

**КОЛЕСОВА
ЕКАТЕРИНА ПАВЛОВНА**

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: СВЯЗЬ С МАРКЕРАМИ
ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ТРАДИЦИОННЫМИ СЕРДЕЧНО -
СОСУДИСТЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2017

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

Научный руководитель –

доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН Конради Александра Олеговна

Официальные оппоненты:

Болдуева Светлана Афанасьевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой.

Виллевалде Светлана Вадимовна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра пропедевтики внутренних болезней, профессор кафедры.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Защита состоится « ____ » _____ 2017 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени 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 имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.054.04

доктор медицинских наук, профессор

Недошивин Александр Олегович

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Данные многочисленных исследований, проведенных в последние десятилетия, указывают на более агрессивное течение атеросклеротического процесса у больных воспалительными ревматологическими заболеваниями (РЗ). (Вдовченко Л.В., 2001; Van Doornum S, 2002; Якушева В.А., 2003; del Rincon, I.D., 2001; Warrington, KJ, 2005; И. В. Дряженкова, 2005). Механизм ускорения развития атеросклероза в данной группе пациентов окончательно не изучен. Показано, что у больных РЗ профиль традиционных факторов риска отличается от такового у пациентов атеросклерозом без РЗ, однако результаты исследований указывают на то, что только большее количество факторов риска не может объяснить данное явление (Попкова Т.В., и др. 2009). Оценка маркеров поражения сосудов широко используется для более точной стратификации сердечно - сосудистого риска. Утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий и эндотелиальная дисфункция являются ранними предикторами развития атеросклеротического процесса, который, в свою очередь, имеет воспалительную природу и характеризуется быстрым прогрессированием у больных РЗ. В последнее время в качестве маркера поражения сосудов, в том числе у больных РЗ, рассматривается жесткость артериальной стенки, работы по оценке жесткости сосудистой стенки магистральных артерий при РЗ единичны (Wallberg-Jonsson S, et al, 2008). В связи с этим актуальным представляется исследование жесткости сосудистой стенки, функции эндотелия и субклинического атеросклероза сонных артерий у пациентов с РЗ, анализ их взаимосвязи с профилем маркеров воспалительного процесса, а также оценка состояния эндотелия и профиля провоспалительных цитокинов на фоне патогенетической терапии. Ряд работ указывают на роль медиаторов иммуновоспалительного процесса как неклассического фактора риска атеросклероза (Новикова Д.С., и др, 2009). В ходе воспалительной реакции происходит взаимодействие клеток сосудистой стенки и различных клеток крови, участвующих в воспалении (макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и моноциты). Цитокины и хемокины являются основными кандидатами на роль вазотоксических медиаторов, а также связующим звеном между воспалительным и атеросклеротическим процессами. Так, ИЛ-6 участвует в дестабилизации атеросклеротической бляшки (Yamagami H, 2004). В исследовании Inoue T. и соавт. повышение концентрации ИЛ-8 рассматривается как предиктор сердечно - сосудистых заболеваний (Inoue T, 2008), а по результатам исследования vonVielinghoff S и соавт. ИЛ-8 является маркером развития атеросклероза и сахарного диабета. Напротив, ИЛ-10 является ингибитором иммунных воспалительных процессов, была показана взаимосвязь уровня ИЛ-10 с благоприятным прогнозом острого коронарного синдрома (Pestka S, 2004). Имеются данные о том, что ИЛ-17 участвует в хроническом воспалении сосудистой стенки при атеросклерозе и

артериальной гипертензии (АГ) (vonVielinghoff S, 2010). РЗ представляют собой гетерогенную группу, различающихся по ведущим иммунопатологическим механизмам (спектр аутоантител, цитокинов и хемокинов), и, соответственно характер хронического воспаления и его реализация в виде поражения сосудов могут существенно различаться. В литературе имеется недостаточно исследований, отражающих механизмы поражения сосудистой стенки в различных группах больных РЗ. Оценка особенностей спектра провоспалительных цитокинов у больных с различной выраженностью атеросклеротического процесса (с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) без признаков атеросклероза, с бессимптомным атеросклерозом, а также при РЗ как модели быстро прогрессирующего атеросклеротического процесса) не проводилась, тогда как эти данные могли бы определить ведущие провоспалительные маркеры, задействованные в атеросклеротическом поражении сосудистого русла, в том числе и у больных с РЗ. В настоящее время большой интерес также представляет изучение роли асимметричного диметиларгинина (АДМА) в атерогенезе и его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы были проведены несколько исследований, показавших роль АДМА в патогенезе атеросклероза при системных воспалительных заболеваниях. Так, даже при отсутствии клинических проявлений и факторов риска ИБС, у больных РА, псориатическим артритом и АС были выявлены высокие уровни АДМА. (Turiel, M. et al, 2009; Sandoo, A. et al, 2012; Atzeni, F. et al, 2011; Kemény-Beke, Á et al, 2011).

Цель исследования

Определить особенности структурно-функционального состояния сосудов и профиля цитокинов и хемокинов у больных с различными ревматологическими заболеваниями в сравнении с пациентами с бессимптомным атеросклерозом и выявить маркеры хронического воспаления, в большей степени, ассоциированные с развитием атеросклероза.

