

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научные консультанты:  
член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор А.О. Конради,  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор В.И. Мазуров

Санкт-Петербург

2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I. Обзор литературы.....	27
1.1. Структура сердечно-сосудистой патологии у больных ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, системная склеродермия, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка) — современное состояние проблемы .....	27
1.2. Вклад традиционных и неклассических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в поражение сосудистой стенки больных ревматическими заболеваниями.....	35
1.3. Гетерогенность иммунопатогенеза ревматических заболеваний: системной красной волчанки, системной склеродермии, спондилоартрита, ревматоидного артрита. Воспаление и аутоиммунитет как вазопатогенные факторы.....	39
1.4. Влияние патогенетической иммуносупрессивной терапии ревматических заболеваний на прогрессирование атеросклеротического поражения. Динамика суррогатных маркеров атеросклероза на фоне терапии.....	59
1.5. Перспективные серологические и генетические маркеры ревматоидного артрита и системной склеродермии .....	70
1.6. Особенности регуляции локального воспаления у больных ревматоидным артритом и остеоартритом .....	84
ГЛАВА II. Материалы и методы исследования.....	94
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	94
2.2. Дизайн исследования .....	101
2.3. Клинические методы обследования больных .....	107
2.4. Инструментальные методы обследования больных.....	109
2.5. Лабораторные методы исследования.....	115

2.6. Статистическая обработка результатов исследования.....	120
ГЛАВА III. Подходы к диагностике ревматоидного артрита и системной склеродермии — значение новых серологических биомаркеров .....	
3.1. Подклассы ревматоидных факторов, аутоантитела к цитруллинированным пептидам и аутоантитела к аутоантигену РА33 как серологические маркеры ревматоидного артрита. Генетический полиморфизм RTRN 22 как потенциальный биомаркер .....	123
3.2. Профиль антинуклеарных аутоантител у пациентов с системной склеродермией .....	132
ГЛАВА IV. Механизмы регуляции локального воспаления и ремоделирования суставов больных ревматоидным артритом и остеоартритом. Анализ профиля экспрессии цитокинов и хемокинов синовиальной оболочки.....	
4.1. Экспрессия иРНК хемокинов и их рецепторов, цитокинов и проангиогенных молекул синовиальной оболочки в качестве биомаркера ревматоидного артрита .....	143
4.2. Функциональные взаимосвязи хемокиновой/цитокиновой сети и проангиогенных молекул на уровне органа-мишени.....	145
ГЛАВА V. Вклад традиционных факторов риска и болезнь-специфических факторов в поражение органов-мишеней у больных ревматическими болезнями: системной склеродермией, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом .....	
5.1. Сравнительная частота клинического выявления различных вариантов поражения сердца и легочной гипертензии у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и диффузными болезнями соединительной ткани .....	150
5.2. Оценка спектра традиционных факторов риска у больных ревматическими заболеваниями. Состояние органов-мишеней.....	152

5.3. Взаимосвязь традиционных факторов риска, болезнь-специфических факторов и состояния органов-мишеней у пациентов с ревматическими заболеваниями.....	160
ГЛАВА VI. Роль эндотелиальной дисфункции в поражении сердечно-сосудистой системы у больных ревматическими заболеваниями: системной склеродермией, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом — и её биомаркеры.....	
6.1. Сравнительный анализ состояния эндотелия у пациентов с ревматическими заболеваниями (ССД, АС, РА и СКВ) .....	165
6.2. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и процессов сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с различными нозологическими формами ревматических заболеваний. Клиническое значение функциональных методов исследования и оценки циркулирующих биомаркеров .....	171
6.3. Роль клинико-лабораторной активности ревматических заболеваний в формировании феномена эндотелиальной дисфункции.....	175
ГЛАВА VII. Роль молекул — медиаторов воспаления в формировании эндотелиальной дисфункции и процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с системной склеродермией, анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом и системной красной волчанкой.....	
7.1. Влияние спектра цитокинов и хемокинов сыворотки как медиаторов дисфункции эндотелия у пациентов с ревматическими заболеваниями и лиц с бессимптомным атеросклерозом. Сравнительный анализ .....	184
7.2. Аутоантитела как медиаторы дисфункции эндотелия и ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с ревматическими заболеваниями.....	196

7.3. Системы адипокинов и инсулин/глюкагон/инкретин как медиаторов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных ревматическими заболеваниями, лиц групп контроля и сравнения .....	201
ГЛАВА VIII. Структурные взаимосвязи клинико-лабораторной активности ревматических заболеваний, медиаторов воспаления, традиционных факторов риска, адипокинов, параметров сердечно-сосудистого ремоделирования и функции эндотелия у больных ревматическими заболеваниями и лиц с множественными традиционными факторами риска/бессимптомным атеросклерозом .....	
8.1. Анализ структуры факторов, определяющих взаимосвязь воспаления, сердечно-сосудистого ремоделирования, функционального состояния эндотелия и системы адипокинов у пациентов с системной склеродермией.....	206
8.2. Анализ структуры факторов, определяющих взаимосвязь воспаления, сердечно-сосудистого ремоделирования, функционального состояния эндотелия и системы адипокинов у пациентов с анкилозирующим спондилитом .....	211
8.3. Анализ структуры факторов, определяющих взаимосвязь воспаления, сердечно-сосудистого ремоделирования, функционального состояния эндотелия и системы адипокинов у пациентов с ревматоидным артритом .....	215
8.4. Анализ структуры факторов, определяющих взаимосвязь воспаления, сердечно-сосудистого ремоделирования, функционального состояния эндотелия и системы адипокинов у лиц с множественными факторами сердечно-сосудистого риска и бессимптомным атеросклерозом .....	219

8.5. Структура взаимосвязей между медиаторами воспаления, клиническими и лабораторными характеристиками активности, ТФР и маркерами субклинического поражения сердечно-сосудистой системы (артериальной стенки и эндотелия) — метод многомерного шкалирования .....	223
ГЛАВА IX. Динамика активности заболевания, структурных и функциональных характеристик сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом и системной склеродермией в процессе терапии генноинженерными биологическими препаратами (ритуксимаб).....	228
9.1. Клиническая характеристика групп пациентов с ССД и РА, получавших терапию ритуксимабом .....	229
9.2. Динамика клинических проявлений заболевания, показателей ремоделирования артериальной стенки и функции эндотелия у пациентов с системной склеродермией в процессе терапии ритуксимабом.....	233
9.3. Динамика клинических проявлений заболевания, показателей ремоделирования артериальной стенки и функции эндотелия у пациентов с ревматоидным артритом в процессе терапии ритуксимабом .....	235
Обсуждение результатов .....	238
Выводы .....	273
Практические рекомендации.....	278
Список сокращений .....	281
Список литературы .....	286

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [24, 385].

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 [42]. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что связующим звеном между эндотелиальной дисфункцией и ускорением процессов атерогенеза, наблюдаемыми при РЗ, является воспаление [466].

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 [341]. 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 [188]. Остается неясным, существует ли универсальный для атеросклероза цитокиновый профиль, и какие из провоспалительных цитокинов у человека имеют наибольшее 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 стенок 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 рибонулеопroteинам А2 и В1 у больных ревматоидным артритом (РА) и «минорным» антигенам ядра у больных системной склеродермией (ССД), до настоящего времени окончательно не разрешен [88]. Представляются перспективными 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 [233]. В настоящее время охарактеризованы цитокиновые паттерны, ассоциированные с определенными 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 для формирования кардио-васкулярных 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 немногочисленные данные об участии и других классов аутоантител, прежде

всего ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (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 классы провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и другие), а также некоторые популяции иммунокомпетентных клеток. Влиянию антагонистов ФНО- $\alpha$  на феномены дисфункции эндотелия и жесткости сосудистой стенки посвящено значительное число работ. В то же время сердечно-сосудистые последствия блокады других противовоспалительных 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 иммуновоспалительного процесса. Изучить спектр «минорных» антинуклеарных аутоантител у пациентов с системной склеродермией и уточнить параметры их диагностической информативности.

2. Оценить паттерн экспрессии В-клеточных хемотактических 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 ревматической 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).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Аутоантитела к РА33 аутоантигену у больных ревматоидным артритом выявляются в 56–60% случаев 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/интерлейкина-8, интерлейкина-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 эндотелий-зависимой 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 асимметричного диметиларгинина.

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 сопровождалось 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, установлено отягощающее влияние клинических (длительность заболевания, композитные индексы активности заболевания и функциональной недостаточности) и лабораторных (острофазовые маркеры, проатерогенные 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 асимметричного диметиларгинина 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.

## 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 уровнем 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 иммуносупрессивной терапии у пациентов с системной склеродермией, что подтверждает роль иммуновоспалительного 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, VCA-1 и CXCR5) в ткани синовиальной оболочки — позволяют 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 исследования**

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 ПСПбГМУ им. 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 ARA [73], а с 2010 г. — ACR/EULAR [59], болезни Шегрена, предложенными Американско-Европейской



согласительной группой [509], модифицированным Нью-Йоркским критериям анкилозирующего спондилита [495], остеоартрита коленных суставов, разработанным ARA [61], критериям псориатического артрита, предложенным группой по изучению псориатического артрита CASPAR (Classification Criteria of Psoriatic Arthritis) [473], предварительным критериям реактивного артрита, предложенным на IV международном совещании по реактивному артриту [263], классификационным критериям подагры, предлагаемым ВОЗ [515], а также системной склеродермии и системной красной волчанки, разработанным ACR [385, 494].

В состав групп сравнения вошли 63 человека, имевших множественные (не менее 3) традиционные факторы риска 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 был отвергнут диагноз остеоартрита или воспалительного ревматического заболевания мог быть достоверно исключен. После проведения артроскопии размер данной группы уменьшился до 15 человек, в связи с выявлением макроскопически выявляемых изменений синовиальной оболочки у шести пациентов.

Общими для всех групп критериями невключения были выявление сопутствующего аутоиммунного заболевания, локального либо генерализованного инфекционного процесса любой этиологии, любого хронического заболевания в фазе обострения, лимфопролиферативных и онкологических заболеваний, беременности, использование генноинженерных биологических препаратов (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 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 дополнительным критерием исключения для входивших в данную когорту больных РА служило использование любого болезнь-модифицирующего препарата, за исключением метотрексата в дозе 10–25 мг в неделю 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 три 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 в главе 2.

Больным и лицам контрольных групп и группы сравнения выполнялось объективное клиническое и лабораторное исследование. Обследование включало в себя общий анализ крови, определение уровня 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 поражения сердечно-сосудистой системы, — 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 (ИМТ) по формуле Кеттле, измерялся объем талии. Оценивался характер фармакотерапии. Выявлялось наличие гипер- и дислипидемии. Десятилетний риск развития ИБС оценивался с помощью Фремингемской шкалы. Ревматологом оценивались 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 Disease Activity Score-28 (DAS28) [369]. С целью исследования функциональной способности пациентов с РА был использован общий опросник состояния здоровья Health Assessment Questionnaire (HAQ) [181]. Измерение активности АС проводили с помощью индексов BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (AS Disease Activity Score) [187, 40]. Подвижность позвоночного столба оценивали путем расчета индекса BASMI (the Bath AS Disease Methrology Index) [428]. Степень нарушения функции опорно-двигательного аппарата больных АС рассчитывали с помощью индекса BASFI (the Bath AS Functional Index) [123]. Для количественной оценки выраженности кожных изменений (индурации) у пациентов с ССД был применен модифицированный кожный счет Роднана [391]. Для оценки активности патологического процесса у больных ССД был использован индекс Валентини,

разработанный Европейской группой по изучению ССД (ESSG) [490]. Для оценки активности заболевания у пациентов с СКВ был использован композитный индекс System Lupus Erytematosys Disease Activity Index-2000 (SLEDAI-2K). Определение степени тяжести поражения у больных ОА коленных суставов выполняли с помощью суммарного индекса Лекена [288].

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 реагентики (Euroimmun AG, Германия). Выявлялись аутоантитела к следующим аутоантигенам: двухцепочечная ДНК (dsDNA), нуклеосомы, гистоны, рибосомальный Р-протеин, nRNP/Sm, Sm, SS-A (нативный 60 kDa + Ro-52), SS-B, Jo-1, белки А и В центромеры (CENPA, CENPB), 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 $\beta$ , 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- $\gamma$ , MCP-1, MIP-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) было выполнено с помощью 17-плексного набора. Оценка содержания адипокинов была выполнена с использованием панели маркеров диабета и метаболического синдрома,

включавшей 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 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  $\Delta$ Ct). Нормализация проводилась по эндогенным референсным генам.

Содержание биомаркеров активации эндотелия и эндотелиальной дисфункции было осуществлено 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). Определение содержания асимметричного диметиларгинина (АДМА) было проведено 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 sVCAM1 составило  $1090 \pm 237$  нг/мл, содержание sICAM-1 —  $504 \pm 171$  нг/мл.

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

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-фemorальное расстояние рассчитывалось по формуле: дистанция от общей сонной до общей бедренной артерии, см  $\times 0,8$ . Нормальным значением считали показатель СРПВ менее 10 м/с [492].

Исследование эндотелиальной дисфункции основывалось на технологии регистрации сигнала периферического артериального тонуса (ПАТ). С помощью аппарата EndoPat 2000 (Itamar Medical, Israel) оценивали постишемическую сосудистую реакцию на окклюзию кровотока предплечья. Одновременно определяли индекс реактивной гиперемии (ИРГ) и индекс аугментации (ИА). Значение ИРГ менее 1,67 трактовалось как дисфункция эндотелия.

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 трех уровнях сосудистого русла обеих сонных артерий, по стандартной методике. Локальное утолщение комплекса интима–медиа (КИМ), превышающее 0,9 мм, но меньшее или равное 1,3 мм, трактовалось как повышенное, превышающее 1,3 мм — как атеросклеротическая бляшка [447].

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 Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации эхокардиографии (2005–2006).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программных пакетов STATISTICA версия 8.0 (StatSoft, Ink., США) и Prism for Windows версия 5.0 (GraphPad SoftWare, Ink., 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 Кэттела). При анализе структуры многомерных взаимосвязей в ряде случаев производилось удаление отдельных пропущенных данных методом множественной импутации. При исследовании диагностической информативности биомаркеров и определении пороговых значений проводился ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). Критерием статистической достоверности результатов считали величину  $p < 0,05$ .

### **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 26 статей в 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 им. 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), Международный конгресс по аутоиммунным заболеваниям (Барселона, 2012), Всероссийский ежегодный межрегиональный конгресс «Балтийский медицинский форум» (Санкт-Петербург, 2014, 2016, 2017), Европейский конгресс кардиологов (Барселона, 2014), Европейский конгресс ревматологов (Париж, 2014), 7-й Международный симпозиум по асимметричному диметиларгинину (Санкт-Петербург, 2014), XVI Всероссийский научный форум с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017).

### **Внедрение результатов исследования**

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, а также в практику научной и учебной работы кафедр терапии № 1 им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ.

## **Структура и объем 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 авторов и 490 — иностранных.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Структура сердечно-сосудистой патологии у больных ревматическими заболеваниями (ревматоидный артрит, системная склеродермия, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка) — современное состояние проблемы

Несмотря на достигнутый в последние десятилетия прогресс в области лечения РЗ, они по-прежнему оказывают негативное влияние не только на качество, но и на продолжительность жизни пациентов [185].

Как показывают данные эпидемиологических исследований, наблюдаемый эксцесс смертности у больных РЗ носит универсальный характер. В частности, повышение смертности отмечено у больных РА [532], ПсА [524], АС [287], диффузными заболеваниями соединительной ткани, в том числе СКВ [382] и ССД [429], и другими РЗ. По данным метаанализа, стандартизованный показатель смертности у больных РЗ в сравнении с популяционным составил 2,03 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,79–2,29), более существенное повышение указанного показателя наблюдалось при РА и ПсА [477], характеризующихся более выраженной активностью иммуновоспалительного процесса.

Причины танатогенеза у больных разными РЗ имеют некоторые отличия, определяемые природой основного заболевания. Вместе с тем вклад сердечно-сосудистой патологии в смертность больных воспалительными РЗ является определяющим и достигает 50% [392, 405].

Основные варианты поражения сердечно-сосудистой системы у больных РЗ включают в себя перикардит, как наиболее универсальный вариант вовлечения структуры сердца в патологический процесс; поражение эндокарда (эндокардит); коронариит; миокардит; системный васкулит с поражением легочной артерии (наблюдается существенно реже, как правило, в структуре диффузных болезней соединительной ткани (ДБСТ)) [319].

Данные о частоте выявления конкретных вариантов поражения сердца при РЗ достаточно противоречивы. Ранее считалось, что наиболее часто поражение сердечно-сосудистой системы встречалось у пациентов ССД как в рамках диффузной, так и лимитированной формами заболевания. Так, острый либо хронический перикардиты, фиброз перикарда по данным анализа аутопсийного материала был выявлен у 62% пациентов [324], фокальное поражение миокарда у 46% больных [118].

Однако частота клинически определяемого поражения перикарда оказалась существенно меньшей. По данным недавно опубликованного обзора, распространенность клинически значимых перикардитов составляет 15–35% [250]. Частота выявления легочной гипертензии у пациентов ССД, составляющая по данным 2014 года от 7 до 27%, также оказалась меньшей в сравнении с более старыми данными [51].

СКВ характеризуется наиболее широким спектром внесуставных проявлений в сравнении с прочими группами РЗ. Основным вариантом клинически диагностируемого поражения сердца при СКВ является перикардит, выявляемый в 25% случаев [331], тогда как люпус-миокардит является крайне редким клиническим проявлением заболевания. Однако, по данным морфологических исследований, проявления перикардита, миокардита и эндокардита могут быть выявлены в большинстве исследуемых препаратов [163]. Морфологически проявления коронарита при СКВ, в отличие от атеросклероза, характеризуются поражением мелких коронарных артерий. Классическим проявлением поражения сердечно-сосудистой системы при СКВ является поражение эндокарда или эндокардит Либмана–Сакса. Применение высокочувствительных инструментальных методов позволяет выявить признаки поражения митрального клапана в рамках эндокардита Либмана-Сакса у 11–74% больных СКВ [337]. Однако частота гемодинамически и клинически значимого клапанного поражения у больных СКВ составляет по оценкам американских исследователей [452] лишь 1–2%, тогда как по данным испанских ученых [186] достигает 18%. Различия результатов разных работ могут объясняться фактом

влияния этнической принадлежности пациента на тяжесть течения СКВ. Легочная артериальная гипертензия у больных СКВ является нечастым, но прогностически неблагоприятным осложнением заболевания. По данным проведенных исследований, она была выявлена с частотой 2,4–4,2%, и, как правило, ассоциировалась с наличием вторичного антифосфолипидного синдрома.

Анализ данных литературы позволяет утверждать, что наиболее частыми вариантами патологии сердечно-сосудистой системы при спондилоартритах (СпА), характеризующихся преобладанием аутовоспалительных патогенетических механизмов, являются поражение проводящей системы и клапанного аппарата сердца. Так, у пациентов с АС частота выявления аортальной регургитации составила 6–10% случаев, ее частота нарастала с увеличением длительности заболевания [113]. Нарушения функции проводящей системы были определены у 3–33% пациентов с АС, в зависимости от особенностей исследуемой группы [354]. Преобладали нетяжелые, субклинические варианты их течения.

У пациентов с РА наиболее распространенным вариантом поражения сердца является перикардит, частота которого составляет порядка 5% (клинически). Использование высокочувствительных методов визуализации увеличивает частоту выявления перикардита до 20%. Данные морфологических исследований указывают на 20–40% частоту встречаемости перикардита при РА [273]. Повышена также частота выявления бессимптомных, гемодинамически незначимых изменений митрального клапана. По данным морфологических исследований, в 30% случаев у больных РА может быть выявлен диффузный или фокальный миокардит [414]. Клиническая значимость данных находок пока остается неясной.

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время у больных РА, АС и СКВ преобладают стертые, субклинические варианты поражения эндокарда и миокарда [368, 505]. Практически не встречается клинически очерченное поражение коронарных артерий в варианте коронарита, которое было ранее описано у пациентов с ДБСТ [39]. Структурные изменения миокарда,

перикарда или клапанное поражение часто выявляются только при использовании методов обследования, характеризующихся высокой разрешающей способностью, таких как магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием, и, как правило, не сопровождаются гемодинамически значимыми нарушениями [168, 25]. Можно предполагать, что это может объясняться явлениями терапевтического патоморфоза РЗ, связанного с широким использованием современных методов иммуносупрессивной терапии. Исследования последних лет позволили идентифицировать атеросклеротическое поражение сосудов и развитие тромбоза в качестве патогенетической основы кардиоваскулярных осложнений, определяющих повышенную смертность больных РЗ [392].

Патогенетической особенностью ССД является развитие васкулопатии, преимущественно поражающей мелкие артерии и артериолы с развитием гиперплазии интимы и фибриноидного некроза, тогда как артерии более крупного калибра в значительной степени оставались интактными [245]. В связи с этим длительное время предполагалось, что больным ССД не свойственно формирование распространенного атеросклеротического поражения сосудов. Так, проявления стенокардии у больных ССД трактовали как вазоспастические состояния, обусловленные проявлениями синдрома Рейно на уровне интрамуральных коронарных артерий [216]. В раннем исследовании, посвященном морфологическим особенностям поражения сердца у пациентов ССД, не было выявлено повышения частоты атеросклероза в сравнении с контролем [118]. Наблюдаемые изменения соответствовали облитеративной микроангиопатии. Однако проведение более крупного морфологического исследования, включившего данные аутопсии 58 больных ССД, выявило значимое повышение частоты коронарного атеросклероза в сравнении с группой контроля, подобранной с учетом традиционных факторов риска ССЗ [151]. У пациентов ССД была выявлена необычная локализация атеросклеротического процесса, затронувшего мелкие коронарные артерии и артериолы.

Оценка распространенности коронарного атеросклероза с помощью коронарографии выявила неоднозначные результаты, некоторыми авторами

сообщалось об отсутствии различий между пациентами ССД и здоровыми лицами контрольной группы в частоте выявления и распространенности атеросклеротического процесса [57]. Особенности формирования группы пациентов ССД в указанной работе обусловили и необычно высокое число лиц, страдавших легочной артериальной гипертензией (80%), что могло оказать влияние на полученный результат. С другой стороны, проведение коронарной ангиографии в специально отобранной группе 14 больных ССД, не имевших клинических симптомов атеросклеротической болезни сердца, а также традиционных факторов риска ССЗ, позволило выявить картину атеросклеротического поражения в 21% случаев. Наряду с признаками атеросклероза, патологические находки включали в себя признаки эктазии сосудов с замедлением потока, стеноз коронарных артерий, патологическую извитость и вазоспазм [471].

Учитывая, что ССД является редким заболеванием, до настоящего времени количество исследований, посвященных оценке встречаемости атеросклеротического поражения коронарных артерий, остается ограниченным. В связи с этим представляет интерес метаанализ, включавший 13 исследований, оценивавших атеросклеротическое поражение коронарных артерий при ССД с использованием данных морфологического обследования (аутопсия), ангиографии коронарных артерий либо компьютерной томографии коронарных артерий с определением индекса кальцификации, по данным которого у больных ССД распространенность атеросклеротической болезни сердца составила 10–56% и превысила таковую в группе контроля — 2–44% [60]. Исследование суррогатных маркеров атеросклероза у лиц, страдающих ССД, привело исследователей к сходным заключениям. По данным метаанализа материалов 6 исследований ТКМ у больных ССД значительно превысила таковое в группе контроля [487]. Таким образом, у больных ССД отмечается неблагоприятное течение атеросклеротического процесса, которое может вносить вклад в показатели выживаемости больных.

Подтверждением служат данные когортного исследования, сравнившего 1344 пациента и 13440 лиц контрольной группы, не различавшихся по традиционным факторам риска ССЗ, отношение риска (ОР) развития острого инфаркта миокарда (ИМ) составило 2,45 (95% ДИ 1,60–3,75;  $p < 0,001$ ) [139].

По данным метаанализа когортных исследований, стандартизованный показатель смертности у больных ССД составляет 3,53 (95% ДИ 3,03–4,11;  $p < 0,0001$ ) [176]. Анализ Европейской когорты пациентов ССД EUSTAR, включавшей 5860 пациентов, также указывает на ведущий вклад сердечно-сосудистой смертности в танатогенез ССД [486].

Данные морфологических исследований указывают на комплексную природу поражения коронарных артерий у пациентов СКВ как в варианте коронарита, так и распространенного атеросклеротического повреждения. Изучение аутопсийного материала больных СКВ, погибших от инфаркта миокарда, в большинстве случаев позволяло идентифицировать в качестве причины именно атеросклероз, но не активный коронарит [184, 217]. Значимое сужение просвета коронарных артерий было выявлено в 25–45% случаев. Данные КТ сердца также позволили выявить большую частоту и распространенность атеросклеротического процесса у больных СКВ в сравнении с контрольной группой. При обследовании 65 больных СКВ признаки кальцификации коронарных артерий были выявлены у 31% пациентов СКВ и лишь у 9% лиц группы контроля, сопоставимых по традиционным факторам риска ССЗ и уровню гомоцистеина ( $p = 0,002$ ) [75].

Наибольший объем обследований, оценивавших распространенность субклинического атеросклероза у пациентов СКВ, выполнен с использованием дуплексного сканирования каротидных артерий. Данные метаанализа, основанного на 80 когортных исследованиях (6085 пациентов СКВ и 4794 лиц группы контроля) указывают на повышение ТКИМ (разность средних значений составила 0,07 мм (95% ДИ 0,06–0,09;  $p < 0,001$ )). У пациентов СКВ чаще выявлены атеросклеротические бляшки (ОШ 2,45; 95% ДИ 2,02–2,97;  $p < 0,001$ )



[487]. Таким образом, атеросклеротический процесс является ведущей причиной кардиоваскулярной патологии у пациентов с СКВ.

При анализе поражения артерий у больных АС установлено, что морфологическим субстратом экстраартикулярных проявлений является склерозирующий воспалительный процесс, закономерно вовлекающий стенку корня аорты и ткани аортального клапана. В ряде случаев возможно распространение воспалительного процесса в область межжелудочковой перегородки либо вовлечение эластических и мышечных волокон стенки аорты [174]. Ряд исследователей также описали признаки периваскулярной лимфоплазматической инфильтрации вокруг *vasa vasorum* [117]. Следует отметить, что в литературе имеются лишь весьма ограниченные сведения, посвященные оценке морфологических изменений сосудистой стенки при АС. Также у этой группы пациентов отсутствуют исследования, посвященные оценке частоты выявления и распространенности атеросклероза с использованием высокоинформативных методов диагностики, таких как ангиография коронарных артерий или КТ сердца с определением индекса кальцификации. Имеющиеся в нашем распоряжении данные были получены прежде всего при проведении когортных исследований с использованием суррогатных маркеров атеросклероза.

Представления о повышении частоты развития атеросклероза у пациентов с АС подтверждаются масштабными исследованиями, посвященными оценке кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, обусловленной ССЗ. В рамках эпидемиологического исследования, проводимого исследователями из США, распространенность ССЗ была оценена у когорты, включавшей 1843 пациента с АС [220]. Контрольная группа была сформирована с учетом пола, возраста и географического региона — с целью исключить влияние данных показателей на исследуемые процессы. Выявлено, что у больных АС чаще диагностирована атеросклеротическая болезнь сердца (ОШ 1,2), генерализованный атеросклероз (ОШ 1,5), атеросклеротическое поражение артерий конечностей (ОШ 1,6) и атеросклеротическое поражение цереброваскулярных сосудов (ОШ 1,7). Эти данные объясняют повышение стандартизованного показателя смертности у

пациентов с АС, который [50] составил 1,9. Большинство летальных исходов у пациентов с АС было связано с развитием сосудистых катастроф, обусловленных атеросклерозом.

В то же время вопрос о состоянии артериальной стенки у пациентов с АС, оцененном с помощью метода ультразвуковой доплерографии, до настоящего времени остается недостаточно изученным. Так, некоторым авторам удалось обнаружить достоверное повышение толщины КИМ у пациентов с АС в сравнении с группами контроля [201, 219], тогда как в других исследованиях существование подобной зависимости не подтверждалось [135].

Метаанализ данных, включивший результаты обследования больных с АС в сравнении с лицами группы контроля, подтвердил представление о более выраженных проявлениях субклинического атеросклероза у пациентов с АС [315, 70]. Было показано, что у больных АС имеет место значимое повышение ТКИМ, но не числа атеросклеротических бляшек, в сравнении с данными группы контроля. Более того, оказалось, что повышение ТКИМ прослеживается только в исследованиях, включавших пациентов в состоянии высокой клинико-лабораторной активности иммуновоспалительного процесса, и отсутствует в протоколах, в которых большее число больных АС характеризовались низкой активностью, оцениваемой как значение индекса активности BASDAI < 4.

При анализе ССЗ при РА, морфологические данные, указывающие на неблагоприятное течение атеросклеротического поражения коронарных артерий, включая более раннее начало и большую распространенность поражения, впервые были получены еще в 1976 году [338]. В дальнейшем эти данные нашли свое подтверждение в рамках серии аутопсийных исследований [273].

Данные КТ сердца и брюшного отдела аорты с определением индекса кальцификации, выполненные 75 больным РА и 75 лицам контрольной группы, также установили большую частоту встречаемости и распространенность атеросклеротического процесса у ревматических пациентов [356]. Распространенность атеросклеротического поражения оказалась взаимосвязанной как с традиционными, так и с болезнь-специфическими факторами риска ССЗ.

Важным оказался тот факт, что по данным коронарографического исследования у пациентов РА была отмечена большая распространенность поражения коронарных сосудов: трехсосудистый вариант поражения был выявлен у 30% больных РА, но лишь у 8% лиц контрольной группы, сравнимой по спектру традиционных факторов риска ССЗ ( $p < 0,001$ ) [527].

Данные метаанализа нескольких крупных популяционных исследований, посвященных оценке инструментальных маркеров субклинического атеросклероза, продемонстрировали значимое повышение толщины КИМТ у больных РА в сравнении с лицами, не страдающими РЗ [503]. Повышение толщины КИМТ более 0,9 мм, а также выявление атеросклеротических бляшек у больных РА оказались предикторами кардиоваскулярных событий [198, 179]. У больных РА наблюдалось значимое повышение уровня стандартизованного показателя смертности в сравнении с популяционными показателями — 1,44 (95% ДИ 1,23–1,69) [477]. По некоторым оценкам, риск сосудистых катастроф при РА повышен на 50% [79, 202]. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной преждевременной смерти больных РА, в том числе внезапной [523, 311].

Таким образом, у больных РЗ атеросклероз выявляется чаще и характеризуется неблагоприятным течением. Поскольку данный факт не может быть объяснен только влиянием ТФР, предполагается, что у этих пациентов существенная роль может принадлежать неклассическим факторам риска ССЗ, в первую очередь — влиянию воспалительного процесса *per se*. Однако данные взаимосвязи требуют дальнейшего изучения.

## 1.2. Вклад традиционных и неклассических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в поражение сосудистой стенки больных ревматическими заболеваниями

К числу основных традиционных факторов риска (ТФР) ССЗ относят пожилой возраст, наличие артериальной гипертензии, гиперлипидемия, сахарный

диабет, курение и принадлежность к мужскому полу. Они включены в состав шкал оценки сердечно-сосудистого риска, таких как Фрамингемская шкала и Score [309]. Больные РЗ представляют собой достаточно гетерогенную группу. В связи с этим исследования, изучающие спектр традиционных факторов риска, ассоциированных с конкретными нозологическими формами РЗ, представляют несомненный интерес.

До настоящего времени крупные исследования, посвященные оценке спектра ТФР у пациентов ССД, не проводились, что вероятно определяется редкостью данного заболевания [125]. Согласно данным изучения австралийской когорты, включавшей 850 больных ССД, не было выявлено различий спектра ТФР в сравнении с лицами контрольной группой [346]. Сходные данные были получены и другими исследователями [308, 334, 229].

Профиль ТФР, ассоциированный с СКВ, был подробно изучен канадскими ревматологами [111]. Когорта больных СКВ насчитывала 250 пациентов, такой же объем имела контрольная группа. Поражение почек отмечалось у 44% больных СКВ, глюкокортикоиды на момент исследования получали 54% больных СКВ, в средней дневной дозе 12,1 мг. У пациентов, страдавших СКВ, значимо чаще была выявлена АГ: 33% против 13% соответственно ( $p = 0,01$ ) и сахарный диабет: 5% против 1% ( $p = 0,01$ ).

Спектр ТФР у больных АС был оценен в нескольких крупных когортных исследованиях. Изучение когорты, включавшей 1843 пациента с АС, выявило повышенную встречаемость гиперлипидемии (28% и 24%) и АГ (31% и 23%) у ревматологических пациентов в сравнении с контролем [220]. Большая распространенность АГ у пациентов с АС была также отмечена не только шведскими исследователями [108], но и учеными из Таиланда [253]. По данным 2 исследований, была выявлена более высокая распространенность курения среди больных АС [162, 359]. Однако более высокая распространенность курения и избыточного веса у пациентов с АС не подтверждается данными метаанализа [315].

Особенности спектра ТФР, присущие больным РА, были оценены в ходе метаанализа, включавшего 50 исследований, выполненных с использованием дизайна «случай-контроль», в которых приняло участие 2956 пациентов с РА и 3713 лиц, не страдавших РЗ (группы контроля). Было установлено, что среди пациентов с РА более распространенным является курение: ОШ при 95% ДИ составило 1,56 (1,35–1,80) ( $p < 0,00001$ ), также повышенной оказалась встречаемость сахарного диабета: ОШ при 95% ДИ составило 1,74 (1,22–2,50) ( $p = 0,003$ ). Не было выявлено различий в частоте распространенности АГ и гиперхолестеринемии [107].

У больных РЗ было обнаружено влияние особенностей течения основного заболевания, таких как выраженность и спектр внесуставных проявлений, тяжесть течения, клинико-иммунологический вариант заболевания, активность иммуновоспалительного процесса — на сердечно-сосудистый риск.

У пациентов с ССД в качестве факторов, увеличивающих риск ССЗ, выступают большая продолжительность заболевания, поражение почек с исходом в хроническую болезнь почек (ХБП) и легочная артериальная гипертензия [60, 76]. Влияние клинико-иммунологического варианта ССД (диффузная, лимитированная) на сердечно-сосудистый риск до настоящего времени изучено недостаточно.

Исследования, проведенные в когорте пациентов с АС, позволили идентифицировать длительность заболевания (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,01–1,92;  $p = 0,05$ ) и СОЭ, измеренное в момент установления диагноза (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,04–1,33;  $p = 0,01$ ), но не значения СОЭ или СРБ, оцененные в момент проведения исследования — в качестве болезнь-специфических факторов риска ССЗ. С учетом подобных данных, можно было предполагать роль кумулятивной активности воспалительного процесса. К сожалению, подобные исследования до настоящего времени проведены не были [201].

У больных СКВ основными характеристиками заболевания, связанными с повышением риска развития ССЗ и сердечно-сосудистых событий, прежде всего явилось вовлечение в патологический процесс почек. Данные когортных

исследований позволили идентифицировать морфологически идентифицированный люпус-нефрит, выявление протеинурии, повышение уровня креатинина в качестве СКВ-специфических факторов риска ССЗ. Другими важными факторами риска оказались персистирующие полиартрит и серозиты, а также клинко-иммунологический вариант заболевания (выявление аутоантител к 2-цепочечной ДНК, особенно в сочетании с развитием гипокомплементемии) [91, 431, 215].

Персистирующая высокая активность СКВ выступала в качестве независимого предиктора летального исхода, в том числе от сердечно-сосудистых событий. Влияние клинических и лабораторных проявлений активности СКВ на риск сердечно-сосудистых событий характеризовалось синергизмом [446, 120, 169].

У больных РА вклад традиционных и болезнь-специфических факторов риска ССЗ был оценен в рамках одномоментного когортного исследования QUEST-RA. Было показано, что наличие таких внесуставных проявлений заболевания, как ревматоидные узелки, полинейропатия, серозит, ассоциировалось с увеличением риска ССЗ (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,29–3,97) [343]. Сходные данные были получены и отечественными исследователями [42]. Кумулятивная активность воспалительного процесса, оцениваемая как интегральный показатель (площадь под кривой), уровней СОЭ и числа припухших суставов, ассоциировалась с увеличением риска прогрессирования атеросклероза каротидных артерий [244]. Предиктором ССЗ являлся серологический статус пациентов: присутствие аутоантител ассоциировалось с повышенным сердечно-сосудистым риском (ССР) [55].

Таким образом, широкий круг воспалительных РЗ может считаться независимым предиктором неблагоприятного течения атеросклеротического поражения и входить в перечень факторов риска сердечно-сосудистых событий. В частности, РА и СКВ были включены как самостоятельные факторы риска ССЗ в системы оценки риска ССЗ QRISK1, QRISK2, QRISK3 [230].

Высказывается мнение о ведущей роли факторов, обусловленных самим заболеванием, прежде всего воспаления — как связующего звена между РЗ и прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [183]. Однако конкретные патогенетические механизмы, определяющие данный процесс, до настоящего момента остаются недостаточно изученными.

### 1.3. Гетерогенность иммунопатогенеза ревматических заболеваний: системной красной волчанки, системной склеродермии, спондилоартрита, ревматоидного артрита.

#### Воспаление и аутоиммунитет как вазопатогенные факторы

Воспалительные РЗ представляют собой неоднородную группу заболеваний, которая характеризуется различиями в клинических проявлениях заболевания, механизма наследования (спектр генов, ассоциированных с риском развития заболевания), действии клеток-эффекторов, профиле патогенетически значимых хемокинов и цитокинов, а также наличии и спектре аутоантител. Основными группами РЗ, таким образом, являются ДБСТ, РА и СпА [24, 37, 385]. Различия иммунопатогенеза данных нозологических форм предполагают и неодинаковые механизмы сопряжения иммуновоспалительного и атеросклеротического процессов. Это предполагает возможность использования РЗ в качестве «модели» для оценки влияния воспаления на состояние сосудистой стенки.

Исследования, посвященные оценке влияния воспалительного процесса у больных РЗ на структуру сосудистой стенки и функциональное состояние эндотелия, были основаны на использовании неинвазивных методов оценки. Для оценки функционального состояния эндотелия были использованы методы, базирующиеся на основе измерения феномена эндотелий-зависимой вазодилатации. Их применение могло быть дополнено определением биомаркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелиоцитов, что позволяло более комплексно оценивать нарушения эндотелиальной функции.

В качестве интегральной характеристики структурного и функционального состояния сосудистой стенки наиболее часто использовался показатель её жесткости, отражающий как процессы ремоделирования сосудистой стенки (соотношение коллагеновых и эластиновых волокон, инфильтрацию сосудистой стенки клетками воспаления), так внесосудистые (дислипидемию, гормональные влияния на сосудистую стенку, уровень АД). Значение жесткости сосудистой стенки как независимого предиктора поражения органов-мишеней у пациентов с АГ позволило членам Европейской лиги неинвазивных исследований крупных артерий рекомендовать его для оценки степени риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ [284]. В отличие от ТКИМ, которая является достаточно стабильным показателем, параметры эндотелиальной функции и скорость распространения пульсовой волны способны к быстрому изменению, отражая эндогенные и экзогенные воздействия на стенку сосуда [466]. К настоящему времени накоплен массивный объем данных, позволивший выявить нарушение как функции эндотелия, так и эластических свойств сосудистой стенки у больных РЗ, в том числе ССД, АС, РА и СКВ [233].

Одной из уникальных характеристик ССД, отличающих ее от других РЗ, является развитие облитеративной, фибро-пролиферативной васкулопатии как морфологической основы болезнь-специфического поражения сосудов мелкого и крупного калибров [466]. Хотя ССД является аутоиммунным заболеванием, близким по своему патогенезу другим ДБСТ, воспалительный компонент патогенеза представлен гораздо скромнее. В основе патогенеза ССД лежит индукция клеточной и гуморальной аутореактивности, направленной прежде всего против структурных компонентов клеточных ядер, но также белков эндотелия [320, 321]. Активация гуморального звена иммунитета сопровождается продукцией широкого спектра аутоантител, основными антигенами которых являются белки центромер, топоизомераза, РНК-полимеразы I и III, эндотелиоциты. Нарушения клеточного звена иммунитета приводят к олигоклональной экспансии Т-клеток и формированию в коже и внутренних органах пациентов моноклеарных инфильтратов, преимущественно



образованных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитами и макрофагами. Особенностью ССД также является спектр цитокинов, продуцируемый активированными Т-клетками: это традиционно относимые к противовоспалительным цитокины круга Th2—ИЛ-4 и ИЛ-13, профиброгенные/противовоспалительные цитокины, прежде всего TGF- $\beta$ , но также ИЛ-6 и ИЛ-17 [341]. Предполагается, что повреждение эндотелия первично обусловлено как прямым цитотоксическим воздействием CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, так и воздействием некоторых аутоантител (антиэндотелиальных, аутоантител к ростовым факторам) и воздействием цитокинов. Генерализованная активация и дисфункция эндотелия, утрата фрагментов эндотелиальной выстилки, интимальная пролиферация, облитерация капилляров — ключевые патогенетические звенья заболевания, ведущие к поражению органов-мишеней. Прогрессирование фиброза согласно современным представлениям является вторичным феноменом, связанным, с одной стороны, с воздействием профиброгенных цитокинов, с другой — обусловленным ишемией органов и тканей [257]. Конкретные механизмы участия ССД-специфических иммунных, сосудистых и органных изменений в патогенезе ускоренного прогрессирования атеросклеротического процесса до настоящего момента остаются невыясненными. Одной из причин активации эндотелия у пациентов ССД является воздействие цитокинов. Выявление у ИЛ-4 и ИЛ-13 способности повышать экспрессию эндотелиоцитами адгезионной молекулы sVCAM-1, MCP-1, а также ассоциации между повышением уровней ИЛ-4 и тяжестью атеросклеротического процесса у больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий позволило усомниться в возможности однозначно трактовать цитокины круга Th2 в качестве противовоспалительных/антиатерогенных [188]. Вазорегуляторные эффекты цитокинов целесообразно рассматривать только в контексте цитокинового спектра, в составе которого они представлены в рамках конкретной нозологической формы, и спектра клеток-мишеней.

Помимо роли цитокинов и хемокинов большое значение придается профилю аутоантител, выявляемому у пациентов ССД — выявление антифосфолипидных аутоантител у больных ССД ассоциировано как с

проявлениями субклинического атеросклероза, так и манифестной атеросклеротической болезнью сердца [303]. С другой стороны, у пациентов ССД не обнаружено взаимосвязи между выявлением антикардиолипидных аутоантител и показателями смертности [335].

Имеются единичные сообщения, что выявление антицентромерных аутоантител, ассоциированных с более легким, лимитированным вариантом течения данного заболевания, было ассоциировано с более неблагоприятным течением атеросклеротического процесса: большим количеством атеросклеротических бляшек по данным дуплексного сканирования КИМ, а также увеличением числа сердечно-сосудистых событий при более благоприятном липидном профиле. Различия риска ССЗ у больных ССД в зависимости от клиничко-иммунологического варианта заболевания может отчасти объяснять имеющиеся в литературе неоднозначные суждения. Несмотря на существование взаимосвязи между выявлением аутоантител к эндотелию, развитием дигитальной ишемии и артериальной легочной гипертензии, вклад указанного биомаркера в кардиоваскулярную патологию не доказан [229, 365].

Отражением эндотелиальной активации и дисфункции у пациентов с ССД является повышение содержания в плазме крови адгезионных молекул (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin) и медиаторов вазоконстрикции (эндотелин). Содержание данных биомаркеров было взаимосвязано с некоторыми клиническими параметрами, отражающими активность заболевания [65], также установлена прямая взаимосвязь между степенью повышения жесткости артериальной стенки, и уровнями растворимых маркеров воспаления/активации эндотелия (sE-selectin и sVCAM-1), в группе 24 больных ССД [64]. Это позволяет предполагать, что при ССД жесткость артериальной стенки отражает в большей степени процессы ремоделирования, в том числе инфильтрацию мононуклеарными клетками, обусловленную основным заболеванием.

Повышение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) у больных ССД в сравнении с группой контроля ранее было выявлено рядом исследователей [149, 474, 165, 485]. Однако при обследовании крупной когорты, включавшей

187 пациентов ССД, выявить различий в уровне АДМА в сравнении с контролем не удалось [521].

