A. Konradi, A. Maslyanskiy, E. Kolesova [et al.] // European Heart Journal. — Vol. 35. — Abstract Supplement, 2014, ESC Congress 2014, Abstract book. — P. e646.
30. Konradi, A. Effects of rituximab therapy on elastic properties of vascular wall and endothelial function in patients with progressive systemic sclerosis / A. Konradi, A. Maslyanskiy, E. Kolesova [et al.] // European Heart Journal. — Vol. 35. — Abstract Supplement, 2014, ESC Congress 2014, Abstract book. — P. 648.
31. Lindenberg, L. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis / L. Lindenberg, L. Spengler, T. Dorner, L. Martinez-Gamboa, K. Egerer, G. — R. Burmester, E. Feist, H. Bang, H. Bastian, E. Wittenborn, A. L. Maslyanskiy [et al.] // Arthritis Research and Therapy. — 2015. — Vol. 17. — № 1. — P. 206–220.
32. Maslyanskiy, A. Anti-HnRNP B1 (RA33) autoantibodies are associated with the clinical phenotype in Russian patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis / A. Maslyanskiy, N. Lazareva, S. V. Lapin [et al.] // Journal of Immunology Research. — 2014. — Vol. 2014. — Article ID 516593, 7 p.
33. Maslyanskiy, A. ADMA levels and arterial wall stiffness in rheumatology patients / A. Maslyanskiy, E. Kolesova, I. Penin [et al.] // 7th international symposium on asymmetric dimethylarginine, 2014, Abstract book. — P. e37.
34. Maslyanskiy, A. Effects of rituximab therapy on elastic properties of vascular wall in patients with progressive systemic sclerosis / A. Maslyanskiy, S. Lapin, E. Kolesova [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. — 2014. — Vol. 32. — № SUPPL.86. — P. 228.
35. Maslyanskiy, A. Scleroderma, myositis and related syndromes — etiology, pathogenesis and animal models AB0193 Antibodies to HnRNP B1 (RA33) in Patients with Systemic Sclerosis / A. Maslyanskiy, D. Roggenbuck, E. Kolesova [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — e-Supplement2, 2014, EULAR 2014, Abstract book. — P. e867. doi:10.1136
36. Zhebrun, D. Association of PTPN 22 1858T/T genotype with type 1 diabetes, graves disease but not with rheumatoid arthritis in Russian population / D. Zhebrun, Y. Kudryashova, A. Babenko, D. Popcova, E. Shlyakhto, A. Maslyansky [et al.] // Aging. — 2011. — Vol. 3. — № 4. — P. 368–373.
37. Zhebrun, D. A. Synthesis of some cc chemokines and their receptors in the synovium in rheumatoid arthritis / D. A. Zhebrun, A. A. Totolyan, A. P. Patrukhin, A. L. Maslyanskii [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. — 2015. — Vol. 158. — № 2. — P. 192–196.

Список принятых сокращений

ADMA	—	асимметричный диметиларгинин
АКЛА	—	аутоантитела к кардиолипину
АМЦВ	—	аутоантитела к модифицированному цитруллинированному виментину
анти-РА33	—	аутоантитела к РА33 аутоантигену
АРР	—	Ассоциация ревматологов России
АС	—	анкилозирующий спондилит
АЦЦП	—	аутоантитела к циклическому цитруллинированному пептиду
ВАШ	—	визуальная аналоговая шкала
ГКС	—	глюкокортикоид
ГЛЖ	—	гипертрофия левого желудочка
ДЛА	—	давление в легочной артерии
ИА	—	индекс аугментации

ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	—	интерлейкин
ИММЛЖ	—	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	—	индекс массы тела
КИМ	—	комплекс интима-медиа
ЛЖ	—	левый желудочек
ЛПВП	—	липопротеид высокой плотности
ЛПНП	—	липопротеид низкой плотности
ЛПОНП	—	липопротеид очень низкой плотности
ММЖ	—	масса миокарда левого желудочка
НПВП	—	нестероидный противовоспалительный препарат
ОА	—	остеоартрит
ОХ	—	общий холестерин
ПЖ	—	правый желудочек
ПС	—	псориаз
ПсА	—	псориатический артрит
РФ	—	ревматоидный фактор
САД	—	систолическое артериальное давление
СКВ	—	системная красная волчанка
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
СпА	—	спондилоартрит
СРБ	—	С-реактивный белок
СРПВ	—	скорость распространения пульсовой волны в аорте
ССД	—	системная склеродермия
ССР	—	сердечно-сосудистый риск
ТГ	—	триглицериды
ТКИМ	—	толщина комплекса интима-медиа
УО	—	ударный объем
ФНО- α	—	фактор некроза опухоли α
ЧБС	—	число болезненных суставов
ЧПС	—	число припухших суставов
ACR	—	American College of Rheumatology
ASDAS	—	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	—	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	—	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	—	Bath Ankylosing Spondylitis Methtology Index
CASPAR	—	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
DAS	—	Disease Activity Score
EULAR	—	European League Against Rheumatism
ICAM-1	—	межклеточная молекула адгезии-1
MCP-1	—	моноцитарный хемотаксический фактор-1
RANTES	—	regulated on activation, normal T cell expressed and secreted chemokine
RHI	—	индекс реактивной гиперемии
VCAM-1	—	сосудистая молекула адгезии-1
VEGF-A	—	фактор роста эндотелия сосудов