Задачи исследования

1. Оценить профиль традиционных факторов риска в группах больных ревматологическими заболеваниями (системная склеродермия, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит), а также в группе пациентов с бессимптомным атеросклерозом.
2. Определить жесткость сосудистой стенки, показатели центрального давления, функцию эндотелия и толщину комплекса интима-медиа сонных артерий в исследуемых группах.
3. Оценить уровень цитокинов и лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с ревматологическими заболеваниями, пациентов с бессимптомным атеросклерозом и у здоровых доноров крови.

4. Выявить особенности взаимосвязи традиционных факторов сердечно -сосудистого риска, структурно-функционального состояния сосудов и маркеров воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции у больных различными ревматологическими заболеваниями и пациентов с бессимптомным атеросклерозом.

Научная новизна работы

Показано, что у больных ревматологическими заболеваниями (системная склеродермия, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит), несмотря на более низкую распространенность традиционных факторов сердечно - сосудистого риска, имеется поражение сосудистой стенки, аналогичное с пациентами с доказанным бессимптомным атеросклерозом.

Получены новые данные о структурно-функциональном состоянии сосудистой стенки (жесткость сосудистой стенки, показатели центрального давления, функция эндотелия, толщина комплекса интима-медиа сонных артерий) у больных ревматологическими заболеваниями по сравнению с пациентами с бессимптомным атеросклерозом. Так, в группе ССД выявлена более значимая эндотелиальная дисфункция, а также более значимые атеросклеротические изменения в сонных артериях, тогда как у пациентов бессимптомным атеросклерозом было выявлено более значимое повышение сосудистой жесткости.

Показана ассоциация цитокинов и хемокинов с различными показателями структурно-функционального состояния сосудистой стенки у больных различными ревматологическими заболеваниями. Наибольшее количество взаимосвязей было выявлено в группах ССД и АС, а в группах РА и бессимптомного атеросклероза было выявлено большее количество взаимосвязей цитокинов с традиционными сердечно - сосудистыми факторами риска.

Практическая значимость работы

1. У пациентов с различными РЗ продемонстрирована необходимость своевременного проведения ультразвукового исследования сонных артерий для ранней диагностики атеросклероза в связи с более агрессивным его течением у данных пациентов, причем у больных ССД целесообразно проведение дополнительного исследования функции эндотелия.
2. Показано, что оценка скорости распространения пульсовой волны может быть использована в качестве дополнительного фактора стратификации сердечно - сосудистого риска у больных бессимптомным атеросклерозом. При РЗ жесткость сосудистой стенки существенно не повышается и не является информативным маркером.
3. Продемонстрировано, что у пациентов с РЗ уровень АДМА взаимосвязан с медиаторами воспаления, с характеристиками ремоделирования сосудистой стенки, факторами риска ССЗ

и с различными метаболическими нарушениями, что указывает на целесообразность его определения для оценки профиля риска.

Методология и методы исследования

Спектр использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования больных кардиологического и ревматологического профиля. Были применены современные методы статистической обработки данных, отвечающие поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ревматологическими заболеваниями выявлены более выраженная эндотелиальная дисфункция и субклинический атеросклероз сонных артерий, что свидетельствует о более раннем развитии атеросклероза и высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. При этом не отмечено повышения жесткости сосудистой стенки по сравнению с группой бессимптомного атеросклероза.
2. Выявлено значимое повышение уровней цитокинов и хемокинов в группе пациентов с ревматологическими заболеваниями, по сравнению с пациентами с бессимптомным атеросклерозом, у которых были выше уровни по сравнению со здоровыми лицами. Более значимое повышение провоспалительных цитокинов и хемокинов наблюдается при ССД и при изолированном атеросклерозе, тогда как при РА в большей степени повышены уровни колониестимулирующих факторов.
3. Среди изученных маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции АДМА является единственной молекулой, для которой продемонстрирована взаимосвязь одновременно с медиаторами воспаления, традиционными факторами риска, характеристиками ремоделирования сосудистой стенки, с аутоантителами и с болезнью - специфическими факторами.

Апробация результатов исследования и публикации

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), Европейский конгресс

кардиологов (Барселона, 2014), Ежегодный Европейский конгресс ревматологов (Париж, 2014), 7-й Международный симпозиум по асимметричному диметиларгинину (Санкт-Петербург, 2014).