По данным нескольких групп исследователей, уровень данного медиатора был ассоциирован с клинической и лабораторной активностью ССД, а также наличием легочной артериальной гипертензии [474, 149, 160, 158]. Таким образом, разночтения, полученные авторами при оценке уровней АДМА у пациентов с ССД, наиболее вероятно объясняются гетерогенностью сформированных групп пациентов ССД.

Другим представителем ДБСТ является СКВ, характеризующаяся нарушением механизмов иммунорегуляции, приводящим к продукции широкого спектра органонеспецифических противоядерных аутоантител с последующим иммуновоспалительным повреждением широкого круга органов и тканей [37]. Механизмы нарушения аутоотолерантности связаны с нарушением механизмов апоптоза, что приводит к усилению механизмов антигенной презентации ядерных белков апоптотическими кератиноцитами [128]. Важнейшими медиаторами повреждения у больных СКВ являются аутоантитела, циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы и активированные компоненты комплемента. Фиксированные тканями иммунные комплексы активируют продукцию цитокинов и хемокинов, в том числе взаимодействуя с Toll-like рецепторами фагоцитирующих и иммунокомпетентных клеток.

В спектре патогенетически значимых цитокинов у больных СКВ необходимо отметить факторы, влияющие на созревание и активацию В-лимфоцитов и плазматических клеток (BAFF/BLyS), цитокинов круга Th1 и Th2 (ИЛ-12, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-18, ИЛ-23, ИЛ-17, ИЛ-10), а также классические провоспалительные цитокины — ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\alpha$  [395, 71]. В отличие от больных РА, при СКВ доминантная роль принадлежит ИФН- $\alpha$ , а не ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [298].

Различные семейства аутоантител не только проявляют патогенные свойства, но и ассоциированы со спектром клинических проявлений СКВ, определяя её клинико-иммунологические субтипы. Так, аутоантитела к 2-

цепочечной ДНК определяют высокий риск развития люпус-нефрита и коррелируют с его активностью. Аутоантитела к рибосомальному белку Р ассоциированы с поражением ЦНС, и в меньшей степени — с поражением почек. Аутоантитела к Ro-SSA аутоантигену связаны с высокой выраженностью фотосенсибилизации. Выявление высоких титров антифосфолипидных аутоантител ассоциировано с развитием антифосфолипидного синдрома [383]. Механизмы участия медиаторов воспаления в патогенезе поражения сосудистой стенки больных СКВ и их вклад в атерогенез в настоящее время интенсивно изучается.

При обследовании когорты, включавшей 70 пациентов с СКВ, была установлена взаимосвязь между повышением экспрессии ИФН- $\alpha$  в крови пациентов с СКВ и дисфункцией эндотелия [285]. В другом исследовании повышение уровня ИФН- $\alpha$  коррелировало с повышением жесткости сосудистой стенки ( $p < 0,01$ ), нарушением функции эндотелия ( $p < 0,05$ ) и значениями индекса отложения кальция в коронарных артериях [440]. В основе данного феномена может лежать токсическое влияние ИФН- $\alpha$  на предшественников эндотелиоцитов [285].

Связь СРБ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 с суррогатными маркерами кардиоваскулярного риска у больных СКВ хорошо согласуется с известным проатерогенным влиянием данных молекул [242, 461]. В частности, помимо провоспалительного действия и влияния на эндотелий, ФНО- $\alpha$  взаимосвязан с уровнем гипертриглицеридемии — что предполагает его участие в патогенезе метаболических нарушений при СКВ. Определенное значение может иметь способность ФНО- $\alpha$  приводить к гиперэкспрессии ИЛ-6 и ИФН $\gamma$ , что усугубляет нарушения цитокиновой регуляции у больных СКВ [475]. В рамках когортного исследования 109 больных СКВ была доказана взаимосвязь между сывороточным уровнем ФНО- $\alpha$ , но не ИЛ-1 $\beta$ , содержанием адгезионных молекул (sICAM, sVCAM, E-selectin) и интенсивностью процесса кальцификации коронарных артерий [387]. В настоящее время все большее внимание исследователей привлекает ИЛ-17 — провоспалительный и иммунорегуляторный цитокин, вовлеченный в механизмы

патогенеза при целом ряде РЗ. У больных СКВ было выявлено повышение экспрессии данного белка Т-лимфоцитами периферической крови, а также повышение его содержания в сыворотке крови в сравнении с данными контрольной группы [144]. Интерес к потенциальному проатерогенному потенциалу ИЛ-17 был обусловлен тем фактом, что в биопсийном материале фрагментов аорты, полученных у больных атеросклерозом, были выявлены одновременно продуцирующие ИЛ-17 и ИФН- $\gamma$  Т-клетки, локализованные непосредственно в ткани атеросклеротических бляшек [173]. При оценке взаимосвязи между сывороточным уровнем ИЛ-17А, ИЛ-17В, ИЛ-17F и содержания циркулирующих эндотелиоцитов как маркеров повреждения эндотелия — только уровень ИЛ-17F, но не ИЛ-17А показал наличие взаимосвязи как со степенью активности СКВ, так и с повреждением эндотелиальной выстилки сосудов [388].

У больных СКВ были получены убедительные данные о роли некоторых семейств антинуклеарных аутоантител как неклассического фактора риска ССЗ, ассоциированного с ускоренным прогрессированием атеросклероза. Ранее коллективом финских исследователей, по результатам 5-летнего проспективного наблюдения за крупной когортой лиц, не страдавших РЗ, было продемонстрировано, что выявление повышенного уровня антинуклеарных антител (АНФ) либо РФ служит независимым предиктором развития атеросклероза либо его осложнений [52]. У больных РЗ повышение уровней ревматоидного и антинуклеарного факторов также было связано с повышением риска развития кардиоваскулярных событий [290]. Исследования роли антифосфолипидных аутоантител на животных моделях атеросклероза позволило установить, что инфузия плазмы, содержащей данные аутоантитела, приводит к нарушению функционального состояния эндотелия и ускоряет формирование атеросклеротических бляшек [425, 167].

Выявление антифосфолипидных аутоантител у пациентов с СКВ значимо, на 2–3 стандартных отклонения, повышало риск развития артериальных и венозных тромбозов, тромбэмболии легочной артерии, а также развития

перемежающей хромоты, инфаркта миокарда либо ишемического инсульта [460, 182].

Вместе с тем, при обследовании когорты из 114 пациентов с СКВ в сравнении с 122 не болевшими СКВ лицами, совпадающими по основным факторам риска ССЗ, — по данным многомерного анализа не было выявлено взаимосвязи между обнаружением антикардиолипидных антител и вероятности обнаружения субклинического атеросклероза коронарных артерий [456]. Сходные данные были получены командами американских исследователей, которым не удалось подтвердить влияние антифосфолипидных антител на прогрессирование субклинического атеросклероза коронарных артерий и эластические свойства сосудистой стенки [75, 394].

Не меньший интерес представляет влияние и других семейств аутоантител на кардиоваскулярный риск больных СКВ. По данным 13-летнего наблюдения за когортой, насчитывавшей 1874 больных СКВ, повышение уровня аутоантител к 2-цепочечной ДНК, измеренное в пределах 3 месяцев до кардиоваскулярного события, оказалось независимым предиктором сосудистых катастроф [302].

С другой стороны, выявление у больных СКВ аутоантител к рибонуклеопротеину Р, а также Смитовскому антигену указывали на снижение риска ССЗ. Выявление данных аутоантител ассоциировалось с уменьшением вероятности выявления атеросклеротических бляшек в каротидных артериях (ОШ 0,11, 95% ДИ 0,01–0,98), а их уровень выявил отрицательную взаимосвязь со степенью жесткости аорты ( $r = -0,144$ ,  $p = 0,032$ ) [520]. Выявление у больных СКВ аутоантител к антигенам RoSSA и LaSSB ассоциировалось со сходными взаимосвязями [214]. Наличие аутоантител к фосфолипидам ассоциировано с увеличением риска тромбозов, что связано с их взаимодействием с белками свертывающей системы крови. Было установлено, что взаимодействие антифосфолипидных антител с белком b2GP1 облегчает его взаимодействие с окисленными липопротеидами низкой плотности, формируя иммунный комплекс [86]. Захват данного комплекса макрофагами через Fc рецептор

способствует их трансформации в пенистую клетку, с дальнейшим формированием атеросклеротической бляшки.

Одним из механизмов патогенного влияния аутоантител является формирование циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), повышение уровня которых в сыворотке крови больных СКВ оказалось предиктором развития инфаркта миокарда [323].

Исследования, посвященные оценке содержания АДМА в крови у больных СКВ, выявили его значимое превышение над показателями контрольной группы. Уровень АДМА был независимо ассоциирован с перенесенными кардиоваскулярными событиями, высокой активностью заболевания, оцененной с помощью индекса SLEDAI, повышению уровня аутоантител к 2-цепочечной ДНК и снижению содержания ЛПВП [119].

В других исследованиях было обнаружено, что уровни АДМА ассоциированы с повышением содержания аутоантител к 2-цепочечной ДНК и СОЭ, а также интенсивностью процесса кальцификации коронарных артерий, и обратно коррелировали с содержанием компонентов комплемента С3 и С4 и общего холестерина [262].

Египетскими коллегами была описана взаимосвязь АДМА с клиническими и лабораторными параметрами активности СКВ, а также риском сердечно-сосудистых событий [177]. Наконец, наиболее крупное исследование, включавшее 125 пациентов СКВ, позволило выявить независимую ассоциацию уровней АДМА и жесткости сосудистой стенки [362].

При изучении патогенетической взаимосвязи АС и атеросклероза необходимо отметить, что особенностью иммунопатогенеза данного заболевания, как и других представителей группы спондилоартритов, лежат нарушения прежде всего врожденного звена иммунитета, что позволяет некоторым исследователям относить его к группе аутовоспалительных, а не аутоиммунных заболеваний [141]. Предполагается, что узловым звеном патогенеза является нарушение четвертичной структуры молекулы HLA-B27, что вызывает стресс, вызванный нарушением сворачивания белков (unfolded protein response), и запускает

продукцию клеткой провоспалительных цитокинов. Фокусы воспаления располагаются прежде всего в энтезисах, телах позвонков, тканях глаза, кишечнике. Гистологически фокус воспаления представлен инфильтрацией CD68+ макрофагами, пролиферирующими фибробластами, тогда как лимфоидный компонент инфильтрата представлен довольно скудно (преобладают CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты) [141]. Ведущая роль в патогенезе заболевания принадлежит ИЛ-17, ИЛ-23 и ФНО- $\alpha$ , которые экспрессируются клетками зон воспаления. Гиперпродукция данных цитокинов определяет все клинические проявления заболевания. Помимо вышеназванных цитокинов, у больных АС отмечается повышение продукции ИЛ-1, ИЛ-6 и ИФН- $\beta$ , наиболее вероятно как результат индукции ИЛ-23.

Установлено, что уровень ИЛ-23 в сыворотке крови больных АС взаимосвязан с индексами активности BASDAI, функциональным индексом BASFI и индексом подвижности осевого скелета BASMI ( $p < 0,01$ ), хотя не имеет прямых взаимосвязей с уровнями СРБ и СОЭ [488]. Это может объясняться низкой чувствительностью и специфичностью данных показателей при оценке активности АС [510].

Исследованию жесткости сосудистой стенки и эндотелиальной дисфункции у больных АС посвящено ограниченное количество исследований, и роль различных механизмов и провоспалительных медиаторов в поражении сосудистой стенки изучена явно недостаточно [92]. В небольших одномоментных исследованиях показано, что у больных АС в сравнении с популяционным уровнем может быть обнаружено повышение ТКИМ, жесткости стенки аорты и увеличена частота выявления эндотелиальной дисфункции, что трактовалось как повышенная распространенность субклинического атеросклероза [201, 363, 99, 83, 126, 81]. Однако, по данным исследования китайских и российских исследователей, значимых различий жесткости сосудистой стенки у больных АС в сравнении с группой контроля выявлено не было [135, 5]. Высказано мнение, что проведение метаанализа с целью уточнения наличия/отсутствия нарушений эластических свойств артериальной стенки у пациентов с АС не представляется



возможным в связи с малочисленностью и гетерогенностью имеющихся данных [70].

Поскольку повышение распространенности ССЗ и сердечно-сосудистых событий у пациентов с АС не может быть объяснено только влиянием ТФР, многими авторами предполагается роль системного воспаления в рамках активности АС как причины поражения сердечно-сосудистой системы [85, 162, 392, 92, 501]. Попытки установить взаимосвязь между суррогатными маркерами субклинического атеросклероза (толщина КИМ, жесткость сосудистой стенки, выраженность дисфункции эндотелия) — и лабораторными (уровни СРБ, СОЭ) и клиническими маркерами активности АС — в большинстве случаев закончились неудачей [201, 213, 317, 363].

Имеющиеся данные указывают на ИЛ-23 как основной патогенетически значимый медиатор воспалительного процесса при АС, ассоциированный с активностью заболевания. У больных атеросклерозом, не страдавших РЗ, повышение уровня ИЛ-23 в сыворотке крови было независимым предиктором сердечно-сосудистых событий. Также была выявлена селективная экспрессия иРНК ИЛ-23 тканями атеросклеротической бляшки [48]. Хотя работы, посвященные влиянию ИЛ-23 на сердечно-сосудистый континуум, в настоящее время отсутствуют, использование данного белка в качестве маркера активности АС может способствовать уточнению характера взаимосвязи между воспалением и поражением сердечно-сосудистой системы больных АС. У пациентов с АС зачастую отмечается менее выраженная лабораторная активность воспалительного процесса, и с другой стороны — наиболее неблагоприятный спектр ТФР в сравнении с пациентами с РА и СКВ [359, 253]. В сравнении с больными другими вариантами РЗ при АС повышена частота выявления метаболических нарушений, таких как ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к углеводам, инсулинорезистентность, которые входят в структуру метаболического синдрома. Эти данные предполагают роль нарушения адипокинового звена метаболической регуляции, которое и было выявлено рядом исследователей [189].

Французские исследователи сообщали о повышении уровня грелина у пациентов с АС [479]. Не было выявлено взаимосвязи с параметрами, характеризующими активность основного заболевания. По данным испанских исследователей, у больных АС отмечалось снижение уровня грелина сыворотки, с тенденцией к его нормализации на фоне терапии инфликсимабом.

Уровень резистина также оказывался повышенным у данной группы пациентов, в сравнении с лицами группы контроля [269]. Однако при анализе результатов, полученных в испанской когорте больных АС, взаимосвязи уровня резистина и маркеров активности заболевания не наблюдалось.

Оценка содержания лептина у пациентов с АС представляет особый интерес, в связи с присущим данной молекуле провоспалительным потенциалом (индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов — ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , подавляет продукцию ИЛ-4). Некоторыми исследователями сообщалось о повышении уровня лептина у пациентов с АС [360], тогда как другие оспаривали данное наблюдение [479]. Большинство исследователей отмечает, что содержание данного адипокина характеризовалось стабильностью, не коррелировало с маркерами активности заболевания и значимо не изменялось на фоне терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  [330, 195].

Висфатин также принадлежит к числу адипокинов, обладающих свойствами провоспалительного цитокина (способен усиливать продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  моноцитами) [109, 336]. У больных АС, в отличие от пациентов с РА, исследователями не было установлено повышения уровня данного адипокина в сыворотке крови [239, 238]. Также не отмечено динамики данного белка в зависимости от параметров активности АС. Наблюдалась взаимосвязь уровня висфатина и степени инсулинорезистентности.

Представленные в литературе данные носят предварительный характер, что связано с малым объемом обследованных групп. Нельзя исключать, что отсутствие влияния исследованных адипокинов на активность АС обусловлено особенностями формирования исследованных когорт, в которых преобладали пациенты с низкой активностью заболевания. Предположительно, у больных АС

клинически более значимыми являются метаболические, но не иммуноориентированные эффекты адипокинов.

У больных АС определение лабораторных маркеров дисфункции эндотелия позволило выявить повышение содержания растворимых форм адгезионных молекул sICAM-1, sICAM-2 в плазме крови в сравнении с группой контроля. Выявлена взаимосвязь между острофазовыми маркерами (СРБ, СОЭ) и некоторыми провоспалительными цитокинами (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ). Обнаруживалась взаимосвязь между уровнями sICAM-2, но не sICAM-1, и функциональными индексами активности и функционального состояния при АС — индексами BASDAI, BASFI, ASDAS [294]. Уровень sVCAM-1 не коррелировал с клиническими и лабораторными показателями активности. Была отмечена взаимосвязь между уровнями sVCAM-1, и в большей степени sICAM-1 и традиционными факторами риска ССЗ [84]. При этом уровни эндотелина не различались в когорте пациентов с АС и группе контроля [404].

У пациентов с АС имело место повышение уровня АДМА плазмы крови в сравнении с таковым у лиц контрольной группы, подобранных с учетом основных классических факторов риска ССЗ [92, 178, 259, 404]. Данный факт оспаривается лишь единичными работами, включавшими ограниченное число пациентов [276]. При сравнении когорт пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  и традиционную терапию, установлены различия — более высокое содержание биомаркера было зафиксировано у пациентов на фоне стандартной терапии [404]. Уровни АДМА оказались прямо взаимосвязаны с СОЭ, возрастом, индексом массы тела (ИМТ) и с отрицательным знаком — с подвижностью грудной клетки [259]. Не было обнаружено взаимосвязи с ТКИМ, функцией эндотелия, индексами ASDAI, BASFI, BASMI, ASDAS [259]. Учитывая выявленную данной группой исследователей связь уровня АДМА с выраженностью ограничения подвижности грудной клетки — отсутствие ассоциации АДМА и индекса BASMI представляется плохо объяснимым.

По данным [190], у больных АС уровень АДМА был ассоциирован с некоторыми ТФР (мужской пол, наличие АГ), параметрами, отражающими

активность воспалительного процесса (СРБ), с отрицательным знаком — с уровнем холестерина. Связь между уровнем АДМА и метаболическими параметрами, характеризующими больных АС, подтверждалась ассоциацией данного биомаркера и уровня инсулиноподобного ростового фактора 1 (IGF-1) ( $r = -0,397$ ;  $p = 0,04$ ) [189].

Другими группами исследователей была выявлена взаимосвязь между уровнем АДМА и индексом активности АС (BASDAI) ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,02$  исходно и  $r = 0,47$ ,  $p = 0,04$  через 6 месяцев проспективного наблюдения) [191]. Сообщалось о существовании взаимосвязи между уровнем АДМА и эластическими характеристиками сосудистой стенки, но не ТКМ [67]. Об отсутствии изменений уровня АДМА сыворотки крови на фоне терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  сообщали несколько независимых групп исследователей [67, 190, 191], наиболее крупное исследование, датированное 2015 годом, подтвердило значимое повышение АДМА (95% ДИ 0,05 (0,03–0,07);  $p < 0,001$ ) и нарушение эластических характеристик сосудистой стенки у больных АС в сравнении с группой контроля. Активность заболевания, оцененная с помощью индекса ASDAS, коррелировала с нарушением эластических свойств аорты и оказывала влияние на профиль ТФР (связана с уменьшением уровня ОХ ( $p = 0,02$ ), взаимосвязи активности АС и АДМА не обнаружено) [92].

При анализе роли иммуновоспалительного процесса у больных РА в изменении состояния эндотелия и ремоделировании сосудистой стенки [95] необходимо учитывать патогенетические особенности данного заболевания [24]. Ассоциация с антигеном главного комплекса гистосовместимости, (HLA)-DRB1, несущим общий антигенный эпитоп, определяет порядка 60% генетически обусловленного риска развития РА у индивидуума, что объясняется его способностью к высокоэффективной презентации цитруллинированных антигенов [194]. Было установлено, что на доклиническом этапе заболевания отмечается усиление процессов цитруллинирования аутологических белков слизистыми оболочками, прежде всего ротовой полости и дыхательных путей, под воздействием некоторых факторов окружающей среды (курение, некоторые

инфекционные агенты, в том числе *Porphyromonas gingivalis*, и некоторые другие). Это вызывает локальную, а позже системную продукцию аутоантител к цитруллинированным белкам [310]. Хотя основные патогенетически значимые аутоантигены РА остаются не выясненными, экспрессия таких цитруллинированных белков, как цитруллинированный виментин, цитруллинированные гистоновые белки, цитруллинированные фибронектин и фибриноген, и большое количество неидентифицированных цитруллинированных белков в синовиальной оболочке больных РА убедительно доказана [373]. Следует отметить, что повышение уровня аутоантител к цитруллинированным белкам за многие годы предшествует дебюту заболевания [376].

Развитие синовита как основного клинического и морфологического проявления РА характеризуется гиперплазией синовиальной мембраны, пролиферативными процессами, усилением ангиогенеза и клеточной инфильтрацией, преимущественно Т-клетками с фенотипом CD4+, макрофагами, В-лимфоцитами и плазматическими клетками, нейтрофилами, дендритными и тучными клетками [412, 427]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов и аутоантител как ведущих медиаторов воспаления определяется преимущественно взаимодействием CD4+ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и плазматических клеток и макрофагов [137].

Достаточно убедительными можно считать данные, свидетельствующие о высокой экспрессии ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ГМ-КСФ в локусах синовита [249]. Была показана роль ФНО- $\alpha$  как ключевого цитокина, индуцирующего продукцию ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ГМ-КСФ, а также молекул адгезии. В спектре CD4+ Т-клеток, инфильтрирующих синовиальную оболочку, входит субпопуляция Th17, продуцирующая ИЛ-17 в качестве основного цитокина. ИЛ-17, действуя синергистично с ФНО- $\alpha$ , индуцирует продукцию ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ и простогландина E2. Продукция цитокинов, необходимых для выживания клеток инфильтрата (ИЛ-17, ИЛ-15, BAFF) способствует хронизации и персистенции иммуновоспалительного процесса [121]. Локальная экспрессия противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, TGF $\beta$ , растворимые

антагонисты рецептора ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ ) также продуцируются локально, однако в существенно меньшем количестве в сравнении с провоспалительными цитокинами.

Продукция АЦЦП и РФ ассоциирована с неблагоприятным клиническим фенотипом РА, характеризующимся более быстрыми темпами деструктивного процесса в суставах и развитием системных проявлений заболевания, но также служит предиктором высокой эффективности таргетной терапии, направленной против В-клеток [292, 301]. На моделях РА было показано, что иммунные комплексы, содержащие РФ и АЦЦП, связываются с Fc $\gamma$ RIIa рецепторами макрофагов, усиливая таким образом продукцию провоспалительных цитокинов, а также активируют систему комплемента, приводя к продукции C3a и C5a — мощных хемоаттрактантов, что, по-видимому, является основой их патогенности у больных РА [534].

У больных РА отмечается значимое увеличение риска развития ССЗ и неблагоприятных кардиоваскулярных событий, связанное как с ТФР, так и, в большей степени, с воспалительной активностью заболевания. В целом ряде работ показана отчетливая ассоциация между повышением уровня острофазовых реактантов (СОЭ и СРБ), заболеваемостью ССЗ, числом смертельных сердечно-сосудистых событий [103, 203, 311, 339]. Следует отметить, что на фоне РА атеросклеротический процесс характеризуется рядом особенностей, включающих тенденцию к развитию нестабильности бляшек, а также более выраженные воспалительные изменения в структуре меди и адвентиции [78].

По данным систематического обзора, включавшего 11 когортных исследований, в 8 было зафиксировано значимое нарушение функции эндотелия при РА в сравнении с контрольными группами [403]. Эндотелиальная дисфункция выявлялась как у пациентов длительно болеющих РА, так и у молодых пациентов в дебюте заболевания, с низкой активностью болезни [199, 261, 504]. Попытка оценить взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и клинической и лабораторной активностью заболевания (СРБ, СОЭ, DAS28), выявила данную ассоциацию по данным трех, наиболее методически качественных исследований

[74, 366, 504], но не обнаружила по данным шести [147, 196, 199, 261, 407, 437, 444, 497].

Механизмы, приводящие к развитию эндотелиальной дисфункции у пациентов с РА, интенсивно изучаются [403]. Было установлено многогранное влияние медиаторов воспаления, таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, которые оказывали не только локальное, но и системное влияние, затрагивающее эндотелий, жировую ткань, печень и скелетные мышцы [312, 407]. Цитокины, прежде всего ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-17, вызывают экспрессию эндотелиоцитами адгезионных молекул, прежде всего VCAM-1 [291]. Наряду с этим, ФНО- $\alpha$  угнетает продукцию NO, активируя эндотелиальные протеинкиназы [531]. Итогом этого является нарушение функции эндотелия. Воздействие ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  на печень и жировую ткань приводит к возникновению инсулинорезистентности и усугублению дислипидемии [192]. При этом содержание общего холестерина снижается, обратно коррелируя с активностью РА. Влияние цитокинов на параметры эндотелиальной функции и эластические свойства сосудистой стенки были обнаружены клинически [525]. У пациентов с РА, получавших блокаторы ФНО- $\alpha$ , показано независимое от ТФР негативное влияние ИЛ-17 на жесткость сосудистой стенки СРПВ и индекс реактивной гиперемии, функцию эндотелия [312].

Систематический обзор, включавший данные 16 когортных исследований, подтвердил нарушение эластических свойств сосудистой стенки (СРПВ, ИА) у больных РА в сравнении с группой контроля [403]. Но установить взаимосвязь между параметрами жесткости сосудистой стенки и лабораторными и клиническими маркерами активности РА удалось лишь в 5 анализируемых исследованиях, тогда как в 10 она отсутствовала. Наиболее часто удавалось выявить ассоциацию СРПВ с длительностью заболевания, уровнями СРБ и ИЛ-6 [393]. В более поздней работе, включавшей 25 когортных исследований (1472 больных РА и 1583 представителя контрольной группы) при проведении метарегрессионного анализа влияние маркеров активности (индекс DAS28,

уровни СРБ и СОЭ) на эластические характеристики сосудистой стенки было подтверждено [62].

Увеличение ТКИМ у больных РА в сравнении с контролем показано на основании метаанализа, основанного на данных 52 исследований (3600 пациентов РА и 3020 лиц группы контроля). Различие ТКИМ между группами составило 0,10 мм (95% ДИ 0,07–0,12;  $p < 0,00001$ ). Атеросклеротические бляшки в каротидных артериях чаще обнаруживались у пациентов РА: 32,7% и 11,4% соответственно, ОШ 3,61 (95% ДИ 2,95–4,93;  $p < 0,00001$ ) [63]. Использование метарегиессионного анализа позволило идентифицировать воспалительную активность (оцениваемую с помощью индекса DAS28, уровней СОЭ и СРБ) ( $Z = 2,95$ ;  $p = 0,003$ ) и мужской пол ( $Z = 4,38$ ;  $p = 0,00001$ ), но не другие ТФР или клинические характеристики РА в качестве факторов, влияющих на КИМ. Среди серологических маркеров в данную модель были включены лишь качественные данные о серологическом статусе пациента по РФ.

Несмотря на то, что у пациентов РА не наблюдается повышения ИМТ в сравнении с группами контроля, для этих пациентов характерно развитие инсулинорезистентности, которая отражает нарушение поглощения скелетными мышцами глюкозы и усиление процессов липолиза под влиянием ФНО- $\alpha$ , продуцируемого в ходе воспаления. Гиперинсулинемия коррелирует с индексами, характеризующими активность воспалительного процесса [358]. Нарушения адипокинового звена при РА заключаются в повышении уровней проатерогенных резистина и лептина, а также снижении антиатерогенного адипонектина [49].

Вопрос о влиянии дисбаланса адипокинов на течение РА и прогрессирование атеросклеротического процесса остается недостаточно понятным, в связи с противоречивостью имеющихся данных литературы.

Выявление аутоантител (РФ, АЦЦП) у больных РА ассоциировано с ухудшением прогноза заболевания. Группа, состоявшая из 741 пациента с «ранним» РА, входивших в когорту BARFOT, 67,5% которой составляли женщины, находилась под проспективным наблюдением с 1993 по 2010 год. Проводилась оценка влияния серологического статуса (РФ, АЦЦП),



кумулятивное содержание СРБ, уровня СОЭ и оценки пациентом боли по визуальной аналоговой шкале (оценено как интегральный показатель — площадь под кривой — за период наблюдения) на общую и сердечно-сосудистую смертность. Было показано, что серопозитивность по РФ и АЦЦП в дебюте заболевания и высокая воспалительная активность РА ассоциированы с увеличением кардиоваскулярной смертности [56]. Эти же авторы оценивали влияние иммунологического субтипа заболевания (присутствие РФ, АЦЦП и аутоантител к карбамилированным пептидам) в объединенной когорте, включавшей 2331 пациента, входивших в состав Лейденской когорты больных РА, Норфолкского регистра и когорты BARFOT, при длительности наблюдения 26300 пациенто-лет. Включение всех трех аутоантител позволило выявить, что РФ был связан с независимым повышением общей смертности (от любых причин) — ОШ 1,30 (1,04–1,63). Стратификация по причинам смерти выявила, что АЦЦП был ассоциирован с повышением кардиоваскулярной смертности — ОШ 1,52 (1,04–2,21), а РФ — смертности, ассоциированной с онкологическими заболеваниями ОШ 1,64 (1,02–2,62) и болезнями органов дыхания ОШ 1,71 (1,01–2,88) [55].

У больных РА было выявлено повышение уровней растворимых форм адгезионных молекул, что отражало эндотелиальную дисфункцию — уровни sICAM-1, sE-selectin, sVCAM-1 были повышены в сравнении с группой контроля [154, 386, 516]. Ассоциации между индексом кальцификации коронарных артерий и исследованными адгезионными молекулами выявлено не было при установленных взаимосвязях уровня sVCAM-1 и ТКИМ у больных РА [154]. Анализ взаимосвязи между уровнями ТФР, неклассических ФР (ИЛ-6) и адгезионными молекулами sVCAM-1, sICAM-1, sE-selectin, выявил значимое влияние уровня цитокина на исследуемые параметры [155], парциальный R составил 0,244 ( $p = 0,0004$ ), 0,155 ( $p = 0,02$ ) и 0,265 ( $p = 0,0001$ ) соответственно. Были выявлены уникальные взаимосвязи изучаемых молекул с классическими и неклассическими факторами риска ССЗ: sVCAM-1 и окружности талии, СОЭ и числа деформированных суставов, sICAM-1 и курения, sE-selectin и АГ,

диастолического АД, концентрации глюкозы и СОЭ. Наиболее значимой оказалась связь изучаемых молекул с уровнем ИЛ-6, уровни sVCAM тесно коррелировали с РФ. Оценка уровня АДМА, показала ее клиническую значимость у пациентов РА [132] при исключении влияния ТФР ССЗ [156, 400, 402, 457, 483].

Оценка влияния уровня АДМА на суррогатные маркеры атеросклероза была выполнена в одномоментном исследовании, включавшем 197 больных РА (исключены ХБП и ОКС). По данным анализа, взаимосвязи уровня АДМА, характеристики функционального состояния эндотелия, эластических свойств сосудистой стенки и характеристики КИМ выявлено не было. Особенностью данной когорты было преобладание пациентов с низкой степенью активности РА, среднее значение индекса DAS28 составляло 3,14 балла. Однако апостериорная оценка данных показателей в субкогорте 26 больных РА с высокой активностью заболевания, оцениваемого как значение СОЭ  $\geq 25$  мм/час или СРБ  $\geq 5$  мг/дл, выявило ассоциацию АДМА и дисфункции эндотелия, а также эластической характеристики аорты (ИА) [159].

Результаты одномоментных исследований подтверждают ассоциацию АДМА с иммуновоспалительной активностью РА. Проспективное 6-летнее наблюдение за группой, включавшей 201 больного РА (155 женщин, средний возраст 67 лет), с оценкой ТФР ССЗ в начале исследования и ежегодной оценкой СОЭ и СРБ с расчетом интегрального показателя активности воспаления (площадь под кривой), позволило выявить ассоциацию между СОЭ, измеренном на первом визите исследования ( $p = 0,004$ ), и интегральным значением СОЭ ( $p < 0,001$ ) и СРБ ( $p = 0,002$ ) [401]. По данным итальянских исследователей, уровень АДМА обнаружил взаимосвязь с индексом активности РА DAS28 [442]. Уровни АДМА и гомоцистеина в группе 201 больного РА были сопоставлены с аллельными вариантами гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Уровень АДМА достоверно различался в группах с различными вариантами MTHFR. Он составил в среднем 0,62 ммоль/л ( $SE = 0,03$ ) у пациентов, имеющих генотип 677ТТ, 0,55 ммоль/л ( $SE = 0,01$ ) ммоль/л у носителей варианта MTHFR 677СТ, и 0,55 ммоль/л ( $SE = 0,01$ ) в случае варианта MTHFR 677СС ( $p = 0,042$ ).

Включение в модель в качестве ковариат уровней СОЭ и гомоцистеина делало различия недостоверными [157]. Таким образом, генетически обусловленное нарушение метаболизма гомоцистеина у некоторых больных РА сопровождалось аккумуляцией АДМА [157].

Учитывая способность ФНО- $\alpha$  влиять на содержание АДМА, блокируя его инактивацию, были предприняты попытки оценить динамику данного маркера на фоне терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  — некоторыми исследователями было отмечено значимое снижение концентрации АДМА [442]. Снижение уровня АДМА было описано и на фоне успешной терапии метотрексатом [156]. Другим исследователям не удалось подтвердить снижение содержания АДМА на фоне эффективной терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  [67, 400, 484]. Причины подобных различий не ясны, и могут заключаться в гетерогенности наблюдаемых групп.

Обращает на себя внимание тот факт, что некоторым исследователям удалось показать взаимосвязь уровня АДМА и эндотелиальной дисфункции, жесткости артериальной стенки, и даже ТКИМ [443, 457, 484]. Хотя другим исследователям не удалось подтвердить подобные закономерности [161, 402], данные разночтения могут объясняться различиями в степени активности РА в наблюдаемых когортах больных. Было показано, что влияние АДМА на эндотелиальную функцию и эластические свойства сосудистой стенки не определяется у пациентов РА с низкой активностью иммуновоспалительного процесса, но может быть прослежено в когортах больных с высокой активностью РА [159].

#### 1.4. Влияние патогенетической иммуносупрессивной терапии ревматических заболеваний на прогрессирование атеросклеротического поражения.

Динамика суррогатных маркеров атеросклероза на фоне терапии

В ревматологии используется широкий спектр фармакологических препаратов, характеризующихся противовоспалительной и/или

иммуносупрессивной активностью, некоторые из которых не являются метаболически нейтральными, что требует оценки влияния на профиль кардиоваскулярного риска.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) часто используются как симптоматические препараты в лечении РА и ОА, однако обладают умеренным болезнь-модифицирующим действием при лечении СпА. В последнее десятилетие было выявлено увеличение риска ССЗ и смертности на фоне их приема как пациентами с имеющейся кардиоваскулярной патологией, так и не страдавших ССЗ. По данным Датского национального когортного исследования, включавшего 83 675 пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда, прием НПВП повышал риск смерти или повторного ИМ с первого дня приема препаратов (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,29–1,62). Этот риск сохранялся практически без изменений в течение всего периода их приема [409]. Наибольший риск был связан с приемом традиционного неселективного НПВП — диклофенака (ОШ 3,26; 95% ДИ 2,57–3,86). Прием напроксена не повышал риск ССЗ.

По данным метаанализа, включившего результаты 31 клинического исследования (116 429 пациентов), [480] рофекоксиб и люмиракоксиб (высокоселективные блокаторы ЦОГ-2) были связаны с наибольшим увеличением риска ИМ (ОШ соответственно 2,12, 95% ДИ 1,26–3,56 и 2,00, 0,71–6,21). Прием ибупрофена и диклофенака ассоциировался с риском инфаркта мозга — (3,36, 1,00–11,6), и (2,86, 1,09–8,36) соответственно. Терапия эторикоксибом и диклофенаком приводила к наибольшему повышению риска сердечно-сосудистой смерти: (4,07, 1,23–15,7) и (3,98, 1,48–12,7). В наименьшей степени повышал сердечно-сосудистые риски напроксен. Одним из выводов метаанализа явилось обнаружение взаимосвязи приема НПВП с 46% случаев кардиоваскулярных событий, повлекших смерть пациента.

У больных РА было показано, что прием НПВП, прежде всего ибупрофена, снижает антитромбоцитарный эффект аспирина [236].

У пациентов со спондилоартритом, стойкое снижение активности воспалительного процесса и ремоделирования аксиального скелета, вызываемые

НПВП, возможно создает предпосылки для уменьшения сердечно-сосудистого риска. Согласно данным, представленным в кохрейновском систематическом обзоре и выводам метаанализа, включавшего данные 39 клинических исследований (4356 пациентов), было показано, что у данной группы пациентов как традиционные, неселективные НПВП, так и ингибиторы ЦОГ-2 к 6 неделе значительно превосходили плацебо по показателям эффективности и не отличались между собой по безопасности терапии на протяжении первых 12 недель, в том числе в отношении кардиоваскулярного риска [278]. Можно полагать, что оценка профиля риска должна учитывать особенности каждого ревматического заболевания.

Системная терапия ГК применяется для комплексной иммуносупрессивной терапии ДБСТ и РА. Она ассоциируется с увеличением частоты и выраженности некоторых ТФР, таких как увеличение массы тела, нарушение толерантности к углеводам, развитие дислипидемии и артериальной гипертензии. Влияние ГК на риск сердечно-сосудистых заболеваний является дозозависимым [517]. При сравнении когорт больных РА, не использующих преднизолон, использующих его в дозе 1–7,5 мг/сут, и более 7,5 мг/сут, риск кардиоваскулярных событий прогрессивно увеличивался до (1,78, 95% ДИ 1,06–2,96) и (2,62, 95% ДИ 1,29–2,96) ( $p = 0,04$ ) [209].

Таким образом, можно полагать, что у пациентов РЗ неблагоприятный, проатерогенный эффект ГК перевешивает их потенциальное вазопротективное действие, связанное с супрессией воспалительного процесса [453, 454].

Традиционные низкомолекулярные базисные препараты также способны влиять на риск кардиоваскулярных событий у больных РЗ. Способность метотрексата подавлять экспрессию адгезионных молекул, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, модулировать экспрессию цитокинов эндотелиальными клетками, макрофагами и лимфоцитами указывала на его потенциальный антиатерогенный эффект. В дальнейшем он был подтвержден как на модели атеросклероза у кроликов [116], так и данными систематических обзоров и метаанализов, оценивших влияние данного препарата на частоту

кардиоваскулярных событий и исходов у пациентов с РЗ. Терапия метотрексатом приводила к значимому уменьшению частоты сердечно-сосудистой смерти и ИМ у больных РЗ, хотя его влияние на частоту инсульта и ТКИМ оказалось менее однозначным [327, 367, 518].

Известно, что терапия плаквенилом оказывает противовоспалительное и иммуносупрессивное действие на широкий спектр иммунопатогенетических звеньев РЗ, хотя его эффективность значимо уступает таковой метотрексата [374]. В эксперименте и клинике была выявлена способность данного препарата снижать уровень инсулинорезистентности, корректировать дислипидемию (снижение содержания общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, повышение содержания липопротеидов высокой плотности), оказывать умеренный антиагрегационный эффект. Снижение кардиоваскулярного риска на фоне терапии плаквенилом у больных РЗ, в первую очередь РА и СКВ, подтверждены результатами крупных когортных исследований и систематических обзоров [417, 470].

Влияние остальных групп традиционных базисных препаратов на риск сердечно-сосудистых заболеваний изучено существенно хуже. По данным единичных исследований, выполненных в дизайне случай-контроль, снижение риска ССЗ на фоне терапии сульфасалазином было сопоставимо с таковым метотрексата [500].

Влияние основных групп генноинженерных биологических препаратов на риск ССЗ и кардиоваскулярных событий у больных РЗ также изучено явно недостаточно ввиду небольшой длительности применения указанных препаратов в ревматологии. Наибольший объем имеющихся данных посвящен исследованию блокаторов ФНО- $\alpha$ . Это позволило выполнить систематический обзор, объединивший результаты 23 исследований, выполненных в когортах пациентов с РА и СпА. Было показано, что использование блокаторов ФНО- $\alpha$  позволило эффективно замедлить (по результатам 7 из 13 исследований) увеличение ТКИМ. По данным 5 из 13 исследований в процессе терапии ТКИМ значимо снизилась. Подобная динамика была отмечена только в подгруппах пациентов, у которых на

фоне терапии было достигнуто снижение активности иммуновоспалительного процесса [469].

При оценке эластических характеристик артериальной стенки, значимое уменьшение СРПВ было выявлено в 7 из 13 исследований, отсутствие динамики — в 6 из 13. Однако если у пациентов РА снижение СРПВ было отмечено в 7 из 10 исследований, то в когортах, включавших только пациентов с АС, по данным одного из исследований была отмечена стабилизация СРПВ на фоне терапии, по данным второго — не было выявлено отличий от контрольной группы. Индекс аугментации демонстрировал положительную динамику на фоне терапии лишь в единичных случаях.

Оценка эндотелиальной функции у пациентов с РА и СпА была выполнена в большом числе работ, включавших, однако, небольшое число пациентов [465]. На фоне терапии была отмечена нормализация вазорелаксационной функции эндотелия, которая в большинстве случаев оказывалась нестойкой [94, 105, 197, 200, 241, 426, 498].

Влияние антагонистов рецептора ИЛ-6 на суррогатные маркеры атеросклероза и сердечно-сосудистый риск у пациентов с РЗ изучено хуже, чем влияние блокаторов ФНО. Известно, что ИЛ-6 является наиболее изученным представителем провоспалительных цитокинов, у которого была выявлена способность оказывать системное (дистантное) влияние на организм человека, наряду с этим ИЛ-6 является независимым предиктором повышения сердечно-сосудистого риска и сердечно-сосудистых событий как в общей популяции, так и у больных РЗ [41, 150, 406]. Тоцилизумаб, ингибитор рецептора ИЛ-6, обладает высокой терапевтической эффективностью в лечении РА, но не СпА [131]. Изучается возможность использования данного препарата у больных ССД и СКВ [254]. В условиях клинических исследований тоцилизумаба 2 и 3 фазы было обнаружено стойкое улучшение функции эндотелия и снижение жесткости сосудистой стенки к 3 и 6 месяцу терапии высокоактивного РА [370], уменьшение ИА и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса при отсутствии динамики КИМ за 24 недели [279], однако это сопровождалось повышением

уровней общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности [136].

По данным многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, на фоне терапии тоцилизумабом в комбинации с метотрексатом больных РА, более выраженное снижение СРПВ в первые 12 недель было отмечено у пациентов, получавших монотерапию метотрексатом. К 24 неделе различия между группами нивелировались. На фоне терапии тоцилизумабом было выявлено повышение содержания общего холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, уровень липопротеида (а) снизился на фоне активной терапии. Также терапия антагонистом ИЛ-6 привела к значимому повышению уровня параоксоназы у больных с тяжелым РА [322].

Влияние анти-В-клеточной терапии на суррогатные маркеры атеросклероза и сердечно-сосудистый риск у пациентов с РЗ носит принципиально иной характер по сравнению с описанными выше видами биологической терапии [28]. В-лимфоциты играют важнейшую роль в механизмах инициации, хронизации и прогрессирования аутоиммунных РЗ, которая заключается в презентации аутоантигенов Т-клеткам, активации аутореактивных Т-клеток, влиянии на регуляторные Т-клетки (Treg), участии в процессах неолимфогенеза, продукции провоспалительных цитокинов и, наконец, их способности трансформироваться в плазматические клетки. Последние, в свою очередь, способны продуцировать аутоантитела, способные формировать патогенные циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы [26]. Данный факт объясняет широкий терапевтический спектр ритуксимаба при аутоиммунных РЗ, который включает в себя, наряду с РА, некоторые формы системных васкулитов, диффузных заболеваний соединительной ткани и многие другие [379]. В пораженной атеросклеротическим процессом артериальной стенке В-лимфоциты инфильтрируют прежде всего адвентицию, где определяют формирование эктопической лимфоидной ткани, но также представлены в составе атеросклеротической бляшки [77, 333, 536]. Данные аутопсии, выполненные у



пациентов с РА, выявили относительное преобладание В-лимфоцитов в составе атеросклеротических бляшек. Напротив, у больных атеросклерозом, не страдавших РЗ, основной субпопуляцией были Т-лимфоциты. В зависимости от характеристик использованной модели атеросклероза, были описаны как проатерогенные, так и антиатерогенные эффекты В-лимфоцитов [122, 283, 305, 397]. Данный факт был объяснен гетерогенностью популяции В-клеток. Субпопуляция В1 (В1а и В1b) представлена клетками с иммунофенотипом  $CD19+B220^{low}IgM^{high}CD43+CD23-$ , преимущественно рециркулирующими в серозных полостях. Данная субпопуляция в нормальных условиях поддерживается преимущественно за счет деления В1 клеток в селезенке, не требуя участия стволовых клеток-предшественников гемопоэза.