По результатам исследования опубликованы 20 печатных работ, из них 5 – в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 98 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 17 таблиц и 9 рисунков. Указатель литературы включает 216 источников, из них 38 – отечественных и 178 –зарубежных.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Основная группа представлена пациентами с различными воспалительными ревматологическими заболеваниями, проходившими стационарное лечение в отделении ревматологии ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава РФ в 2011-2013 гг. Группа 1: 50 больных системной склеродермией (ССД), средний возраст $52 \pm 13,3$ года, соотношение мужчин/женщин - 1/49; Группа 2: 40 больных ревматоидным артритом (РА), средний возраст $54 \pm 12,1$ года, соотношение мужчин/женщин 6/34; Группа 3: 40 больных анкилозирующим спондилоартритом (АС), средний возраст $39 \pm 12,3$ лет, соотношение мужчин/женщин 24/14; Группа сравнения (пациенты с бессимптомным атеросклерозом-БА) включала 50 пациентов, средний возраст $52 \pm 8,9$ года, соотношение мужчин/женщин 16/34. Группа сравнения была сформирована из числа участников исследования работников организованного коллектива, имеющих 3 и более факторов риска ССЗ (курение, гипергликемия натощак, гиперхолестеринемия, ожирение, отягощенная наследственность по ССЗ) и с признаками бессимптомного атеросклероза (утолщение ТИМ $> 0,9$ см), без клинических признаков ИБС. За гипергликемию принимались значения глюкозы натощак $> 5,6$ ммоль/л, гиперхолестеринемия определяли при уровне общего холестерина $> 4,9$ ммоль/л. Избыточную массу тела определяли

при ИМТ > 25 кг/м², ожирение определяли при ИМТ > 30 кг/м². Группа контроля представлена 10 здоровыми донорами крови, средний возраст 42 года ± 11,8, соотношение мужчин/женщин 6/4, имеющих не более 2-х вышеперечисленных факторов риска ССЗ. Группа была сформирована для оценки нормальных значений цитокинов.

Критерии невключения для всех групп: указания на перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность выше 2 функционального класса, хроническая болезнь почек выше С2 ст, сахарный диабет 1 и 2 типа, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма (постоянная /пароксизмальная форма фибрилляции-трепетания предсердий, атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени, синоатриальная блокада с ЧСС < 40 ударов в минуту, тахисистолия > 160 ударов в минуту) и пороки сердца, в частности, аортальный стеноз (градиент > 60 мм.рт.ст.), нарушение проводимости, пациенты с имплантируемыми кардиостимуляторами, изменение режима гипотензивной/гиполипидемической, а также патогенетической терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование, отказ от подписания информированного согласия.

Дизайн исследования.

В рамках визита осуществлялся осмотр кардиолога и ревматолога для верификации основного и сопутствующего диагноза. Кардиологом проводился опрос и анкетирование с целью выявления жалоб, наследственности, анамнеза заболевания, отношения к курению, сопутствующей терапии. Для оценки риска смертельного сердечно - сосудистого заболевания в течение 10 лет была использована Фрамингемская шкала. Осмотр пациента состоял из измерения артериального давления и пульса (автоматический тонометр OMRON, Япония), антропометрических показателей (ростомер медицинский РП, весы медицинские ВЭМ-150, Россия) с расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, измерения объема талии (ОТ), аускультации сердца и легких, оценки отеков нижних конечностей. Ревматологом осуществлялась оценка активности и степени тяжести ревматологических заболеваний, с использованием международных валидированных шкал. Была проведена стандартизация принимаемой терапии: при артериальной гипертензии (АГ) предпочтительно назначались Са-блокаторы и блокаторы ангиотензина-II, что является общепринятой тактикой ведения таких пациентов и объясняется их минимальным лекарственным взаимодействием. Статины (преимущественно Аторвастатин 10-20 мг/сутки) исходно получали 20 человек (40%) из группы БА и 12 пациентов (30%) РА. Всем пациентам, имеющим показания, статины были назначены после проведения исследований. Патогенетическая иммуносупрессивная терапия также была унифицирована в рамках настоящего исследования. Пациенты с РА получали следующую терапию: Метотрексат 10-25 мг/сутки в сочетании с Фолиевой кислотой 5 мг/неделю, в

соответствии с существующими рекомендациями. Глюкокортикоиды в дозировке, не превышающей 7,5 мг/сутки получали 7 больных РА и 15 пациентов ССД. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - Нимесулид, либо Мелоксикам в среднетерапевтических дозировках получали все пациенты АС, и по требованию 50% пациентов РА. С целью минимизации влияния НПВП на исследуемые параметры, временная отмена препаратов осуществлялась за 72 часа до забора крови, что соответствовало 5 периодам полувыведения. Все пациенты ССД получали блокаторы Са-каналов (Нифедипин 20-40 мг/сутки) с целью патогенетической терапии сосудистых нарушений (синдром Рейно). В качестве базисной терапии пациенты с диффузной формой ССД получали Микофенолата мофетил 2г/сутки, либо Метотрексат 10-25 мг/сут в сочетании с фолиевой кислотой 5 мг/нед.

Лабораторные методы исследования.

Уровень креатинина, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП и СРБ определялись с использованием автоматического анализатора Abbot "Architect 8000. Содержание ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (Euroimmun AG, Германия). Определение anti-hnRNP B1 аутоантител класса IgG проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA). Уровни аутоантител к кардиолипину классов IgM и IgG определены при помощи коммерческих тест-систем «Orgentec», Germany. Антинуклеарный фактор выявляли с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции. Спектр антинуклеарных антител у больных ССД определялся методом лайн-блоттинга с использованием реагентов Euroimmun AG (Германия). Биомаркеры, отражающие функциональное состояние эндотелия, определяли методом иммуноферментного анализа. Гомоцистеин оценивали при помощи тест-системы Axis Shield Diagnostics Ltd (Norway), АДМА определяли, используя систему Immunodiagnostik (Germany), для оценки эндотелина 1-21 применялись реагенты «Biomedica Medizinprodukte GmbH», (Austria), для определения sVCAM1 и sICAM1 использовали реагенты «Bender MedSystems» (Austria). Определение цитокинов и хемокинов в сыворотке производилось с использованием xMAP (17-плексной) технологии на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, USA). Была оценена концентрация IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1 (MCAF), MD-1 β , TNF- α . С помощью аналогичной технологии (xMap), было оценено содержание инсулина в сыворотке крови. Дополнительно рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (НОМА-IR= глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл) /22,5).

Инструментальные исследования

Для оценки жесткости сосудистой стенки был использован метод аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor (AtCor, Австралия). Были изучены: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), пульсовое давление в аорте (ПД в Ао), индекс аугментации (ИА), давление аугментации в аорте (АР), среднее систолическое давление в аорте (САД в Ао). Оценка каротидно - феморального расстояния проводилось по формуле, рекомендованной Консенсусом экспертов по сосудистой жесткости в 2012 году: (расстояние от общей сонной артерии до общей бедренной артерии, см) $\times 0,8$. За норму принимался показатель СРПВ менее 10 м/с (Van Bortel L.M. et al., 2012).

Исследование эндотелиальной дисфункции проводилось на аппарате EndoPat 2000 (Itamar Medical, Israel). Основой метода является технология сигнала периферического артериального тонуса (ПАТ) путем измерения постишемической реакции сосуда на окклюзию кровотока предплечья. Оценивались показатели индекса реактивной гиперемии (RHI) и индекса аугментации (ИА). Значение уровня RHI менее 1,6 свидетельствовало о наличии дисфункции эндотелия.

Ультразвуковое исследование сонных артерий выполнялось на аппарате Vivid 7 Dimension (General Electric, USA), датчик высокого разрешения 7 МГц. Исследование проводилось по стандартной методике: измерения осуществлялись на обеих сонных артериях на трех уровнях сосудистого русла. Значения ТИМ более 0,9 мм и менее 1,3 мм были расценены как утолщение ТИМ. Локальное утолщение ТИМ $\geq 1,3$ мм расценивалось как наличие атеросклеротической бляшки (Stein J.H. et al., 2008).

Статистический анализ был проведен с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA) и Prism 6.0 (GraphPad Software, USA). Для описания данных, не соответствующим нормальному характеру распределения, была использована медиана (Me) с интерквартильным размахом (I_{r25}-I_{r75}). Для сравнения двух количественных показателей использовался метод Манна-Уитни, для сравнения множественных показателей использовался метод ANOVA Краскелла-Уоллиса, апостериорные сравнения (post hoc) осуществлены с помощью теста Данна. Сравнение качественных показателей проводилось с помощью таблиц сопряженности, использовался 2-х сторонний критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился с вычислением непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). С целью выявления многомерных взаимосвязей использован GLM-анализ (generalized linear model) анализ и множественный регрессионный анализ. Перед проведением многомерного статистического выполнялась нормализация данных методом бокс-кокс трансформации или логарифмированием. Статистически значимыми являлись различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Профиль традиционных факторов риска ССЗ

Наибольшее количество классических факторов риска ССЗ выявлено у больных бессимптомным атеросклерозом: у них значимо чаще, чем в остальных группах, встречались избыточная масса тела, гиперлипидемия, гипергликемия натощак и наиболее высокий сердечно-сосудистый риск по Фрамингемской шкале. В группе ССД было выявлено наибольшее количество пациентов с отягощенной наследственностью по ССЗ, гиперлипидемией, гипертриглицеридемией, а также наибольшее количество пациентов с АГ. Более частая встречаемость курения оказалась в группе АС. У пациентов РА не было выявлено значимых различий по сравнению с другими группами. Результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Структура традиционных факторов сердечно - сосудистого риска у пациентов с РЗ (ССД, РА, АС) и в группе бессимптомного атеросклероза

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	P
Номер группы	1	2	3	4	
Наследственность по ССЗ, n %	40 (80,0%)	24 (60,0%)	21 (52,5%)	30 (75,0%)	1 vs 3, p=0,02
Холестерин общий, ммоль/л	5,4 (4,3-6,3)	5,1 (4,6-6,0)	4,7 (3,6-5,3)	5,3 (4,4-6,0)	1 vs 3, p=0,02 3 vs 4, p=0,03.
Гиперхолестеринемия, n %	33 (66,0%)	20 (50,0%)	11 (27,5%)	29 (72,5 %)	3 vs 4, p=0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,4 (0,4-2,3)	1,1 (0,6-4,6)	1,0 (0,3-2,2)	1,3 (0,5-3,0)	1 vs 3, p=0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (4,5-5,1)	4,9 (4,5-5,1)	5,1 (4,8-5,3)	5,4 (5,0-5,7)	1,2 vs 4, p <0,0001
Гипергликемия натощак, n %	5 (10,0%)	3 (7,5%)	5 (12,5 %)	16 (40,0%)	1,2,3 vs 4, p<0,0001
Курение, n (%)	12 (24,0%)	12 (30,0%)	20 (50,0%)	11 (22,0%)	1 vs 3, p=0,01,