Субпопуляция В2 клеток характеризовалась фенотипом  $CD19+B220+IgM^{low}CD21+CD43-CD23+$ . Они рециркулируют преимущественно через лимфатические узлы, селезенку, Пейеровы бляшки и кровь. Являются короткоживущей популяцией, постоянно замещаемой новыми клетками-продуктами дифференцировки стволовых клеток-предшественников гемопоэза [481].

В1 клетки, особенно их В1а-субпопуляция, характеризуется в основном атеропротективным потенциалом, связанным с продукцией натуральных аутоантител класса IgM к окисленным липопротеинам низкой плотности (oxLDL), а также близких по структуре эпитопов, образующихся в процессе оксидации (oxidation-specific epitopes), являющихся аутоантигенами апоптотических клеток (OSE) [289]. Образованные В1а-лимфоцитами натуральные IgM к OSE и oxLDL ассоциированы с уменьшением толщины КИМ [256], а также снижением риска кардиоваскулярных событий как в популяции [210, 432], так и у пациентов с СКВ [211].

В2 клетки напротив характеризуются проатерогенным потенциалом. В его основе лежит продукция аутоантител классов IgG и IgE, в том числе к oxLDL, липопротеинам,  $\beta$ 2-гликопротеину-1. При исследовании модели атеросклероза, полученной на кроликах, а также при анализе материала атеросклеротических

бляшек, полученных из аорты человека, были выявлены иммунные комплексы, содержащие IgG, распознающие окисленные формы аутоантигенов oxLDL [357, 529]. В сыворотке крови лабораторных животных с индуцированным атеросклерозом и пациентов, страдающих генерализованным атеросклерозом, были выявлены данные аутоантитела, уровень которых был прямо ассоциирован с тяжестью и распространенностью поражения [205, 329, 353, 380, 482]. Установлено, что окисленные ЛПНП oxLDL способны к ковалентному взаимодействию с аполиipoproteином H, называемым также  $\beta$ 2-гликопротеином-1 ( $\beta$ 2GPI) [318]. Образовавшийся белковый комплекс  $\beta$ 2GPI/oxLDL циркулирует в крови пациентов атеросклерозом различных локализаций и больных различными формами аутоиммунных РЗ, прежде всего СКВ, ССД, антифосфолипидного синдрома, болезни Шегрена [224, 268]. Установлена взаимосвязь между уровнем  $\beta$ 2GPI/oxLDL в сыворотке, распространенностью и тяжестью атеросклероза коронарных артерий [208].

Формирование аутоантител класса IgG к комплексу  $\beta$ 2GPI/oxLDL более характерно для больных аутоиммунными РЗ (СКВ, ССД, антифосфолипидный синдром) [297]. Образовавшийся иммунный комплекс обладает выраженным проатерогенным эффектом, стимулируя захват макрофагами и их трансформацию в пенные клетки. Выявление аутоантител класса IgG против комплекса белков  $\beta$ 2GPI/oxLDL у больных атеросклерозом стало предиктором неблагоприятного исхода острого коронарного синдрома, а у пациентов с СКВ было ассоциировано с большей распространенностью субклинического атеросклероза каротидных артерий, оцененного методом дуплексного сканирования [86, 207].

Субтип В2-лимфоцитов характеризуется более высокой чувствительностью к средствам таргетной терапии: моноклональным антителам к CD20 антигену — ритуксимабу и антагонисту рецепторов активирующего фактора В-клеток — ВАFF белимумабу — в сравнении с В1а-лимфоцитами [481]. Следует отметить, что использование данных препаратов в большей степени редуцирует именно субпопуляцию В2-лимфоцитов, что хорошо согласуется с данными, полученными на модели атеросклероза у мышей. Введение моноклональных антител к CD20

антигену, приводящее к В-клеточной деплеции, обладало мощным антиатеросклеротическим действием в мышинной модели атеросклероза [54, 283]. Применение моноклонального антитела к рецептору BAFF мышам с инактивированным геном аполипопротеина E (ApoE<sup>-/-</sup>), содержащихся на высокожировой диете, позволило на 25% снизить площадь атеросклеротического поражения аорты и уменьшить интенсивность Т-клеточной инфильтрации сосудистой стенки [282]. Была выявлена способность анти-В-клеточной терапии не только предупреждать прогрессирование атеросклероза, но и вызывать частичный регресс уже сформировавшихся изменений, не влияя значимо на ТФР.

Несмотря на широкое применение анти-В-клеточной терапии в терапии РА и ДБСТ, ее влияние на состояние сосудистой стенки и функцию эндотелия остается недостаточно изученным. Пилотные исследования, посвященные оценке динамики эндотелиальной дисфункции у больных РА на фоне терапии ритуксимабом, выявили быстрое и выраженное увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации, которое, однако, оказалось нестойким, и снизилось к 6 месяцу наблюдения [200, 260]. Исследование, включившее 38 больных РА, дополнительно продемонстрировало тенденцию к снижению ТКИМ на фоне терапии. Проведенный многомерный статистический анализ выявил взаимосвязь динамики состояния эндотелия, ТКИМ и уровней ИЛ-8 и общей оценки тяжести состояния пациентов по ВАШ, уровня В-клеток и содержания IgM, связь между снижением клинических и лабораторных показателей, характеризующих активность РА и приростом эндотелий-зависимой вазодилатации, и между снижением содержания свободных легких цепей  $\kappa$  и  $\lambda$  и уменьшением толщины КИМ [90].

Сходные данные были получены в ходе 24-недельного наблюдения за 20 больными РА, получившими курс анти-В-клеточной терапии ритуксимабом, к 12 неделе достигших увеличения вазорелаксационной функции эндотелия: 4,5 (0,4) исходно и 6,5 (0,6) к 12 неделе ( $p < 0,0001$ ), но утративших достигнутый эффект к 24 неделе. Средние значения толщины КИМ больных не претерпели изменений в процессе терапии ритуксимабом при достижении положительной

динамики клинических и лабораторных параметров активности РА. При этом наблюдались изменения липидного спектра: повышение содержания общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП [235].

Исследование, выполненное в России, оценивало вклад клинико-лабораторной активности РА в динамику сердечно-сосудистых показателей за 6-месячный период наблюдения. Группа из 55 женщин с РА, была разделена на 2 подгруппы в зависимости от характера ответа на терапию ритуксимабом [499]. У ответчиков ( $n = 41$ ) к 6 месяцу наблюдения были отмечены изменения липидного спектра: повышение содержания общего холестерина (9%), ЛПВП (23%) в отсутствии динамики ЛПНП. Уровни систолического и диастолического АД, индекса массы тела, глюкозы крови значимо не изменились. У больных 1-й группы была идентифицирована коррелятивная взаимосвязь между степенью снижения толщины КИМ и динамикой уровня РФ. Было отмечено улучшение эластических характеристик сосудистой стенки: СРПВ (-57%) и ИА (-24%), уменьшилась толщина КИМ: средние значения — на 11%, максимальные — на 9%. У 14 неответчиков изменений липидного спектра, эластических характеристик сосудистой стенки и структуры КИМ не наблюдалось [349].

У больных РА, как и при других РЗ, отмечен так называемый липидный парадокс: нарастание лабораторной и клинической активности заболевания, системного влияния провоспалительных цитокинов приводит к снижению содержания общего холестерина, в основном за счет фракций ЛПВП и ЛПНП. Нарушается нормальное соотношение между фракциями аполипопротеидов В и А1, общего холестерина и ЛПВП, ЛПНП, происходит модификация частиц ЛПВП, с формированием агрегатов, включающих сывороточный амилоид А [136], что приводит к появлению у ЛПВП проатерогенного потенциала. Протеомный анализ состава ЛПВП методом масс-спектрометрии (SELDI-TOF) у 6 пациентов с РА, ответивших на терапию ритуксимабом, и 6 неответчиков показал снижение плотности заряда маркера 11 743 в составе ЛПВП только у ответчиков, что отражало уменьшение содержания в них сывороточного амилоида А-1 [378].

Мы обнаружили единственное исследование, в котором не было продемонстрировано влияние ритуксимаба на суррогатные маркеры поражения сосудистой стенки при высокоактивном, серопозитивном по РФ эрозивном РА [316]. Оцениваемые параметры были определены исходно, через 6 месяцев и 12 месяцев после проведения курса анти-В-клеточной терапии. Несмотря на достигнутое на фоне терапии ритуксимабом значимое снижение активности РА, эластические свойства сосудистой стенки не претерпели изменений, содержание общего холестерина и ЛПНП увеличилось, триглицеридов и ЛПВП — не претерпело изменений. Попытка оценить липидные параметры и эластические характеристики артериальной стенки отдельно в подгруппах больных, у которых имела место ремиссия РА в сравнении с неответчиками на терапию, не выявила значимых различий.

Таким образом, на сегодняшний день накоплен определенный объем данных, посвященных влиянию ГИБП на ремоделирование сосудистой стенки и нарушение функции эндотелия у больных РЗ, при том что большая часть исследований выполнена у больных РА и посвящена оценке влияния ингибиторов ФНО- $\alpha$ . Особенности влияния биологических препаратов других групп остаются недостаточно изученными. Практически не освещен вопрос влияния таргетной биологической терапии на суррогатные маркеры атеросклероза у пациентов с Спа и ДБСТ, прежде всего ССД [314]. Возможность снижения кардиоваскулярного риска у больных РЗ посредством активно проводимой иммуносупрессивной терапии представляется доказанной. Это предполагает возможность уменьшения риска ССЗ в случае своевременного выявления заболевания и активных терапевтических мероприятий.

Современные подходы к диагностике и лечению РЗ основываются на положениях универсальной стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to Target, T2T) или целенаправленной терапии. Основными положениями этой стратегии являются необходимость максимально раннего установления диагноза РЗ, немедленное назначение эффективной патогенетической иммуносупрессивной/противовоспалительной терапии, активный динамический

мониторинг и при необходимости коррекция терапевтического режима, а также обучение пациента и привлечение его к процессу принятия терапевтических решений [435]. Целью терапии признается необходимость максимально быстрого достижения ремиссии заболевания либо достижение минимально возможной степени активности иммунопатологического процесса при невозможности достижения ремиссии. Реализация данных положений позволяет предупредить необратимое повреждение патологическим процессом органов-мишеней, повысить долгосрочную выживаемость и показатели качества жизни пациентов. Разработка рекомендаций осуществляется согласно стандартными процедурами Европейской антиревматической лиги (EULAR), основываясь на данных систематических обзоров литературы и мнений экспертов [170, 434, 451]. Основой раннего лечения является необходимость ранней диагностики РЗ, невозможной без применения диагностических маркеров.

#### 1.5. Перспективные серологические и генетические маркеры ревматоидного артрита и системной склеродермии

Согласно современным представлениям, развитие патологического процесса при РА характеризуется стадийностью. На первом этапе взаимодействие средовых факторов (курение, некоторые инфекции) и генотипа пациента запускает аутоиммунные реакции. Генетическая предрасположенность к развитию РА преимущественно затрагивает структуру генов, продукты которых являются участниками иммунного ответа. Среди них необходимо отметить некоторые аллели генов главного комплекса гистосовместимости II класса, определяющие особенности презентации цитруллинированных антигенов — HLAB\*02:01, содержащих общий антигенный эпитоп, вовлеченные в процессы активации Т-лимфоцитов, ген протеинтирозинфосфатазы 22 (PTPN-22), преобразователя сигнала и активатора транскрипции-4 (STAT4), поверхностного антигена цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), изоформы протеинкиназы С,

изоформы цитокинов ИЛ-2, ИЛ-21 и гена, участвующего в регуляции эффектов ФНО- $\alpha$ : фактора, ассоциированного с рецептором ФНО- $\alpha$  (TRAF1), и протеин 3, индуцированный ФНО- $\alpha$  (TNFAIP3) [7, 332]. На этом этапе в крови пациентов уже могут быть обнаружены аутоантитела к цитруллинированным, карбамоилированным пептидам, РФ класса IgA, а также повышение уровней некоторых цитокинов и хемокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, антагонист рецепторов ИЛ-1R, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН $\gamma$  и MCP-1 [377, 376, 69, 175]. Клинические проявления поражения суставов в этот период отсутствуют. Экспертами рабочей группы EULAR для обозначения данного периода предложен термин пре-РА [193]. Хотя продолжительность данного периода не установлена, было показано, что он может достигать 10–25 лет. Прогрессирование заболевания приводит к возникновению симптомокомплекса недифференцированного артрита. У пациента могут развиваться конституционные симптомы (субфебрилитет, похудание, астенизация), олигоартрит, который может в дебюте быть асимметричным, утренняя скованность [46, 533]. Проспективное наблюдение за когортой пациентов с недифференцированным артритом, обратившихся в клинику раннего артрита города Лейден в 1993–2010 годах, позволило определить, что использование критериев АКР 1987 года позволило диагностировать РА 534 больным (21,6%), тогда как 1166 (47,2%) продолжали наблюдаться с диагнозом недифференцированный артрит. У 772 больных (31,2%) в качестве причины синовита было идентифицировано иное, чем РА, заболевание. К указанным когортам пациентов с РА и недифференцированным артритом были применены критерии РА 2010 года. Это позволило диагностировать РА 920 пациентам (54,2%), но 776 (45,8%) не соответствовали и этим критериям, им был сохранен диагноз недифференцированного артрита. В том случае, когда исходно диагноз недифференцированного артрита был верифицирован использованием (несоответствием) больных критериям РА 1987 года, в течение дальнейшего года наблюдения трансформация заболевания в классический, критериально достоверный РА, была выявлена у 32,2%. Если же диагноз

недифференцированного артрита исходно был верифицирован критериями 2010 года, наблюдение в течение года позволило диагностировать РА лишь в 23,8% случаев ( $p = 0,001$ ).

Таким образом, расширение спектра иммунологического обследования больных недифференцированным артритом, которое в критериях 2010 года было дополнено определением острофазовых маркеров антител к циклическому цитруллинированному пептиду, позволило диагностировать РА на более ранних сроках. Тот факт, что при использовании биомаркеров, входящих в состав критериев АКР 2010 года (РФ, АЦЦП, острофазовые маркеры), около 25% больных недифференцированным артритом не может быть установлен диагноз, определяет актуальность исследований дополнительных диагностических маркеров РА.

На этапе пре-РА пациенты в течение длительного времени подвергаются воздействию факторов, обусловленных неконтролируемым течением воспалительного процесса, что создает предпосылки поражения органов-мишеней, прежде всего сосудистой стенки. Данные 8-летнего проспективного наблюдения за когортой, включавшей 1235 пациентов недифференцированным артритом, выявили повышение стандартизованного показателя общей смертности среди серопозитивных больных до 1,4, а обусловленной кардиоваскулярными причинами — до 2,0 (95% ДИ 1,2–3,3) [204]. Была выявлена независимая роль СРБ, но не курения, в качестве предиктора сердечно-сосудистой смерти [204].

Ранний ревматоидный артрит — выделяемый условно клинко-патогенетический этап заболевания, продолжительность которого, согласно рекомендациям АКР 2016 года, не превышает 6 месяцев с момента появления активного синовита [430]. Его особенностями являются отсутствие вовлечения в патологический процесс суставной капсулы и сформированного паннуса, максимальная выраженность олигоклональной экспансии Т- и В-лимфоцитов и плазматических клеток синовиальной оболочки, а также некоторые особенности спектра цитокинов, экспрессируемых Т-клетками [166, 265, 266, 493].



Основной особенностью ранней стадии РА является более высокая чувствительность заболевания к терапевтическому воздействию, что позволяет радикально изменить прогноз. Этот период времени получил название «терапевтического окна» (window of opportunity), его продолжительность продолжает быть предметом дискуссий ревматологов [101, 351].

Стандартом диагностической тактики при подозрении на РА является одновременное определение 2 классов аутоантител — ревматоидного фактора и АЦЦП [59]. По данным метаанализа, уровень диагностической чувствительности и специфичности РФ составляет соответственно 69% и 85%, сходные результаты были представлены отечественными исследователями [1, 27, 29, 347].

РФ мог быть выявлен при многих РЗ, включая болезнь Шегрена, СКВ, ССД, АНЦА-ассоциированные васкулиты, а также инфекционных процессах, вызванных вирусами гепатита В и С, ВИЧ, возбудителями туберкулеза и инфекционного эндокардита, а также у людей пожилого возраста с частотой, превышающей 10%. Данный маркер реже выявляется у больных пре-РА и ранним РА, в дальнейшем частота его обнаружения возрастает. Выявление РФ в высоком титре повышает его диагностическую специфичность, ассоциируется с развитием экстраартикулярных проявлений РА и быстрым рентгенологическим прогрессированием [344]. Низкая специфичность снижает диагностическую ценность РФ у пациентов с ранним РА. Однако широко применяемые в лабораторной практике тест-системы преимущественно выявляют РФ класса IgM.

Определение субклассов РФ, прежде всего IgA, возможен при использовании иммуноферментного анализа. Исследование биобанка образцов крови больных пре-РА продемонстрировал более высокую частоту встречаемости IgA РФ в сравнении с IgM РФ, соответственно 15% и 29% более чем за 1,5 года до дебюта заболевания [376]. Эти данные были подтверждены результатами когортного исследования, оценившего серологический профиль 598 образцов сыворотки, забанкированной у 321 пациента на стадии пре-РА [110]. У больных длительно текущим РА чувствительность IgA РФ уступала таковой IgM РФ.

Учитывая небольшое число работ, посвященных оценкам диагностической информативности IgA РФ, подобное исследование представляет интерес.

Антитела к цитруллинированным белкам представляют собой крупное семейство, мишенью которого являются антигенные эпитопы различных белков, содержащих аминокислоту цитруллин. Процесс цитруллинирования белков — физиологический процесс, катализируемый ферментом нейтрофилов — пептидиларгининдеиминазой 4 типа. Экзоцитоз данных ферментов нейтрофилами резко усиливается в процессе их воспалительной активации и гибели [98]. В настоящее время охарактеризовано несколько десятков белков, содержащих подверженные цитруллинированию эпитопы, наиболее изучены кератин, филаггрин, Sa-антиген, виментин, фибрин, фибриноген, белок теплового шока-90, коллаген 2 типа и  $\alpha$ -енолаза [491]. Курение и хронические воспалительные бронхолегочные заболевания усиливают процессы цитруллинирования белков стенки бронха [267, 306]. Цитруллинирование усиливает связь белков с антигенами главного комплекса гистосовместимости, содержащих общий антигенный эпитоп, это запускает процесс презентации аутоантигена. Данные процессы объясняют взаимосвязь между присутствием в генотипе общего антигенного эпитопа, курением и риском развития РА [472].

Некоторые из цитруллинированных белков, в частности виментин и цитруллинированные формы фибриногена и фибрина, присутствуют в синовиальной оболочке больных РА. Это объясняет природу местного синтеза АЦБ [441]. Первыми представителями АЦБ явились так называемые антифилаггриновые антитела: антиперинуклеарный фактор и антикератиновые антитела, связывающие цитруллинированную форму филаггина, которая в нормальных условиях присутствует в эпителии, их химическая модификация с введением в структуру молекулы цистеина привела к получению циклического цитруллинированного пептида (ЦЦП) первого поколения. Методы определения антител к ЦЦП (АЦЦП) хорошо стандартизован. Их диагностическая чувствительность не уступает таковой РФ, тогда как специфичность оказывается значительно выше, достигая 96–98% [172]. АЦЦП появляются в сыворотке за

многие годы до манифестации РА и характеризуются высокой предиктивной ценностью. ОШ развития РА повышается до 15,9 при выявлении АЦЦП у клинически здорового человека, до 25,1–38 при их обнаружении у пациента с недифференцированным артритом [472]. Выявление данных аутоантител было связано с более быстрыми темпами рентгенологического прогрессирования.

Хотя АЦЦП и РФ являются независимыми маркерами, они встречаются у пациентов со сходным клинико-иммунологическим вариантом РА — с высокой активностью, деструктивным процессом в суставах и склонностью к экстраартикулярным проявлениям болезни. Поэтому данные аутоантитела имеют тенденцию с большей вероятностью выявляться у одних и тех же больных [347, 80, 29].

Среди серонегативных по АЦЦП пациентов РФ обнаруживается в 15–20% случаев, среди негативных по РФ АЦЦП выявляется у 20% [96, 97, 127, 408, 513]. Приблизительно 30% больных негативны и по РФ, и по АЦЦП. Однако в когорте больных очень ранним РА, при использовании высокого порогового значения РФ, количество серонегативных по РФ и АЦЦП пациентов может приближаться к 50% [344].

Таким образом, сохраняется необходимость в разработке дополнительных серологических маркеров РА. Вероятно, спектр аутоантител к цитруллинированным белкам различается среди популяций пациентов с РА в разных странах [478]. Одним из наиболее популярных компонентов подобной комбинации являются тест-системы, использующие в качестве антигена модифицированный цитруллинированный виментин. Цитруллинированный виментин — белок, представленный в синовиальной оболочке больных РА, ранее обозначенный как Sa-антиген [514]. Предварительные данные указывали на высокую специфичность выявления аутоантител к данному белку при РА. Немецкими исследователями было показано, что анти-МСV, в отличие от АЦЦП, тесно взаимосвязаны с активностью воспалительного процесса и выступали лучшим предиктором рентгенологического прогрессирования [153, 292, 459].

Перспективным представляется выявление у больных РА аутоантигенов других семейств, нежели цитруллинированные пептиды, в связи с перспективами открытия биомаркеров серонегативных вариантов РА. Было обнаружено, что в ходе воспалительного процесса, помимо цитруллинирования увеличивается также интенсивность сходного процесса — карбамоилирования, который заключается в модификации остатков аминокислоты лизина присоединением карбамоильной группы. Процесс протекает под влиянием фермента — нейтрофильной миелопероксидазы и приводит к появлению в структуре белков неоаутоантигенов [422]. Аутоантитела к карбамоилированным пептидам были выявлены у пациентов на этапах пре-РА, ранней и развернутой стадии заболевания. При изучении 340 пациентов на этапе пре-РА данные аутоантитела были выявлены у 13,9%, частота их обнаружения у больных развернутым РА повышалась до 42,2% [421]. Выявление данных аутоантител у лиц с полиартралгическим синдромом было независимым от других маркеров предиктором развития РА, при отношении шансов 1,56 [342]. Продукция аутоантител к карбамоилированным белкам, в отличие от АЦЦП, не обнаруживала взаимосвязи с присутствием в генотипе пациентов общего антигенного эпитопа, аллелей RTPN22, а также курением [248]. Их выявление у больных длительно текущим РА было ассоциировано с большей выраженностью рентгенологических деструктивных изменений и значимым нарушением функциональных возможностей [240]. Вопрос о диагностической специфичности антител к карбамоилированным белкам остается неясным. Было показано, что частота их выявления у пациентов с ПсА достигает 9%, аксиальным вариантом СпА — 15% [423].

У больных РА закономерно отмечается продукция аутоантител к компонентам клеточных ядер, в спектре которых преобладают аутоантитела к рибонуклеопротеинам: Ro/SS-A и RA 33 [19]. Мишенью аутоантител к антигену RA33 являются представители семейства гетерогенных ядерных рибонуклеопротеинов (hnRNP) — а именно: hnRNP A2, A2/B1 и B2 [450]. Обозначение RA33 было присвоено данному антигенному комплексу исходя из первоначально не совсем точно измеренного значения молекулярной массы.

Клонирование генов hnRNP позволило определить, что все представители семейства RA33 являются продуктами альтернативного сплайсинга. По первичной структуре белок hnRNPВ1 имеет лишь 12 добавочных аминокислот в сравнении с hnRNPA2, что объясняет их сходные антигенные свойства [38].

Экспрессия аутоантигена RA33 в синовиальной оболочке была выявлена у животных, на моделях РА, а также у человека. Продукция аутоантител к RA33 также была неоднократно продемонстрирована: у крыс на модели пристан-индуцированного артрита и у трансгенных мышей, с гиперэкспрессией человеческого ФНО- $\alpha$ . Клинически аутоантитела к RA33 были описаны у больных РА в доклинической стадии заболевания (пре-РА), а также у пациентов с ранним и длительно текущим РА [53, 87, 222, 300, 344, 345, 433]. Данные о частоте обнаружения данного маркера у больных РА, по данным различных исследователей, сильно варьировала, в среднем составляя 20–40%. Сведения о диагностической специфичности анти-РА33, как маркера РА, также оказались достаточно противоречивы [88]. Данный маркер выявлен у больных ДБСТ, прежде всего СКВ, с частотой до 35% случаев, однако у лиц групп контроля, не страдавших РЗ, был описан лишь в казуистических случаях [448, 449]. В 2016 году был выполнен метаанализ данных исследований, посвященных оценке диагностической информативности аутоантител к RA33 у больных РЗ. На основании результатов 50 исследований чувствительность данного семейства аутоантител составила у больных РА 33% (95% ДИ 31–34%), специфичность 90% (95% ДИ 89–90%) [528]. Можно было предполагать, что в основе различий в оценках диагностического потенциала лежат как различия в использованных авторами методах детекции аутоантител, так и гетерогенность анализируемых когорт больных РА, прежде всего в отношении длительности заболевания. Ранее было отмечено, что анти RA33 с наибольшей частотой обнаруживается у пациентов на ранней стадии в заболевания в сравнении с пациентами длительно текущим РА. Более того, в ходе проспективного наблюдения у части больных была отмечена негативация по данному маркеру [313].

Эти данные хорошо согласуются с результатами исследования, выполненного коллективом университета Джона Хопкинса, которым удалось продемонстрировать, что в синовиальной жидкости больных РА аутоантиген РА33 представлен не только в обычной, но и в цитруллинированной форме. Авторы предполагают, что в дебюте РА большее значение принадлежит нативной форме РА33, а по мере прогрессирования заболевания происходит переключение иммунного ответа на более иммуногенную, цитруллинированную его форму. Выявление РА33 не зависело от наличия других аутоантител, таких как РФ и АЦЦП. Изолированное выявление аутоантител к РА33 у больных было связано с благоприятным течением РА, без склонности к деструктивному течению заболевания [344]. Вклад генетической составляющей в риск развития РА составляет порядка 60%, основное влияние оказывают аллельные полиморфизмы генов, контролирующих иммунный ответ [280]. Наиболее изучено влияние генов главного комплекса гистосовместимости, несущих общий антигенный эпитоп — именно они опосредуют до половины генетически predetermined predisposition. В московской когорте 95 больных ранним РА, аллель DRB1\*04 у больных РА был выявлен значительно чаще 45,3%, чем в контрольной группе — 15,6%, ОШ 4,5 при 95% ДИ 2,3–8,7 [6]. Это позволило авторам рассматривать его в качестве значимого маркера РА. Связь между выявлением общего антигенного эпитопа и выявлением АЦЦП ранее была убедительно продемонстрирована. Шведские исследователи продемонстрировали, что обнаружение АЦЦП у субъекта, имеющего в генотипе общий антигенный эпитоп, имело более высокую прогностическую ценность для установления диагноза РА (ОШ 66,8) в сравнении с изолированным их выявлением, ОШ соответственно 25,1 и 1,9 [93]. Наличие в генотипе мутантного аллеля гена, кодирующего протеинтирозинфосфатазу 22 (PTPN22) было выявлено как один из факторов, связанных с развитием широкого круга аутоиммунных заболеваний. Распространенность данного аллеля существенно различается среди различных популяций. Вероятно, по данной причине некоторыми авторами достоверная связь между выявлением аллеля PTPN22 и риском РА обнаружена не была [243,

535]. Исследователями НИИ Ревматологии при обследовании 122 больных РА у 5 (четверо из которых были АЦЦП позитивны) было выявлено наличие мутантного аллеля данного гена, что позволило выявить взаимосвязь анализируемого полиморфизма и риска развития РА: ОШ составило 1,5 при ДИ 95% 1,0–2,3 ( $p = 0,05$ ) [7].

Ранняя диагностика ССД остается сложной задачей. По данным канадских исследователей, оценивших скорость установления диагноза в когорте 359 больных ССД, диагноз удалось установить лишь через 6 лет после манифестации синдрома Рейно и спустя 2,7 года после возникновения первых «не-Рейно» симптомов [237]. По данным отечественных исследователей, в России диагноз устанавливается через 2,0–2,7 года от манифестации синдрома Рейно при диффузном, и лишь через 4,8–6,5 года при лимитированном варианте ССД [3].

Длительное неконтролируемое течение иммунопатологического процесса создает предпосылки для необратимого повреждения органов-мишеней заболевания.

Было показано, что поражение основных органов-мишеней ССД являлось ранним событием. К моменту формирования таких клинических признаков заболевания, как язвочки или рубцовые изменения кончиков пальцев, у пациента уже имеются далеко зашедшие морфологические изменения микроциркуляторных сосудов: фиброинтимальная гиперплазия, свежие либо организованные тромбы, а также уменьшение плотности капиллярной сети по данным капилляроскопии [112, 390]. Вовлечение сосудов крупного калибра, включая артерии конечностей и внутренних органов, также отмечается у большинства больных, но его роль изучена существенно меньше [227]. В стенке сосудов также наблюдается утолщение интимы, обусловленное ее пролиферацией и отеком, периваскулярной инфильтрацией мононуклеарными клетками, разрывами внутренней эластической пластинки, гипертрофией меди и участками фиброза сосудистой стенки, а также миграцией гладкомышечных клеток в интиму, что напоминает изменения при атеросклерозе.

Исследования, оценившие жесткость сосудистой стенки у больных ССД, продемонстрировали выраженное её повышение [133, 227, 476]. Данный феномен мог быть обнаружен уже на ранних этапах развития заболевания. Шведскими исследователями в группе 24 больных ССД была установлена взаимосвязь между степенью повышения жесткости артериальной стенки и растворимыми маркерами воспаления/активации эндотелия, такими как sE-selectin и sVCAM-1 — маркерами активности патологического процесса при этом заболевании [64].

Анализ данных, полученных в ходе проспективного исследования ERAMS, включавшего 99 больных ССД, повышение жесткости сосудистой стенки явилось высокосignificantным предиктором прогрессирования ССД с вовлечением в патологический процесс легких, почек или сердца в течение ближайших 3 лет наблюдения [142]. Уже на этапе дебюта заболевания, проявлявшегося только наличием синдрома Рейно и выявлением ассоциированных с ССД аутоантител или патогномоничных изменений по данным капилляроскопии, но в отсутствие клинически значимых изменений кожи и внутренних органов, могли быть обнаружены субклинические признаки органических поражений [489, 489]. Так, субклинические признаки поражения легких, проявившиеся снижением диффузионной способности легких (DLCO < 80), были обнаружены у 19/71 (27%) пациентов. Дисфункция пищеводного сфинктера по данным манометрии была выявлена на этой стадии заболевания у 4/18 (22%).

Очевидно, что к моменту начала иммуносупрессивной терапии изменения органов-мишеней, прежде всего мелких и крупных сосудов, во многом носят необратимый характер. В связи с этим была высказана идея о существовании «окна терапевтических возможностей» у пациентов с ранней ССД, по аналогии с РА [212, 398].

Экспертами АКР и EULAR были совместно разработаны новые классификационные критерии, которые включили в себя некоторые клинические (отек пальцев, феномен Рейно), инструментальные (данные капилляроскопии ногтевого ложа) и иммунологические (аутоантитела к топоизомеразе I, белкам центромеры и РНК-полимеразе III) признаки, представленные уже на самой



ранней стадии ССД [494]. Их сравнение с применявшимися ранее, с 1980 года, критериями Американской ревматологической ассоциации выявило более высокую чувствительность и специфичность первых. При тестировании на валидационной выборке диагностическая чувствительность критериев 2013 года составила 91%, специфичность 92%, тогда как у критериев 1980 года чувствительность составляла 75% при 72% специфичности [2].

Наиболее перспективным способом совершенствования ранней диагностики ССД является расширение спектра биомаркеров, наиболее перспективными из которых представляются аутоантитела. Антиядерные антитела (АНА) могут быть выявлены более чем у 95% больных ССД [325]. Группы ведущих американских (ACR ANA Task force 2008) и европейских (EASI group 2010) экспертов рекомендуют в качестве золотого стандарта выявления АНА метод непрямой иммунофлюоресценции на клеточной линии HEp2, который целесообразно использовать на этапе скрининга [20]. Описано более 30 разновидностей АНА, специфичных для данного заболевания, их специфичность может быть уточнена методами иммуноферментного анализа, dot- и лайн-блота, мультиплексным анализом на микрочастицах и другими. Для многих типов аутоантител была обнаружена взаимосвязь с определенным субтипом заболевания, характером поражения органов-мишеней и даже прогнозом [72].

Появление аутоантител предшествует дебюту ССД, они являются предикторами возникновения заболевания [129]. Наконец, обнаруживаемый у конкретного пациента спектр ССД-специфических аутоантител характеризуется стабильностью и не изменяется в ходе болезни. Однако титры некоторых антител, прежде всего к топоизомеразе I, а также РНК полимеразе III, ассоциированы с активностью заболевания, в связи с чем их титры могут колебаться [258].

Эти свойства позволяют использовать определение некоторых разновидностей АНА в комплексе мер ранней диагностики ССД. В частности, АНА (антитела к топоизомеразе I, РНК-полимеразе III и белкам центромер) были включены в состав классификационных критериев ССД 2013 года [494].

Данные аутоантитела являются наиболее часто встречающимися разновидностями АНА у пациентов с ССД, высокоспецифичными, и методы их детекции хорошо стандартизованы. Антитела к топоизомеразе I были выявлены, по данным анализа различных когорт, у 15–42% больных. Специфичность данного маркера достигала 90–100%. Маркер сильно ассоциирован с диффузной формой ССД, распространенным фиброзом легких, поражением сердечной мышцы. Его выявление прогностически неблагоприятно [445].

Аутоантитела к белкам центромер (СЕНРА, СЕНРВ, СЕНРС), являются наиболее распространенным семейством АНА у больных ССД. Они встречаются с частотой 20–38% [232, 325]. Основным аутоантигеном является СЕНРВ. Аутоантитела высокоспецифичны для ССД, однако были обнаружены также при болезни Шегрена, первичном билиарном циррозе, СКВ. Данный тип аутоантител ассоциирован с развитием лимитированной формы ССД, которая характеризуется отсутствием интерстициального поражения легких, вовлечения сердца и лучшими показателями выживаемости. Однако выявление антицентромерных аутоантител связано с развитием легочной артериальной гипертензии — потенциально фатального проявления ССД [445].

Аутоантитела к РНК-полимеразам I и III типов обычно выявляются совместно и характеризуются высокой специфичностью. Частота их выявления широко варьирует, в пределах 5–31%. По данным метаанализа, частота их выявления составляла 11% [436]. Данные аутоантитела чаще встречались у пациентов с диффузной формой ССД, повышение их титра ассоциировалось с развитием склеродермического почечного криза. У пациентов, позитивных по данным аутоантителам, чаще отмечалось развитие контрактур, и несколько повышалась частота выявления онкологических заболеваний. Однако их выживаемость оказывалась лучше, чем таковая пациентов с антителами к топоизомеразе I или фибрилларину.

По данным анализа различных когорт больных обращает на себя внимание значительный разброс в оценках сравнительной распространенности вариантов ССД, серопозитивных по конкретным классам аутоантител [164]. Это требует

проведения исследований, уточняющих частоту позитивных по РНК-полимеразам I и III типов у отечественных больных, поскольку подобные данные пока представлены крайне скудно.

Другие аутоантитела встречаются существенно реже, в связи с чем они были обозначены термином минорные. Среди них высокая специфичность при ССД была описана у аутоантител к фибрилларину, антител к Th/To.

Анти-фибриллиновые аутоантитела были обнаружены у 4–10% пациентов. Первоначально сообщалось о том, что данные аутоантитела обычно встречаются изолированно от основных классов ССД-специфических аутоантител [325, 445]. Они чаще обнаруживаются у афроамериканцев и ассоциированы с тяжелым интерстициальным поражением легких и неблагоприятным прогнозом [218].

Аутоантитела к Th/To были описаны у 1–13% пациентов, у которых отмечался лимитированный вариант ССД, однако с проявлениями тяжелого интерстициального поражения легких, почек и плохим прогнозом [445].

Аутоантитела к рибонуклеопротеину U1 (U1-RNP), аутоантигену PM-Scl, анти-Ku, аутоантигенам Ro60/SS-A и анти-Ro52, а также NOR90 ранее рассматривались как менее специфичные для больных ССД, в связи с их выявлением и при других РЗ [258]. Частота их выявления варьировала в пределах 2–12%, они были ассоциированы с более мягким течением ССД, обычно лимитированной ее формой, и часто были связаны с признаками смешенного заболевания соединительной ткани.

Предполагалось, что для всех вышеперечисленных аутоантител строго характерна изолированная встречаемость [226, 246, 247]. Однако внедрение методов мультипараметрического анализа заставило пересмотреть эти взгляды. По данным обследования Австралийской когорты, включившей 528 больных ССД, с использованием метода лайн-блота, позволявшего одновременно выявлять присутствие аутоантител к 16 аутоантигенам, было показано, что ССД специфические аутоантитела в комбинациях встречались чаще, чем в изолированном виде [325]. Сходные данные были получены при использовании

метода лайн-блота и в итальянской когорте пациентов с ССД, включавшей 210 человек [506].

Исследование диагностической специфичности «минорных» антиядерных аутоантител (анти-PMScI, анти-NOR90, анти-Ku, анти-фибрилларин, анти-Ro52) позволило установить, что все они, за исключением анти-Ro52, оказались высокоспецифичными для ССД и включающих ССД вариантов смешанного заболевания соединительной ткани.

Расширение панели тестируемых антиядерных аутоантител, включение в нее «минорных» субтипов позволяло существенно повысить частоту их выявления у пациентов с ССД, увеличить вероятность иммунологического подтверждения диагноза. Учитывая, что частота выявления минорных аутоантител сильно варьирует в зависимости от исследованных популяций больных ССД, данные об их распространенности и клинической значимости у российской когорты пациентов являются абсолютно необходимыми.

#### 1.6. Особенности регуляции локального воспаления у больных ревматоидным артритом и остеоартритом

Патологические процессы, протекающие в пораженном суставе, можно условно разделить на 2 группы: воспаление и связанные с ним феномены, а также процессы ремоделирования пораженного сустава. Основные ассоциированные с воспалением феномены включают в себя изменение сосудистой проницаемости, экспрессия молекул адгезии, миграция клеток воспаления, инфильтрация клетками воспаления. Среди процессов ремоделирования необходимо отметить активацию ангиогенеза (достигающую своей крайней степени выраженности в формировании паннуса при ревматоидном артрите), гиперплазию синовиальной оболочки и неолимфангиогенеза, определяющего формирование в пораженном суставе элементов третичной лимфоидной ткани. Наконец, усиление перестройки костной ткани, которая может проявляться как локальный остеопороз у больных

РА, либо избыточное образование костной ткани как характерная черта ОА (субхондральный склероз) и спондилоартритов (остеопролиферация). Ускоренная деградация суставного хряща является одним из наиболее разрушительных компонентов ремоделирования, универсальной составляющей патологии суставов при РЗ.

На всех этапах своего развития данные процессы находятся под контролем локальных регуляторных факторов — цитокинов и хемокинов [12].

Различным семействам хемокинов отводится ведущая роль в селективном привлечении, активации и удержанию клеток иммунной системы в очаге воспаления. Современная классификация цитокинов базируется на их химической структуре, выделяют 4 класса в зависимости от внутримолекулярного расположения остатка цистеина: CXС, СС, CX3С и С [537].

Функциональная классификация разделяет цитокины на группы в соответствии с их физиологической активностью. Так, в качестве медиаторов воспаления преимущественно выступали провоспалительные хемокины, прежде всего CXCL8/IL-8, CCL11/эотаксин, CCL2/MCP-1, CXCL10/IP-10, CCL4/MIP-1b, CCL5/RANTES. Их продукция, как правило, активировалась провоспалительными цитокинами. Гомеостатические хемокины, к числу которых относят CCL19/MIP-3b, CCL21/SLC, CXCL13/BCA-1, CXCL12/SDF-1, XCL1/лимфотактин- $\alpha$ , XCL2/лимфотактин- $\beta$  — являлись важнейшими участниками процессов лимфоангиогенеза. Им был свойственен конститутивный тип продукции. Однако CXCL12/SDF-1 сочетал свойства провоспалительного и конститутивного хемокина.

Ангиогенные и ангиостатические хемокины чаще являлись представителями класса CXС. Ангиогенные свойства обеспечивал фрагмент молекулы, содержащий аминокислотную последовательность глутамин–лейцин–аргинин. В их числе фигурировали CXCL8/IL-8, CXCL1/Gro- $\alpha$ , CXCL2/Gro- $\beta$ , CXCL3/Gro- $\gamma$ , CXCL5/ENA78, CXCL7/NAP-2, CXCL6/GCP-2 [455]. К ангиостатическим относились все остальные CXС-хемокины: CXCL4/PF4, CXCL10/IP-10, CXCL9/MIG, CXCL13/BCA-1, CXCL11/I-TAC, CCL21/SLC [511].

У больных РА среди локально продуцируемых цитокинов важнейшая роль принадлежала ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17 [138, 326]. Их основными эффектами являлись активация эндотелиальных клеток и экспрессия ими молекул адгезии, что создало условия для последующего перемещения в очаг воспаления клеток иммунной системы. Некоторые провоспалительные эффекты цитокинов были опосредованы их влиянием на систему хемокинов. Экспрессия CXCL8, или ИЛ-8, важнейшего хемоаттрактанта для нейтрофилов как в ткани синовиальной оболочки, так и в синовиальной жидкости, была вызвана локальными эффектами ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  [468]. Под влиянием ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  усиливалась продукция MCP-1/CCL2 и MIP-1 $\alpha$ /CCL3, которые являлись хемоаттрактантами Т-лимфоцитов, макрофагов и NK-клеток [463]. Наряду с вышеперечисленными хемокинами, ИЛ-1 увеличивал экспрессию фибробластами больных РА RANTES/CCL5, преимущественно опосредующего хемотаксис Т-лимфоцитов, эозинофилов и базофилов, а также эпителиального нейтрофил-активирующего белка ENA-78/CXCL5 и фактора, стимулирующего пролиферацию клеток фактора  $\alpha$ -GRO- $\alpha$ /CXCL1 — мощных нейтрофильных хемоаттрактантов.

По данным транскриптомного анализа, ИЛ-17 индуцировал продукцию синовиоцитами больных РА CXCL1/Gro- $\alpha$  и CXCL8/IL-8 — мощных нейтрофильных хемоаттрактантов, и CCL2/MCP-1, активирующих хемотаксис и стимулирующих адгезию моноцитов и макрофагов, а также ИЛ-6, что замыкало порочный круг [355]. Продукция MIP-3 $\alpha$ /CCL20, рецептором которого служил CCR6, резко усиливалась синовиальными фибробластами пациентов с РА под влиянием ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-18 и ФНО- $\alpha$ . Экспрессия CCR6 в основном на Th17-лимфоцитах — продуцентах ИЛ-17 определяла селективный хемотаксис этого типа в полость сустава под влиянием MIP-3 $\alpha$ /CCL20, что замыкало еще один порочный круг [231, 410].