					4 vs 3, p=0,01
	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	P
Ожирение, n %	11 (22,0%)	6 (15,0%)	6 (15,0%)	19 (47,5%)	1,2,3 vs 4 (p<0,0001)
ОТ/ОБ	0,79 (0,75- 0,87)	0,84 (0,75- 0,88)	0,86 (0,77- 0,90)	0,87 (0,82- 0,92)	1 vs 2, p<0,0001
АГ, n %	30 (60,0%)	14 (35,0%)	12 (30,0%)	15 (30,0%)	1 vs 3,4, p=0,01.
Framingham score (Me)	6,8 (2,9-13,8)	7,2 (3,0-24,2)	5,3 (2,9-8,9)	7,9 (5,4-10,7)	1,2,3 vs 4 (p<0,0001)

Жесткость сосудистой стенки, показатели центрального давления, функция эндотелия и ТИМ сонных артерий.

У больных РА и ССД результаты СРПВ оказались сходно высокими, однако максимальное количество больных с СРПВ>10 м/с выявлено в группе больных РА. Группа АС отличалась от других групп наименьшим показателем СРПВ, однако, наибольшим значением ПД. В группе бессимптомного атеросклероза СРПВ был значимо выше по сравнению с другими группами, как и показатели, САД в аорте. Более значимые нарушения функции эндотелия были выявлены у больных ССД по сравнению с группами РА, АС и группой бессимптомного атеросклероза. Наибольшая выраженность атеросклеротического процесса была выявлена в группе пациентов РЗ, за исключением группы АС. Результаты приведены в Таблице 2.

Таблица 2 - Показатели сосудистой жесткости, центрального давления, функции эндотелия и ТИМ сонных артерий в исследуемых группах.

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	p
СРПВ, м/с (Me)	7,3 (6,3- 9,4)	7,5 (6,7- 9,3)	6,6 (6,1-7,6)	7,9 (7,2-9,0)	4 vs 3, p=0,006

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	p
СРПВ>10 м/с, n (%)	10 (2,0%)	9 (22,5%)	2 (5,0%)	5 (10%)	1 vs 2, p<0,0001, 1 vs 3, p<0,0001, 1 vs 4, p<0,0001, 2 vs 3, p=0,05,
ИА 75 (Ме)	27,5 (22-36)	31,0 (25-36)	14,0 (3,5-23,9)	24,0 (18-33)	1 vs 3, p=0,002, 2 vs 3, p<0,0001, 3 vs 4, p=0,03
САД в аорте, мм рт ст (Ме)	111,0 (101-126)	118,5 (108-130)	116,0 (110-127)	127,5 (116,5-139,5)	1 vs 4, p=0,002
ПД, мм рт ст (Ме)	43,0 (38-51)	44,0 (40-54)	54,0 (46-60)	50,0 (44,5-58)	1 vs 4, p=0,0002
АР, мм рт ст (Ме)	92,0 (84-101)	97,5 (89-105)	40,0 (35-44)	94,9 (91-98)	4 vs 1, 3, p<0,0001
RHI (Ме)	1,46 (1-1,84)	2,0 (1,6-2,3)	2,08 (1,67-2,5)	1,87 (1,61-2,3)	1 vs 2, 3, 4
RHI<1,6 n (%)	25 (50%)	11 (27,5%)	9 (22,5%)	14 (28%)	1 vs 2, 3, 4
ТИМ, мм (Ме)	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (0,87-1,6)	0,8 (0,6-0,99)	1,0 (0,8-1,2)	1 vs 3, p=0,001, p=0,006, 3 vs 4, p=0,003
ТИМ 0,9-1,3 мм n (%)	17,0 (34%)	17,0 (42,5%)	5,0 (12,5%)	22,0 (44%)	1 vs 3, p=0,03, 2 vs 3, p=0,05, 3 vs 4, p=0,002
ТИМ>1,3 мм, n (%)	21 (31,3%)	5 (10,2%)	3 (6,5%)	1 (10%)	1 vs 2,3,4, p<0,05

Цитокины и хемокины.

Уровни цитокинов у больных РЗ и группы бессимптомного атеросклероза существенно выше в сравнении с группой здоровых лиц, максимальное повышение уровней цитокинов выявлено в группе больных РЗ. В целом, спектр провоспалительных цитокинов у пациентов группы бессимптомного атеросклероза напоминал таковой у больных РЗ. У больных ССД и РА имело место значимое повышение уровней иммунорегуляторных цитокинов: ИЛ 12, ИЛ 17, IFN γ , ИЛ 13. В группе бессимптомного атеросклероза также имелось повышение уровней как