Активирующий В-клетки хемокин 1 (BCA-1/CXCL13) и фактор, продуцируемый стромальными клетками (SDF-1/ CXCL12), являются основными хемоаттрактантами В-лимфоцитов и ключевыми молекулами, участвующими в процессе лимфангиогенеза [519]. Хотя активирующий В-клетки хемокин 1 (BCA-

1/CXCL13) относится к секретлируемым конститутивно, гомеостатическим хемокинам, его продукция, как и фактора, продуцируемого стромальными клетками (SDF-1/CXCL12), у больных РА была прямо взаимосвязана с интенсивностью локального и системного воспаления [114, 206, 221, 502]. Механизмы регуляции продукции VCA-1/CXCL13 и SDF-1/CXCL12 у больных РА остаются невыясненными. Полученные в экспериментальных и клинических моделях данные предполагают возможность стимулирующего влияния ИЛ-17 на продукцию данных хемокинов [140, 145, 180].

Анализ спектра экспрессии хемокинов синовиальной оболочки пациентов с РА в сравнении с ОА и нормальными значениями выявил более выраженную активацию системы СХС-хемокинов: было выявлено значимое повышение экспрессии CXCL1/Gro- $\alpha$ , CXCL8/IL-8, CXCL6/GCP-2, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL13/VCA-1, CXCL5/ENA78 [10]. Среди СС-хемокинов значимыми оказались различия уровней CCL5/RANTES, CCL24/эотаксина-2 и CCL26/эотаксина-3 [11].

Физиологические свойства выявленных хемокинов предполагали их участие в формировании особенностей спектра клеточной инфильтрации синовиальной оболочки, ее гиперплазии, неоплазматическом ангиогенезе (VCA-1/CXCL13), активации ангиогенеза (IL-8/CXCL8, ENA-78/CXCL5, CXCL1/Gro- $\alpha$ ).

Остеоартрит ранее рассматривался в качестве невоспалительного, первично-дегенеративного заболевания суставов. В дальнейшем были получены достаточно убедительные данные, указывающие на важнейшую роль субклинического воспалительного процесса в патогенезе данного заболевания [13, 307]. Хотя у пациентов с ОА отсутствуют признаки системного воспаления, современные методы визуализации закономерно позволяли выявить проявления синовита [413]. Морфологический анализ синовиальной оболочки указывал на признаки ее гиперплазии и формирование воспалительного инфильтрата, с преобладанием макрофагов и Т-лимфоцитов, особенно на ранних стадиях заболевания [389]. Необходимо отметить, что воспалительный процесс при ОА имел ряд существенных особенностей. Интенсивность клеточной инфильтрации,

пролиферативных изменений синовиальной оболочки, уровень экспрессии провоспалительных цитокинов были существенно менее выражены, чем у больных РА. Преобладали признаки активации врожденного, но не приобретенного звена иммунной системы. Для описания характера воспалительных изменений был использован термин «низкоинтенсивное воспаление» или *low grade inflammation*, в противоположность *high grade inflammation* больных РА.

Можно отметить, что в синовиальной оболочке больных ОА наблюдалось отложение компонентов комплемента, иммуноглобулинов и иммунных комплексов. Клетки синовиальной оболочки и хондроциты экспрессировали провоспалительные цитокины, прежде всего ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ . Продукция данных цитокинов хондроцитами, остеобластами, мононуклеарными клетками синовиальной оболочки приводила к повышению содержания их уровней в синовиальной жидкости и тканях хряща, субхондральной кости и синовиальной оболочке [255]. Повышение продукции ИЛ-6, продуцируемого преимущественно макрофагами, хондроцитами, остеобластами и адипоцитами, было вторичным феноменом, вызванным воздействием ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  [522]. Локальное повышение концентрации ИЛ-17 у больных ОА, в отличие от РА, было связано с его экспрессией тучными клетками [458]. Хотя его роль в патогенезе ОА остается неясной, продукция данного цитокина на ранних стадиях болезни и способность индуцировать продукцию ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , выступая в качестве регулятора высокого порядка, предполагает его участие в патогенезе данного заболевания [89].

Данные о спектре хемокинов, вовлеченных в патогенез ОА, достаточно немногочисленны.

Оценка экспрессии хемокинов хондроцитами пациентов с ОА выявила повышение экспрессии CCL3/MIP1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$  и RANTES/CCL-5, CXCL1/Gro- $\alpha$  и IL-8/CXCL-8 в сравнении с группами контроля [58, 104]. Однако после обработки ИЛ-1 *in vitro* хондроциты здоровых людей, включенных в группу контроля, также приобрели способность продуцировать данный хемокин [58]. Повышение экспрессии эотаксина-1 (eotaxin-1/CCL-11) хондроцитами пациентов



с ОА в сравнении с группой контроля было зарегистрировано тайваньскими исследователями [234].

В синовиальной оболочке больных ОА в сравнении с РА и псориатическим артритом экспрессия CXCL1/Gro- $\alpha$ , CXCL9/MIG и RANTES/CCL-5 была пренебрежимо низкой [274]. Экспрессия CCL2/MCP-1 синовиальной оболочки у больных ОА была выявлена значимо большим количеством макрофагов, нежели у пациентов контрольной группы, однако меньшим нежели при РА [270]. Определение экспрессии иРНК CCL2/MCP-1 в биоптатах синовиальной оболочки пациентов с ОА в сравнении с РА и лицами контрольной группы было проведено методом гибридизации *in situ*. У больных ОА и РА была обнаружена выраженная экспрессия иРНК хемокина клетками подлежащего слоя синовиальной оболочки. В биоптатах лиц контрольной группы была выявлена лишь слабая, не четко локализованная экспрессия гена CCL2/MCP-1 [508].

Оценка уровней CCL2/MCP-1 и RANTES/CCL-5 в синовиальной жидкости и экспрессия РНК данных маркеров клетками синовиальной жидкости были оценены у пациентов в остром периоде механического повреждения сустава, лиц с бессимптомной гиперурикемией, а также больных ОА, осложнившихся клинически очерченным синовитом. Были выявлены детектируемые уровни CCL2/MCP-1 и RANTES/CCL-5, достоверно не отличавшиеся среди групп пациентов, в синовиальной жидкости, а также экспрессия иРНК данных хемокинов клетками синовиальной жидкости [143]. Иммуногистохимическое выявление экспрессии RANTES/CCL-5 в биоптатах синовиальной оболочки выявила экспрессию данного хемокина преимущественно синовиоцитами, в отличие от больных РА, где основными продуцентами были макрофаги [512].

Экспрессия RANTES/CCL-5 у пациентов с ОА значимо превосходила таковую в контроле, но была достоверно ниже, чем при РА. Уровень макрофагального воспалительного белка (CCL4/MIP-1 $\beta$ ) в синовиальной жидкости, а также его экспрессия клетками синовиальной оболочки у больных ОА значимо превысил таковой пациентов с РА. Иммуногистохимический анализ позволил идентифицировать в качестве продуцентов данного хемокина в образцах

синовиальной оболочки пациентов с ОА эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, покровные клетки синовиальной оболочки и макрофаги. Фибробласты больных ОА экспрессировали CCL4/MIP-1 $\beta$  только после дополнительной стимуляции провоспалительными цитокинами *in vitro* [271].

Изучение хемотактических хемокинов В-лимфоцитов позволило выявить повышение уровня CXCL12/SDF-1 в синовиальной жидкости больных ОА. У пациентов с ОА уровень CXCL12/SDF-1, измеренный методом иммуноферментного анализа, составил  $250 \pm 26$  нг/мл, у пациентов с РА  $750 \pm 80$  нг/мл, у лиц группы контроля, у которых ОА и воспалительные артропатии были исключены, —  $70 \pm 5$  нг/мл, различия между всеми группами были достоверны ( $p < 0,01$ ) [251].

Экспрессия иРНК CXCL12/SDF-1 фибробластами синовиальной оболочки и хондроцитами была изолированно оценена методом ПЦР. Было установлено, что в образцах синовиальной оболочки больных ОА и РА уровень экспрессии РНК CXCL12/SDF-1 значимо повышен в сравнении с таковым в контроле. Экспрессия гена CXCL12/SDF-1 была отмечена только в фибробластах синовиальной оболочки и отсутствовала в хондроцитах [252]. Проведение синовэктомии привело к снижению уровней CXCL12/SDF-1 сыворотки: у пациентов с ОА с 230 нг/мл до 45 нг/мл, у пациентов с РА с 375 нг/мл до 56 нг/мл [252].

Роль локальной продукции CXCL13/BCA-1 у больных ОА изучена существенно хуже. В исследовании итальянских коллег была оценена базальная секреция CXCL13/BCA-1 остеобластами и стромальными клетками костного мозга в биоптатах головки бедренной кости больных ОА и пациентов с механической травмой, подвергшихся процедуре эндопротезирования.

У пациентов обеих групп была выявлена экспрессия хемокина мезенхимальными клетками (osteoblastами, стромальными и эндотелиальными клетками), с преимущественной локализацией вдоль костных трабекул и мононуклеаров костного мозга, более интенсивная экспрессия была отмечена у пациентов с ОА. У них же было выявлено повышение базальной секреции CXCL13/BCA-1 в сравнении с пациентами, получившими острую травму.

Воздействие ИЛ-1 повышало продукцию CXCL13/BCA-1 остеобластами, но не стромальными клетками костного мозга в образцах, полученных от обеих групп пациентов. Воздействие ФНО- $\alpha$  значимо подавляло продукцию CXCL13/BCA-1 стромальными клетками костного мозга, но не остеобластами у пациентов с ОА, но не повлияло на продукцию этого хемокина в образцах пациентов, получивших травму [293].

Оценка экспрессии уровня иРНК и иммунореактивного белка CXCL13/BCA-1 в биоптатах синовиальной оболочки пациентов с РА и ОА позволила выявить ее у всех 7/7 пациентов с РА, но только у 1/5 пациента с ОА методом ПЦР, и у 2/8 — с помощью иммуногистохимии [424].

В наиболее крупном исследовании оценка экспрессии гена и иммунореактивного белка CXCL13/BCA-1 во фрагментах синовиальной оболочки была выполнена методами иммуногистохимии, вестерн-блота, ПЦР и микрочипового анализа. Основную группу составили 30 пациентов с ОА, группу контроля — 22 пациента, не страдавших ОА, нуждавшихся в неотложной реконструктивной операции в связи с травматической ампутацией конечности. Микрочиповый анализ идентифицировал подавление экспрессии гена CXCL13/BCA-1 у больных ОА. Иммуногистохимическое исследование и вестерн-блот выявили снижение экспрессии белка CXCL13/BCA-1 у больных ОА:  $0,4080 \pm 0,1018$  против  $0,7859 \pm 0,0579$  у пациентов с травматической ампутацией ( $t = 15,630$ ,  $p = 0,000$ ). По данным ПЦР было выявлено снижение продукции иРНК оцениваемого хемокина у пациентов с ОА. В этой группе экспрессия составила  $0,0117 \pm 0,0032$ , в контрольной группе —  $1,0414 \pm 0,1297$  ( $t = 43,634$ ,  $p = 0,000$ ) [384].

Физиологические свойства цитокинового и хемокинового спектров предполагали их участие в патогенезе ремоделирования суставов при ОА. ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 способны прямо запускать катаболические процессы хрящевой ткани и выступать медиаторами ремоделирования сухондральной кости, а также запускать каскад продукции провоспалительных хемокинов (CCL4/MIP-1 $\beta$ , RANTES/CCL-5, CCL2/MCP-1), определяя персистенцию синовита [255].

Способность CXCL12/SDF-1 индуцировать продукцию металломатрикспротеиназ 1, 3, 9 и 13 типов, индуцировать при воздействии в высоких концентрациях апоптоз хондроцитов, вызывать пролиферацию остеобластов субхондральной зоны предполагает его ключевую роль в процессе ремоделирования костной и хрящевой ткани у пациентов с ОА. Данный хемокин способен усиливать ангиогенез, повышая локальную продукцию васкулоэндотелиального ростового фактора, что приводит к васкуляризации хряща и усугубляет нарушение архитектоники сустава [507].

У больных ОА была выявлена клональная экспансия В-лимфоцитов, имеющих признаки соматических гипермутаций генов тяжелых цепей иммуноглобулинов в синовиальной оболочке. Этот факт, в сочетании с отложением депозитов иммунных комплексов и компонентов комплемента в синовиальной оболочке, может свидетельствовать о наличии аутоиммунного компонента заболевания, с продукцией аутоантител к неидентифицированному пока аутоантигену [148].

Васкулоэндотелиальный ростовой фактор (VEGF) является универсальным проангиогенным цитокином, участвующим в процессе ремоделирования суставов.

У больных РА продукция высокого уровня VEGF в синовиальной оболочке вовлечена в процесс формирования паннуса, и, соответственно, определяет процесс деструкции [464]. Продукция VEGF синовиоцитами больных РА дозозависимо активируется под влиянием таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ . Были установлены взаимосвязи между сывороточным уровнем VEGF и клиниколабораторной активностью РА [286].

У больных ОА было выявлено повышение содержания VEGF в хрящевой ткани, но также в биоптатах синовиальной оболочки [225, 352]. Экспрессия данного цитокина коррелировала с интенсивностью воспалительной инфильтрации синовиальной оболочки, и степенью индукции металломатрикспротеиназ. Основными источниками VEGF синовиальной оболочки как у больных ОА, так и РА являются макрофаги и клетки кроющего слоя синовиоцитов [272].

Таким образом, у пациентов с ОА, в отличие от РА, развивается низкоинтенсивное, low grade воспаление. Его характеризует вялое течение, большой удельный вес клеток и механизмов врожденного, а не приобретенного иммунитета, меньшая выраженность экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов, менее выраженный деструктивный процесс. С другой стороны, очевидное сходство патологических процессов (синовит, пролиферация синовиальной оболочки, ангиогенез, разрушение хрящевого матрикса), а также сходный спектр медиаторов иммунопатогенеза позволяют предполагать, что речь идет скорее о количественных, нежели качественных различиях между этими нозологическими формами.

В соответствии с существующими рекомендациями, морфологическая картина синовиальной оболочки при раннем РА не является достаточно надежным диагностическим ориентиром в связи с низкой специфичностью полученных находок. Определение концентрации ключевых медиаторов непосредственно в очаге воспаления могло бы способствовать уточнению патогенетических механизмов воспалительного процесса и способствовать выявлению хемокиновых/цитокиновых паттернов, характеризующихся определенной диагностической специфичностью.

До настоящего времени опубликовано лишь немногочисленное число исследований, посвященных сравнению профиля экспрессии гомеостатических и провоспалительных хемокинов и цитокинов синовиальной оболочки при различных вариантах ревматологической патологии [8, 411, 496, 530]. Спектр провоспалительных хемокинов — участников патогенеза ОА — остается непонятным. Роль гомеостатических хемокинов (CXCL12/SDF-1, CXCL13/BCA-1), ИЛ-17 в патогенезе ОА и РА также пока не разрешена. Поэтому работы, посвященные сравнительной оценке экспрессии профиля цитокинов и хемокинов синовиальной оболочки пациентов с артропатиями, прежде всего с РА и ОА, по-прежнему представляют несомненный интерес и могут привести к созданию новых диагностических биомаркеров.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было посвящено изучению гетерогенности воспалительного процесса у больных различными формами ревматических заболеваний и его вкладу в формировании поражений сердечно-сосудистой системы, а также разработке подходов к патогенетической терапии.

В соответствии с этим, в период с 2004 по 2016 год 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 им. академика И.П. Павлова были сформированы когорты больных, страдавших ревматоидным артритом, спондилоартритами, диффузными заболеваниями соединительной ткани, остеоартритом.

Группы контроля и сравнения составили лица, не болевшие ревматическими заболеваниями, имевшие множественные традиционные факторы риска ССЗ (ожирение, дислипидемия, гипергликемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, курение) как с наличием, так и с отсутствием признаков структурного ремоделирования сосудистой стенки, а также здоровые лица, имевшие не более одного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Всего было обследовано 262 больных РА, клиническая характеристика которых представлена в таблице 1. Диагноз РА устанавливался с использованием классификационных критериев заболевания, рекомендованных ACR/EULAR в 2010 году. Если диагноз РА был установлен ранее 2010 года с использованием критериев 1987 года, производилась реклассификация в соответствии с текущей

версией критериев. Медиана возраста больных РА составила 54,0 (46–63) года, включая 214 женщин (81,7%) и 48 мужчин (18,3%). Длительность заболевания составила в среднем 2,2 (0,42–6,0) года.

Таблица 1 — Клиническая, лабораторная и рентгенологическая характеристика больных ревматоидным артритом, n = 262

Показатель	%
Клиническая стадия	
Очень ранняя (< 6 мес.):	25,2
Ранняя стадия (6 мес. — 1 год)	29,0
Развернутая стадия	28,6
Поздняя стадия	17,2
Клинико-иммунологический вариант РА	
Серопозитивный по РФ	78,2
Серонегативный по РФ	21,8
Дополнительная иммунологическая характеристика (АЦЦП)	
Позитивный	78,6
Негативный	21,4
Степень активности ревматоидного артрита (по индексу DAS28)	
0 — ремиссия	0,8
I — низкая	2,3
II — средняя	41,6
III — высокая	55,3
Признаки эрозивного артрита по данным рентгенографии кистей и/или стоп	47
Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру)	
I	14,1
II	42,4
III	26,3
IV	17,2
Функциональный класс	
I	13,0
II	48,5
III	37,8
IV	0,8

У большинства пациентов наблюдались конституционные проявления заболевания, наиболее часто снижение веса, субфебрилитет, анемия хронического воспаления. Системные проявления в основном были отмечены у длительно болеющих пациентов в развернутой и поздней стадии РА (табл. 2).

Таблица 2 — Системные проявления у обследованных больных ревматоидным артритом, n = 262

Показатели	Частота выявления признака, %
Ревматоидные узелки	17,2
Кожный васкулит	1,1
Невропатия	15,6
Серозит (плеврит, перикардит)	1,1
Вторичный синдром Шегрена	7,3
Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки)	0,4

Базисную терапию метотрексатом в дозировке 10–25 мг в неделю, в сочетании с приемом фолиевой кислоты 5–10 мг/неделю, получали 207 пациентов (79%), лефлуномид по 20 мг сутки 16 пациентов (6,1%), сульфасалазин — 22 пациента (8,4%), комбинированную базисную терапию — 34 больных (13%), ГК в дозе 5–7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте — 88 пациентов (33,6%), НПВП регулярно — 49 пациентов (18,7%). В соответствии с задачами исследования, на основе группы больных РА было выделено несколько различных подгрупп.

Группу больных спондилоартритом составили пациенты с АС, ПсА и РеА. АС был верифицирован в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984), диагноз ПсА — в соответствии с классификационными критериями ПсА 2006 года (CASPAR).

Диагноз РеА был установлен в соответствии с предварительными критериями данного заболевания, предложенными на IV международном совещании по реактивному артриту.



Всего было обследовано 53 больных АС, медиана возраста составила 37 (32–48) лет, длительность заболевания 7 (4–12) лет. Мужчины составили 69,6%, женщины 39,4% пациентов (табл. 3).

Таблица 3 — Клиническая характеристика больных анкилозирующим спондилитом, n = 53

Показатели	Частота выявления признака, %
Рентгенологическая стадия сакроилеита	
II	34,8
III	28,3
IV	36,9
Наличие периферического артрита	47,8
Активность заболевания	
Высокая (индекс BASDAI $\geq$ 40 мм)	78,3
Средняя (индекс BASDAI < 40 мм)	19,6
Низкая (индекс BASDAI $\leq$ 20 мм)	2,2
Имеют в генотипе HLA-B27	93,5

Все больные АС получали терапию НПВП, наиболее часто мелоксикам 15 мг/сут.

Группа больных ПсА включала 12 пациентов, мужчины 8 (66%), длительность ПсА 8 (5–14) лет. Преобладающим субтипом заболевания явился асимметричный олигоартрит (75% больных), ревматоидоподобный полиартрит имел место у 2 пациентов (16%), псориатический спондилит у 1 (8%). Группа больных РеА включала 12 мужчин, урогенный вариант РеА диагностирован у 9 (75%), энтерогенный у 3 (25%), острый вариант течения РеА — 100%.

В группу больных ССД вошло 73 пациента, соответствовавших критериям ACR/EULAR 2013. Если диагноз был выставлен ранее, на основании предварительных критериев Американской ревматологической ассоциации (1980), производилась реклассификация пациентов. Возраст пациентов ССД

составил 53 (42–60) лет, длительность от момента появления синдрома Рейно — 5 (3–9) лет, преобладали женщины — 64 (95,5%).

Выделение клинических форм заболевания осуществлялось на основе классификации, разработанной LeRoy, в модификации (табл. 4).

Таблица 4 — Клиническая характеристика больных системной склеродермией, n = 73

Показатели	%
Клиническая форма	
Диффузная	46,3
Лимитированная	53,7
Висцеральная форма (склеродермия без склеродермы)	0
Вариант течения	
Острое	1,5
Подострое	19,4
Хроническое	79,1
Основные органые поражения	
Интерстициальное поражение легких	58,2
Легочная гипертензия*	21,0*
Поражение сердца (диастолическая дисфункция, нарушения ритма)	79,1
Поражение почек	13,4
Синдром Рейно	100
Серопозитивность по антинуклеарным антителам (АНА)	100

\* — оценка легочной гипертензии была проведена скрининговым, косвенным методом ЭхоКГ. О наличии легочной гипертензии судили при повышении уровня давления в легочной артерии более 45 мм рт. ст.

ГК в дозе не более 7,5 мг/сут получал 31 пациент с ССД (42%), метотрексат получали 44 пациента (60%), микофенолат мофетил 9 (12%), циклофосфан 5 (7%).

Верификация СКВ проводилась с помощью классификационных критериев АКР (1997). Группа пациентов СКВ составила 51 пациент, возраст 36 (27–45) лет, длительность заболевания — 5 (3–12) лет, женщины 48 (94,1%) пациенток (табл. 5).

Таблица 5 — Клиническая характеристика больных системной красной волчанкой, n = 56

Показатели	%
Вариант течения СКВ	
Острое	3,9
Подострое	37,3
Хроническое	58,8
Спектр основных органных поражений	
Интерстициальное поражение легких	5,9
Поражение сердца (перикардит, миокардит, поражение клапанного аппарата)	21,6
Поражение центральной и/или периферической нервной систем	7,8
Поражение почек	31,4
Серопозитивность по антинуклеарным антителам (АНА)	100

На момент обследования у пациентов с СКВ тяжелые органные проявления заболевания контролировались ГК в поддерживающей дозе 7,5 и менее мг преднизолона/сут, 4-аминохинолиновыми препаратами (гидроксихлорохин). 17 пациентов получали азатиоприн (100–150 мг/сут), 5 пациентов — микофенолат мофетил (2000 мг/сут), 2 пациента — программную терапию циклофосфамидом — 1000 мг 1 раз в 3 месяца.

Группа пациентов с болезнью Шегрена насчитывала 25 человек, возраст 59 (48–55) лет, 100% женщины, длительность заболевания составила 10 (6–14) лет. Больные хронической (преимущественно железистой) формой составили 20 (80,0%) больных, подострой — 5 (20,0%). Верификация диагноза была выполнена в соответствии с согласительными Американо-Европейскими классификационными критериями этого заболевания (2002).

Группа больных первичным ОА коленных суставов была представлена 32 пациентами, 27 из них были женщины (84,4%). Медиана возраста составила 68 (60–72) лет, длительность заболевания 15 (4–20) лет. ОА был верифицирован в соответствии критериями ACR.

Группа больных подагрическим артритом включала 8 пациентов интермиттирующим подагрическим артритом, находящихся в периоде ремиссии. Все обследованные больные данной группы были мужчинами, средний возраст составил 48 (45–53) лет, длительность заболевания до момента обследования 11,5 (6,5–15,0) лет. Диагноз был установлен в соответствии с классификационными критериями ВОЗ (S.L. Wallace). Терапию аллопуринолом получали 4/8, лозартаном 1/8 пациентов, на этом фоне у 5/8 пациентов сывороточное содержание мочевой кислоты находилось в пределах целевых значений, рекомендованных EULAR.

Группой сравнения служили 63 пациента, имевших не менее 3-х классических факторов риска ССЗ (ожирение, гиперлипидемия, дислипидемия, гипергликемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, курение, возраст, наследственность, отягощенная по ССЗ) при отсутствии клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов сердца (ИБС), сосудов головного мозга и периферических артерий. Данная группа включала 23 (36,5%) мужчины и 40 (63,5%) женщин. Медиана возраста — 51 (44–56) год.

Контрольная группа включала 200 клинически здоровых доноров крови. Среди них для углубленного исследования эндотелиальной функции и эластических характеристик крупных сосудов было отобрано 10 лиц, имевших не более 1 фактора риска развития ССЗ. Эта группа состояла из 5 мужчин и 5 женщин. Медиана возраста лиц данной группы была 44 (28–49) года.

У всех пациентов контрольной группы и группы сравнения наличие аутоиммунных и воспалительных заболеваний было исключено данными клинического исследования и подтверждалось нормальными результатами определения сывороточного СРБ.

Спектр включенных в указанные подисследования нозологических форм подразумевал как присутствие вариантов с преимущественно аутоиммунным патогенетическим механизмом (РА, ССД), так и СПА при которых роль аутоиммунных процессов не столь очевидна, а ведущим является аутовоспалительный компонент. Это позволило дифференцированно оценить

вклад нарушений цитокинового звена и аутоантител в патогенезе кардиоваскулярных поражений при ряде РЗ.

## 2.2. Дизайн исследования

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, а также проводилось базовое обследование.

В дальнейшем, для выполнения отдельных задач работы из когорт пациентов, вошедших в протокол, на основании специфичных для каждого субисследования критериев были сформированы подгруппы пациентов, соответствующие целям и задачам конкретного анализа.

Общими для всех групп больных РЗ критериями включения была верификация основного диагноза согласно существующим классификационным критериям.

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.

С учетом вышесказанного, для изучения патогенетических особенностей **системного воспалительного процесса** у пациентов с РЗ, оценки диагностической информативности серологических и молекулярно-генетических (аллельные варианты гена RTPN22) маркеров были выделены группы, включавшие 213 больных РА («ранним» и длительно текущим) и 67 пациентов

ССД — в различных вариантах течения и длительности заболевания. В группу сравнения были включены: 32 пациента с ОА, 12 — с ПсА, 46 — с АС, 8 — с ПО, 12 — с РеА, 51 — с СКВ, 25 пациентов с первичным синдромом Шегрена. Группу контроля составили здоровые люди — доноры крови ( $n = 200$ ). Из числа больных «ранним» РА была выделена подгруппа 50 пациентов, за которой было организовано проспективное наблюдение, включавшее повторное исследование аутоантител к РА33 (HnRNPA2 и HnRNPB1) — исходно и через 5 лет.

Для участников субисследования, посвященного изучению **патогенетических 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 глюкокортикоидами целевого сустава за предшествующие 6 месяцев (критерии 2). В данное субисследование было включено 50 пациентов: 28 больных РА, 22 больных первичным остеоартритом (ОА) с преимущественным поражением коленных суставов, а также контрольная группа (21 человек).

У больных РА важнейшим проявлением активности заболевания явился резистентный к терапии синовит коленного сустава, явившийся показанием для выполнения артроскопической синовэктомии. Группа больных ОА была представлена пациентами, находящимся в поздней рентгенологической стадии заболевания, со сформированными показаниями для проведения операции тотального эндопротезирования коленного сустава.

Группа контроля была представлена пациентами, ранее (более чем за 1 год до момента проведения биопсии) перенесшими травмы коленных суставов, которые были направлены на плановую артроскопическую ревизию сустава. У этой группы пациентов клинически отсутствовали проявления суставного синдрома, и не было обнаружено патологических изменений (сужение суставной щели) по данным рентгенографического исследования суставов. Уровни острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ) также были в пределах нормальных значений.

После проведения диагностической артроскопии размер данной группы уменьшился до 15 человек, в связи с выявлением у 6 пациентов макроскопических признаков воспалительного процесса в синовиальной оболочке.

Для участников **субисследования, посвященного изучению патогенетического вклада воспаления в формирование субклинического поражения сердечно-сосудистой системы**, дополнительными критериями исключения служили возраст старше 65 лет, 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.

Для пациентов, получающих гипотензивную терапию, не допускалось использование препаратов иных групп, нежели блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов ангиотензина II. Это объяснялось тем фактом, что именно эти группы препаратов использовались среди пациентов — РЗ — в соответствии с существующими клиническими рекомендациями. Частота применения гипотензивных препаратов среди больных РА, АС, СКВ и контрольной группы значимо не различалась. Однако следует отметить, что все больные ССД данной группы получали в терапию препаратами нифедипина в дозировке 20–40 мг/сут, с целью патогенетической коррекции синдрома Рейно — что соответствовало имеющимся рекомендациям. Частота использования препаратов группы статинов на момент включения в исследование также не различалась среди пациентов РЗ и лиц группы сравнения.

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/нед либо микофенолата мофетила 2 г/сут. 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/сут также служила критерием исключения из данного подисследования (критерии 3).

В данный фрагмент исследования вошли 49 больных РА, 46 больных АС, 67 пациентов с ССД, 51 пациент с СКВ. Объем обследования больных СКВ был ограничен оценкой лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции.

В состав групп сравнения вошли 63 человека, имевшие множественные (не менее 3) традиционные факторы риска (ТФР) ССЗ (избыточная масса тела или ожирение, дислипидемия, гипергликемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, курение, наследственность, отягощенная ранней манифестацией АГ или ИБС у родственников первой степени родства), как с наличием, так и с отсутствием признаков структурного ремоделирования сосудистой стенки. Эти больные входили 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.

Для решения задач данного подисследования из общего числа лиц контрольной группы для углубленного исследования цитокинового спектра крови было отобрано 19 человек, эндотелиальной функции и эластических характеристик крупных сосудов — 10 человек, имевших не более 1 фактора риска развития ССЗ.

Единственным дополнительным критерием включения в подисследование, посвященное оценке влияния таргетной иммуносупрессивной терапии ГИБП на функциональное состояния эндотелия и жесткости сосудистой стенки пациентов с РЗ, явилось наличие медицинских показаний для их назначения (критерии 4). В



данную когорту из числа прошедших углубленную оценку состояния сердечно-сосудистой системы было отобрано 10 пациентов с ССД и 13 больных РА.

Основанием для назначения биологической анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (Мабтера, Рош®) больным ССД было поражение легких, прогрессирующее на фоне общепринятой терапии, при условии согласия пациентов на использование препарата (рекомендации EULAR). Введение препарата в каждом случае было одобрено консилиумом, включавшим ревматологов отделения, клинического фармаколога и заместителя директора по клинической работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова. Режим терапии ССД ритуксимабом заключался в 2-кратном введении ритуксимаба в дозе 1000 мг в 1 и 14 день после стандартной премедикации (включавшей разовое введение H1-гистаминоблокатора, ГК и парацетамола). После введения ритуксимаба в дни 1 и 14 пациентам вводился циклофосфамид 500 мг, с целью потенцирования анти-В-клеточного эффекта ритуксимаба.

Больным РА был проведен курс анти-В-клеточной терапии ритуксимабом, в связи с сохранением неприемлемо высокой активности РА на фоне базисной терапии метотрексатом в адекватных дозах не менее 3 месяцев (рекомендации экспертов APP и EULAR). Применяли 2-кратное введение ритуксимаба в дозе 1000 мг в 1 и 14 день после премедикации (включавшей разовое введение H1-гистаминоблокатора, ГК и парацетамола).

За пациентами осуществлялось проспективное наблюдение, включавшее оценку активности заболевания каждые 3 месяца, исследование эластических характеристик сосудистой стенки и оценка эндотелиальной дисфункции — через 6 месяцев от начала терапии ГИБП. За период наблюдения пациентам не проводилось назначение и/или изменение режима гиполипидемической или гипотензивной терапии. Схематически дизайн исследования представлен на рисунке 1.

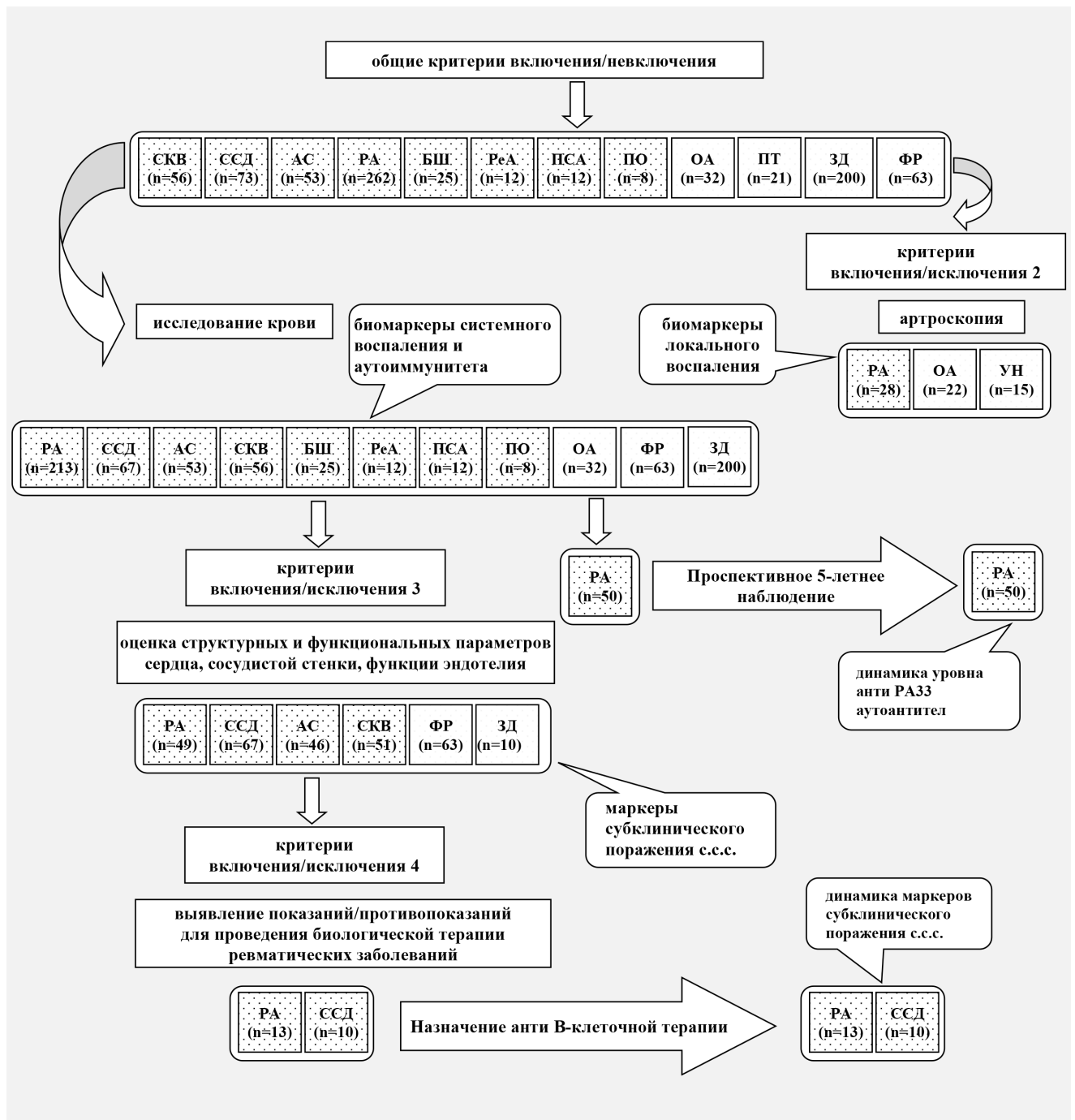


Рисунок 1 — Дизайн исследования и структура исследованных групп пациентов

Проводилось комплексное обследование больных, включающее общеклинические, инструментальные и лабораторные методы, а также применение опросников. Состояние пациентов оценивалось по клиническим данным (общему состоянию, данным физикального обследования), результатам лабораторных и инструментальных методов исследования.

### 2.3. Клинические методы обследования больных

Объем клинического обследования пациентов был продиктован задачами исследования и варьировал среди различных групп пациентов. 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 поражения сердечно-сосудистой системы, — ревматологом и кардиологом — с целью верификации основного и сопутствующего диагнозов.

В ходе осмотра кардиолога у пациентов уточнялся профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: возраст, отягощенную ранним развитием артериальной гипертензии и/или ИБС наследственность, фиксировался статус курения. Выполнялось измерение АД, ЧСС, антропометрических показателей, рассчитывался индекс массы тела по формуле Кеттле, измерялся объем талии. Оценивался характер фармакотерапии. Фиксировалось 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.

Валидация диагнозов РЗ проводилась на основании соответствия классификационным критериям РА, разработанным ARA, а с 2010 года — ACR/EULAR, критериям болезни Шегрена, предложенным Американско-

Европейской согласительной группой, модифицированным Нью-Йоркским критериям анкилозирующего спондилита, критериям остеоартрита коленных суставов, разработанным ARA, критериям псориатического артрита, предложенным группой по изучению псориатического артрита CASPAR (Classification Criteria of Psoriatic Arthritis), предварительным критериям реактивного артрита, предложенным на IV международном совещании по реактивному артриту, классификационным критериям подагры, предлагаемым ВОЗ, а также критериям системной склеродермии и системной красной волчанки, разработанным ACR.

Для оценки активности РА был использован композитный индекс активности заболевания DAS28. Для исследования функциональной способности пациентов РА был использован общий опросник состояния здоровья Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Измерение активности АС проводили с помощью индексов BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (AS Disease Activity Score). Подвижность позвоночного столба оценивали путем расчета индекса BASMI (the Bath AS Disease Methrology Index). Степень нарушения функции опорно-двигательного аппарата больных АС рассчитывали с помощью индекса BASFI (the Bath AS Functional Index).

Для количественной оценки выраженности кожных изменений (индурации) у пациентов с ССД был применен модифицированный кожный счет Роднана. Для оценки активности патологического процесса у больных ССД был использован индекс Валентини, разработанный Европейской группой по изучению ССД (ESSG).

Для оценки активности заболевания у пациентов с СКВ был использован композитный индекс System Lupus Erytematosys Disease Activity Index-2000 (SLEDAI-2K)

Определение степени тяжести поражения у больных ОА коленных суставов выполняли с помощью суммарного индекса Лекена.

## 2.4. Инструментальные методы обследования больных

Исследование эластических свойств артериальной стенки и функционального состояния эндотелия было проведено с соблюдением стандартных условий: в положении пациента сидя, при комнатной температуре, после не менее чем 15 минут покоя. Исследование проводилось в утренние часы, натощак, до утреннего приема лекарственных препаратов, с исключением воздействия никотина и кофеина как минимум за 12 часов до его начала. Если пациент с РЗ получал НПВП — его прием полностью исключался минимум за 3 дня до проведения исследования. Перед началом исследования у всех пациентов была выполнена оценка периферического АД.

### **Оценка эластических характеристик сосудистой стенки**

Жесткость сосудистой стенки представляет собой ее интегральную физическую характеристику, определяемую как её структурными особенностями, так и внесосудистыми факторами. Она отражает процессы ремоделирования сосудистой стенки. В рамках Фрамингемского исследования было показано, что оценка эластической характеристики сосудистой стенки в дополнение к стандартным факторам риска ССЗ позволяла повысить их информативность [492].

Нами были оценены 2 основных параметра, характеризующих эластические свойства сосудистой стенки: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации, скорректированный по ЧСС — 75 уд/мин (ИА 75). Индекс аугментации (индекс прироста систолической волны) был рассчитан на основании анализа формы пульсовой волны как разница между вторыми и первыми систолическими пиками, выраженная в процентах от пульсового давления. Данный показатель характеризовал вклад отраженной волны давления в центральном пульсовом давлении и также позволял судить о характеристике жесткости периферических сосудов.

Определение показателей сосудистой жесткости на участке сонная артерия — бедренная артерия проводилось методом аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor PwX (AtCorMedical, Австралия), в соответствии с рекомендациями производителя оборудования. Достоинством SphygmoCor является последовательная регистрация пульсовой волны стенкой проксимальных артерий, что позволяет получить более низкие (и более точные) данные. При одновременной регистрации пульсовой волны в 2 точках, как это происходит при использовании, например, аппаратов серии Complior (ArtechMedical, Франция), из-за разнонаправленного движения крови в сонной и бедренной артериях, расчетные показатели СРПВ оказываются завышенными на 30–50% [43].

Для определения СРПВ регистрация механических колебаний артериальной стенки была выполнена с помощью датчиков последовательно над проекцией каротидной (проксимальной) и бедренной (дистальной) артерий в течение 10 секунд. Одновременно производилась регистрация электрокардиограммы (3 отведения). По данным ЭКГ вычислялось время возникновения пульсовой волны, по данным аппланационного тонометра — время прохождения волной дистанции  $D$  и время задержки  $t$ . Дистанция прохождения пульсовой волны ( $D$ ) (каротидная и феморальная) измерялась по поверхности тела. Расстояние между сонной артерией и яремной вырезкой вычиталось из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией (непрямой метод). Полученное значение умножалось на коэффициент 0,8. Расчет скорости распространения пульсовой волны осуществлялся по формуле  $D/t$ .

Для оценки ИА волна давления регистрировалась с помощью карандашного датчика, установленного над проекцией лучевой артерии, в течение 10 секунд. В дальнейшем с использованием передаточной функции выполнялись преобразования, связывающие волны в лучевой артерии и аорте. Индекс аугментации в аорте определялся соотношением:

$$AI_x = (AP / PP) \times 100\%,$$

где AP — давление аугментации (разность амплитуды, определяемой прямой волной, и амплитуды в момент максимальной суммации прямой и отраженной волн); PP — амплитуда пульсовой волны.

Расчет всех анализируемых показателей выполнялся автоматически с использованием встроенного программного обеспечения. Более низкому значению СРПВ соответствовала меньшая степень ригидности артериальной стенки. Нормальным значением данного показателя считалось значение менее 10 м/с. В настоящее время понятия диапазона нормальных значений для индекса AI не определено, более низким значениям данного показателя соответствуют более высокие эластические свойства сосудистой стенки, при этом величина данного индекса может принимать отрицательные значения.

### **Инструментальные методы изучения эндотелиальной дисфункции**

Нарушение функционального состояния эндотелия представляет собой сложный многоступенчатый процесс. В частности, был описан первый, «острый» тип активации эндотелиальной клетки, который является быстрым, но транзиторным. Он проявляется экспрессией P-селектина и фактора фон Виллебранда, и нарушением функционирования межклеточных соединений. Второй тип, «хронический», развивается более медленно, однако является достаточно стойким. Он проявляется существенными изменениями фенотипа эндотелиальной клетки, приводящими к экспрессии более широкого спектра адгезионных молекул, а также провоспалительных цитокинов [375].

Можно предполагать, что различные типы активации эндотелия сопровождаются неодинаковым спектром нарушений со стороны барьерного, секреторного, гемостатического, вазотонического, иммунного и других аспектов его функционирования. У больных РЗ на состояние эндотелия влияет комплекс

разнонаправленных факторов, что делает оценку его функционального состояния особенно сложной.

В связи с этим нами были использованы комплексные методы оценки, включавшие как инструментальные (определение NO-продуцирующей функции с помощью оценки эндотелий-зависимой вазодилатации), так и лабораторные, включившие широкий спектр маркеров эндотелиальной дисфункции [4].

Исследование вазорелаксационной способности эндотелия было проведено с использованием системы EndoPat2000. Данная система позволяет неинвазивное определение сосудистой эндотелиальной дисфункции. В её основе лежит технология измерения сигнала периферического артериального тонуса (РАТ), основанная на оценках величины и динамики изменения артериального тонуса в периферических артериальных руслах. Неинвазивный датчик РАТ, который используется в устройстве EndoPat2000, представляет собой разновидность пальцевого плетизмографа [82].

Наложение датчика РАТ на область проксимальной и средней фаланг пальцев кисти создает повышенное давление на данные области и позволяет зафиксировать изменение объема, обусловленное пульсацией. Базальные значения показателей сравниваются с данными, полученными после моделирования постишемической гиперемии, что достигается с помощью наложения на область средней трети плеча давящей манжеты. Степень вазодилатации артериальных русел фаланг пальцев отражает продукцию эндотелием субстанций, характеризующихся вазодилатационной активностью (NO) и оценивается с помощью расчетного показателя — индекса реактивной гиперемии (RHI).

Нормальное значение данного показателя соответствовало значению индекса  $RHI \geq 1,67$ . Характеристика лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции, которые были оценены в данном исследовании, отражена в разделе лабораторных методов исследования.



## **Оценка структурных характеристик сосудистой стенки**

Оценка характеристик комплекса интима-медиа (КИМ) осуществлялась по стандартному протоколу на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика). Исследование выполнялось в положении больного лежа на спине с небольшим отведением головы в сторону, противоположную исследуемому сосуду. Измерения производились в конце диастолы. Толщина КИМ определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией, лоцируемого сосуда согласно методике Pignoli и Salonen [364, 399]. Первая линия представляла собой границу между стенкой сосуда и его просветом (*tunica intima*), а вторая — прослойку коллагена по краю адвентиции (*tunica adventicia*). В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех выполненных измерений. Использовалась ультразвуковая установка Vivid 7 General Electric Healthcare, США, датчик высокого разрешения 7 МГц. За повышение толщины КИМ принимались значения более 0,9 и менее 1,3 см. Локальные утолщения более 1,3 см считались признаком наличия атеросклеротической бляшки.

## **Оценка структурного состояния сердца**

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) 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. Измерения размеров камер сердца проводились в 2D-режиме, объемов, а также ФВ ЛЖ — по методу Симпсона, в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (АЭО). Степень клапанной регургитации оценивалась в соответствии с рекомендациями Европейской эхокардиографической ассоциации (ЕЭА) по оценке клапанной

недостаточности. Масса миокарда ЛЖ определялась по формуле R.V. Devereux et al. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась с помощью трансмитральной и тканевой доплерографии в соответствии с рекомендациями ЕЭА. Расчет среднего давления в легочной артерии проводился на основании временных параметров систолического потока. При анализе ЭхоКГ большое внимание уделялось патологии клапанного аппарата сердца (утолщение, ЭхоКГ-признаки фиброза клапанов, диаметр восходящего отдела аорты). Расхождение листков перикарда оценивалось в 2D-режиме.

Всем больным РЗ было выполнено комплексное обследование в объеме, соответствующем стандартам обследования пациента в условиях стационара. Рентгенография пораженных суставов, органов грудной клетки была проведена на цифровом рентгеновском аппарате AXIOM LuminosdRF, Siemens, Германия. По показаниям для исключения сопутствующей патологии были выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопия, фиброколоноскопия, ректороманоскопия и другие исследования. Больным, страдавшим диффузными заболеваниями соединительной ткани, для исключения интерстициального поражения легких была проведена компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки с использованием аппарата Siemens Somatom Definition, Германия. При выявлении у пациентов с ССД скрининговым методом (ЭхоКГ) легочной гипертензии была выполнено уточняющее обследование — катетеризация правых отделов сердца. Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось аппаратом Master Screen PFT, Viasys Healthcare, Великобритания. Спирометрия и бодиплетизмография были выполнены с определением стандартных статических и динамических показателей вентиляции, диффузионная способность легких (ДСЛ) измерялась с использованием метода одиночного вдоха.

## 2.5. Лабораторные методы исследования

Образцы венозной крови были получены путем стандартной процедуры венопункции, с использованием вакуумных систем типа Vacutainer. Во всех случаях исследование проводилось в утренние часы, натощак, до утреннего приема лекарственных препаратов. В случае забора крови для исследования лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции, цитокинового спектра и адипокинов, воздействие никотина и кофеина исключалось как минимум за 12 часов до его начала, прием НПВП — минимум за 3 суток (что соответствовало 5 периодам полувыведения).

Тотчас после забора крови проводилось центрифугирование в течение 15 минут при 2000g, после чего полученную сыворотку аликвотировали в пластиковые пробирки типа «Эппендорф» и хранили до момента проведения исследования при  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Показатели периферической крови, основные биохимические тесты, применявшиеся при рутинном обследовании больных, приведены в таблице 6.

Таблица 6 — Биохимические и иммунологические показатели сыворотки крови

Показатели	Размерность	Нормальные значения		Метод исследования, аппарат
		Мужчины	Женщины	
Общий белок	г/л	64–83		Abbot Arhitect 8000 SebiaHydrasis
Альбумины	г/л	35–50		
Глобулины:	г/л	29–33		
$\alpha$ -1	%	2–4		
$\alpha$ -2	%	4–8		
$\beta$	%	4–9		
$\gamma$	%	6–13		
		Мужчины	Женщины	
АЛТ	ЕД/л	0–41	0–31	Abbot Arhitect 8000
АСТ	ЕД/л	0–38	0–32	
Билирубин	мкмоль/л	3,4–20,5	3,4–20,5	

Показатели	Размерность	Нормальные значения		Метод исследования, аппарат
Креатинин	мкмоль/л	64–111	50–98	
Мочевина	ммоль/л	3,0–9,2	2,5–7,2	
Креатинкиназа	ед/л	0–24	0–24	
Мочевая кислота	мкмоль/л	210–420	150–350	
Миоглобин	мкг/л	0–154	0–106	Abbot Arhitect2000
Общий холестерин	ммоль/л	0–5,17	0–5,17	Abbot Arhitect 8000
Лipoproteины высокой плотности	ммоль/л	1,04–1,55	1,04–1,55	
Лipoproteины низкой плотности	ммоль/л	2,59–4,11	2,59–4,11	
Триглицериды	ммоль/л	0–1,69	0–1,69	
С3 компонент комплемента	г/л	0,9–1,8		
С4 компонент комплемента	г/л	0,1–0,4		
IgA	г/л	0,4–4,0		
IgM	г/л	0,22–2,3		
IgG	г/л	5,4–18,22		
СРБ	мг/л	0,0–5,0	0,00–5,0	
NT-ProBNP*	пг/мл	0–125	0–125	Cobas E411 Roche

\* – уровень NT-ProBNP был оценен только в группе больных ССД.

### Определение лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции

Забор крови для определения показателей функции эндотелия осуществлялся в день исследования эластических свойств сосудистой стенки и эндотелиальной функции — перед проведением инструментального исследования.

Исследование было осуществлено с использованием коммерческих тест-систем, основанных на принципе конкурентного 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 проведено 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/л.

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) составила 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 sVCAM1 составило  $1090 \pm 237$  нг/мл, содержание sICAM-1 —  $504 \pm 171$  нг/мл.

### **Оценка спектра аутоантител**

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 (нативный 60 kDa + Ro-52), SS-B, Jo-1, белки А и В центромеры (CENPA, CENPB), PCNA, AMA M2, PM-Scl (PM-Scl100 и PM-Scl75), Scl70, топоизомеразы I и III (RP11, RP155), фибрилларин, NOR90, Th/To, Ku и PDGFR.

Полученные данные были использованы для расчета показателей диагностической информативности тестов, а также в ходе клинико-лабораторных сопоставлений.

### **Оценка цитокинового звена иммунной системы и спектра адипокинов сыворотки крови**

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 $\beta$ , 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- $\gamma$ , MCP-1, MIP-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ) было выполнено с помощью 17-плексного набора. Оценка содержания адипокинов была выполнена с использованием панели маркеров диабета и метаболического синдрома, включавшей 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 реагентику производства Bio-Rad, США.

## Молекулярно-генетические исследования

Определение аллелей RTPN22 было выполнено с помощью метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Участок ДНК гена, содержащий однонуклеотидный полиморфизм C1858T, был подвергнут амплификации, с дальнейшей обработкой эндонуклеазой RsaI (SibEnzyme). Данный фермент расщеплял нуклеотидную последовательность только при наличии нативного аллеля 1858C, но не мутантного 1858T. Полученные фрагменты были подвергнуты электрофорезу и визуализированы окраской с помощью бромида этидия. Наличие нативного аллеля приводило к выявлению двух фрагментов гена по данным электрофореза [535].

Для изучения патогенетических особенностей синовита у больных РА в сравнении с пациентами с ОА и лицами контрольной группы была проведена оценка уровня экспрессии 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 синовиальной оболочки.

Фрагменты синовиальной оболочки были получены в ходе биопсии, выполненной в ходе ревизионной либо диагностической артроскопии, артроскопической синовэктомии, либо операции тотального эндопротезирования коленного сустава. После проведения интраоперационной биопсии, полученные фрагменты синовиальной оболочки были немедленно заморожены в жидком азоте, в дальнейшем их хранение осуществлялось в криокамере при температуре  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Из полученных фрагментов экстрагировалась РНК (метод гуанидин-тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции — с использованием тризола согласно инструкции производителя (TRIzol Reagent; Invitrogen). После проверки качества выделенной РНК (биоанализатор Agilent 2100, чипы RNA NanoChips (Agilent TechnologiesInc.)) проводили обратную транскрипцию (реагентика Revertaid; Fermentas). Далее на кДНК выполнялась количественная ПЦР в реальном времени (Applied Biosystems 7500) с использованием реагентов

производства «Синтол». Последовательности праймеров и зондов, а также условия реакции представлены в опубликованных ранее работах. При обработке и представлении данных использовался метод подсчета относительной экспрессии мРНК исследуемых цитокинов (метод  $\Delta\text{Ct}$ ), нормализация проводилась по эндогенным референсным генам: глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназе (GAPDH) и гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазе (HPRT) [8, 9].

## 2.6. Статистическая обработка результатов исследования

Для обработки и графического представления данных, полученных в результате настоящего исследования, были использованы программные пакеты STATISTICA версия 8.0 (StatSoft, Ink., США) и Prism for Windows версия 5.0 (GraphPad SoftWare, Ink., США). Данные программные пакеты функционируют в качестве интегрированной среды статистического анализа и обработки данных. Они выполняют необходимые расчеты на базе встроенных стандартных формул математической статистики, при этом используя только существующие данные и не учитывая пропущенные значения. Формирование массива исходных данных позволяло формировать подгруппы в соответствии с задачами исследования, на нужном уровне детализации. В процессе обработки данных были проведены:

- построение и визуальный анализ графиков и диаграмм разброса данных;
- определение типов распределения данных;
- расчет элементарных статистик (средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения для нормально распределенных данных, медиана и интерквартильный размах в остальных случаях);
- при необходимости проведения многомерного статистического анализа данных, характеризующихся отличным от нормального типом распределения, они в дальнейшем были предварительно подвергнуты процедуре нормализации — методами логарифмирования или трансформации методом Бокса — Кокса;



- расчет одномерных и многоуровневых частотных таблиц;
- расчет корреляционных матриц на основе линейной корреляции (Пирсона) и непараметрических методов (расчет коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, Кэндалла, тау);
- сравнение изучаемых показателей в различных группах и подгруппах в соответствии с целями и задачами исследования;
- проверка статистических гипотез на основе непараметрических методов ( $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, критериев Манна–Уитни, Фишера, знаков, Вилкоксона);
- для проведения множественных сравнений количественных признаков был использован критерий Краскелла–Уоллиса, апостериорные сравнения были выполнены с использованием теста Данна (post hoc Dunns test);
- при исследовании диагностической информативности биомаркеров и определении пороговых значений проводился ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic, операционная характеристика приемника). При проведении ROC-анализа для каждого изучаемого биомаркера строилась кривая операционной характеристики, рассчитывалась площадь под кривой (ППК), определялся диагностический порог (cut-off), рассчитывались показатели специфичности, чувствительности, предсказательной значимости положительного и отрицательного результатов теста;
- при анализе структуры многомерных взаимосвязей, с использованием многомерных статистических методов, в ряде случаев производилось импутация (вменение) отдельных пропущенных данных методом множественной импутации;
- для углубленного анализа структуры взаимосвязей анализируемых параметров внутри исследованных групп был использован метод многомерного шкалирования, а также факторный анализ, проводимый по методу главной оси, основанный на методе Кэттела;

- для анализа взаимосвязи между несколькими независимыми и зависимой количественными переменными был использован метод множественной регрессии;
- для анализа взаимосвязи между несколькими независимыми количественными и качественными переменными и зависимой переменной был использован метод общей линейной модели (GLM анализ);
- критерием статистической достоверности результатов считали общепринятую в интерпретации медико-биологических исследований величину  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА III. ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ — ЗНАЧЕНИЕ НОВЫХ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ

3.1. Подклассы ревматоидных факторов, аутоантитела к цитруллинированным пептидам и аутоантитела к аутоантигену РА33 как серологические маркеры ревматоидного артрита. Генетический полиморфизм RTRN 22 как потенциальный биомаркер

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. 7).

Таблица 7 — Клинические характеристики больных ревматоидным артритом и системной склеродермией

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, лет	1,0 (0,5–5,0)	5,0 (3,0–9,0)

Группа пациентов с РА состояла из подгрупп пациентов с «ранним» РА — 120 пациентов с длительностью заболевания от 1 до 12 мес., и длительно текущим РА. Медиана индекса DAS28 составила 5,7 (4,7–6,6), индекса HAQ — 1,0 (0,63–1,62) баллов.

Группу больных ССД составили преимущественно длительно болевшие пациенты, страдавшие лимитированной формой ССД (36 пациентов, 53,7%).

В группу сравнения для пациентов с РА вошел 161 пациент: 32 пациента с ОА, 12 с ПсА, 46 с АС, 8 с ПО, 12 с РеА, 51 с системной красной волчанкой

(СКВ). Группу сравнения для пациентов с ССД составили 51 пациент с СКВ и 49 больных болезнью Шегрена.

Группой контроля в рамках серологического исследования составили 50 сравнимых по возрасту и полу лиц, не страдавших аутоиммунными заболеваниями.

При оценке диагностической информативности выявления «дикого» и мутантного аллелей генов RTRN22 у больных РА, размеры контрольной группы составили 200 здоровых человек.

У больных РА было исследовано содержание РФ (общего и класса IgA), АЦЦП, АМЦВ, аутоантител к HnRNPA2 (аутоантигену RA33) и HnRNPB1, АНФ в сыворотке крови. У больных ССД проводилось определение АНФ, а также исследовался спектр 13 ССД-специфических антинуклеарных аутоантител с помощью лайн-блоттинга (13 белков), аутоантител к HnRNPA2 (аутоантигену RA33) и HnRNPB1. Полученные результаты были сопоставлены с группами сравнения и контроля. Результаты серологического обследования больных РА представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Распределение больных ревматоидным артритом, лиц групп сравнения и контроля, в зависимости от выявления аутоантител

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

\* — аутоантитела к HnRNPB1 были определены у 165 больных РА и 174 лиц контрольной группы.

При рекомендованных производителями тест-систем пороговых значениях аутоантител, чувствительность РФ составила 70,9%, АЦЦП — 73,7%, АМЦВ составляла 76,5%, IgA РФ — 42,3%, представителей семейства анти-РА33 аутоантител: HnRNPA2 — 31,0% и HnRNPB1 — 19,2%. Частота выявления антинуклеарного фактора у больных РА и лиц контрольной группы значимо не различалась, однако в контрольной группе титры данного аутоантитела были более низкими.

Аутоантитела к HnRNPA2 и HnRNPB1 с высокой (сравнимой) частотой обнаруживались у пациентов с РА, СКВ и ССД, но не остальных групп. Так, у больных ССД анти-HnRNPA2 был выявлен у 16/67 пациентов, у больных СКВ у 20/56. Анти-HnRNPB1 обнаруживался у 14/67 пациентов с ССД и 5/56 с СКВ. Данная находка не противоречила данным литературы о выявлении анти-HnRNPA2 в рамках диффузных болезней соединительной ткани. После удаления из состава группы сравнения больных СКВ и ССД анти-HnRNPA2 были выявлены у 18 пациентов (15%), анти-HnRNPB1 у 19 (5%). В связи с этим в дальнейшем оценка диагностической информативности данных аутоантител проводилась после исключения пациентов с ДБСТ из группы сравнения.

Поскольку наибольшие трудности представляет диагностика больных серонегативным клинико-иммунологическим вариантом РА, была сопоставлена встречаемость аутоантител в группах позитивных и негативных по РФ пациентов. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9 — 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 $\geq 5$ Ме/мл	144	95,4	13	20,9	< 0,05
АМЦВ $\geq 20$ Ме/мл	143	94,7	20	32,3	< 0,05
РФ IgA $\geq 20$ Ме/мл	89	58,9	1	1,6	< 0,001
Анти-HnRNPA2 $\geq 25$ Ме/мл	44	29,1	22	35,5	> 0,05
Анти-HnRNPB1 $\geq 10$ Ме/мл*	21	18,9	9	20,0	> 0,05
АНФ $\geq 1/160$	45	29,8	21	31,8	> 0,05

\* — аутоантитела к HnRNPB1 определены у 165 больных РА.

Следует отметить, что все исследованные антицитруллиновые антитела достоверно реже встречались у серонегативных по РФ больных РА. При анализе группы серонегативных по РФ больных АМЦВ оказался наиболее чувствительным представителем семейства антицитруллиновых антител. Данный маркер был выявлен у 32,3% негативных и 94,7% позитивных по РФ больных. Его диагностическая информативность существенно снижалась у пациентов, негативных по АЦЦП. В этой группе АМЦВ был обнаружен лишь у 22,9% больных, тогда как в присутствии АЦЦП — у 92,5%. Наблюдалась сильная коррелятивная взаимосвязь между уровнями АЦЦП и АМЦВ: ( $r = 0,77$   $p < 0,001$ ), а также АЦЦП и РФ. Таким образом, внутри семейства антицитруллиновых аутоантител существовала выраженная ассоциация, и менее сильная — между представителями данного семейства и РФ.

Частота совместной и изолированной основных представителей изучаемых семейств аутоантител: РФ, АЦЦП и анти HnRNPA2 графически представлены на рисунке 3.

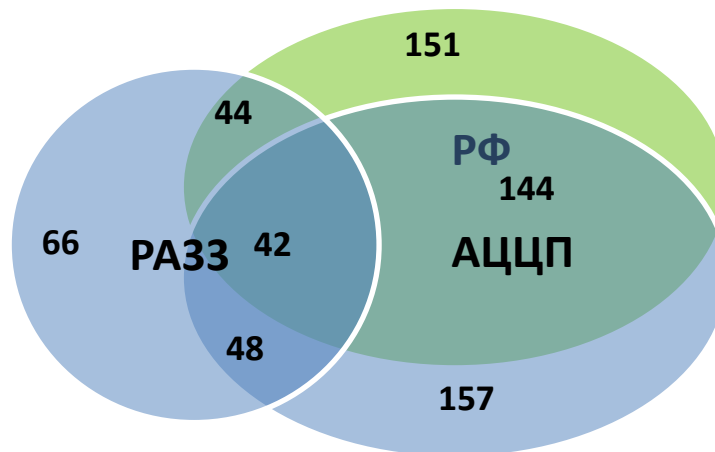


Рисунок 3 — Частота выявления аутоантител к РА33 у пациентов РА — в зависимости от серологического статуса по РФ и АЦЦП

Частота выявления аутоантител к РА33 аутоантигену (HnRNPA2 и HnRNPB1) не зависела от серологического статуса больных РА по РФ и антицитруллиновым аутоантителам, что дает основание выделять их в качестве независимого диагностического маркера заболевания.

Ревматоидный фактор класса IgA в сравнении с общим РФ характеризовался меньшей диагностической чувствительностью. При пороге определения РФ 30 Ме/мл он был выявлен лишь у одного пациента, у которого содержание РФ составило 27 Ме/мл. Уровни РФ IgA и общего РФ значимо коррелировали между собой: ( $r = 0,85$   $p < 0,0001$ ). Таким образом, данный маркер потенциально мог быть использован лишь в качестве подтверждающего теста у пациентов с пограничными (20–40 Ме/мл) титрами РФ.

Особые диагностические трудности вызывает диагностика РА у больных на ранней стадии заболевания, которое характеризуется атипичией клинической картины заболевания, отсутствием его характерной диагностической картины, а также более низкой частотой выявления ревматоидного фактора. В связи с этим был проведен анализ встречаемости анти-HnRNPA2 и HnRNPB1 у больных РА различной длительности заболевания (табл. 10).

Таблица 10 — Выявление аутоантител к аутоантигену РА33 у больных ранним и длительно текущим РА

Группа пациентов	Ранний РА (n = 120)	Длительно текущий РА (n = 93)	p	Группа пациентов	Ранний РА (n = 102)	Длительно текущий РА (n = 63)	p
HnRNPA2 ≥ 25 Ме/мл	45	21	0,08	HnRNPB1 ≥ 10 Ме/мл	24	6	0,06
%	37,5	22,6		%	23,5	9,5	

Аутоантитела к аутоантигену РА33 чаще обнаруживались у пациентов с РА, болеющих не более одного года. Однако значимость различий между группами не достигала степени статистически достоверной.

Между выявлением аутоантител к HnRNPA2 и HnRNPB1 обнаруживалась коррелятивная взаимосвязь:  $r = 0,20$ ,  $p < 0,001$ . Учитывая, что HnRNPA2 и HnRNPB1 представляют собой близкие в антигенном отношении белковые структуры, поскольку являются вариантами альтернативного сплайсинга одного гена, данный факт являлся ожидаемым.

Для углубленной оценки частоты выявления данного маркера у больных РА на различных стадиях патологического процесса, было проведено проспективное 5-летнее наблюдение за подгруппой, включавшей 30 пациентов РРА. Уровни аутоантител к HnRNPA2 и HnRNPB1 были определены исходно и через 5 лет от начала наблюдения. Результаты представлены на рисунке 4.

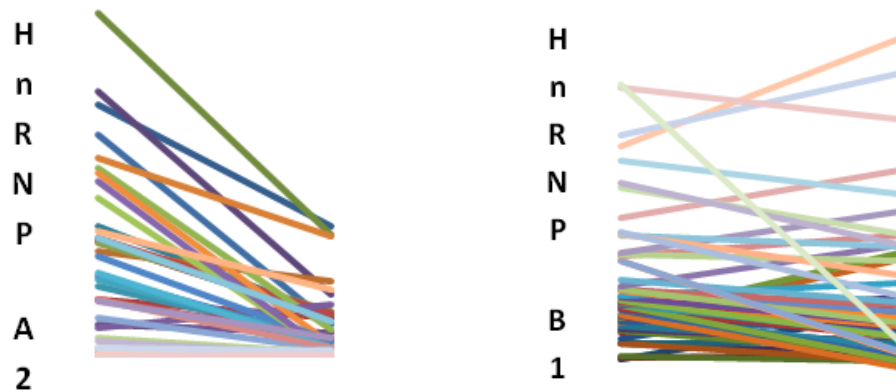


Рисунок 4 — Динамика уровней аутоантител к HnRNPA2 (n = 38) и HnRNPB1 (n = 50) в ходе 5-летнего проспективного наблюдения

В ходе проспективного наблюдения группы больных ранним РА отмечено значимое ( $p < 0,05$ ) снижение титров обоих изучаемых биомаркеров. Оценка суррогатных маркеров исхода (динамика индекса HAQ, степень рентгенологического прогрессирования по динамике индекса SENS) позволили установить отсутствие отягощающего влияния анти РА33 аутоантител на прогноз заболевания. Однако титры HnRNPA2 и HnRNPB1 коррелировали с более значимой клинко-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  $p < 0,05$ ).

Для сопоставления диагностической информативности изучаемых биомаркеров и уточнения оптимальных пороговых значений был выполнен ROC-анализ, полученные характеристические кривые представлены на рисунке 5.



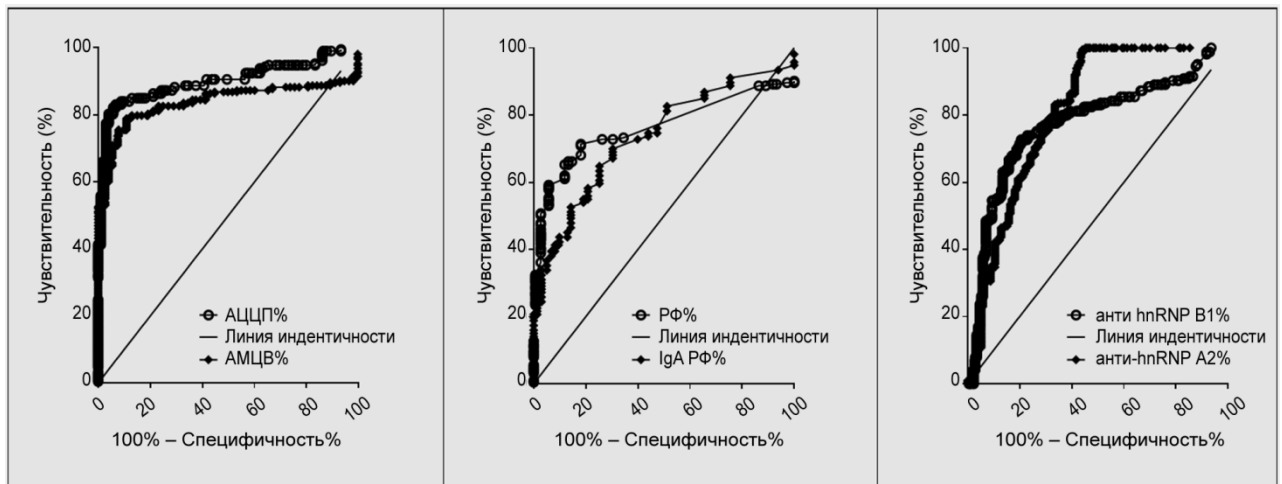


Рисунок 5 — Характеристические кривые представителей семейств антицитруллиновых аутоантител, ревматоидного фактора и анти РА-33 (группа сравнения не включала пациентов с ССД и СКВ)

По результатам анализа были определены диагностические характеристики определяемых биомаркеров (табл. 11).

Таблица 11 — Диагностические параметры АЦЦП, АМЦВ, РФ, IgA РФ, HnRNPA2 и B1 у больных ревматоидным артритом

Биомаркер	АЦЦП	АМЦВ	РФ	IgA РФ	Анти HnRNPA2	Анти HnRNPB1
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

\* Аутоантитела к HnRNPB1 определены у 165 больных РА. Группа сравнения не включала пациентов с ССД и СКВ. Значения ОППР и ОПОР, характеризующие аутоантитела к HnRNP A2 и B1, позволили считать исследование данных биомаркеров целесообразным, при условии снижения диагностического порога теста и предварительного исключения ДБСТ у тестируемого пациента.

В соответствии с рекомендациями АСР, полезными в диагностике РЗ считаются тесты, у которых значение ОППР лежит в диапазоне от 2 до 5, ОПОР — в диапазоне от 0,2 до 0,5. Данному критерию соответствовали классические серологические маркеры РА — АЦЦП, АМЦВ и РФ. Аутоантитела к HnRNPA2 и HnRNPB1 соответствовали критериям полезности диагностического теста только при условии исключения из группы сравнения пациентов с ДБСТ. В реальной клинической практике это подразумевает необходимость включения в диагностический алгоритм развернутого тестирования на антинуклеарные антитела, а также анализа клинической картины заболевания.

При условии следования данному алгоритму, а также снижению диагностического порога до 10,24 Ме/мл для HnRNPA2 и 5,03 Ме/мл для HnRNPB1 определение данных аутоантител повышает информативность иммунологического обследования пациентов в дебюте заболевания, а также при серонегативном варианте заболевания.

Таким образом, в клинической практике оптимальным представляется следующий алгоритм использования диагностических маркеров. На первом этапе обследования пациента с подозрением на РА целесообразно определение ревматоидного фактора и АЦЦП. Получение положительного результата данных тестов снимает необходимость дальнейшего иммунологического обследования пациента. В случае пограничного значения РФ (20–40 Ме/мл) целесообразно проведение дополнительного обследования — определения уровня IgA РФ. При получении положительного результата пациента можно расценивать как серопозитивного по РФ. В случае получения отрицательных результатов тестирования РФ и АЦЦП, при сохраняющемся клиническом подозрении на наличие у пациента дебюта РА, целесообразно дообследование. После исключения наличия у пациента АНА (определения АНФ) целесообразно определение аутоантител к РА33 аутоантигену (HnRNPB1, HnRNPA2) при диагностическом пороге теста 12 Ме/мл и 4,65 Ме/мл соответственно, а также АМЦВ при пороговом значении теста 36,8 Ме/мл. Данный подход будет

способствовать иммунологической верификации диагноза дополнительно у 40% пациентов с серонегативным по РФ и АЦЦП РА.

Патогенез аутоиммунных заболеваний включает в себя нарушение механизмов центральной и/или периферической иммунологической толерантности к аутоантигенам, что приводит к активации эффекторного звена иммунной системы и развитию воспалительного процесса в органах-мишенях. Данный процесс находится под генетическим контролем, в который вовлечены как гены системы HLA, так и не-HLA. Среди последних наибольшее значение отводится аутоантигену 4 типа, ассоциированному с Т-клетками (CTLA-4) и гену, кодирующему нерецепторную тирозинфосфатазу 22 типа (RTPN22).

Объем и характеристика групп контроля и сравнения, а также сравнительные частоты обнаружения С и Т аллелей RTPN22 в исследуемых группах представлены в таблице 12.

Таблица 12 — Сравнительная частота выявления С и Т аллелей гена RTPN22 у больных РА, групп контроля и сравнения

Параметр	РА, n = 121	Контроль*, n = 200
Относительное число носителей аллельного варианта гена RTPN22, %		
Т/Т	2 (2)	2 (1)
С/Т	38 (31)	66 (33)
С/С	81 (67)	132 (66)
p	≥ 0,05	—
ОШ (95% ДИ)**	3,5 (0,7–16,7)	—

\* — контроль — лица, не имевшие аутоиммунных заболеваний; \*\* — отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) отношения носительства ТТ генотипа против СТ плюс ТТ генотипов.

Таким образом, нами была показана низкая частота выявления гомозиготности по Т-аллелю гена RTPN22 у больных РА, сравнивая с таковой

в группе контроля. Это указывает на невозможность применения данного маркера в комплексе диагностических мероприятий при данном заболевании.

### 3.2. Профиль антинуклеарных аутоантител у пациентов с системной склеродермией

Антинуклеарные аутоантитела, по различным оценкам, могут быть выявлены у 90–98% больных ССД, на сегодняшний день описано более 30 разновидностей АНА, высокоспецифичных для данного заболевания. Это позволяет использовать определение некоторых разновидностей АНА в комплексе мер ранней диагностики ССД [17]. В ходе данного исследования был определен спектр АНА у 67 больных ССД, результаты анализа были сопоставлены с данными литературы (табл. 13).

Наиболее часто были обнаружены аутоантитела к центромерам (СЕНРА и СЕНРВ) и РНК-полимеразам I и III типов (RP11 и RP155), несколько реже анти-Sc170.

Частота выявления аутоантител к РНК-полимеразам I и III типов значимо превосходила таковую в зарубежных когортах пациентов с ССД. Частота выявления аутоантител других семейств в целом среди больных исследуемых популяций варьировала мало.

Таблица 13 — Сравнительная частота выявления повышенных титров основных классов антинуклеарных аутоантител у пациентов с системной склеродермией в обследованной популяции, в сравнении с данными публикаций, n (%)

Авторы	Страна	Год	n	Анти-ScI70	Анти-CENPA	Анти-CENPB	Анти-RNК пол I	Анти-RNК пол II	Анти-PMScI100	Анти-PMScI75	Анти-Tb/To	Анти-фбрилларин	Анти-NOR90	Анти-Ku	Анти-PDGFR	Анти HnRNPB1 10 Ме/мл	Анти HnRNPB1 4,65 Ме/мл
Собственные данные	РФ		67	19 (28)	28 (42)	23 (34)	26 (39)	26 (39)	5 (7)	9 (13)	2 (3)	4 (6)	6 (9)	6 (9)	2 (3)	12 (19)	40 (60)
Villalta, D.	Италия	2012	210	42 (20)	61 (29,5)	64 (30,5)	11 (5,2)	12 (5,7)	14 (6,7)	23 (10,9)	7 (3,3)	1 (0,48)	10 (4,8)	10 (4,7)	2 (0,95)	-	-
Bonroy, С.	Бельгия	2012	145	28 (19)	66 (46)	64 (44)	12 (8,3)	14 (9,7)	15 (10,3)	13 (9)	3 (2,1)	2 (1,4)	-	-	-	-	-
Scott, W.	Австралия	2012	129	23 (18)	51 (40)		20 (16)		9 (7)		8 (6)	0 (0)	-	6 (5)	-	-	-
Poormoghim, H.	Иран	2012	100	71 (71)	7 (7)		13 (13)		21 (21)		4 (4%)	-	-	-	-	-	-
Andrea, H. L.	Сингапур	2012	68	21 (30,9)	15 (22,1)	16 (23,5)	1 (1,5)	3 (4,4)	1 (1,5)	2 (2,9)	2 (2,9)	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	27 (39,7)	-	-
Mierau, R.	Германия	2011	863	260 (30,1)	310 (35,9)		-	-	42 (4,9)		-	-	-	-	-	-	-

«-» — нет данных.

В совокупности данные маркеры были выявлены у 55 больных, что составило 82%. Прочие семейства аутоантител (минорные аутоантитела) в совокупности были выявлены у 27 больных ССД — 40,3%.

Исследуемые аутоантитела часто встречались в сочетаниях. Вопрос о распространенности и клиническом значении сочетанного выявления аутоантител различных семейств у больных ССД до настоящего времени остается сравнительно мало изученным. Не вызывает сомнения факт крайне редкого совместного выявления антител к scl-70 и белкам центромер, однако в отношении других семейств аутоантител подобные данные до настоящего времени не представлены. Данные о частоте сочетанной встречаемости различных аутоантител у обследованных больных отражены на рисунке 6 и в таблице 14.

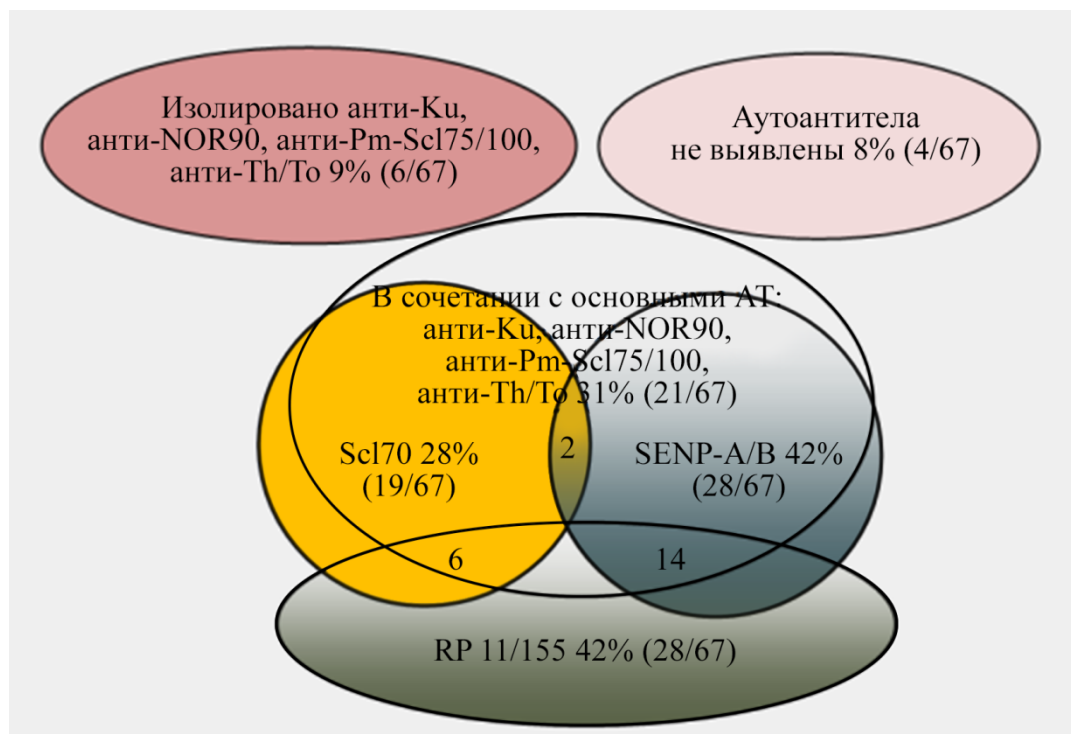


Рисунок 6 — Частота изолированного и сочетанного выявления основных семейств антинуклеарных аутоантител у пациентов ССД (n = 67)

Наиболее частой комбинацией аутоантител у одного больного ССД, по нашим данным, оказалось сочетание различных аутоантител внутри семейства антицентромерных (SENPA и SENPB), а также внутри семейства аутоантител к РНК-полимеразам (РНК полимеразам I и III типов). Аутоантитела к топоизомеразе

I практически не обнаруживались в комбинации с антицентромерными аутоантителами и аутоантителами к РНК-полимеразам. Комбинированное обнаружение аутоантител к РНК-полимеразам I и III и антицентромерных аутоантител было нередкой находкой. В этих случаях речь шла о выявлении слабой/умеренной позитивности по аутоантителам к РНК-полимеразам (+1).

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. При отсутствии основных семейств аутоантител: центромерам (CENPA и CENPB), РНК-полимеразам I и III типов (RP11 и RP155) и анти-scl70, «минорные аутоантитела»: аутоантитела к Th/To антигену, Nor-90 аутоантигену, Pm-scl75 и Pm-scl100 аутоантигенам и Ku-аутоантигену были обнаружены у 6/67 пациентов, или у 9% больных. Серонегативными по всем вышеприведенным субтипам аутоантител были 4/67 пациента, или 6%.

Таблица 14 — Частота совместного выявления основных классов антинуклеарных аутоантител у пациентов с системной склеродермией

	Анти-PDGFR	Анти-Ku	Анти-PM-Sc175	Анти-PM-Sc1100	Анти-Th/To	Анти-NOR90	Анти-фибрилларин	Анти-RP155	Анти-RP11	Анти-CENPB	Анти-CENPA	Анти-Sc170
Анти-PDGFR	<b>2</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анти-Ku	1 (17)	<b>6</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анти-PM-Sc175	-	-	<b>9</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Анти-PM-Sc1100	1 (20)	1 (20)	1 (20)	<b>5</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
Анти-Th/To	1 (50)	1 (50)	-	1 (50)	<b>2</b>	-	-	-	-	-	-	-
Анти-NOR90	1 (17)	2 (33)	-	1 (17)	1 (17)	<b>6</b>	-	-	-	-	-	-

	Анти-PDGFR	Анти-Ku	Анти-PM-Sc175	Анти-PM-Sc100	Анти-Th/To	Анти-NOR90	Анти-фибрилларин	Анти-RP155	Анти-RP11	Анти-CENPB	Анти-CENPA	Анти-Sc170
Анти-фибрилларин	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	4	-	-	-	-	-
Анти-RP155	1 (4%)	2 (8%)	4 (15%)	3 (12%)	1 (4%)	4 (15%)	1 (4%)	26	-	-	-	-
Анти-RP11	-	2 (8)	5 (19)	2 (8)	-	3 (12)	1 (4%)	24 (92)	26	-	-	-
Анти-CENPB	-	-	2 (9)	1 (4)	-	2 (9)	1 (4)	11 (48)	12 (52)	23	-	-
Анти-CENPA	-	1 (4)	4 (14)	1 (4)	-	3 (11)	2 (7)	13 (46)	14 (50)	23 (82)	28	-
Анти-Sc170	1 (5)	3 (16)	2 (11)	1 (5)	1 (5)	2 (11)	1 (5)	6 (32)	5 (26)	1 (5)	2 (11)	19

Для уточнения диагностической специфичности аутоантител, они были исследованы в группе сравнения, которую составили 25 больных СКВ и болезнью Шегрена. У них отсутствовали аутоантитела к Sc170 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.

Представители семейств минорных аутоантител были выявлены в группе сравнения: анти-NOR90 у 2 пациентов с СКВ, анти-PmSc175/100 у 2 пациентов с СКВ, аутоантитела к Ku-аутоантигену у 3 пациентов с СКВ и у 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.

Хотя их изолированное определение характеризуется низкой диагностической информативностью, мультипараметрический подход к их



определению (метод лайн-блоттинга) позволил выявить один из представителей данного семейства аутоантител у 27/67 группы пациентов с ССД, в том числе у 6/67 пациентов в отсутствие аутоантител к РНК-полимеразе I–III, центромерам и топоизомеразе I. Тем самым чувствительность серологического исследования была увеличена до 91%.

Выявление аутоантител к топоизомеразе (Sc170) было ассоциировано с клиническими проявлениями диффузной формы ССД, отмечалась высокая частота интерстициального поражения ткани легких. Присутствие аутоантител к белкам центромер характеризовало пациентов с лимитированным вариантом заболевания.

Аутоантитела к топоизомеразе I и РНК-полимеразам I и III типов были выявлены преимущественно у пациентов с диффузной формой ССД. Клинической особенностью группы пациентов с сочетанным выявлением аутоантител к белкам центромер и РНК-полимеразам I и/или III типов явилось более значимое поражение кожных покровов и внутренних органов, нежели у пациентов с изолированным выявлением аутоантител к центромерам. Это позволило трактовать их как пациентов с диффузным вариантом ССД.

Аутоантитела к HnRNPB1 с близкой частотой выявлялись среди пациентов, положительных по основным серологическим маркерам данного заболевания: антицентромерным аутоантителам, аутоантителам к топоизомеразе I и РНК-полимеразам I и III. Также не было выявлено взаимосвязей между выявлением данного типа аутоантител и диффузным либо лимитированным вариантом ССД у пациента.

**ГЛАВА IV. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ  
ЛОКАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ  
СУСТАВОВ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ  
И ОСТЕОАРТРИТОМ. АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ ЦИТОКИНОВ  
И ХЕМОКИНОВ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ**

РА относится к числу классических аутоиммунных заболеваний, при которых основной мишенью воспалительного процесса является синовиальная оболочка периферических суставов. Характерной структурной особенностью синовиальной оболочки больных РА являются признаки активации процессов нелимфангиогенеза, которые приводят к формированию элементов так называемой третичной лимфоидной ткани, ее гиперваскуляризация и последующая гипертрофия/гиперплазия с формированием паннуса. Хемокины и цитокины играют ключевую роль в процессах активации лимфоидных клеток (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17), активации эндотелиальных клеток и экспрессии ими молекул адгезии, обеспечении траффика лейкоцитов в очаг воспаления (СХС-хемокины), индукции лимфангиогенеза (LT- $\alpha$ , ИЛ-7, CXCL12/SDF-1, CXCL13/BCA-1, CXCL16), стимуляции ангиогенеза (содержащие ELR последовательность СХС-хемокины, CCL2/MCP-1 и некоторые другие) — у больных РА. Существенная роль в механизмах неоваскулогенеза, и, соответственно, ремоделированию пораженных суставов (в том числе формированию паннуса у пациентов РА) отводится васкулоэндотелиальному ростовому фактору (VEGF).

Однако морфологические изменения синовиальной оболочки у больных РА, особенно на ранних этапах, не являются высокоспецифичными и не могут быть использованы при проведении дифференциальной диагностики артропатий. В связи с этим изучение профиля экспрессии медиаторов воспаления в синовиальной оболочке перспективно не только в плане изучения патогенетических механизмов РА, но и с целью поиска новых диагностических маркеров заболевания.

Нами было обследовано 65 пациентов, из которых были сформированы следующие группы: основная группа (28 больных РА), группа сравнения (22 больных первичным остеоартритом (ОА) с преимущественным поражением коленных суставов), контрольная группа (15 условно здоровых лиц) (табл. 15).

Таблица 15 — Клинико-лабораторная и рентгенологическая характеристика больных ревматоидным артритом и остеоартритом

Показатель	Значение
Ревматоидный артрит (n = 28)	
Возраст, лет	47 (35–54)
Длительность заболевания, лет	8 (4–12)
Соотношение мужчины/женщины	4/24
Индекс DAS28 (активность РА), баллы Me (Iq25–Iq75)	4,9 (3,9–5,5)
Рентгенологическая стадия заболевания, шкала Штейнбрökerу	
1-я стадия	0
2-я стадия	15
3-я стадия	7
4-я стадия	6
Клинико-иммунологический вариант РА: РФ+	16/28
АЦЦП+	14/28
Преднизолон, ≤ 10 мг/сут (n)	10
Метотрексат, 7,5–25 мг/нед (n)	24/28
Первичный остеоартрит (n = 22)	
Возраст, лет	70,5 (61–74) *
Длительность заболевания, лет	13 (3–17)
Соотношение мужчины/женщины	5/17
Индекс Лекена, баллы Me (Q25–Q75)	7,5 (5–10)
Группа контроля (n = 15)	
Возраст, лет	45 (28–64)
Соотношение мужчины/женщины	10/5

Примечание. По соотношению мужчины/женщины все группы сопоставимы. \* —  $p < 0,05$  для сравнения с больными РА и лицами группы контроля.