Т-хелперов 1 типа (IFN γ), так и Т-хелперов 2 типа (ИЛ 5). Хотя наибольшее повышение хемокинов, mcp-1 и mip1 встречалось у пациентов ССД, у больных бессимптомным атеросклерозом уровень данных медиаторов также оказался значимо повышен по сравнению с группами АС, РА и группой здоровых лиц. Уровни колониестимулирующих факторов (gCSF, gmCSF) у больных РЗ оказались сходными с группой бессимптомного атеросклероза. Таким образом, нами выявлено повышение уровней провоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов и хемокинов как в группах больных РЗ, так и в группе бессимптомного атеросклероза, однако значимо выше уровень данных молекул был в группе РЗ. Результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Уровни цитокинов в исследуемых группах

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	Контроль N=10	Р
ИЛ 1, пг/мл (Ме)	1,27 (0,80- 2,0)	0,30 (0,18- 0,80)	0,33 (0,24- 0,44)	0,64 (0,43-1,2)	0,08 (0- 0,17)	1 vs 4, p=0,007, 1 vs 3, p<0,0001, 1 vs 2, p<0,0001, 3 vs 4, p=0,006
ИЛ 4, пг/мл (Ме)	0,67 (0- 1,89)	0,21 (0,18- 0,30)	0,23 (0,15- 0,36)	0,20 (0- 0,3)	0 (0-1,05)	1,2,3 vs 5, p=0,0001, 1 vs 4, p<0,0001
ИЛ 13, пг/мл (Ме)	2,06 (1,41- 2,8)	2,44 (1,63- 4,6)	2,27 (1,52- 2,89)	1,84 (1,41-2,6)	0 (0-1,7)	1,2,3,4 vs 5, p=0,0001.
ИЛ 17, пг/мл (Ме)	19,03 (4,81-39,6)	6,09 (2,17- 8,0)	2,18 (1,81- 3,63)	2,75 (2,21- 12,3)	0 (0-4,21)	1 vs 4, p=0,001, 1 vs 3, p<0,0001.
ИЛ 5, пг/мл (Ме)	2,39 (1,65- 3,0)	0,41 (0,35- 0,9)	0,37 (0,25- 0,54)	1,02 (0,42-2,0)	0,41 (0,24- 1,09)	1 vs 4 , p=0,0009, 1 vs 3, p<0,0001, 1 vs 2, p<0,0001, 3 vs 4 , p=0,001.
IFN- γ Ед/мл (Ме)	18,66 (0,00-70,4)	54,29 (15,65- 138,3)	68,28 (47,30- 109,40)	83,08 (0,0- 134,9)	15,83 (12,08- 21,1)	1 vs 3, p=0,0008

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	Контроль N=10	Р
ИЛ 2, пг/мл (Ме)	0,52 (0,34- 0,8)	1,11 (0,39- 2,0)	0,74 (0,46- 1,13)	0,72 (0,51-0,9)	0 (0-1,83)	4 vs 5, p=0,03, 2 vs 5, p=0,008.
ИЛ 7, пг/мл (Ме)	12,69 (8,18- 21,74)	10,92 (5,59- 26,24)	5,24 (3,51- 8,95)	7,23 (4,43- 12,69)	2,33 (0,09- 4,92)	1 vs 3, p=0,0001, 3 vs 2, p=0,004
Мср1, пг/мл (Ме)	105,99 (61,57- 278,3)	10,02 (4,40-27,4)	19,51 (8,32- 30,26)	41,27 (21,56- 78,9)	0,12 (0,11- 0,15)	1 vs 4 , p=0,03, 1 vs 3, p<0,0001, 1 vs 2 , p<0,0001, 3 vs 4, p=0,01, 4 vs 2, p=0,001
Мір 1β, пг/мл (Ме)	239,30 (176,21- 300,0)	125,23 (42,75- 587,1)	44,06 (36,06- 57,84)	66,97 (48,41- 188,3)	11,6 (3,27- 13,3)	1 vs 4, p=0,003, 1 vs 3, p<0,0001, 4 vs 3, p=0,02, 3 vs 2, p=0,0001.
gCSF, пг/мл (Ме)	5,17 (0,00- 8,5)	11,78 (3,09-14,9)	3,38 (2,73- 4,39)	3,67 (2,55-6,8)	4,81 (3,07-7,3)	1 vs 2 , p=0,01, 2 vs 4, p=0,01, 2 vs 3 , p=0,03.
gmCSF, пг/мл (Ме)	0,59 (0,39- 1,0)	2,43 (0,55- 4,5)	0,40 (0,29- 0,44)	0,58 (0,45-0,8)	0,56 (0,40- 0,59)	1 vs 3 , p=0,035, 1 vs 2, p=0,004, 3 vs 4, p=0,01, 2 vs 4, p=0,027, 2 vs 3 , p<0,0001.

Взаимосвязи цитокинов и хемокинов с традиционными факторами сердечно - сосудистого риска.

Нами были выявлены множественные взаимосвязи показателей сердечно - сосудистого риска с цитокинами и маркерами эндотелиальной дисфункции. Наибольшее их количество наблюдалось у ИЛ-1, gmCSF, АДМА, Эндотелина-1 и у гомоцистеина. Взаимосвязи носили разносторонний характер, выявлялись корреляции цитокинов как с показателями липидного, так и углеводного обмена.