Величины экспрессии мРНК изученных хемокинов/цитокинов во фрагментах синовиальной оболочки больных РА и ОА в сравнении с нормальными значениями представлены в таблице 16 и графически на рисунке 7.

Таблица 16 — Относительная экспрессия провоспалительных и гомеостатических (регуляторов лимфангиогенеза) хемокинов, VEGF и ИЛ-17 в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом, остеоартритом и лиц группы контроля

Хемокин/ цитокин/ рецептор	ОА n = 22 Ме (Q25–Q75)	РА n = 28 Ме (Q25–Q75)	Контроль, n = 15 Ме (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/ IL-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
IL-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

Таким образом, у больных РА отмечалось значимое повышение уровней RANTES, ИЛ-8 и ИЛ-17, но не MCP-1 как в сравнении с больными ОА и условно здоровыми лицами (контроль).

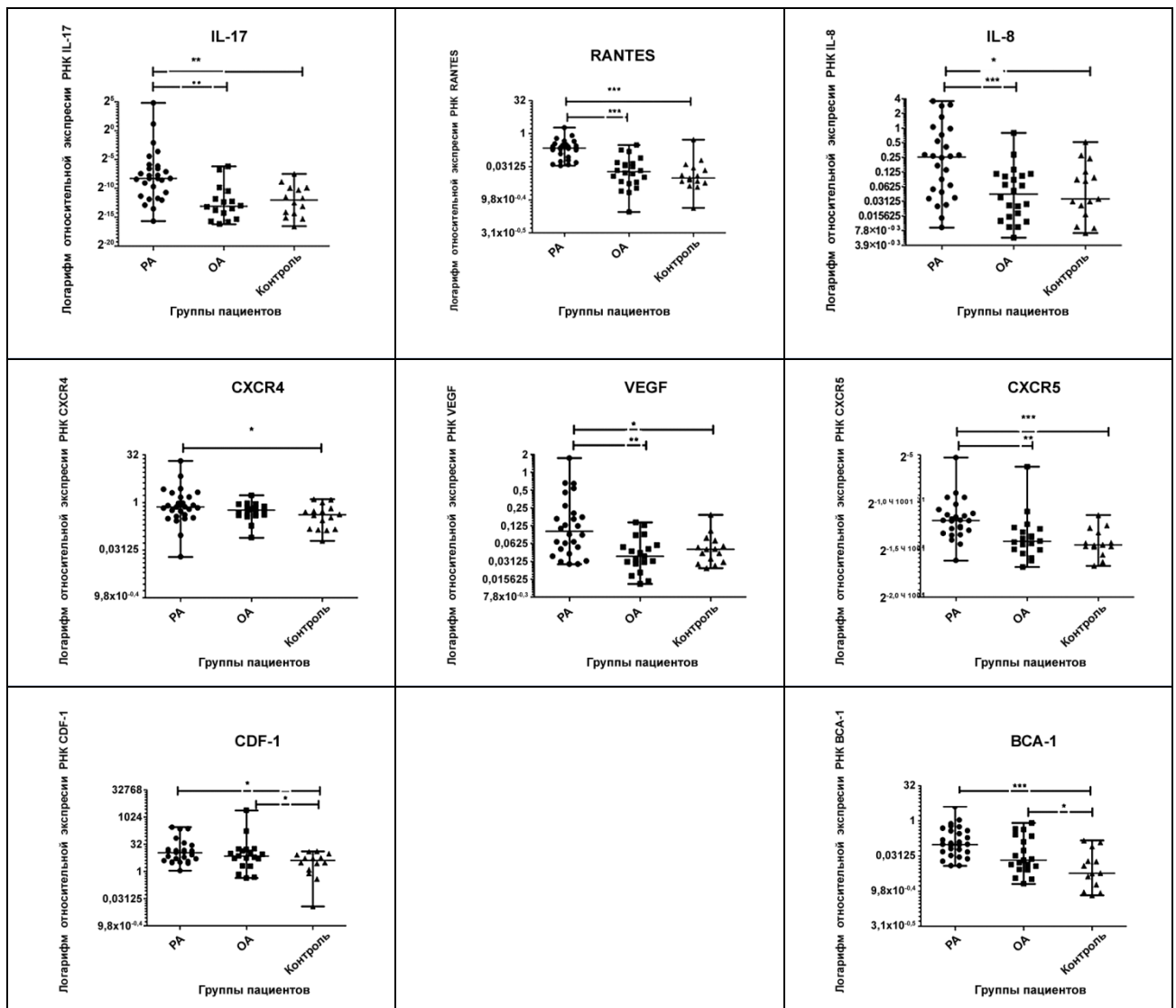


Рисунок 7 — Продукция мРНК исследованных хемокинов/цитокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке больных РА, ОА и группы контроля (1А — логарифм относительной экспрессии IL-17, 1Б — RANTES, 1В — IL-8, 1Г — CXCR4 как рецептора SDF-1, 1Ж — SDF-1, 1Д — VEGF, 1Е — CXCR4 (рецептор BCA-1), 1З — BCA-1)

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 как больных РА, так и ОА, при этом

больные основной группы и группы сравнения значительно отличались от показателей контрольной группы, но не отличались друг от друга. Уровень относительной экспрессии мРНК VCA-1 оказался значительно 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. При этом выраженность относительной экспрессии рецептора для SDF-1, CXCR-4, у больных РА оказалась повышенной в сравнении с контролем, однако не отличалась от групп контроля и ОА.

Экспрессия мРНК для рецептора VCA-1, CXCR-5 у больных РА оказалась значительно 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 значительно превышала таковую как у больных ОА, так и у группы контроля. Значимых различий между лицами контрольной группы и больными ОА в отношении данного показателя отмечено не было.

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. Спектр провоспалительных хемокинов и цитокинов, экспрессированных клетками синовиальной оболочки больных РА, принципиально соответствовал данным литературы.

Отсутствие значимых различий между больными ОА и группой контроля в уровнях экспрессии мРНК CXCL13/VCA-1 и его рецептора CXCR-5, CXCR-5, провоспалительных хемокинов CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES и CXCL8/ИЛ-8, ИЛ-17 и VEGF может быть объяснено следующим образом. Группа контроля была сформирована из пациентов, ранее перенесших травматическое повреждение коленного сустава, у которых на момент обследования имеющиеся клинические, рентгенологические и артроскопические данные обследования не позволяли диагностировать ОА. Вместе с тем анамнез травмы сустава, в сочетании с динамикой изучаемых цитокинов/хемокинов позволил предполагать

возможность доклинической стадии ОА, во всяком случае, у части данных пациентов. С другой стороны, количественные различия в отношении уровней CCL5/RANTES, CXCL13/BCA-1, CXCR4 и CXCR5 между группами больных ОА и контролем, возможно, не достигли статистической значимости в связи с ограниченным объемом обследованной популяции пациентов, поскольку нами были зафиксированы однонаправленные тенденции в сторону более выраженной экспрессии данных молекул в синовиальной оболочке больных ОА.

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 значение 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.

#### 4.1. Экспрессия мРНК хемокинов и их рецепторов, цитокинов и проангиогенных молекул синовиальной оболочки в качестве биомаркера ревматоидного артрита

В результате проведенного исследования стало возможным рассмотреть синовиальную экспрессию мРНК RANTES, ИЛ-8, ИЛ-17, BCA-1 и VEGF в качестве потенциальных биомаркеров, которые могли бы быть использованы клинически для проведения дифференциального диагноза между ОА и РА. В ряде случаев ОА может протекать с явлениями вторичного синовита, что может создать определенные сложности в проведении дифференциального диагноза с дебютом ревматоидного артрита. Поскольку клиническая информативность биомаркеров прежде всего определяется такими показателями, как специфичность, чувствительность, диагностический порог, мы определили

данные характеристики кандидатных биомаркеров с помощью ROC-анализа. Для определения уровней cut-off было выполнено построение ROC-кривых. Результаты представлены на рисунке 8.

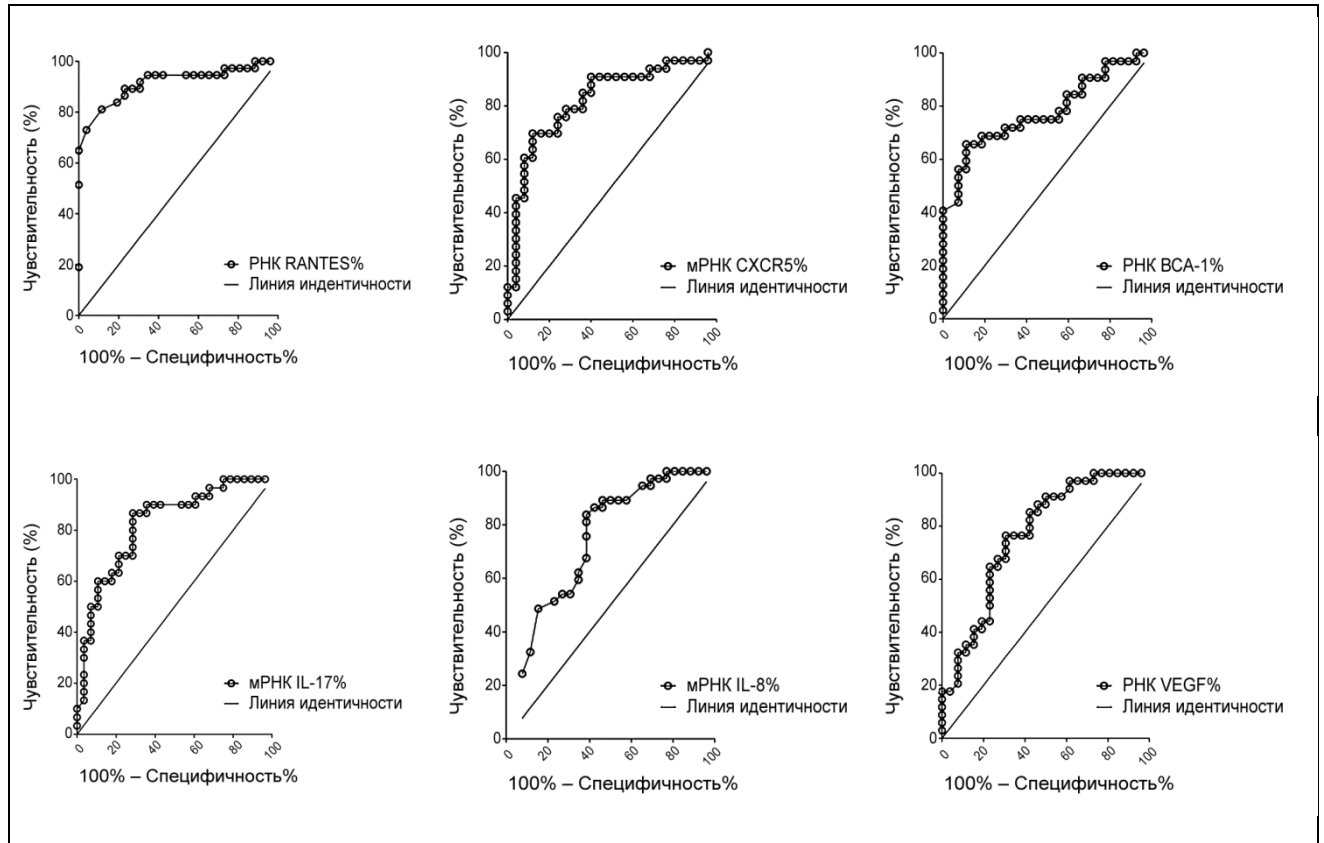


Рисунок 8 — Параметры диагностической информативности определения уровней относительной экспрессии мРНК CCL5/RANTES (2А), CXCL8/ИЛ-8 (2Д), ИЛ-17 (2Г), CXCL13/BCA-1 (2В), CXCR5 (2Б) и VEGF (2Е) в синовиальной оболочке у больных РА

Установленные пороговые значения (cut-off), AUC, параметры диагностической чувствительности и специфичности и отношение правдоподобия положительного и отрицательного результатов определения каждого из анализируемых маркеров представлены в таблице 17.



Таблица 17 — 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	0,8232 (0,72–0,93)	0,74 (0,6–0,8)	0,9 (0,8–0,9)	0,7789 (0,7–0,9)	0,77 (0,6–0,9)	0,82 (0,71–0,9)
Cut-off	0,0002	0,04	0,04	0,018	0,03	0,00006
Чувствительность, %	60 (40,6–76,34)	48,65 (31,9–65,6)	72,9 (55,9–86,2)	56,25 (37,7–73,6)	32,35 (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 наиболее перспективных диагностических маркеров РА были идентифицированы такие хемокины, как CCL5/RANTES, CXCL13/BCA-1 и его рецептор CXCR5. Следует отметить, что диагностическая информативность данных биомаркеров оказалась сопоставимой с характеристиками общепризнанных серологических маркеров РА, таких как РФ (BCA-1) и АЦЦП (RANTES).

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 диагностического маркера, независимого от серологического профиля.

#### 4.2. Функциональные взаимосвязи хемокиновой/цитокиновой сети и проангиогенных молекул на уровне органа-мишени

Для оценки характера функциональных взаимосвязей между рассматриваемыми молекулами, определяющими функционирование

цитокиновой/хемокиновой сети в органе-мишени, нами были выполнены ряд сопоставлений. У больных РА была выявлена ассоциация между интенсивностью экспрессии в синовиальной оболочке MCP-1 и SDF-1 ( $r = 0,6508$ ,  $p = 0,0004$ ), а также VCA-1 ( $r = 0,4308$ ,  $p = 0,032$ ). В то же время экспрессия данного маркера была отрицательно связана с уровнем активности РА, оцениваемой с помощью индекса DAS28 ( $r = -0,5654$ ,  $p = 0,0061$ ). Продукция RANTES оказалась взаимосвязанной с экспрессией мРНК ИЛ-8 ( $r = 0,4263$ ,  $p = 0,0299$ ). Продукция ИЛ-8, помимо RANTES, была положительно ассоциирована с уровнем мРНК VCA-1 ( $r = 0,4312$ ,  $p = 0,0312$ ). Экспрессия РНК ИЛ-17 в синовиальной оболочке больных РА оказалась значимо связанной с экспрессией VEGF ( $r = 0,4613$ ,  $p = 0,0307$ ), обнаруживалась тенденция к выявлению взаимосвязи между уровнем данного показателя и скоростью оседания эритроцитов ( $r = 0,4199$ ,  $p = 0,06$ ). Уровень CXCR4 был взаимосвязан с уровнем VCA-1 ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,00$ ). Экспрессия CXCR5 тесно ассоциировалась с продукцией ИЛ-17 ( $r = 0,71$ ,  $p = 0,000$ ) а также отрицательно — с уровнем РФ ( $r = -0,59$ ,  $p = 0,003$ ).

При анализе влияния проводимой терапии на спектр хемокинов и цитокинов синовиальной оболочки больных РА была отмечена тенденция к снижению содержания RANTES. На фоне пероральной терапии ГК у этих больных уровни относительной экспрессии данного цитокина составили 0,19 (0,06–0,26), в ее отсутствие — 0,3 (0,15–0,58) ( $p = 0,1$ ). Уровни SDF-1 у больных, получавших ГК, составили 11,6 (5,12–14,43), в ее отсутствие — 14,67 (3,02–37,0).

У больных ОА характер обнаруженных взаимосвязей несколько отличался от таковых у больных РА и был более скудным. Уровень РНК MCP-1 в этой группе оказался взаимосвязан со степенью продукции SDF-1 ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,02$ ), как и у больных РА также была выявлена ассоциация между экспрессией данного хемокина и RANTES ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,001$ ). Относительная экспрессия CXCR5, как и у больных РА, была ассоциирована с продукцией ИЛ-17 ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,005$ ), но также с продукцией VEGF ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,048$ ).

Наконец, в группе контроля была обнаружена ассоциация между уровнями экспрессии ИЛ-8 и VCA-1 ( $r = 0,5549$ ,  $p = 0,049$ ), а также выраженностью

продукции ИЛ-8 и возрастом людей данной группы ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,045$ ). Уровни BCA-1 и SDF-1 у данных лиц обнаруживали обратную взаимосвязь ( $r = -0,58$ ,  $p = 0,048$ ). Была выявлена зависимость между уровнями экспрессии CXCR5 и RANTES ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,01$ ) и SDF-1 ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,04$ ).

Следовало отметить, что VEGF в настоящее время рассматривается в качестве важнейшего эффектора в процессе ремоделирования синовиальной оболочки пациентов с артритами. Ранее в нескольких публикациях было показано, что продукция VEGF синовиоцитами больных РА дозозависимо активируется под влиянием таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-17, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , TGF $\beta$ .

Для оценки предполагаемого индивидуального и сочетанного влияния провоспалительных хемокинов, гомеостатических хемокинов и ИЛ-17 на относительную экспрессию мРНК VEGF синовиальной оболочки был применен метод общей регрессионной модели. Уровень относительной экспрессии мРНК VEGF синовиальной оболочки служил зависимой переменной, а уровни мРНК RANTES, ИЛ-8 и ИЛ-17, MCP-1, BCA-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 методом forward step wise, в модели осталось 4 значимых переменных (относительная экспрессия мРНК хемокиновых рецепторов, CXCR5 и CXCR4, RANTES и SDF-1). Результат представлен в таблице 18.

Таблица 18 — Переменные, наиболее информативные в качестве предикторов относительной экспрессии мРНК VEGF в синовиальной оболочке по данным множественной регрессии

Параметр	Число степеней свободы	SS VEGF	MS VEGF	F VEGF	p-уровень
Интерцепт	1	47,6881	47,6881	11,3286	0,0013
RANTES	1	91,1758	91,1758	21,6593	0,0000
SDF-1	1	21,5649	21,5649	5,1228	0,0272
CXCR-4	1	17,2952	17,2952	4,1086	0,0471
CXCR-5	1	51,0891	51,0891	12,1365	0,0009
Ошибка	60	252,5728	4,2095	–	–
Всего	64	451,4165	–	–	–

Продукция VEGF в тканях синовиальной оболочки в наибольшей степени зависела от уровней RANTES и SDF-1 и экспрессии CXCR-5. Выявленная ассоциация оказалась универсальной для всех обследованных групп пациентов и не зависела от возраста, а также диагноза (РА, ОА, группа контроля).

Таким образом, больные РА характеризовались максимально выраженной локальной активацией системы провоспалительных цитокинов (ИЛ-17), изучаемых СС- и СХС-хемокинов (RANTES, ИЛ-8), а также экспрессией В-клеточных хемотактических хемокинов — стимуляторов лимфангиогенеза — что сопровождалось повышением экспрессии рецепторов CXCL12/SDF-1 и CXCL13/BCA-1. Вероятно, это отражало максимальную биологическую активность данных молекул, *in vivo*, и свидетельствовало о важнейшей роли В-клеточного звена иммунной системы в патогенезе РА. Количественные различия уровней экспрессии мРНК RANTES (cut-off 0,0350), BCA-1 (cut-off 0,0184) и CXCR5 (cut-off 0,0000604) в материале биоптата синовиальной оболочки позволяли использовать их в качестве диагностического маркера РА, независимого от традиционных серологических маркеров данного заболевания и обладающих сравнимой диагностической информативностью.

Уровни экспрессии мРНК SDF-1 у больных РА и ОА достоверно не различались, но значимо превышали значения лиц группы контроля. Учитывая роль SDF-1 в качестве важнейшего хемоаттрактанта для В-лимфоцитов, это соответствовало представлениям об участии данной субпопуляции клеток в патогенезе ОА. Данный факт хорошо согласовался с данными литературы, указывающими на присутствие В-клеточной инфильтрации синовиальной оболочки у больных ОА, которое ассоциировалось с тяжестью заболевания, а также обнаруженные в биоптатах синовиальной оболочки пациентов ОА признаки клональной В-клеточной экспансии и соматической гипермутации переменных Ig генов тяжелых цепей. Также в пользу данного предположения свидетельствовало выявление другими исследователями феномена активации комплемента в синовиальной оболочке у больных ОА.

По данным многомерного статистического анализа было установлено, что продукция VEGF, как важнейшего медиатора ремоделирования синовиальной оболочки как у пациентов с РА, так и с ОА, определяется местной продукцией RANTES и SDF-1, а также экспрессией CXCR-5 и CXCR4, вне зависимости от возраста пациентов и нозологической формы. Это свидетельствовало как о ведущей роли воспалительного процесса как «движущей силы» процесса ремоделирования сустава, так и о значении В-лимфоцитов как «дирижеров» воспалительного процесса в синовии.

**ГЛАВА V. ВКЛАД ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И БОЛЕЗНЬ-СПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ: СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ, СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ, РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ**

5.1. Сравнительная частота клинического выявления различных вариантов поражения сердца и легочной гипертензии у больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и диффузными болезнями соединительной ткани

С целью выявления частоты клинически значимых клапанных поражений, перикардита, коронарита, легочной гипертензии, нами было проведено ретроспективное исследование. Анализу были подвергнуты данные пациентов (ССД, АС, РА и СКВ), проходивших стационарное обследование и лечение на базе ревматологического отделения ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2013 году. Верификация поражения сердечно-сосудистой системы проводилась с помощью традиционных клинических подходов и инструментальных методов исследования. Частота выявления различных вариантов поражения сердечно-сосудистой системы у обследованных больных представлена в таблице 19.

Таблица 19 — Частота выявления различных вариантов поражения сердечно-сосудистой системы у больных ревматическими заболеваниями, %

Нозологическая форма	ССД (n = 73) 1	АС (n = 53) 2	РА (n = 102) 3	СКВ (n = 56) 4	p
Длительность заболевания, лет (Me (Q25–Q75))	5 (3–9)	7 (4–12)	7 (4–13)	5 (3–12)	$p \geq 0,05$
Клинически значимое поражение аорты и/или клапанов, частота, n (%)	0 (0)	3 (5,6)	0	5 (8,9)	$p < 0,05$ при сравнении 4 подгруппы с 1 и 3 подгруппами
Перикардит, частота, n (%)	2 (2,7)	0 (0)	1 (1)	5 (8,9)	$p < 0,05$ при сравнении 4 подгруппы со 2 и 3 подгруппами
Легочная гипертензия, частота, n (%)	10 (13,7)	0 (0)	1 (1)	2 (3,6)	$p < 0,05$ при сравнении 1 подгруппы со 2, 3, 4 подгруппами
Коронариит, частота, n (%)	0	0	0	0	$p \geq 0,05$

Особенностью обследованной нами выборки больных РЗ, максимально приближенной к реальной клинической практике, явилась относительно небольшая медиана длительности заболевания. Кроме того, пациентам на догоспитальном этапе проводилась патогенетическая терапия, безусловно, влиявшая на активность заболевания. Вероятно, данный факт объясняет низкую частоту выявления и умеренную выраженность поражений сердца и аорты.

Характер выявленных изменений в целом соответствовал данным литературы. У 3 больных АС выявлено расширение и утолщение корня аорты, повлекшее за собой аортальную регургитацию, у 2 — утолщение створок аортального клапана. Выраженность аортальной регургитации не превышала 2 степени. У больных СКВ поражение клапанного аппарата встречалось с наибольшей частотой. Утолщение створок митрального клапана выявлено у

4 пациентов, аортального — у 3 (у 2 — сочетанное поражение). Интенсивность митральной регургитации, обусловленной клапанным поражением, достигла 2 степени только у 1 пациента. Частота выявления перикардита (преимущественно у больных СКВ) и коронарита оказалась крайне низкой. Единственным значимым вариантом поражения сердечно-сосудистой системы у больных РЗ, который, с одной стороны, мог оказать значимое влияние на гемодинамику, с другой, — встречался с относительно высокой частотой, прежде всего у больных ССД, оказалась легочная гипертензия. Следует отметить, что повышение давления в легочной артерии является предиктором повышенной смертности у таких пациентов. Полученные данные соответствовали представлениям об уменьшении в настоящее время удельного вклада таких форм поражения сердечно-сосудистой системы, как перикардиты, коронарит, клапанные пороки у больных РЗ, и хорошо согласовались с представлениями о ведущей роли атеросклероза.

## 5.2. Оценка спектра традиционных факторов риска у больных ревматическими заболеваниями. Состояние органов-мишеней

Встречаемость отдельных факторов сердечно-сосудистого риска в группах больных РЗ и группы сравнения, включавшей лиц с множественными (более 3) традиционными факторами риска, представлены в таблице 20.



Таблица 20 — Профиль основных факторов сердечно-сосудистого риска больных ревматическими заболеваниями

Параметр	ССД (n = 67) 1	АС (n = 46) 2	РА (n = 49) 3	СКВ (n = 51) 4	Гр. сравн. (n = 63) 5	p
Пол мужской/женский	3/64	32/14	7/42	3/48	23/40	< 0,01 при сравнении 2 подгруппы с 1, 3, 4; 5 — с 1, 3, 4
Возраст, лет (Ме (Iq))	53 (42–60)	37 (32–48)	55 (48–59)	36 (27–45)	51 (44–56)	< 0,001 при сравнении 1 подгруппы со 2 и 4; 2 — с 3 и 5; 3 и 4; 4 и 5
Длительность ревматического заболевания, лет (Ме (Iq))	5 (3–9)	7 (4–12)	7 (4–13)	5 (3–12)	–	≥ 0,05
Число курящих пациентов, %	14/67 20,9	23/46 50,0	13/49 26,5	10/51 19,6	13/63 20,6	< 0,01 при сравнении 2 и 1, 4 и 5 подгрупп
Число пациентов с выявленной артериальной гипертензией, %	33/67 49,3	21/46 45,7	21/49 42,9	19/51 37,3	32/63 50,8	≥ 0,05
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ) (Ме (Iq))	24,2 (21,2– 27,5)	24,8 (22,4– 27,5)	25,4 (23,1– 28,3)	23,6 (20,9– 26,6)	28,9 (26,0– 32,5)	< 0,01 при сравнении 1 и 1–4 подгрупп
Общий холестерин, ммоль/л (Ме (Iq))	5,4 (4,4–6,4)	4,7 (4,0–5,5)	5,2 (4,6–5,9)	5,1 (4,5–6,0)	5,9 (4,9–6,6)	< 0,05 при сравнении 1 и 2; 2 и 5; 3–4 и 5 подгрупп
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л (Ме (Iq))	4,8 (4,4–5,2)	5,1 (4,8–5,4)	4,8 (4,5–5,1)	4,6 (4,4–4,8)	5,4 (5,0–5,7)	< 0,01 при сравнении 1, 3, 4 и 5; 2 и 4 подгрупп
Оценка 10-летнего сердечно-сосудистого риска (Framingham- score) (Ме (Iq))	7,2 (2,9– 14,3)	6,2 (3,5– 13,5)	8,2 (3,3– 24,2)	5,5 (3,0–7,5)	12,4 (10,3– 14,9)	< 0,05 при сравнении 5 и 1, 2, 3, 4 подгрупп

Профиль традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний различался у больных АС, РА, ССД, СКВ и группы сравнения, что объяснялось известными демографическими различиями (преобладание мужчин в группе больных АС, женщин среди больных ССД, СКВ и РА). Различия в возрасте могли быть объяснены более ранней манифестацией АС и СКВ в сравнении с РА и ССД, что также является установленным фактом. Следует отметить преобладание традиционных факторов риска (избыточный вес/ожирение, мужской пол, гиперлипидемия, повышенное содержание глюкозы) у лиц группы сравнения в сравнении с пациентами с РЗ.

Интегральный показатель — 10-летний риск кардиоваскулярных событий, оцененный с помощью Фрамингемской шкалы, оказался сопоставим у больных различными РЗ и был значимо повышен у лиц группы сравнения. Результаты определения данного показателя графически представлены на рисунке 9.



Рисунок 9 — Интегральная характеристика оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с РЗ (ССД, АС, РА, СКВ), групп контроля и сравнения.

\* — в связи с присутствием в группе пациентов СКВ 20 пациентов младше 30 лет, при расчете Фрамингемского индекса данные пациенты не учитывались

Поскольку работа предполагала оценку влияния медиаторов воспаления на состояние сосудистой стенки больных РЗ, обследование включало в себя определение композитных индексов активности РЗ. Основные данные,

характеризующие клинико-иммунологический вариант и активность РЗ, выраженность функциональной недостаточности и повреждения представлены в таблице 21.

Таблица 21 — Клинические характеристики группы больных ревматическими заболеваниями

Индекс/характеристика	Результат
Системная склеродермия (n = 67)	
Диффузная форма, n (%)	31/67 (46,26)
Кожный счет по Роднану, баллы Me (Ir25–Ir75)	16,0 (9,0–22,0)
Индекс Валентини, баллы Me (Ir25–Ir75)	3,5 (2,5–4,5)
Выявление антинуклеарных аутоантител, %	100
Анкилозирующий спондилит (n = 46)	
Индекс BASDAI (активность АС), баллы Me (Ir25–Ir75)	5,7 (3,5–7,3)
Индекс BASMI, баллы Me (Ir25–Ir75)	2,0 (1,0–3,0)
Индекс BASFI, баллы Me (Ir25–Ir75)	3,7 (2,8–5,3)
Системная красная волчанка (n = 51)	
Индекс Sledai, (активность СКВ), баллы Me (Ir25–Ir75)	4,0 (2,0–8,0)
Индекс Eclam, баллы Me (Ir25–Ir75)	2,0 (1,0–4,0)
Индекс Slicc, баллы Me (Ir25–Ir75)	1,0 (0,0–2,0)
Выявление антинуклеарных аутоантител, %	100%
Ревматоидный артрит (n = 49)	
Индекс DAS28 (активность РА), баллы Me (Ir25–Ir75)	4,9 (4,1–5,6)
Клинико-иммунологический вариант РА: РФ+ АЦЦП+	39/49: 79,59% 35/49: 71,42%
Индекс DAS28 (активность РА), баллы Me (Ir25–Ir75)	4,9 (4,1–5,6)

В представленных когортах были пациенты с различной степенью активности иммуновоспалительного процесса. Преобладали лица со сравнительно небольшой длительностью заболевания: у больных ССД 5 (3–9) лет, АС — 7 (4,5–12) лет, РА — 7 (4–12) лет, СКВ — 5 (3–12) лет.

Результаты оценки состояния органов-мишеней у больных РА, АС, ССД, СКВ и в группах сравнения и контроля представлены в таблице 22.

Таблица 22 — Основные показатели субклинического поражения органов-мишеней

Параметр	ССД 1	АС 2	РА 3	Группа сравнения 4	Группа контроля 5	Значение p
Толщина КИМ, мм, n	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
Скорость распространения пульсовой волны, 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
Индекс аугментации 75, Sphygmocor	27 (21–36)	14 (3–23)	31 (25–36)	24 (17–34)	23,5 (8,5–33,3)	p < 0,05 2–1, 3, 4
Индекс аугментации 75, EndoPat	23 (11–37)	–5,5 (–15–10)	14,5 (8,5–23,5)	12 (4–25)	12 (–14–28)	p < 0,001 2–1, 3, 4
Индекс массы миокарда левого желудочка	95,0 (75–109)	95,0 (80–110)	95,5 (85–108)	93,5 (83–111)	101,5 (87–114)	p ≥ 0,05
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин*1,73 м <sup>2</sup> (MDRD)	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 < 0,05 1–2, 3, 4, 5 подгруппами

При оценке состояния сосудистой стенки было выявлено, что пациенты с РЗ (РА и ССД) характеризовались наиболее значимыми структурными изменениями сосудистой стенки (ТКИМ) как в сравнении с лицами групп контроля и сравнения, так и пациентами с АС. Таким образом, у данных когорт пациентов имелись признаки неблагоприятного течения атеросклероза. При

оценке показателей, характеризующих эластические свойства сосудистой стенки (скорость распространения пульсовой волны, индекса аугментации), они формально не выходили за пределы нормальных значений у всех исследуемых групп. Однако внутри анализируемых групп больных РЗ пациенты с РА и ССД характеризовались значимо худшими значениями данных параметров в сравнении с таковыми когорты АС.

Чтобы подтвердить тот факт, что в обследованной нами популяции больных РЗ, групп контроля и сравнения имеются различия в структурных характеристиках артериальной стенки, которые не могут быть объяснены несопоставимостью групп по основным традиционным кардиоваскулярным факторам риска, был проведен многофакторный анализ с построением общей линейной модели (ГЛМ-анализ).

В качестве зависимой переменной, отражающей структуру артериальной стенки, был использован параметр толщины комплекса интима-медиа. В качестве предикторов были использованы возраст пациентов, значение индекса массы тела, уровни общего холестерина, глюкозы, систолического артериального давления. Ковариатами явились: диагноз: системная склеродермия, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, или принадлежность к группе сравнения (более 3-х традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при исключении ревматологической патологии), а также пол пациента и факт курения.

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. Влияние анализируемых факторов на эластические характеристики сосудистой стенки представлены в таблице 23.

Таблица 23 — Влияние нозологической принадлежности пациентов и основных факторов риска сердечно-сосудистых событий на композицию сосудистой стенки

	Степень свободы	СРПВ SS (дисперсия эффекта)	СРПВ MS	F	p
Интерцепт	1,00	0,14	0,14	1,91	0,17
Возраст	1,00	2,63	2,63	35,35	0,00
Индекс массы тела	1,00	0,00	0,00	0,04	0,85
Глюкоза	1,00	0,07	0,07	0,99	0,32
Холестерин	1,00	0,00	0,00	0,03	0,86
Систолическое АД	1,00	0,19	0,19	2,51	0,11
Диагноз	3,00	0,97	0,32	4,32	0,01
Курение	1,00	0,05	0,05	0,65	0,42
Пол	1,00	0,00	0,00	0,03	0,87
Взаимодействие: диагноз–курение	3,00	0,00	0,00	0,00	1,00
Взаимодействие: пол–диагноз	3,00	0,10	0,03	0,43	0,73
Взаимодействие: пол–курение	1,00	0,01	0,01	0,12	0,73
Взаимодействие: диагноз–пол–курение	3,00	0,02	0,01	0,11	0,95
Ошибка	204	15,18	0,07	–	–
Всего	224	25,10	–	–	–

Таким образом, удалось установить значимое независимое влияние на ТКММ 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 формирование сердечно-сосудистого ремоделирования у больных РЗ.

На рисунке 10 графически представлены различия в средних значениях толщины КИМ, скорректированные по возрасту, уровню глюкозы, холестерина, систолического АД, полу и факту курения.

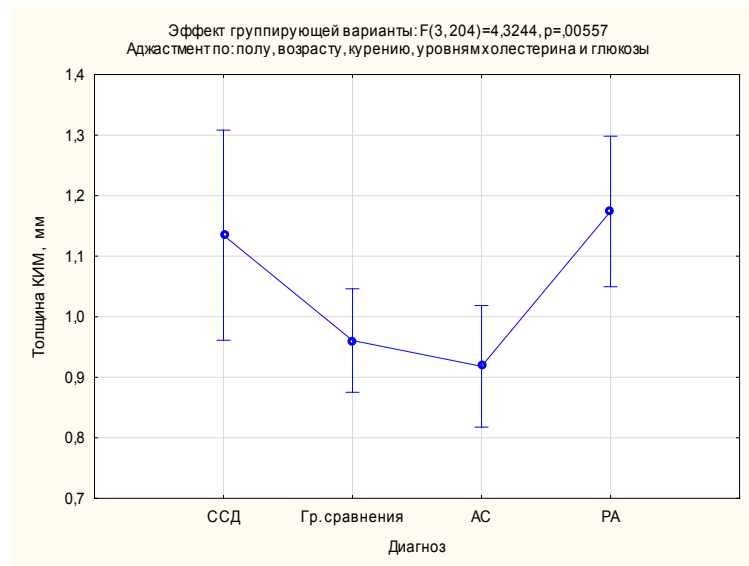


Рисунок 10 — Роль «неклассических» факторов риска ССЗ в прогрессирование субклинического атеросклероза у больных РЗ

При выполнении апостериорных сравнений (метод TukeyHSD), после исключения влияния ТФР, была подтверждена значимость различий между группами больных ССД и РА, и лиц группы контроля ( $p < 0,05$ ).

Учитывая спектр обследованных групп, подобные различия можно было трактовать только с позиции влияния присущих РЗ болезнь-специфических факторов, прежде всего — особенностей воспалительного процесса.

При оценке степени выраженности гипертрофии левого желудочка в исследуемых группах пациентов значимых различий выявлено не было.

Снижение клубочковой фильтрации, не выходящее за пределы нижней границы нормальных значений, оказалось характерной особенностью больных ССД. У данных пациентов могут встречаться различные по механизмам возникновения поражения почек, наиболее значимыми из которых являются истинный склеродермический почечный криз и интерстициальный нефрит, и, в редких случаях, развитие гломерулонефрита, ассоциированного с продукцией АНЦА. У наших пациентов данные варианты поражения были исключены. В то же время известно, что у больных ССД отмечается повышенное отложение интерстициального фибриллярного коллагена в почечной ткани, проявления хронической васкулопатии сосудов почек, приводящей к снижению перфузии

кортикального слоя — что может протекать в отсутствие лабораторных и клинических признаков поражения почек [416]. В итоге, до 50% больных ССД характеризуются сниженными показателями значений клубочковой фильтрации в сравнении с контролем.

### 5.3. Взаимосвязь традиционных факторов риска, болезнь-специфических факторов и состояния органов-мишеней у пациентов с ревматическими заболеваниями

Для уточнения характера взаимосвязей между состоянием органов-мишеней и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, был проведен корреляционный анализ.

У больных ССД были выявлены взаимосвязи между:

1) СКФ (MDRD) и возрастом больных ( $r = -0,60$   $p = 0,000$ ), 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = -0,52$   $p = 0,000$ ), ИМТ ( $r = -0,60$   $p = 0,0017$ ), уровнем глюкозы ( $r = -0,47$   $p = 0,0000$ ), уровнем общего холестерина ( $r = -0,60$   $p = 0,0160$ ). При этом больные лимитированной и диффузной формами заболевания значительно различались по показателям СКФ: 82,8 (73,2–92,9) против 97,9 (87,8–115,8) мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p = 0,009$ ). Подобный характер взаимосвязей позволил предположить усугубление свойственной ССД васкулопатии сосудов почек под влиянием традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

2) Толщиной КИМ и возрастом ( $r = 0,46$   $p = 0,004$ ), 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = 0,48$   $p = 0,002$ ), длительностью заболевания ( $r = 0,4$   $p = 0,01$ ), уровнем глюкозы ( $r = 0,47$   $p = 0,003$ ).

3) Индексом массы миокарда и возрастом ( $r = 0,51$   $p = 0,0001$ ), 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = 0,68$   $p = 0,0000$ ), ИМТ ( $r = 0,54$   $p = 0,0000$ ), ОХ ( $r = 0,35$   $p = 0,0117$ ), наличием АГ ( $r = 0,61$   $p = 0,0000$ ).



4) СРПВ и возрастом ( $r = 0,49$   $p = 0,0001$ ), 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = 0,51$   $p = 0,0000$ ), ИМТ ( $r = 0,30$   $p = 0,0000$ ) и АГ ( $r = 0,31$   $p = 0,017$ ), уровнем С-реактивного белка ( $r = 0,35$   $p = 0,001$ ).

5) Индексом аугментации Sphygmocog и возрастом ( $r = 0,28$   $p = 0,0200$ ), 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = 0,29$   $p = 0,0024$ ), АГ ( $r = 0,27$   $p = 0,04$ ).

6) Индексом аугментации 75 Endopat и АГ ( $r = 0,45$   $p = 0,003$ ), СОЭ ( $r = 0,42$   $p = 0,008$ ), индексом Валентини ( $r = 0,4$   $p = 0,009$ ).

У больных РА отмечена взаимосвязь между:

1) СКФ (MDRD), полом ( $r = 0,40$   $p = 0,005$ ), ИМТ ( $r = -0,41$   $p = 0,004$ ).

2) Толщиной КИМ и возрастом ( $r = 0,43$   $p = 0,0144$ ), 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = 0,56$   $p = 0,0017$ ), ИМТ ( $r = 0,65$   $p = 0,0001$ ), АГ ( $r = 0,58$   $p = 0,002$ ), длительностью заболевания ( $r = 0,30$   $p = 0,050$ ).

3) ИМТ и 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = 0,41$   $p = 0,02$ ) и АГ ( $r = 0,5$   $p = 0,007$ ).

4) СРПВ и возрастом ( $r = 0,78$   $p = 0,0000$ ), 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = 0,78$   $p = 0,000$ ), ИМТ ( $r = 0,5$   $p = 0,0000$ ), гипертензией ( $r = 0,64$   $p = 0,0000$ ).

5) Индексом аугментации Sphygmocog и возрастом ( $r = 0,49$   $p = 0,0008$ ), 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = 0,29$   $p = 0,0024$ ), курением ( $r = 0,47$   $p = 0,0017$ ), АГ ( $r = 0,32$   $p = 0,042$ ).

6) Индексом аугментации 75 Endopat и возрастом ( $r = 0,42$   $p = 0,0056$ ) и 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = 0,29$   $p = 0,0024$ ).

У больных АС наблюдались ассоциации между:

1) Скоростью клубочковой фильтрации (MDRD) и возрастом ( $r = -0,37$   $p = 0,0138$ ), 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = -0,37$   $p = 0,0014$ ) и индексом массы тела ( $r = -0,37$   $p = 0,0146$ ).

2) Толщиной комплекса интима-медиа и возрастом ( $r = 0,77$   $p = 0,0000$ ), 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = 0,86$   $p = 0,0000$ ), уровнем глюкозы ( $r = 0,56$   $p = 0,0018$ ), гипертензией ( $r = 0,39$   $p = 0,0346$ ).

3) Индексом массы миокарда и возрастом ( $r = 0,42$   $p = 0,0131$ ), полом ( $r = 0,37$   $p = 0,0304$ ), 10-летним риском сердечно-сосудистых событий ( $r = 0,48$   $p = 0,0045$ ).

4) СРПВ и возрастом ( $r = 0,49$   $p = 0,0000$ ), 10-летним риском сердечно-сосудистых событий ( $r = 0,53$   $p = 0,0003$ ), ИМТ ( $r = 0,50$   $p = 0,0000$ ), уровнем глюкозы ( $r = 0,44$   $p = 0,007$ ), АГ ( $r = 0,46$   $p = 0,0032$ ), индексом BASDAI ( $r = 0,30$   $p = 0,06$ ), BASMI ( $r = 0,36$   $p = 0,05$ ).

5) Индексом аугментации Sphygmocor и возрастом ( $r = 0,36$   $p = 0,0198$ ), полом ( $r = 0,42$   $p = 0,0061$ ), курением ( $r = 0,47$   $p = 0,0017$ ), АГ ( $r = 0,48$   $p = 0,001$ ), индексом BASFI ( $r = 0,45$   $p = 0,01$ ).

6) Индексом аугментации 75 Endopat и АГ ( $r = 0,58$   $p = 0,0000$ ), полом ( $r = 0,33$   $p = 0,0342$ ), 10-летним риском сердечно-сосудистых событий ( $r = 0,42$   $p = 0,0067$ ), индексом BASFI ( $r = 0,64$   $p = 0,0002$ ) и BASMI ( $r = 0,49$   $p = 0,007$ ).

Наконец, в группе лиц с множественными традиционными факторами риска (группа сравнения) наблюдались взаимосвязи между:

1) СКФ (MDRD) и возрастом ( $r = -0,45$   $p = 0,0004$ ), 10-летним риском сердечно-сосудистых событий ( $r = -0,28$   $p = 0,0032$ ).

2) Толщиной КИМ и возрастом ( $r = 0,50$   $p = 0,0000$ ), 10-летним риском ( $r = 0,43$   $p = 0,0005$ ), уровнем ОХ ( $r = 0,35$   $p = 0,005$ ).

3) Индексом массы миокарда, полом ( $r = 0,29$   $p = 0,0180$ ), наличием АГ ( $r = 0,36$   $p = 0,0039$ ).

4) СРПВ и возрастом ( $r = 0,22$   $p = 0,070$ ).

5) Индексом аугментации Sphygmocor и возрастом ( $r = 0,30$   $p = 0,0180$ ), полом ( $r = -0,49$   $p = 0,0000$ ), уровнем глюкозы ( $r = 0,25$   $p = 0,0045$ ).

6) Индексом аугментации 75 Endopat и полом ( $r = -0,50$   $p = 0,0008$ ) и возрастом ( $r = 0,39$   $p = 0,0011$ ).

Таким образом, было показано, что к числу наиболее значимых традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциированных с поражением органов-мишеней у ревматических пациентов, относятся возраст, наличие артериальной гипертензии и уровень систолического АД, индекс массы

тела, пол, тогда как влияние гиперхолестеринемии у них по-видимому являлось не столь важным. Кроме того, удалось показать взаимосвязь между состоянием органов-мишеней и некоторыми лабораторными и клиническими характеристиками РЗ, наиболее убедительно — АС и ССД. Выявленные межгрупповые различия позволяли предполагать уникальный характер взаимосвязей между характеристиками иммунопатологического процесса, профилем факторов риска и характером поражения органов-мишеней у пациентов с различными нозологическими формами РЗ.

**ГЛАВА VI. РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
В ПОРАЖЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ  
РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: СИСТЕМНОЙ  
СКЛЕРОДЕРМИЕЙ, СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ,  
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ,  
АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ — И ЕЁ БИОМАРКЕРЫ**

Высокая частота кардиоваскулярных осложнений при большинстве РЗ — СКВ, ССД, АС, РА — позволяет считать поражение сердечно-сосудистой системы одним из универсальных системных проявлений воспалительных РЗ [425]. У ревматологических больных изменение функции эндотелия представляет собой уникальный «перекресток» патогенетических путей, с одной стороны определяющих прогрессирование иммуновоспалительного процесса (миграция иммунокомпетентных клеток в органы-мишени, антигенпрезентирующая функция и продукция цитокинов активированными эндотелиоцитами), с другой — приводящих к ускоренному прогрессированию атеросклероза и повышению риска его осложнений (снижение антитромбогенного потенциала эндотелиальной выстилки, субэндотелиальная аккумуляция окисленных липопротеидов низкой плотности, пенистых клеток, клеток воспаления) [466].

У больных РЗ можно было предполагать нарушения различных аспектов функционирования эндотелиальной клетки, в связи с чем нами были использованы комплексные методы оценки, включавшие как инструментальные (определение NO-продуцирующей функции с помощью оценки эндотелий-зависимой вазодилатации), так и лабораторные: определение содержания эндотелий-токсичных субстанций (гомоцистеин и асимметричный диметиларгинин (АДМА)), маркеров активации эндотелия (растворимые формы адгезионных молекул: sVCAM-1, sICAM-1), уровни 17 цитокинов и хемокинов как регуляторов функционального состояния эндотелия, а также локального регуляторного вазоконстрикторного фактора — эндотелина 1–21.

### 6.1. Сравнительный анализ состояния эндотелия у пациентов с ревматическими заболеваниями (ССД, АС, РА и СКВ)

Результаты исследования функционального состояния эндотелия, а также уровня молекул, отражающих процессы его активации/повреждения (маркеров эндотелиальной дисфункции) представлены в таблице 24.

Таблица 24 — Основные характеристики эндотелиальной функции в группах больных ревматическими заболеваниями, групп сравнения и контроля

Параметр	ССД n = 67 1	АС n = 46 2	РА n = 49 3	СКВ n = 51 4	Группа сравнения n = 63 5	Группа контроля n = 10 6	p
Индекс реактивной гиперемии (RHI), Me	1,44 (0,97–1,84)*	2,08 (1,67–2,57)	2,03 (1,63–2,34)	–**	1,85 (1,64–2,30)	2,74 (2,48–3,09)	p < 0,01 при сравнении 1 подгруппы со 2, 3, 5 и 6 подгруппами; p < 0,05 при сравнении 6 подгруппы с подгруппами 3 и 5
Больные с выявленной эндотелиальной дисфункцией (RHI > 1,67), %	80%	37,5%	48,0%	–**	64%	0%	p < 0,05 при сравнении 1 подгруппы со 2 и 6 подгруппами p < 0,05 при сравнении 2 и 6 подгрупп. p < 0,05 при сравнении 3 и 5 подгрупп с 6 подгруппой
Уровень АДМА, ммоль/л, Me	0,66 (0,54–0,76)	0,52 (0,46–0,57)	0,64 (0,57–0,70)	0,77 (0,64–0,95)	0,54 (0,49–0,60)	0,42 (0,13–0,47)	p < 0,05 при сравнении 1 подгруппы со 2, 4, 5, 6 подгруппами. p < 0,01 при сравнении 2 подгруппы и 3 и 4 групп.

Параметр	ССД n = 67 1	АС n = 46 2	РА n = 49 3	СКВ n = 51 4	Группа сравнения n = 63 5	Группа контроля n = 10 6	p
							p < 0,05 при сравнении подгруппы 3 с 4, 5 и 6. p < 0,0001 при сравнении подгруппы 4 с группами 5 и 6
Больные с выявленной эндотелиальной дисфункцией АДМА > 0,64 (%)	34/67 50,8%	4/46 8,7%	24/49 48,9%	37/51 72,5%	9/63 14,3%	0/10 0%	p < 0,05 при сравнении 1,3,4 подгрупп со 2, 5, 6 подгруппами
Уровень sVCAM-1, ммоль/л, Ме	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 при сравнении групп 2 и 3 с группой 5
Уровень sICAM-1, ммоль/л, Ме	335,00 (269,0–424,0)	292,0 (276,0–327,0)	281,00 (218,0–351,0)	248,50 (189,00–335,00)	260,0 (231,0–315,5)	207,0 (185,0–217,0)	p < 0,05 при сравнении группы 1 с группами 3, 4, 5, 6. p < 0,05 при сравнении групп 2 и 6
Уровень гомоцистеина, ммоль/л, Ме	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 при сравнении 2 подгруппы с группами 3, 4, 6. p < 0,05 при сравнении группы 3 с группами 1, 5
Уровень эндотелина 1–21, фмоль/л, Ме	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 при сравнении 3 подгруппы с группами 1, 2, 4, 5, 6. p < 0,01 при сравнении 4 подгруппы со 2 и 5

\* — измерение индекса реактивной гиперемии выполнено у 41 пациента с ССД. Методика EndoPat 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.

Наиболее выраженные межгрупповые различия были отмечены нами со стороны индекса реактивной гиперемии (RHI) и уровня асимметричного диметиларгинина, которые проявили себя как универсальные маркеры повреждения эндотелия и продемонстрировали в целом однонаправленную динамику. Графически различия между группами изучаемых пациентов с РЗ, контроля и сравнения в основных показателях, характеризующих дисфункцию эндотелия, представлены на рисунках 11–13.

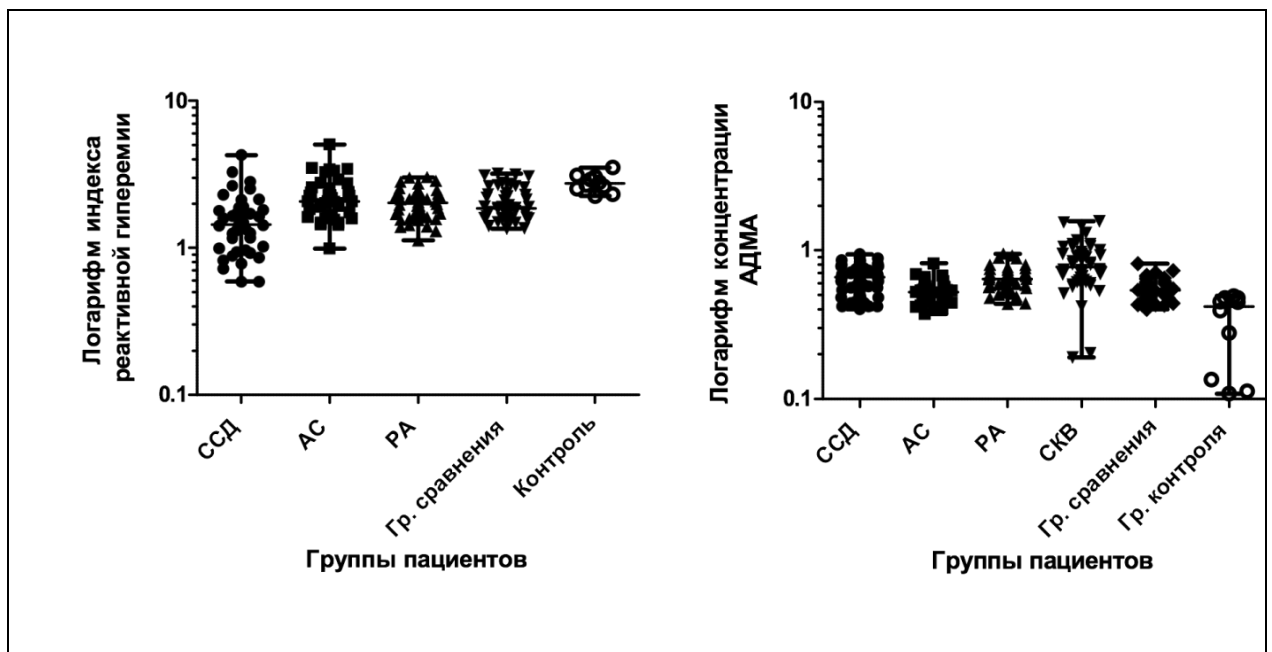


Рисунок 11 — Индекс реактивной гиперемии (RHI) и уровень АДМА у пациентов с РЗ, лиц групп контроля и сравнения

Индекс реактивной гиперемии в наибольшей степени оказался снижен у пациентов с ССД, что может объясняться патогенетическими особенностями заболевания, включающего широкий спектр эндотелиотоксических воздействий как иммунной, так и неиммунной природы. У больных РА нарушения процессов эндотелий-зависимой вазорелаксации были зафиксированы почти в 50% наблюдений, различия этой группы пациентов с контрольной группой также было достоверным. Больные АС характеризовались относительной сохранностью NO-продуцирующей способности эндотелия по данным исследования.

Уровни АДМА оказались наиболее значимо повышены в группах больных СКВ, ССД и РА–РЗ, характеризующихся максимальной активацией гуморального звена иммунитета и продукции аутоантител. Различия в уровне АДМА у больных АС, лиц групп контроля и сравнения не достигли степени значимых. Была выявлена значимая отрицательная взаимосвязь между уровнями РНІ и АДМА ( $r = -0,27$   $p = 0,0003$ ) и уровней sICAM-1 ( $r = -0,30$   $p = 0,0001$ ), но не других исследованных молекул — маркеров дисфункции эндотелия (гомоцистеин, sVCAM-1, эндотелин 1–21). Это позволило предполагать, что именно данные молекулы могут быть оптимальными биомаркерами повреждения вазорелаксационной функции эндотелия.

Анализ межгрупповой вариабельности уровней адгезионных молекул — sICAM-1 и sVCAM-1 позволил установить, что у больных ССД уровни sICAM-1 значимо превысили таковые как в группах сравнения и контроля, так и у пациентов с СКВ и РА. У лиц с АС уровни данного маркера значимо не отличались от таковых контрольной группы.

Уровни sVCAM-1 у больных АС и РА значимо превосходили таковые в группе сравнения, аналогичная тенденция была отмечена и для контрольной группы. Уровни sICAM-1 и sVCAM-1 среди изучаемых групп пациентов представлены на рисунке 12.



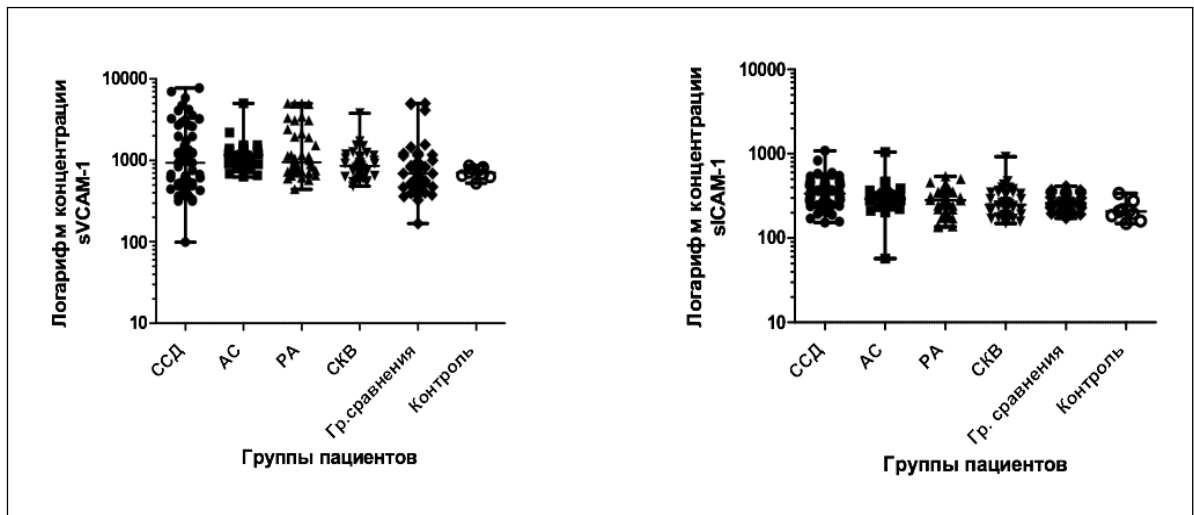


Рисунок 12 — Уровни адгезионных молекул — маркеров активации в группах пациентов с РЗ (ССД, АС, РА, СКВ), контроля и сравнения

Анализ межгрупповой вариабельности уровней адгезионных молекул — sICAM-1 и sVCAM-1 позволил установить, что у больных ССД уровни sICAM-1 значительно превысили таковые как в группах сравнения и контроля, так и у пациентов с СКВ и РА. У лиц с АС уровни данного маркера значительно превосходили таковые контрольной группы. Уровни sVCAM-1 у больных АС и РА значительно превосходили таковые в группе сравнения, аналогичная тенденция была отмечена и для контрольной группы.

Оценка уровня гомоцистеина как метаболического маркера эндотелиотоксичности и эндотелина 1–21 также выявила различия, укладывающиеся в предположения о патогенетической неоднородности феномена дисфункции эндотелия при РЗ. Результаты определения данных маркеров представлены графически на рисунке 13.

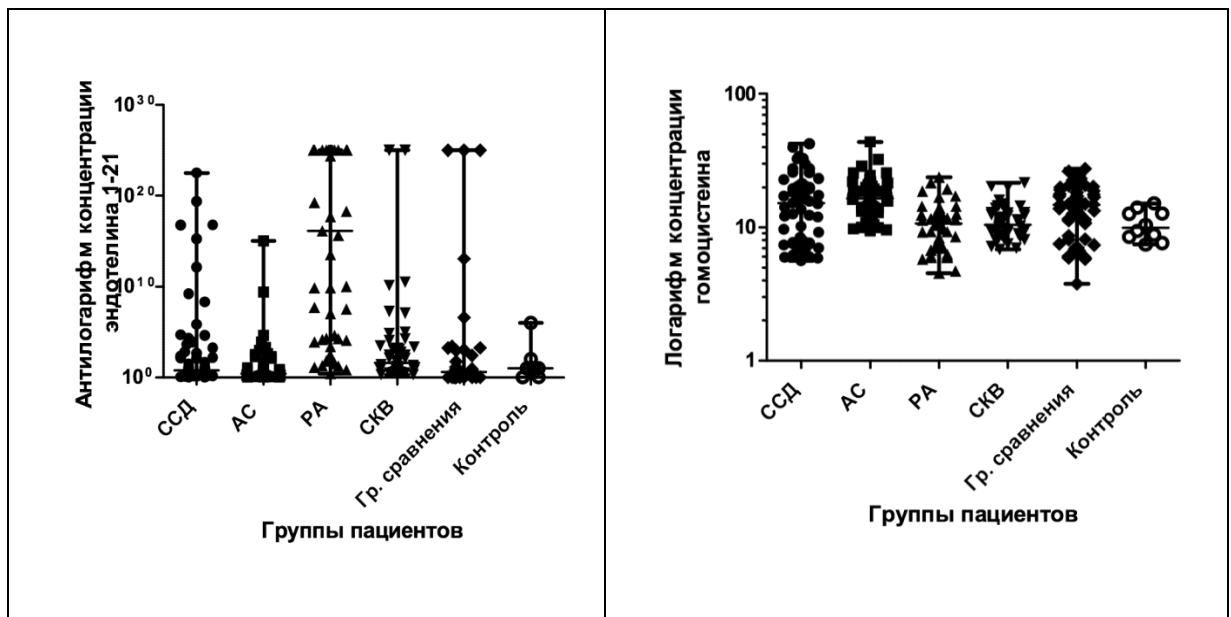


Рисунок 13 — Уровни эндотелина 1–21 и гомоцистеина сыворотки крови как маркеров дисфункции эндотелия пациентов с различными вариантами РЗ (ССД, АС, РА, СКВ), контроля и сравнения

Уровень эндотелина 1–21 у группы пациентов с РА значительно превысили таковое, наблюдаемое у пациентов с ДБСТ, АС, групп контроля и сравнения. У пациентов с СКВ содержание данного маркера в сыворотке крови значительно превышало таковое как у пациентов с АС, так и у лиц группы сравнения.

Учитывая, что данный маркер отражает прежде всего локальные нарушения на уровне микроциркуляции, а также взаимосвязь между уровнем данного маркера и количеством пораженных суставов у пациентов с РА ( $r = 0,41$   $p = 0,01$ ), мы предположили возможность местной продукции эндотелина 1–21 ишемизированной тканью паннуса.

Уровни гомоцистеина оказались достоверно повышены у больных АС в сравнении с пациентами с РА, СКВ и лицами группы контроля и были связаны с полом обследованных ( $r = 0,31$   $p = 0,0001$ ). Таким образом, использование лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции, в дополнение к оценке реактивной гиперемии, повышало информативность обследования пациентов с РЗ и позволяло выявить ее нарушение, в сравнении с данными контрольной группы, у всех обследованных когорт пациентов РЗ.

## 6.2. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и процессов сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с различными нозологическими формами ревматических заболеваний.

Клиническое значение функциональных методов исследования и оценки циркулирующих биомаркеров

С целью предварительной оценки значимости изученных параметров, характеризующих эндотелиальную функцию, и основных показателей, характеризующих состояние органов-мишеней при поражении сердечно-сосудистой системы, был проведен корреляционный анализ. Результаты выполненных сопоставлений представлены в таблице 25.

Таблица 25 — Основные характеристики функции эндотелия и состояние органов-мишеней у больных ревматическими заболеваниями и лиц группы сравнения

Показатель функции эндотелия	Взаимосвязи с параметрами РЗ		ССД	АС	РА	СКВ*	Гр. сравнения
Индекс реактивной гиперемии	Традиционные факторы риска развития ССЗ	Возраст	–	–	–	–	–
		САД	–	–	–	–	0,37 p = 0,009
		Фрамингемский индекс	–	–	–	–	–
		Глюкоза	–	–	–	–	–
		Холестерин	0,44 p = 0,004	–	–	–	–
	Ремоделирование органов-мишеней	СРПВ	–	–	–	–	–
		КИМ	–	–	–	–	–
		ИА	–	–	–	–	–
		ИММ	–	–	–	–	–
		СКФ (МДРД)	–	–	–	–	0,36 p = 0,001

Показатель функции эндотелия	Взаимосвязи с параметрами РЗ		ССД	АС	РА	СКВ*	Гр. сравнения	
АДМА	Традиционные факторы риска развития ССЗ	Возраст	0,38 p = 0,001	0,4 p = 0,004	0,4, p = 0,009	0,31 p = 0,03*	0,33 p = 0,008	
		САД	0,29 p = 0,017	–	0,28 p = 0,0535	–	–	
		Фрамингемский индекс	0,41 p = 0,0006	0,50 p = 0,0004	0,41 p = 0,007	0,46 p = 0,0039**	0,25 p = 0,05	
		Глюкоза	–	0,4 p = 0,0046	–	–	–	
		Холестерин	–	–	–	–	–	
	Ремоделирование органов-мишеней	СРПВ	0,31 p = 0,01	0,46 p = 0,001	0,43 p = 0,003	–	–	
		КИМ	0,3 p = 0,013	0,56 p = 0,0001	0,31 p = 0,03	–	–	
		ИА	0,44 p = 0,0006	–	–	–	–	
		ИА эндопат	0,38 p = 0,01	0,30 p = 0,05	–	–	–	
		ИММЛЖ	–	0,43 p = 0,01	–	–	–	
		СКФ (МДРД)	–	–	–	–	–	
	sICAM-1	Традиционные факторы риска развития ССЗ	Возраст	–	–	–	–	–
			САД	–	–	–	–	–
			Фрамингемский индекс	–	–	–	–	–
			Глюкоза	–	–	–	–	–
Холестерин			–	–	–	–	–	
Ремоделирование органов-мишеней		СРПВ	–	–	–	–	–	
		КИМ	–	–	–	–	–	
		ИА	–	–	–	–	–	
		ИА эндопат	–	–	–	–	–	
		ИММЛЖ	–	0,50 p = 0,005	–	–	–	
		СКФ (МДРД)	–	–	–	–	–	

Показатель функции эндотелия	Взаимосвязи с параметрами РЗ		ССД	АС	РА	СКВ*	Гр. сравнения
sVCAM-1	Традиционные факторы риска развития ССЗ	Возраст	0,27 p = 0,03	–	–	0,34 p = 0,03	–
		САД	–	–	–	–	–
		Фрамингемский индекс	–	–	–	–	–
		Глюкоза	–	–	–	–	–
		Холестерин	–	–	–	–	–
	Ремоделирование органов-мишеней	СРПВ	0,25 (p = 0,04)	–	–	–	–
		КИМ	0,48 (p = 0,0001)	–	–	–	–
		ИА	0,31 (p = 0,0190)	–	–	–	–
		ИА эндопат	0,55 (p = 0,0002)	–	–	–	–
		ИММЛЖ	–	–	0,45 p = 0,0016	–	–0,45 p = 0,0001
		СКФ (МДРД)	–0,29 (p = 0,01)	–	–	–	–
Эндотелин 1–21	Традиционные факторы риска	Возраст	–	–0,41 p = 0,007	–	–	–0,26 p = 0,006
		САД	–	–	–	–	–
		Фрамингемский индекс	–	–	–	–	–
		Глюкоза	–	–	–	–	–
		Холестерин	–	–	–	–	–
	Ремоделирование органов-мишеней	СРПВ	–	–	–	–	–
		КИМ	0,28 (p = 0,01)	–	–	–	–
		ИА	–	–	–	–	–
		ИА эндопат	–	–0,42 p = 0,009	–	–	–
		ИММЛЖ	–	–	0,40 p = 0,04	–	–
		МДРД	–	–	–	–	–

Показатель функции эндотелия	Взаимосвязи с параметрами РЗ		ССД	АС	РА	СКВ*	Гр. сравнения	
Гомоцистеин	Ремоделирование органов-мишеней	Возраст	0,25 p = 0,04	–	–	–	–	
		САД	–	–	–	0,26 p = 0,07	–	
		Фрамингемский индекс	–	–	–	–	–	
		Глюкоза	–	0,3 p = 0,04	–	–	–	
		Холестерин	–	–	–	–	–	
	Традиционные факторы риска развития ССЗ	СРПВ	–	0,28 p = 0,06	–	–	–	–
		КИМ	0,28 p = 0,04	–	–	–	–	–
		ИА	–	–	–	–	–	–
		ИА эндопат	–	–	–	–	0,32 p = 0,046	–
		ИММЛЖ	–	–	–	–	–	–
		СКФ (МДРД)	–0,4 p = 0,0005	–	–	–	–0,29 p = 0,006	–

\* — у пациентов с СКВ исследование РН1, СРПВ, индексов аугментации, ТКИМ, ИММЛЖ не проводилось; «←» — взаимосвязи недостоверны,  $p \geq 0,05$ , данные не представлены.

Проведенный анализ выявил универсальную роль АДМА у больных РЗ, который, с одной стороны, оказался взаимосвязан с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, с другой — с процессами ремоделирования органов-мишеней.

Уровни sVCAM-1 выявили лишь слабую взаимосвязь с отдельными ТФР (возрастом). Однако данный маркер продемонстрировал значимые взаимосвязи с процессами сердечно-сосудистого ремоделирования у больных ССД, что

указывало на его участие в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы при данном заболевании.

Закономерных ассоциаций между сывороточными уровнями sICAM-1, изучаемыми ТФР и характером поражения органов-мишеней как у больных РЗ, так и у лиц группы сравнения выявлено не было.

Взаимосвязь уровней гомоцистеина и отдельных ТФР (возраст, уровень глюкозы) оказалась достаточно слабой. У пациентов с ССД и СКВ выявленная обратная ассоциация между уровнем данного маркера и скоростью клубочковой фильтрации наиболее вероятно могла быть объяснена субклиническим поражением почек, присутствующим у ряда пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани.

Наконец, отсутствие закономерных взаимосвязей между уровнем эндотелина 1–21 и структурой ТФР, а также закономерного влияния на органы-мишени соответствует представлениям о данном белке как о преимущественно локальном регуляторе эндотелиальных функций. При этом у пациентов с РЗ, на фоне наиболее высокой системной концентрации данного регулятора, по-видимому, имеются предпосылки для реализации системного влияния данного регулятора, который оказывал влияние на процессы ремоделирования сердца и крупных артерий.

### 6.3. Роль клинико-лабораторной активности ревматических заболеваний в формировании феномена эндотелиальной дисфункции

Многие молекулярные маркеры, характеризующие дисфункцию эндотелия, прежде всего адгезионные молекулы (sICAM-1, sVCAM-1), а также АДМА принимают активное участие в патогенезе РЗ как медиаторы воспаления. С другой стороны, на их уровень закономерно влияют эндотелиотоксические влияния, к числу которых относятся многие ТФР.

В связи с этим требовался анализ взаимосвязей основных характеристик иммуновоспалительного процесса и лабораторных маркеров, характеризующих повреждение эндотелия у пациентов РЗ.

Оценка взаимосвязи между уровнями АДМА и характеристиками иммуновоспалительного процесса у больных ревматическими заболеваниями выявил следующие закономерности. У больных ССД была показана значимая положительная коррелятивная взаимосвязь с индексом активности Валентини ( $r = 0,28$   $p = 0,02$ ), уровнем СОЭ ( $r = 0,27$   $p = 0,03$ ) и С-реактивного белка ( $r = 0,37$   $p = 0,003$ ). Также была зафиксирована взаимосвязь между АДМА и уровнем NT-ProBNP, ( $r = 0,39$   $p = 0,002$ ), который, согласно современным представлениям, также отражает активность ССД, и уровнем С3 компонента комплемента. Взаимосвязи АДМА и кожного счета Роднана выявлено не было. Сравнение между собой групп пациентов, болеющих диффузной и лимитированной формами ССД, также не выявило значимых различий.

У больных АС выявлялась значимая коррелятивная взаимосвязь между уровнем АДМА и значением индекса BASMI ( $r = 0,37$   $p = 0,01$ ), и СОЭ ( $r = 0,33$   $p = 0,03$ ). Взаимосвязь АДМА и индекса активности BASDAI, а также уровня СРБ оказалась незначимой. Не было обнаружено связи с длительностью заболевания и его рентгенологической стадией.

У больных РА была обнаружена взаимосвязь между уровнем АДМА и СРБ ( $r = 0,34$   $p = 0,018$ ), и значением композитного индекса DAS28 ( $r = 0,28$   $p = 0,0493$ ). Связи с длительностью заболевания, рентгенологической стадией заболевания по шкале Штейнброекера, степенью функциональных нарушений, оцениваемых с помощью общего опросника здоровья (индекс HAQ) также не было выявлено.

У пациентов с СКВ уровень АДМА оказался взаимосвязан только с уровнем острофазовых маркеров: СОЭ ( $r = 0,33$   $p = 0,0203$ ) и СРБ ( $r = 0,31$   $p = 0,0320$ ), но не со значениями композитных индексов активности и повреждения.



У лиц группы сравнения, в отличие от пациентов с РЗ, не было обнаружено взаимосвязи АДМА и основных параметров, характеризующих ремоделирование артериальной стенки (КИМ, СРПВ).

Учитывая имеющиеся данные литературы, можно было предполагать участие АДМА в патогенезе более тяжелых форм атеросклероза, с распространенным быстро прогрессирующим поражением и более выраженными проявлениями воспаления сосудистой стенки.

В связи с этим в зависимости от результатов дуплексного сканирования каротидных артерий, больные группы сравнения были разделены на 2 подгруппы. Первую составили пациенты, у которых максимальное значение отношения толщины комплекса интима-медиа был менее чем 0,9 мм, вторую — более чем 0,9 мм. Объем второй группы составил 45 человек, первой — 18 человек. У больных первой группы взаимосвязь между уровнем АДМА и толщиной КИМ отсутствовала, у пациентов второй группы — была выявлена. Двухсторонний коэффициент корреляции Спирмена между АДМА и толщиной комплекса интима-медиа у пациентов первой группы составил ( $r = -0,12$   $p = 0,63$ ), у лиц второй группы — ( $r = 0,35$   $p = 0,02$ ). Полученные данные подтверждали представление об участии АДМА в формировании более тяжелых форм атеросклеротического поражения и у пациентов, не страдающих каким-либо ревматическим или воспалительным заболеванием. По-видимому, этот механизм не является нозоспецифичным и может функционировать в рамках патогенеза различных заболеваний.

Учитывая, что на повышение уровня АДМА у больных РЗ может влиять широкий спектр ТФР сердечно-сосудистых заболеваний, был проведен многомерный статистический анализ, ставивший своей задачей вычлнить влияние данных факторов риска и уточнить наличие нозоспецифичных факторов.

Был использован метод общей линейной модели (ГЛМ-анализ), в качестве зависимой переменной было использовано значение АДМА, в качестве предикторов — ТФР: пол, курение, вес, уровни общего холестерина и глюкозы, значения систолического АД. Все переменные, характеризующиеся

ненормальным характером распределения, предварительно были подвергнуты трансформации по методу Бокса–Кокса. Полученная модель характеризовалась значениями: множественного  $R = 0,7$ , множественного  $R^2 = 0,5$ , 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),  $p = 0,0001$ . Влияние анализируемых факторов на эластические характеристики сосудистой стенки представлены в таблице 26, согласно данным которой, независимыми предикторами уровня АДМА как маркера поражения эндотелия оказались диагноз, возраст больных, пол, с наименьшей степенью значимости — фактор взаимодействия диагноза и курения. Проведенный анализ позволил сравнить значения АДМА в исследуемых группах больных РЗ, сравнения и контроля, исключив влияние основных ТФР. Результаты данного сравнения представлены на рисунке 14.

Таблица 26 — Влияние нозологической принадлежности пациентов и основных факторов риска сердечно-сосудистых событий на функцию эндотелия, оцененную с помощью уровня АДМА

Параметр	Число степеней свободы	АДМА SS	АДМА MS	Фактор F	p-уровень
Интерцепт	1	0,0466	0,0466	1,3493	0,2465
Возраст	1	0,6023	0,6023	17,4231	0,0000
ИМТ	1	0,0000	0,0000	0,0001	0,9906
Глюкоза	1	0,0144	0,0144	0,4176	0,5187
Холестерин	1	0,0163	0,0163	0,4714	0,4930
САД	1	0,0181	0,0181	0,5230	0,4702
СКФ (МДРД)	1	0,0006	0,0006	0,0164	0,8983
Нозологическая форма РЗ	5	4,2100	0,8420	24,3593	0,0000
Пол	1	0,2843	0,2843	8,2246	0,0045
Курение	1	0,0614	0,0614	1,7770	0,1837
Фактор взаимодействия диагноза и пола	5	0,2915	0,0583	1,6869	0,1382
Фактор взаимодействия диагноза и курения	5	0,4058	0,0812	2,3477	0,0416

Параметр	Число степеней свободы	АДМА SS	АДМА MS	Фактор F	p-уровень
Фактор взаимодействия пола и курения	1	0,0238	0,0238	0,6880	0,4076
Фактор взаимодействия диагноза, пола и курения	5	0,2079	0,0416	1,2028	0,3083
Ошибка	253	8,7453	0,0346	–	–
Всего	282	16,9720		–	–

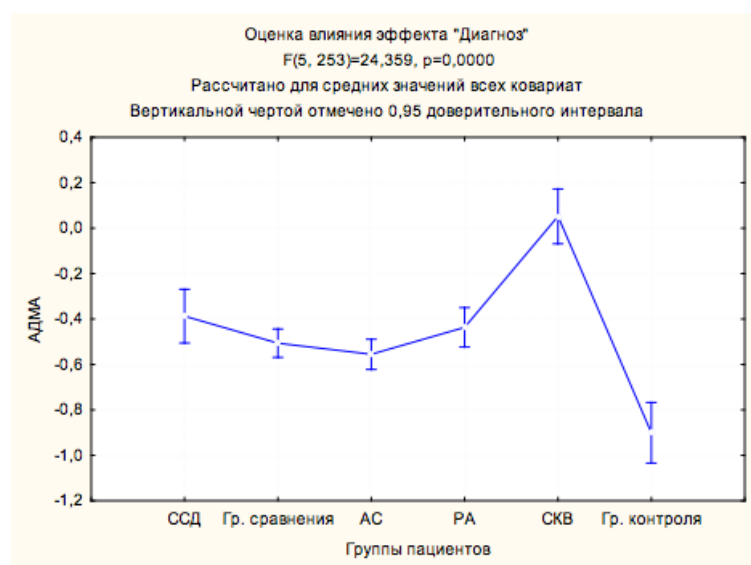


Рисунок 14 — Уровни АДМА сыворотки больных РЗ, групп сравнения и контроля после проведения аджастрмента по полу, возрасту, индексу массы тела, факту курения, уровню глюкозы, общего холестерина и систолического АД.

Апостериорные сравнения выполнены методом Бонферрони

После исключения влияния ТФР сохранялись значимые различия между группами больных ССД, РА и СКВ с одной стороны и лицами групп контроля и сравнения в уровнях АДМА ( $p = 0,01$ ). Также удалось продемонстрировать значимость различий между пациентами, страдавшими АС, и лицами группы сравнения ( $p = 0,0001$ ). Различия между больными АС и лицами группы контроля оставались недостоверными. У пациентов группы контроля уровни АДМА оказались наименьшими ( $p = 0,0001$ ), а у больных СКВ наибольшими в сравнении со всеми исследованными группами ( $p = 0,0001$ ). Таким образом, значимое

независимое повышение уровней АДМА было выявлено у пациентов с СКВ, РА и ССД, что предполагало возможное участие болезнь-специфических, в том числе иммунологических механизмов, и требовало дальнейшего анализа.

Остальные исследованные маркеры эндотелиальной дисфункции в целом оказались существенно менее универсальными в сравнении с АДМА. Так, уровень sICAM-1 оказался значимо 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) — ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,0230$ ).

У больных СКВ удалось зафиксировать взаимосвязь между уровнем данной молекулы и уровнем СРБ ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,02$ ) и СОЭ ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,01$ ). В то же время взаимосвязи между уровнем sICAM-1 и индексами активности СКВ (SLEDAI), АС (BASDAI) и РА (DAS28) не достигли степени статистически значимых.

Данные различия отчасти могут быть объяснены более значительной ролью sICAM-1 в патогенезе воспалительного процесса у больных ССД, чем при других изучаемых ревматологических нозологических формах. Уровень sVCAM-1 не обнаружил значимой взаимосвязи с композитными индексами активности изучаемых ревматических заболеваний: кожным счетом Роднана, индексом активности Валентини, SLEDAI, BASDAI, DAS28. Однако при оценке в целом по группе пациентов с РЗ была выявлена высокосignificant положительная коррелятивная взаимосвязь между уровнями sVCAM-1 и СРБ ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,0000$ ).

Содержание эндотелина 1–21 оказалось значимо повышено у больных РА в сравнении с пациентами с АС, ССД, СКВ, групп сравнения и контроля. Были выявлены значимые положительные корреляционные взаимосвязи между уровнями эндотелина 1–21 и композитным индексом активности РА DAS28 ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,04$ ), СРБ ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,001$ ), уровнями РФ ( $r = 0,74$ ,  $p = 0,0000$ ) и АЦЦП ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,006$ ). Предположительно, данные взаимосвязи отражают участие данной молекулы в процессах неоваскулогенеза, протекающее на уровне паннуса у больных РА. Отсутствие закономерных взаимосвязей между ТФР,

характером сердечно-сосудистого ремоделирования у обследованных пациентов объясняется преимущественно локальным влиянием данной молекулы.

Уровни гомоцистеина продемонстрировали высокосignимую ассоциацию с полом пациентов ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,0001$ ), его уровень у мужчин значимо превысил таковой у женщин.

Для подтверждения значимости различий между больными исследуемых групп в уровне гомоцистеина, не сводимом к несбалансированности по полу, выполнен анализ методом общей линейной модели (ГЛМ-анализ). В качестве зависимой переменной было использовано значение гомоцистеина, в качестве предикторов — ТФР: пол, курение, вес, уровни общего холестерина и глюкозы, значения систолического АД, скорость клубочковой фильтрации. Все переменные, характеризующиеся ненормальным характером распределения, предварительно были подвергнуты трансформации по методу Бокса–Кокса. Полученная модель характеризовалась значениями: множественного  $R = 0,55$ , множественного  $R^2 = 0,3$ , скорректированного  $R^2 = 0,23$ , SS модели 11,25, df 29, MS модели 0,39, SS остатков 25,77, df 254, MS остатков 0,1, F (3,82),  $p = 0,0001$ . Влияние анализируемых факторов на эластические характеристики сосудистой стенки представлены в таблице 27.

Таблица 27 — Влияние нозологической принадлежности пациентов, основных факторов риска сердечно-сосудистых событий и скорости клубочковой фильтрации на уровень гомоцистеина

Параметр	Число степеней свободы	Гомоцистеин SS	Гомоцистеин MS	Фактор F	P
Интерцепт	1	0,6267	0,6267	6,1753	0,01
Возраст	1	0,3364	0,3364	3,3149	0,0698
ИМТ	1	0,2866	0,2866	2,8242	0,0941
Глюкоза	1	0,0021	0,0021	0,0207	0,8856
Холестерин	1	0,0100	0,0100	0,0988	0,7535
САД	1	0,0132	0,0132	0,1305	0,7182

Параметр	Число степеней свободы	Гомоцистеин SS	Гомоцистеин MS	Фактор F	P
СКФ (МДРД)	1	2,1705	2,1705	21,3887	0,0000
Нозологическая форма РЗ	5	2,4879	0,4976	4,9033	0,0003
Пол	1	0,5061	0,5061	4,9876	0,0264
Курение	1	0,0853	0,0853	0,8410	0,3600
Фактор взаимодействия диагноза и пола	5	0,4314	0,0863	0,8503	0,5153
Фактор взаимодействия диагноза и курения	5	0,2260	0,0452	0,4455	0,8164
Фактор взаимодействия пола и курения	1	0,0547	0,0547	0,5392	0,4635
Фактор взаимодействия диагноза, пола и курения	5	0,0922	0,0184	0,1817	0,9693
Ошибка	254	25,7754	0,1015	–	–
Всего	283	37,0299	–	–	–

Таким образом, независимыми предикторами уровня гомоцистеина как маркера поражения эндотелия оказались нозологическая форма РЗ, СКФ и пол больных. Уровни гомоцистеина были повторно проанализированы после исключения влияния анализируемых ТФР, с применением поправки Бонферрони. Подтверждены значимые различия в уровнях гомоцистеина между пациентами с АС, с одной стороны, и РА, СКВ, группами контроля и сравнения с другой ( $p < 0,05$ ). Также удалось подтвердить значимость различий между группами пациентов с РА, ССД и группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

Взаимосвязи между уровнями данного биомаркера и характеристиками ремоделирования сердечно-сосудистой системы в группах пациентов с РЗ оказались достаточно слабыми и непостоянными.

Одной из причин повышения уровня гомоцистеина у больных АС могла служить терапия сульфасалазином — препаратом с антифолатной активностью. В соответствии с существующими клиническими рекомендациями данный препарат широко применяется в лечении пациентов с АС в случае вовлечения периферических суставов, его назначение не требует одновременного использования препаратов фолиевой кислоты.

## **ГЛАВА VII. РОЛЬ МОЛЕКУЛ — МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПРОЦЕССОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ, АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

Выявленная роль болезнь-специфических, не связанных с ТФР факторов в патогенезе сердечно-сосудистого ремоделирования и эндотелиальной дисфункции у больных РЗ, предполагала проведение анализа по оценке вклада отдельных молекул-участников патогенеза РЗ в процессы поражения сосудистой стенки и дисфункцию эндотелия.

### **7.1. Влияние спектра цитокинов и хемокинов сыворотки**

как медиаторов дисфункции эндотелия у пациентов с ревматическими заболеваниями и лиц с бессимптомным атеросклерозом.

Сравнительный анализ

В настоящее время провоспалительные цитокины относятся к числу классических медиаторов дисфункции эндотелия, а их участие в патогенезе атеросклероза не вызывает сомнений [36]. В то же время значение отдельных цитокинов в процессе атерогенеза до конца остается неясным. В частности, опубликованы данные как о проатерогенном, так и антиатерогенном влиянии такого противовоспалительного цитокина, как ИЛ-4, и классического провоспалительного ИЛ-17. Вопрос о влиянии конкретных цитокинов и хемокинов на патогенез сердечно-сосудистого ремоделирования и функцию эндотелия, особенно у пациентов с РЗ, остается открытым. Мы оценили спектр цитокинов:(ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, G-CSF, GM-CSF, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ ) и хемокинов (MCP-1, MIP-1 $\beta$ , ИЛ-8) — (17-



плексная панель) сыворотки крови больных ССД, АС, РА, СКВ, группы контроля и сравнения с целью идентификации цитокиновых паттернов, ассоциированных с состоянием эндотелиальной функции, ремоделированием сердечно-сосудистой стенки и параметрами активности РЗ. Характеристики групп пациентов с РЗ и группы сравнения представлены выше (табл. 20). В состав группы сравнения включен 51 пациент из когорты лиц с множественными ТФР. Контрольная группа включала 19 здоровых лиц. У всех пациентов групп сравнения и контроля наличие ревматического и/или воспалительного заболевания было исключено данными клинического обследования и оценки уровня СРБ. Основные характеристики групп контроля и сравнения, включенных в данное подисследование, в сравнении с когортами пациентов с РЗ, приведены в таблице 28.

Таблица 28 — Клинические характеристики лиц групп сравнения и контроля

Параметр	Группа сравнения (n = 51) 5	Группа контроля (n = 19) 6	P
Пол мужской/женский	15/36	9/10	** p < 0,05 при сравнении пациентов с ССД с 5 и 6 подгруппами; p < 0,05 при сравнении пациентов с СКВ с 5 и 6 подгруппами
Возраст, лет (Me (Iq))	51 (44–56)	35 (27–43)	* p < 0,001 при сравнении пациентов с ССД, РА с 6 подгруппой; * p < 0,001 при сравнении пациентов с АС и 5 подгруппы
Число курящих пациентов, n	7/51	2/19	** p < 0,05 при сравнении пациентов с АС и 6 подгруппой
Число пациентов с выявленной артериальной гипертензией, n	23/51	3/19	** p < 0,05 при сравнении подгрупп ССД, АС, РА и 6 подгруппы;
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ), Me	29,9 (26,0–32,8)	26,2 (25,3–27,1)	** * p < 0,05 при сравнении пациентов с ССД, АС, РА, СКВ, группы контроля (6) — с лицами группы сравнения (5)
Общий холестерин, ммоль/л, Me	5,8 (5,0–6,3)	4,8 (4,2–5,0)	* p < 0,05 при сравнении пациентов с ССД, АС, РА, СКВ, группы контроля (6) — с лицами группы сравнения (5)

Параметр	Группа сравнения (n = 51) 5	Группа контроля (n = 19) 6	P
Уровень глюкозы, ммоль/л, Me	5,4 (5,2–5,7)	5,0 (4,7–5,2)	** p < 0,01 при сравнении пациентов с ССД, РА, СКВ и группы сравнения (5)
Оценка 10-летнего сердечно-сосудистого риска (Framingham score) (Me (Iqr))	12,2 (10,0–14,8)	4,5 (1,4–8,7)	* p < 0,05 при сравнении пациентов с ССД, АС, РА, СКВ, группы контроля (6) — с лицами группы сравнения (5)
Толщина комплекса интима-медиа > 1,3% больных	4/51	0/19	* p < 0,05 при сравнении пациентов с ССД и РА — с лицами группы сравнения (5) * p < 0,05 при сравнении пациентов с ССД и РА — с лицами группы контроля (6)

Примечание. \* Метод ANOVA Kruskal-Wallis, аппроксимация по Dunn. \*\* Метод 4-польных таблиц.