Взаимосвязи цитокинов и хемокинов с показателями структурно-функционального состояния сосудистой стенки.

Основные взаимосвязи были выявлены в группах ССД и АС. В группе бессимптомного атеросклероза значимых взаимосвязей не выявлено (Таблица 4).

Таблица 4 - Взаимосвязи цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции с различными показателями сосудистой стенки в исследуемых группах

	ССД	РА	АС	БА
ТИМ	АДМА (r=0,37); ИЛ 5 (r=0,38); sVCAM (r=0,37); Endotelin1 (r=0,32)	NS	АДМА (r=0,58)	NS
СРПВ	VCAM (r=0,33)	АДМА (r=0,51)	АДМА (r=0,40); ИЛ 10 (r=0,34)	NS
RNI	ИЛ 6 (r=0,41); ИЛ 7 (r=0,35); ИЛ 10 (r=0,37); gmCSF(r=0,44); mcp1(r=0,38)	NS	ИЛ 5 (r=-0,44); ИЛ 12 (r=0,36)	NS

Лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции

В группе АС было выявлено умеренное повышение уровней VCAM и гомоцистеина. В группе ССД уровень АДМА оказался выше по сравнению с остальными группами. Результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Уровни маркеров эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	Контроль N=10	p
sVCAM, нг/мл (Ме)	712,50 (442,00- 365,0)	955,0 (748,50- 1953)	1162,50 (845,0- 1290,0)	685,0 (465,50- 1135,0)	599,42 (570,70- 695,0)	4 vs 3, p=0,004, 4 vs 2, p=0,03.

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	Контроль N=10	p
sICAM, нг/мл (Ме)	348,50 (260,00- 424,0)	278,0 (205,00- 350)	299,50 (272,0- 329,50)	260,0 (234,0-338,0)	237,65 (205,0- 274,8)	1 vs 4, p=0,004, 1 vs 2, p=0,02.
Гомоцист еин, мкмоль/л (Ме)	12,32 (7,48-18,1)	9,70 (6,94-12,0)	15,23 (12,59- 20,84)	13,29 (7,35-18,9)	6,78 (5,6-8,5)	3vs 2, p<0,0001, 2 vs 5, p=0,001, 3vs 5, p=0,0003.
АДМА, мкмоль/л (Ме)	0,64 (0,50-0,7)	0,60 (0,55-0,7)	0,50 (0,46-0,57)	0,53 (0,48-0,6)	0,51 (0,45-0,58)	1 vs 4, p=0,03, 1 vs 3, p=0,0002, 2 vs 3, p=0,001.

АДМА

Среди изученных маркеров эндотелиальной дисфункции единственной молекулой, для которой в нашей работе была продемонстрирована взаимосвязь одновременно с медиаторами воспаления, ТФР и характеристиками ремоделирования сосудистой стенки, является АДМА. При объединении групп РЗ оказалось, что имеется взаимосвязь уровня АДМА с концентрацией аутоантител: с АНФ ($r=0,31$, $p=0,001$), РФ ($r=0,41$, $p=0,0006$), антикардиолипиновыми антителами класса IgM ($r=0,32$, $p=0,0004$). Также была выявлена взаимосвязь АДМА с болезнью - специфическими факторами у больных РЗ. Так, в группе ССД АДМА был ассоциирован с индексом Valentini ($r=0,34$, $p=0,01$), в группе больных РА была выявлена связь АДМА с активностью заболевания, оцениваемого с помощью балльного индекса DAS28 ($r=0,35$, $p=0,01$), а у пациентов АС обнаружена корреляция между АДМА и индексом BASMI ($r=0,32$, $p=0,01$). С другой стороны, была выявлена взаимосвязь АДМА с цитокинами, как лабораторными маркерами иммунновоспалительного процесса в группах ССД, РА и группе бессимптомного атеросклероза. Был проведен многомерный статистический анализ с построением общей

линейной модели, в которой в качестве зависимой переменной выбран уровень АДМА. В качестве количественных предикторов были выбраны расчетный 10-летний Фрамингемский сердечно - сосудистый риск, уровень общего холестерина, глюкозы, СРБ, НОМА-IR-индекс и СКФ. Значимыми оказались взаимосвязи 10-летнего сердечно - сосудистого Фрамингемского риска, СРБ, индекса НОМА-IR, а также ассоциация АДМА с диагнозом. После выполнения поправки на уровни холестерина, глюкозы, СРБ, индекс НОМА-IR, СКФ, 10-летнего сердечно - сосудистого риска, было проведено апостериорное сравнение с использованием метода Turkey. Различия средних показателей АДМА (подвергнутых трансформации Бокса-Кокса) между группами ССД, РА, АС, группой здоровых лиц и бессимптомного атеросклероза представлены на Рисунке 1.

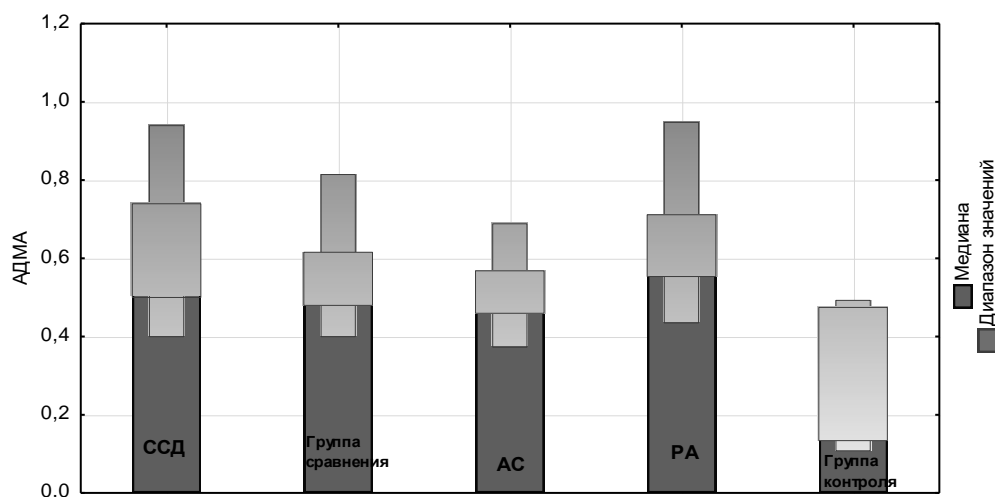


Рисунок 1 - Различия средних показателей АДМА между группами
*группа сравнения - группа бессимптомного атеросклероза

Выводы

1. У больных ревматологическими заболеваниями, несмотря на меньшее число классических факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний, отмечается сравнимое с группой бессимптомного атеросклероза поражение сонных артерий. При всех ревматологических заболеваниях, за исключением анкилозирующего спондилоартрита, выявлено значимо большее утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий и более частая встречаемость бляшек в сонных артериях.
2. У пациентов с системной склеродермией более выражена эндотелиальная дисфункция в сравнении с группой бессимптомного атеросклероза и другими ревматологическими заболеваниями, причем в данной группе эндотелиальная дисфункция проявляется как повышением плазменных маркеров, так и нарушением сосудодвигательной функции.
3. Наличие ревматологических заболеваний не влияет на показатели сосудистой жесткости, которые в большей степени зависят от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (возраста, уровня артериального давления).
4. Выраженность хронического воспаления, оцениваемая по уровню цитокинов и хемокинов значимо выше у больных ревматологическими заболеваниями, однако у больных бессимптомным атеросклерозом также выявляются признаки воспаления по сравнению с группой здоровых лиц.
5. У больных ревматологическими заболеваниями, по сравнению с лицами с изолированным бессимптомным атеросклерозом, отмечен более высокий уровень маркеров эндотелиальной дисфункции. При этом только для АДМА показана связь с медиаторами воспаления, традиционными факторами риска и характеристиками ремоделирования сосудистой стенки.
6. Уровень цитокинов и хемокинов в группе пациентов с системной склеродермией тесно связан с выраженностью эндотелиальной дисфункции.

Практические рекомендации

Пациенты с ревматологическими заболеваниями находятся в группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и при их обследовании целесообразно выполнять исследование субклинического поражения сосудов. При всех РЗ целесообразно выполнение УЗИ сонных артерий, у пациентов со склеродермией показано тестирование сосудодвигательной функции эндотелия. Исследование показателей сосудистой жесткости у больных с РЗ целесообразно проводить в соответствии со стандартными показаниями, поскольку наличие РЗ не ассоциировано с повышением скорости распространения пульсовой волны.

Представляется целесообразным исследование уровня АДМА в качестве универсального маркера эндотелиальной дисфункции и предиктора повышенного сердечно-сосудистого риска как у пациентов с различными РЗ, так и у пациентов с изолированным бессимптомным атеросклерозом.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

(в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ)

1. 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.
2. 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.
3. 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.

- другие научные публикации

1. 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.
2. Пенин, И.Н. Структура кардиоваскулярной патологии и механизмы её развития у больных системной склеродермией. / И.Н. Пенин, Е.П. Колесова, А.Л. Маслянский [и др.] // Трансляционная медицина. - 2012. - № 2 (13). - С. 76-81.
3. 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.
4. Маслянский А.Л. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом / А.Л. Маслянский, Е.П. Колесова, В.И. Мазуров, А.О Конради [и др.] // Цитокины и воспаление.- 2014.- Т.13.- №3- с. 9-21.
5. 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.

11. 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.- Vol. 32.- Jan 2014- P.e 228.
12. 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.
13. 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
14. 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.
15. 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.

Список сокращений

НОМА-IR-индекс инсулинорезистентности

АГ - артериальная гипертензия

АДМА - асимметричный диметиларгинин

АС - анкилозирующий спондилоартрит

АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

БА – бессимптомный атеросклероз

ГКС - глюкокортикостероиды

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЛ-интерлейкин

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ОБ - объём бёдер

ОТ - объём талии

РА - ревматоидный артрит

РЗ-ревматологические заболевания

РФ-ревматоидный фактор

СРПВ-скорость распространения пульсовой волны

ССД-системная склеродермия

ССЗ – сердечно - сосудистые заболевания