Результаты определения цитокинов и хемокинов представлены в таблице 29.

Таблица 29 — Содержание про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов в группах больных ССД, АС, РА и 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)	Гр. сравнения (n = 51)	Гр. контроля (n = 19)	P
№ группы	1	2	3	4	5	6	
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 ≥ 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

Параметр	ССД (n = 67)	АС (n = 46)	РА (n = 49)	СКВ (n = 51)	Гр. сравнения (n = 51)	Гр. контроля (n = 19)	Р
№ группы	1	2	3	4	5	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	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
ИФН-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
МІР-1β, 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 РЗ была выявлена ожидаемая активация системы провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , системы хемокинов, таких как (MCP-1, MIP-1 $\beta$ , ИЛ-8), иммунорегуляторных цитокинов: ИЛ-17, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-12, а также колониестимулирующих факторов (ИЛ-7, G-CSF, GM-CSF).

С целью нивелировать различия в содержании цитокинов между группами, обусловленные демографическими различиями (возраст, пол, ИМТ, курение), был выполнен GLM-анализ. Различия в содержании основных классов цитокинов и хемокинов после проведения аджаствмента по вышеуказанным факторам, графически представлены на рисунках 15–18.

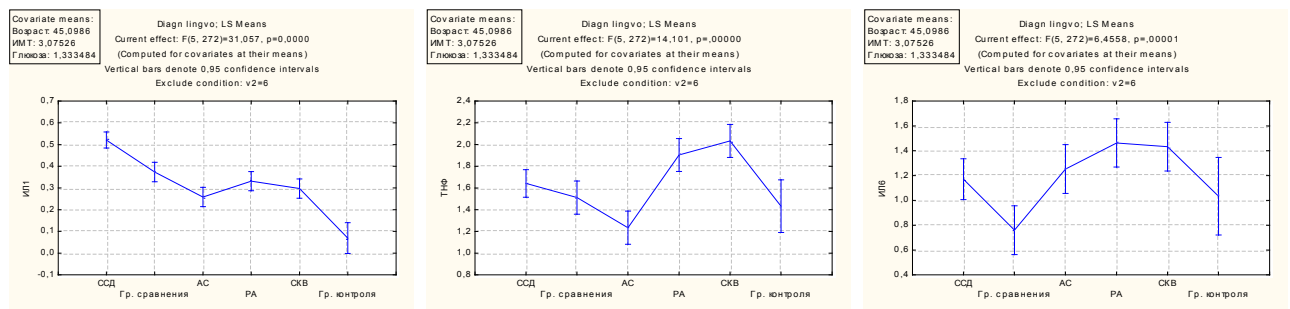


Рисунок 15 — Уровни основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) сыворотки у пациентов с ССД, АС, РА, СКВ, лиц групп контроля и сравнения с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, факт курения

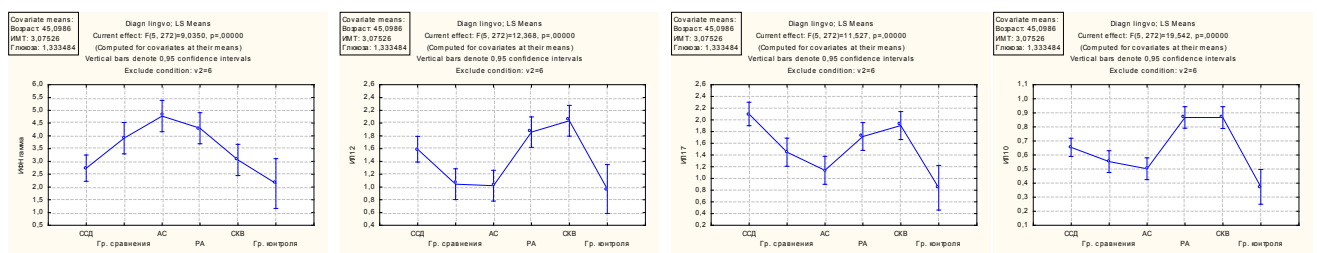


Рисунок 16 — Уровни основных иммунорегуляторных цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-10) сыворотки у пациентов с ССД, АС, РА, СКВ, лиц групп контроля и сравнения с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, факт курения

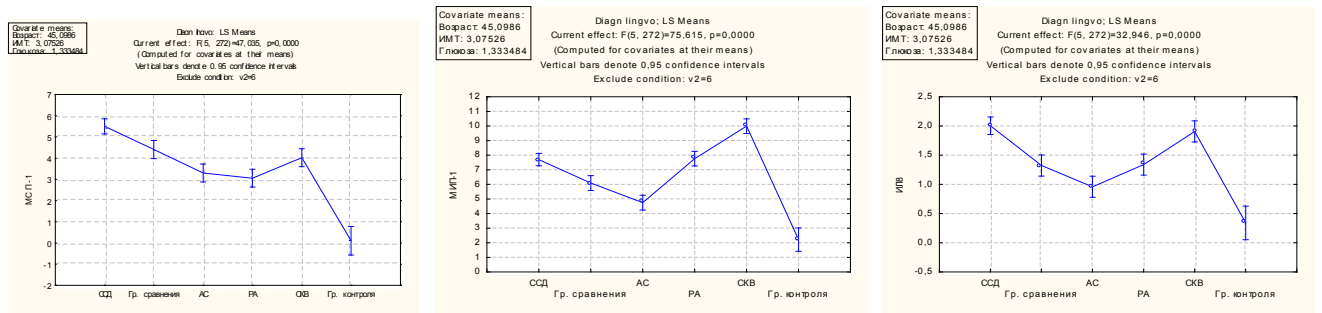


Рисунок 17 — Уровни основных СС (MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) и СХС (ИЛ-8) хемокинов сыворотки пациентов с ССД, АС, РА, СКВ, лиц групп контроля и сравнения с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, факт курения

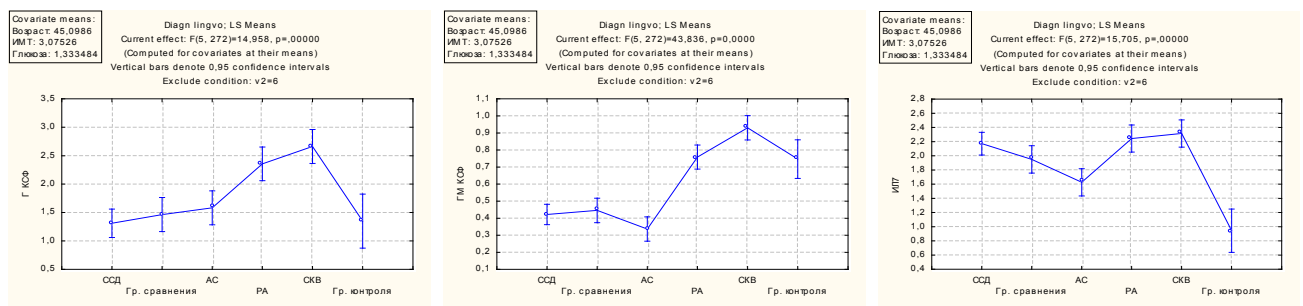


Рисунок 18 — Уровни основных колониестимулирующих факторов и ИЛ-7 сыворотки пациентов с ССД, АС, РА, СКВ, лиц групп контроля и сравнения с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, факт курения

Проведенный анализ подтвердил существование нозоспецифических различий в спектре хемокинов и цитокинов сыворотки пациентов с РЗ и лиц с множественными ТФР, не сводимых к демографическим различиям между группами.

У больных АС уровни большинства провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и иммунорегуляторных (ИЛ-12, ИЛ-10) цитокинов (исключая ИФН- $\gamma$ ), а также «мультилимфопоэтина» 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 ИФН- $\gamma$ , что отражало представления об относительном преобладании иммунорегуляторного профиля Th2 (Т-хелперов второго типа), что сочеталось с продукцией широкого круга аутоантител.

У лиц, имеющих множественные факторы риска развития кардиоваскулярной патологии, была отмечена выраженная активация некоторых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИФН- $\gamma$  но не ИЛ-6) и представителей семейства СС хемокинов — MCP-1 и MIP-1 $\beta$  — мощнейших хемоаттрактантов и активаторов моноцитов/макрофагов, уровень которых оказался сопоставим с таковым 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. Данный факт, вероятно, мог отражать субклиническое течение иммунопатологического воспалительного процесса у лиц данной когорты.

На рисунке 19 спектр цитокинов сыворотки больных ССД, АС, РА, СКВ и лиц с множественными факторами кардиоваскулярного риска представлен в виде отношения медианного значения цитокина больных РЗ к медианному значению лиц контрольной группы (соответствует отметке 0 на графике).

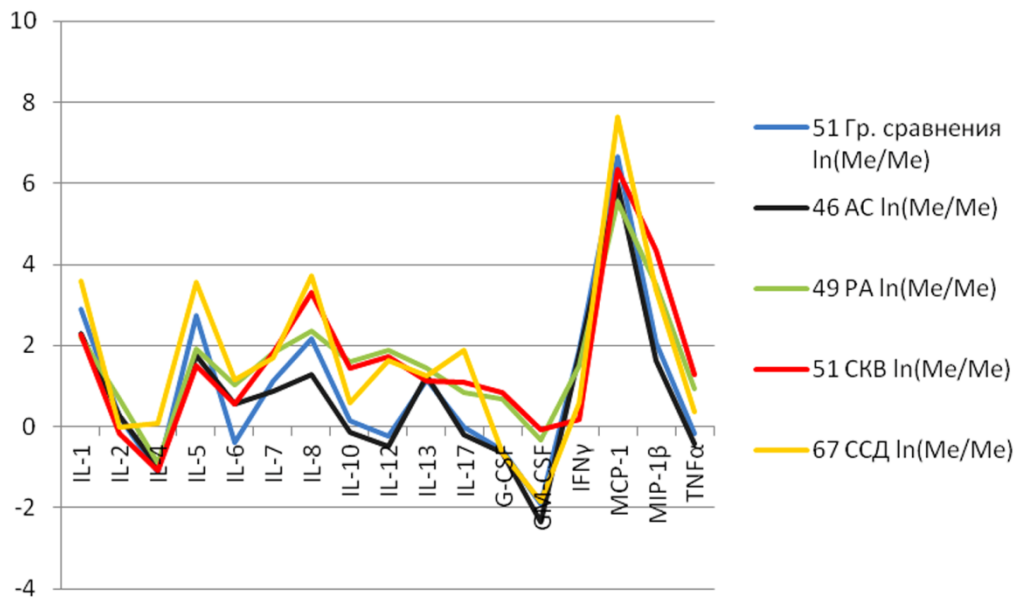


Рисунок 19 — Сравнительная характеристика спектра цитокинов и хемокинов у больных ССД, АС, РА, СКВ и лиц группы контроля

Таким образом, предлагаемый график позволяет оценить особенности цитокинового спектра сравниваемых нозологических форм (количественное преобладание тех или иных молекул) и проводить сравнение данных нозоформ между собой, а также группой сравнения.

Прослеживались элементы сходства в поведении спектра цитокинов сыворотки у пациентов с РЗ как воспалительных, иммуномедируемых заболеваний и лиц с множественными сердечно-сосудистыми ТФР — в которую, по сути, входили пациенты с доклиническим и субклиническим атеросклерозом. Наиболее близкими оказались цитокиновый и хемокиновый спектры в группах пациентов с АС и лиц с множественными ТФР: менее выраженная активация пан-лимфопоэтического цитокина ИЛ-7, иммунорегуляторных цитокинов ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-10, сходные параметры функционирования хемокинового звена иммунной системы — что отличало их от больных классическими РЗ с ведущим аутоиммунным компонентом патогенеза [30].

Для уточнения влияния индивидуальных цитокинов и хемокинов на состояние сосудистой стенки и эндотелия больных ССД, АС, РА и лиц с

множественными кардиоваскулярными факторами риска были использованы методы корреляционного анализа и множественной регрессии.

Сопоставления, выполненные внутри отдельно взятых нозологических форм, не выявили значимых коррелятивных взаимосвязей между уровнями исследуемых иммунорегуляторных молекул, с одной стороны, и жесткостью сосудистой стенки (СРПВ) и толщиной КИМ — с другой. Вероятно, процессы ремоделирования сосудистой стенки в ходе хронического воспаления прогрессируют медленно, поэтому однократное исследование уровней цитокинов (как нестабильного, флюктуирующего показателя) не позволяет в полной мере оценить данные взаимосвязи.

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 всех оцениваемых больных. 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.

У пациентов с ССД были установлены взаимосвязи между RHI и уровнями ИЛ-6 ( $r = 0,41$   $p = 0,009$ ), ИЛ-7 ( $r = 0,35$   $p = 0,02$ ), ИЛ-10 ( $r = 0,38$   $p = 0,016$ ), GM-CSF ( $r = 0,45$   $p = 0,004$ ), MCP-1 ( $r = 0,39$   $p = 0,014$ ). 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,  $p = 0,001$ .

Уровень VCAM-1 оказался взаимосвязанным с ИЛ-1 ( $r = 0,27$   $p = 0,026$ ), ИЛ-2 ( $r = 0,29$   $p = 0,014$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,28$   $p = 0,023$ ), G-CSF ( $r = 0,37$   $p = 0,002$ ), GM-CSF ( $r = 0,31$   $p = 0,010$ ), ИФН- $\gamma$  ( $r = 0,3$   $p = 0,014$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,47$   $p = 0,0001$ ). Независимыми предикторами были уровни ИЛ-1 ( $\beta = 0,42$   $p = 0,0002$ ), ИЛ-7 ( $\beta = -0,22$   $p = 0,04$ ), ФНО- $\alpha$  ( $\beta = 0,22$   $p = 0,04$ ) и GM-CSF ( $\beta = 0,27$   $p = 0,02$ ) —



скорректированный  $R^2 = 0,75$ ,  $F(22,0)$ , стандартная ошибка 844,7,  $p = 0,0000$ . Были обнаружены взаимосвязи между уровнями эндотелина 1–21 и цитокинами ИЛ-5 ( $r = 0,32$   $p = 0,009$ ) и ФНО- $\alpha$ , а также АДМА и ИЛ-8 ( $r = 0,25$   $p = 0,036$ ).

У пациентов с АС по данным корреляционного анализа RNI был взаимосвязан с уровнями ИЛ-5 ( $r = -0,44$   $p = 0,0072$ ) и ИЛ-12 ( $r = 0,36$   $p = 0,030$ ). Множественная регрессия выявила более сложную структуру взаимосвязей данных параметров. Так, 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 $\beta$  ( $\beta = 0,2$   $p = 0,02$ ). Уровни sVCAM-1 у данной группы пациентов были связаны с показателями ИЛ-13 ( $r = -0,37$   $p = 0,019$ ) и MCP-1 ( $r = -0,33$   $p = 0,036$ ), а содержание эндотелина 1–21 с уровнями ИЛ-1 ( $r = 0,33$   $p = 0,036$ ) и G-CSF ( $r = 0,32$   $p = 0,038$ ). Проведение множественной регрессии расширило представления о цитокиновой/хемокиновой регуляции sVCAM-1 у пациентов с АС: в рамках созданной модели (скорректированный  $R^2 = 0,62$ ,  $F(8,28)$ , стандартная ошибка 416,02,  $p = 0,0000$ ), в качестве независимых предикторов уровня данной молекулы идентифицированы G-CSF ( $\beta = 0,41$   $p = 0,002$ ) и GM-CSF ( $\beta = 0,25$   $p = 0,030$ ), а также ИФН- $\gamma$  ( $\beta = 0,43$   $p = 0,0009$ ).

Среди пациентов с РА, по данным корреляционного анализа, была обнаружена лишь тенденция к взаимосвязи RNI с уровнями некоторых провоспалительных цитокинов. Следует отметить, что несмотря на выявление взаимосвязей между уровнями ИЛ-7 ( $\beta = -0,5$   $p = 0,03$ ) и ИЛ-5 ( $\beta = -0,2$   $p = 0,01$ ) а также RNI (методом множественной регрессии), качество полученной модели было крайне низким: скорректированный  $R^2 = 0,23$ ,  $F(2,6)$ , стандартная ошибка 0,55,  $p = 0,02$ . Однако у данной группы пациентов были выявлены значимые взаимосвязи между уровнями sVCAM-1 и ИЛ-1 ( $r = 0,57$   $p = 0,0001$ ), ИЛ-2 ( $r = 0,52$   $p = 0,0001$ ), ИЛ-4 ( $r = 0,55$   $p = 0,0001$ ), ИЛ-5 ( $r = 0,54$   $p = 0,001$ ), ИФН- $\gamma$  ( $r = 0,61$   $p = 0,0001$ ), MCP-1 ( $r = 0,38$   $p = 0,020$ ). По данным регрессионного анализа, наиболее значимыми оказались ИЛ-1 ( $\beta = 0,39$   $p = 0,007$ ), а также ИФН- $\gamma$

( $\beta = 0,57$   $p = 0,0000$ ): скорректированный  $R^2 = 0,65$ ,  $F(16,6)$ , стандартная ошибка 794,6,  $p = 0,0000$ . Группа пациентов с РА характеризовалась также высокосвязными взаимосвязями между содержанием эндотелина 1–21 и ИЛ-1 ( $r = 0,58$   $p = 0,0001$ ), ИЛ-2 ( $r = 0,46$   $p = 0,001$ ), ИЛ-4 ( $r = 0,45$   $p = 0,003$ ), ИЛ-5 ( $r = 0,39$   $p = 0,01$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,43$   $p = 0,004$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,32$   $p = 0,04$ ), ИФН- $\gamma$  ( $r = 0,37$   $p = 0,02$ ), MCP-1 ( $r = 0,39$   $p = 0,010$ ), G-CSF ( $r = 0,32$   $p = 0,04$ ). Уровни АДМА внутри данной группы пациентов ассоциировались с содержанием 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 ( $r = 0,42$   $p = 0,006$ ).

В когорте пациентов с СКВ уровни цитокинов были сопоставлены только с лабораторными маркерами эндотелиальной дисфункции. Были показаны взаимосвязи sVCAM-1 и ИЛ-1 ( $r = 0,42$   $p = 0,007$ ), ИЛ-5 ( $r = 0,32$   $p = 0,04$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,33$   $p = 0,03$ ), MCP-1 ( $r = 0,31$   $p = 0,04$ ) и MIP-1 ( $r = 0,58$   $p = 0,007$ ); sICAM-1 и ИЛ-1 ( $r = 0,44$   $p = 0,004$ ), ИЛ-4 ( $r = 0,36$   $p = 0,03$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,46$   $p = 0,002$ ), ИЛ-10 ( $r = 0,40$   $p = 0,008$ ), ИЛ-17 ( $r = 0,34$   $p = 0,025$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,41$   $p = 0,007$ ), ИФН- $\gamma$  ( $r = 0,32$   $p = 0,037$ ) и MIP-1 ( $r = 0,37$   $p = 0,014$ ); эндотелина 1–21 и ИЛ-1 ( $r = 0,39$   $p = 0,009$ ), ИЛ-2 ( $r = 0,39$   $p = 0,01$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,35$   $p = 0,02$ ), ИЛ-13 ( $r = 0,36$   $p = 0,02$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,32$   $p = 0,04$ ), ИФН- $\gamma$  ( $r = 0,45$   $p = 0,0031$ ) и MIP-1 ( $r = 0,57$   $p = 0,0001$ ). Уровни АДМА в сыворотке крови у больных данной группы имели значимые корреляционные взаимосвязи с 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 ( $r = 0,48$   $p = 0,0004$ ).

В группе лиц с множественными ТФР (и субклиническим атеросклерозом) на основании определения уровней цитокинов и хемокинов сыворотки крови не удалось прогнозировать показатели индекса реактивной гиперемии. Однако в этой группе, как и у пациентов с РЗ, была выявлена коррелятивная взаимосвязь между содержанием sVCAM-1 и уровнями цитокинов/хемокинов: прямая с ИЛ-2 ( $r = 0,53$   $p = 0,0001$ ), ИЛ-4 ( $r = 0,51$   $p = 0,0002$ ), ИЛ-6 ( $r = 0,51$   $p = 0,0002$ ), ИЛ-13 ( $r = 0,29$   $p = 0,046$ ), G-CSF ( $r = 0,49$   $p = 0,0003$ ), GM-CSF ( $r = 0,35$   $p = 0,0137$ ) и ИФН- $\gamma$  ( $r = 0,73$   $p = 0,0001$ ), обратная с ИЛ-5 ( $r = -0,42$   $p = 0,003$ ), ИЛ-7 ( $r = -0,54$   $p = 0,0001$ ), ИЛ-8 ( $r = -0,42$   $p = 0,0003$ ), MIP-1 ( $r = -0, -69$   $p = 0,0001$ ) и MCP-1

( $r = -0,42$   $p = 0,003$ ). Наиболее значимым предиктивным влиянием на уровень sVCAM-1, по данным множественной регрессии, обладали ИЛ-7 ( $\beta = -0,46$   $p = 0,02$ ) и ИФН- $\gamma$  ( $\beta = 0,59$   $p = 0,006$ ), выстроенная модель характеризовалась достаточным уровнем информативности: скорректированный  $R^2$  модели составил 0,59,  $F(4,98)$ , стандартная ошибка 0,095,  $p = 0,0001$ .

Таким образом, у пациентов с РЗ и группы лиц с множественными ТФР были обнаружены взаимосвязи между инструментальными и лабораторными параметрами, характеризующими состояние эндотелия, и сывороточным уровнем цитокинов и хемокинов — как важнейших маркеров воспаления. Для параметров, характеризующих структурные (ТКИМ) и функциональные (СРПВ) свойства сосудистой стенки, подобные ассоциации отсутствовали. Интенсивность таких взаимосвязей у больных РЗ была выражена в максимальной степени, что, вероятно, отражает 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. При этом пациенты с РЗ, у которых наблюдалось более выраженное поражение сердечно-сосудистой системы: РА, ССД, СКВ — характеризовались наличием широкого перечня взаимосвязей между показателями эндотелиальной функции и активностью цитокинового и хемокинового звеньев иммунной системы. Именно у пациентов данной группы в число цитокин-регулируемых маркеров эндотелиальной дисфункции попадал АДМА. При этом паттерны цитокинов/хемокинов, оказывающих неблагоприятное влияние на функцию эндотелия, варьировали в зависимости от нозологической принадлежности пациентов с РЗ.

7.2. Аутоантитела как медиаторы дисфункции эндотелия и ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с ревматическими заболеваниями

В таблице 30 представлены характеристики групп пациентов, в которых был выполнен анализ взаимосвязи серологического профиля и суррогатных маркеров сердечно-сосудистого риска, включая маркеры эндотелиальной дисфункции и эластические характеристики сосудистой стенки.

Таблица 30 — Основные клинические и серологические характеристики обследованных групп пациентов

Индекс/характеристика	Результат
Системная склеродермия (n = 67)	
Диффузная форма, %	31/67; (46,26)
Кожный счет по Роднану, баллы Me (Ir25–Ir75)	16,0 (9,0–22,0)
Индекс Валентини, баллы Me (Ir25–Ir75)	3,5 (2,5–4,5)
Титр АНФ $\geq 1/320$ , n (%)	62/67 (92,5)
Анти-Scl70, n (%)	19/67 (28,4)
Анти-RNA Pol 3, n (%)	26/67 (38,8)
Анти-CENPA, n (%)	28/67 (41,8)
Анти-CENTB, n (%)	23/67 (34,3)
Анти-hnRNPB1 $\geq 1/10$ ЕД/мл, n (%)	12/67 (17,9)
Аутоантитела к кардиолипину IgM $\geq 7$ MPL ЕД/мл, n (%)	5/67 (7,5)
Аутоантитела к кардиолипину IgG $\geq 10$ GPL ЕД/мл, n (%)	3/67 (4,8)
Анкилозирующий спондилит (n = 46)	
Индекс BASDAI (активность АС), баллы Me (Ir25–Ir75)	5,7 (3,5–7,3)
Индекс BASMI, баллы Me (Ir25–Ir75)	2,0 (1,0–3,0)
Индекс BASFI, баллы Me (Ir25–Ir75)	3,7 (2,8–5,3)
HLA-B27 (+), n (%)	43/46 (93,5)
Титр АНФ $\geq 1/320$ , n (%)	1/46 (2,2)
Анти-HnRNPB1 $\geq 1/10$ ЕД/мл, n (%)	4/46 (8,7)
Аутоантитела к кардиолипину IgM $\geq 7$ MPL ЕД/мл, n (%)	2/46 (4,3)
Аутоантитела к кардиолипину IgG $\geq 10$ GPL ЕД/мл, n (%)	1/46 (2,2)

Индекс/характеристика	Результат
Ревматоидный фактор $\geq 20$ ЕД/мл, n (%)	2/46 (4,3)
Ревматоидный артрит (n = 49)	
Индекс DAS28, баллы Me (Ir25–Ir75)	4,9 (4,1–5,6)
Титр АНФ $\geq 1/320$ , n (%)	9/49 (18,4)
Анти-hnRNPB1 $\geq 1/10$ ЕД/мл, n (%)	6/49 (12,2)
Аутоантитела к кардиолипину IgM $\geq 7$ MPL ЕД/мл, n (%)	0/49 (0,0)
Аутоантитела к кардиолипину IgG $\geq 10$ GPL ЕД/мл, n (%)	0/49 (0,0)
АЦЦП IgG $\geq 5$ ЕД/мл, n (%)	35/49 (71,4)
Ревматоидный фактор $\geq 20$ ЕД/мл, n (%)	39/49 (79,6)
Группа сравнения (n = 63)	
Титр АНФ $\geq 1/320$ , n (%)	5/63 (7,9)
Анти-hnRNPB1 $\geq 1/10$ ЕД/мл, n (%)	0/63 (0,0)
Аутоантитела к кардиолипину IgM $\geq 7$ MPL ЕД/мл, n (%)	2/63 (3,2)
Аутоантитела к кардиолипину IgG $\geq 10$ GPL ЕД/мл, n (%)	2/63 (3,2)
Ревматоидный фактор $\geq 20$ ЕД/мл, n (%)	3/63 (4,8)

Среди пациентов с РА преобладали лица с серопозитивным клинико-иммунологическим вариантом заболевания. Низкие титры АНФ и РФ были выявлены среди нескольких лиц группы сравнения (с множественными ТФР/субклиническим атеросклерозом) и пациентов с АС, что трактовалось как ложноположительный результат исследования. Диагностические уровни аутоантител к кардиолипину встречались с низкой частотой, в том числе в группах пациентов с ДБСТ. Отсутствие отягощенного акушерского анамнеза у пациенток-женщин, а также анамнестических эпизодов тромбоза у всех обследованных, позволяла исключить наличие антифосфолипидного синдрома у всех серопозитивных по данному типу аутоантител пациентов.

Диагностические пороги для всех изучаемых типов аутоантител (РФ, АНФ, АКЛА, анти-РА33, АЦЦП) были определены нами в целях диагностики и дифференциальной диагностики РЗ. Поэтому при оценке их влияния на состояние эндотелия и сосудистой стенки, нельзя было исключить физиологическую

значимость подпороговых концентраций, что было учтено при выборе метода анализа данных.

В таблице 31 представлены данные, характеризующие эластические свойства сосудистой стенки и функциональное состояние эндотелия в зависимости от выявления основных семейств ССД-специфических аутоантител — характеризующих ведущие клинико-иммунологические субтипы заболевания (диффузная и лимитированная формы).

Таблица 31 — Влияние основных семейств ССД-специфических аутоантител на состояние эндотелия и структуру сосудистой стенки

Параметр	Анти- Scl70 (+)	Анти- Scl70 (-)	Анти- RNA pol III (+)	Анти- RNA pol III (-)	Анти- CENPB (+)	Анти- CENPB (-)	P
	1	2	3	4	5	6	
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)	
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

Аутоантитела к топоизомеразе I (Scl70) и РНК полимеразе III были ассоциированы с диффузным вариантом ССД, характеризующимся рано возникающим и быстро прогрессирующим процессом фиброза, затрагивающим основные мишени — легкие и подкожно-жировую клетчатку, что соответствовало данным литературы. В то же время клинической особенностью таких пациентов

оказалась менее значимая выраженность сосудистого поражения — в частности, более редкое развитие легочной гипертензии, а также более позднее возникновение и мягкое течение синдрома Рейно. У больных ССД выявление антицентромерных аутоантител было связано с большей выраженностью эндотелиальной дисфункции и признаками ремоделирования артериальной стенки.

Среди пациентов с ССД, страдавших АГ, содержание Анти-hnRNPВ1 составило 8,2 (5,1–9,9) ЕД/мл, а при отсутствии АГ — 4,0 (2,8–7,9) ЕД/мл ( $p = 0,0044$ ). Уровень данных аутоантител оказался взаимосвязан с параметрами, характеризующими субклиническое поражение сосудистой стенки: СРПВ ( $r = 0,41$   $p = 0,0007$ ) и ИА 75 ( $r = 0,35$   $p < 0,01$ ), а также sVCAM-1 ( $r = 0,31$   $p < 0,05$ ).

Отмечено повышение содержания аутоантител к кардиолипину у больных ССД с АГ, составивших 2,3 (2,0–5,1) против 1,6 (0,85–2,2) у нормотензивных лиц ( $p = 0,0001$ ). 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 ( $r = 0,41$   $p < 0,001$ ).

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 ( $r = 0,33$   $p < 0,001$ ).

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 ( $r = 0,28$   $p < 0,05$ ).

Показатели, характеризующие эластические свойства сосудистой стенки и состояние эндотелия больных РА, в зависимости от выявления основных семейств аутоантител — маркеров данного заболевания представлены в таблице 32.

Таблица 32 — Взаимосвязь РФ, АЦЦП и анти-РА33 с показателями функционального состояния эндотелия и структурными характеристиками 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**	—

«↔» — взаимосвязь недостоверна, \* —  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,0001$ .

У больных РА, имевших АГ, содержание anti-hnRNPB1 составило 2,3 (1,7–4,5) ЕД/мл, тогда как в ее отсутствие 1,1 (0,9–2,6) ЕД/мл ( $p = 0,0192$ ). Значимых различий в содержании РФ и АЦЦП не наблюдалось. Была отмечена тенденция к существованию взаимосвязи между уровнем РФ и АДМА ( $r = 0,326$   $p = 0,069$ ). Уровень С3 компонента комплемента соотносился с параметрами СРПВ ( $r = 0,55$   $p < 0,05$ ).

У лиц группы сравнения, имевших множественные ТФР, уровни анти-hnRNPB1 составили соответственно 2,57 (2,0–2,9) при наличии АГ и 1,80 (1,3–2,7) в ее отсутствие ( $p = 0,028$ ). Однако подобные взаимосвязи с уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции, структурных и эластических характеристик сосудистой стенки не достигали уровней статистически значимых.

В группе пациентов с АС взаимосвязи между уровнем аутоантител и наличием АГ, а также анализируемыми маркерами субклинического поражения сердечно-сосудистой системы выявлено не было.

Анализ взаимосвязи серологического статуса и функционального состояния эндотелия, а также выраженности субклинического атеросклероза (КИМ) был выполнен также в объединенной группе, включавшей когорты РА, АС, ССД и лиц с множественными ТФР.

В этом случае статистически значимыми оказались взаимосвязи между КИМ и уровнем РФ ( $r = 0,35$   $p = 0,0001$ ), аутоантител к кардиолипину класса М



( $r = 0,25$   $p = 0,01$ ), появлялась тенденция к существованию подобной ассоциации для АЦЦП ( $r = 0,16$   $p = 0,066$ ).

При анализе взаимосвязи между уровнями аутоантител и характеристиками эндотелиальной функции была выявлена ассоциация между уровнями АДМА и РФ ( $r = 0,35$   $p = 0,0000$ ), аутоантител к кардиолипину ( $r = 0,23$   $p = 0,0006$ ), АЦЦП ( $r = 0,12$   $p = 0,0616$ ). Значимой ассоциации между уровнем аутоантител и индексом реактивной гиперемии отметить не удалось.

В объединенной группе прослеживалась взаимосвязь выявления аутоантител и возраста, а также пола обследованных (выявление более высоких титров аутоантител у женщин). Коэффициент корреляции между возрастом пациентов и уровнем РФ составил  $r = 0,35$  ( $p = 0,0001$ ) содержанием аутоантител к кардиолипину класса G —  $r = 0,13$  ( $p = 0,0004$ ). Коэффициент взаимосвязи пола и концентрации аутоантител к кардиолипину составил  $r = -0,22$  ( $p = 0,0011$ ), ревматоидного фактора —  $r = -0,17$  ( $p = 0,0011$ ).

### 7.3. Системы адипокинов и инсулин/глюкагон/инкретин как медиаторов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных ревматическими заболеваниями, лиц групп контроля и сравнения

Роль систем адипокинов и инсулин/глюкагон/инкретин в механизмах поражения сердечно-сосудистой системы пациентов с РЗ мало изучена, и, согласно имеющимся данным, может включать в себя модуляцию процессов воспаления (в качестве про- и противовоспалительных цитокинов), метаболических процессов (липидный, углеводный обмена), а также прямое влияния на эндотелий и гладкие мышечные клетки сосудистой стенки. Для уточнения этих взаимосвязей проведено определение уровней нескольких представителей данного семейства в сыворотке крови пациентов с ССД, АС, РА, а также лиц групп сравнения и контроля. Полученные результаты исследования представлены в таблице 33.

Таблица 33 — Содержание некоторых адипокинов и компонентов системы инсулин/глюкагон/инкретин у пациентов с РЗ и лиц группы сравнения

Нозологическая форма	ССД	АС	РА	Гр. сравнения	Гр. контроля	р
Число пациентов	67	46	49	51	11	
№ группы	1	2	3	4	5	
Грелин, пг/мл	228,5 (195,5–373,0)	236,1 (211,0–271,0)	214,1 (187,1–278,8)	186,0 (134,4–332,8)	351,5 (241,8–587,1)	p < 0,05 4 — 5
Лептин, пг/мл	5126,0 (2028,0–13514,0)	2713 (680,9–5121,0)	30134 (11 978–76 655)	18 578 (6077–39 030)	619,2 (140,6–1948,0)	p < 0,01 3 — 5; p < 0,05 4 — 5
Резистин, пг/мл	3216 (2300–4388)	5832 (3305–10052)	10274 (8865–12 572)	9316 (6636–12 114)	20 844 (18 279–42 163)	p < 0,01 1 — 2, 3, 4, 5; 2 — 3,4,5; p < 0,05 4 — 5
Висфатин, пг/мл	1400 (958–2144)	2264 (1147–3843)	2203 (1581–2517)	1872 (1176–3946)	1,0 (1,0–94,2)	p < 0,05 1 — 2, 3, 5; 2 — 5; p < 0,001 5 — 2,4
РАI-1, пг/мл	82 069,2 (47 276,4–108 074,8)	95 965,1 (63 965,5–173 955,4)	79 492,0 (69 923,7–86 000,2)	69 643,7 (56 499,0–81 858,2)	31 695,3 (15 608,3–55 153,4)	p < 0,001 1 — 5; 2 — 4, 5; 3 — 5
Инсулин, пг/мл	271,6 (178,9–468,9)	228,3 (176,7–326,1)	685,6 (451,5–1104,0)	653,1 (316,8–2123,7)	2778,43 (1097,2–4406,0)	p < 0,001 1 — 3, 4, 5; 2 — 3, 4, 5; p < 0,05 4 — 5
С-пептид, пг/мл	367,0 (130,0–537,0)	292,0 (180,0–643,0)	0,2 (0,0–2,3)	9,0 (0,0–696,0)	1223,0 (503,0–6456,0)	p < 0,001 1 — 3; 2 — 3; 5 — 3, 4; p < 0,05 1 — 4; 3 — 4
Глюкагон, пг/мл	0,37 (0,28–0,43)	0,38 (0,31–0,46)	0,45 (0,40–0,53)	0,49 (0,38–0,74)	0,01 (0,0–0,02)	p < 0,001 1 — 3, 4, 5; 3 — 5; 4 — 5; p < 0,05 2 — 3,4
GLP-1, пг/мл	1,088 (0,9180–1,284)	1,122 (0,9860–1,275)	1,471 (1,343–1,590)	1,318 (1,090–1,534)	0,0 (0,0–0,0)	p < 0,001 1 — 3, 4, 5; 3 — 5; 4 — 5; p < 0,05 2 — 3, 5
GIP, пг/мл	100,9 (67,42–198,1)	123,4 (57,40–226,6)	293,1 (206,7–352,1)	597,8 (209,6–1184)	305,2 (68,55–1573)	p < 0,01 1 — 3, 4; p < 0,01 2 — 3, 4

Были выявлены неоднозначные изменения функционирования системы адипокинов и инсулин/глюкагон/инкретин в структуре различных нозологических

форм РЗ. Отмечен существенный разброс диапазона полученных данных. В целом пациенты с РЗ характеризовались повышением содержания лептина, PAI-1, GLP-1 и глюкагона в сравнении с лицами контрольной группы, тогда как уровни резистина и висфатина оказались снижены. Спектр данных молекул оказался наиболее сходным между пациентами РА и группой сравнения (лица с множественными ТФР/бессимптомным атеросклерозом). Оценка взаимосвязи между уровнями адипокинов и компонентов системы инсулин/глюкагон/инкретин, выполненная в объединенной группе пациентов с ССД, АС, РА, лиц групп контроля и сравнения, и ТФР сердечно-сосудистых заболеваний, выявила ассоциацию уровней лептина и возраста ( $r = 0,21$   $p = 0,004$ ), ИМТ ( $r = 0,24$   $p = 0,0008$ ), Фрамингемского риска ССЗ ( $r = 0,14$   $p = 0,05$ ). Возраст пациентов также также оказался взаимосвязан с уровнями GLP-1 ( $r = 0,18$   $p = 0,001$ ) и глюкагона ( $r = 0,17$   $p = 0,02$ ), а ИМТ — с концентрациями GIP ( $r = 0,24$   $p = 0,001$ ) и инсулина ( $r = 0,21$   $p = 0,004$ ). Существовали ассоциации между выявлением АГ и уровнями инсулина ( $r = 0,17$   $p = 0,03$ ), С-пептида ( $r = 0,18$   $p = 0,02$ ) и PAI-1 ( $r = 0,15$   $p = 0,048$ ).

При этом концентрация лептина ( $r = 0,21$   $p = 0,006$ ) и инсулина ( $r = 0,20$   $p = 0,009$ ) значимо коррелировала с параметрами жесткости сосудистой стенки.

Сопоставление уровней адипокинов и компонентов системы инсулин/глюкагон/инкретин и функционального состояния эндотелия позволило выявить взаимосвязи между уровнями эндотелина 1–21 и лептина ( $r = 0,21$   $p = 0,005$ ), инсулина ( $r = 0,25$   $p = 0,001$ ), С-пептида ( $r = -0,26$   $p = 0,0004$ ), глюкагона ( $r = 0,17$   $p = 0,003$ ), резистина ( $r = 0,21$   $p = 0,005$ ), GLP-1 ( $r = 0,27$   $p = 0,0003$ ) и GIP ( $r = 0,22$   $p = 0,004$ ). Концентрация гомоцистеина соотносилась с уровнями С-пептида ( $r = 0,17$   $p = 0,024$ ), лептина ( $r = -0,27$   $p = 0,0002$ ), GLP-1 ( $r = -0,16$   $p = 0,03$ ) и висфатина ( $r = -0,14$   $p = 0,05$ ). Связь с RNI и концентрацией АДМА отсутствовали.

Сильные взаимосвязи были выявлены также между уровнями исследуемых молекул и содержанием некоторых аутоантител: РФ и инсулина ( $r = 0,54$   $p = 0,0001$ ), GIP ( $r = 0,43$   $p = 0,0003$ ), GLP-1 ( $r = 0,42$   $p = 0,0005$ ), резистина

( $r = 0,26$   $p = 0,036$ ), лептина ( $r = 0,24$   $p = 0,05$ ), АЦЦП и С-пептида ( $r = -0,44$   $p = 0,0001$ ), резистина ( $r = 0,44$   $p = 0,0001$ ), GLP-1 ( $r = 0,33$   $p = 0,004$ ), лептина ( $r = 0,23$   $p = 0,04$ ), висфатина ( $r = 0,25$   $p = 0,031$ ).

Были обнаружены зависимости, объединяющие уровни припухших суставов и концентрацию С-пептида ( $r = -0,24$   $p = 0,023$ ), резистина ( $r = 0,23$   $p = 0,031$ ), PAI-1 ( $r = 0,23$   $p = 0,044$ ).

Поскольку РФ и АЦЦП характеризовались высокой специфичностью для РА, и, кроме того, уровень инсулина ( $r = 0,38$   $p = 0,034$ ), лептина ( $r = 0,36$   $p = 0,044$ ) и PAI-1 ( $r = 0,35$   $p = 0,048$ ) коррелировали также с рентгенологической стадией данного заболевания, это могло свидетельствовать в пользу вовлеченности данных молекул в патогенетический механизм РА.

У больных ССД были выявлены взаимосвязи между уровнями аутоантител к РНК полимеразе III и концентрацией лептина ( $r = 0,37$   $p = 0,0006$ ), глюкагона ( $r = 0,31$   $p = 0,023$ ), GLP-1 ( $r = 0,28$   $p = 0,042$ ), аутоантител к белкам центромеры и висфатином ( $r = -0,29$   $p = 0,016$ ), GLP-1 ( $r = -0,29$   $p = 0,028$ ). Уровень некоторых адипокинов также оказался взаимосвязан с клиническими особенностями течения ССД. В частности, уровень грелина у пациентов с ССД, имевших легочную гипертензию, составил 279,52 (212,94–406,0) пг/мл, тогда как в ее отсутствие 200,32 (157,42–214,5) ( $p = 0,0063$ ). Снижение концентрации резистина характеризовало группу пациентов с более выраженным поражением дистальных фаланг и подушечек пальцев, обусловленных вазоспазмом и микроциркуляторными нарушениями. Так, у пациентов с рентгенологической картиной акроостеолита содержание данного адипокина составляло 1456,88 (1079,31–2883,79), тогда как в отсутствие данного признака — 3527,36 (2411,79–4973,19) пг/мл ( $p = 0,0098$ ). Среди больных, имеющих шрамы на подушечках пальцев, известные как симптом «крысиных укусов», концентрация резистина в сыворотке крови составляла 2489,86 (1374,12–3723,4) пг/мл, и 3654,64 (2707,60–4973,2) пг/мл в том случае, если подушечки пальцев не были вовлечены в патологический процесс ( $p = 0,024$ ). Приведенные данные могут быть расценены как аргумент в пользу участия адипокинов в патогенезе ССД, во всяком случае, ее

сосудистых проявлений. Наконец, был обнаружен крайне широкий спектр слабых, но высокозначимых взаимосвязей между отдельными компонентами системы адипокинов и инсулин/глюкагон/инкретин, с одной стороны, и многими представителями цитокинов и хемокинов — с другой.

Таким образом, был выявлен сложный характер взаимодействия систем адипокинов и компонентов системы инсулин/глюкагон/инкретин как с процессами воспаления и аутоиммунными нарушениями, так и с характеристиками состояния эндотелия. При этом на функционирование системы адипокинов и инсулин/глюкагон/инкретин оказывала влияние нозологическая принадлежность пациентов с РЗ, а также некоторые ТФР. В связи с этим дальнейшее изучение роли данной системы в патогенезе субклинического поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с РЗ проводилось методами многомерного статистического анализа (факторный анализ и многомерное шкалирование), результаты которых представлены в главе VIII.

**ГЛАВА VIII. СТРУКТУРНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ  
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ АКТИВНОСТИ РЕВМАТИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ, МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ, ТРАДИЦИОННЫХ  
ФАКТОРОВ РИСКА, АДИПОКИНОВ, ПАРАМЕТРОВ СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ  
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ЛИЦ  
С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ТРАДИЦИОННЫМИ ФАКТОРАМИ  
РИСКА/БЕССИМПТОМНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

Для выявления структуры взаимосвязей между переменными, характеризующими активность иммуновоспалительного процесса, аутоиммунные, метаболические нарушения, сердечно-сосудистое ремоделирование, поражение органов-мишеней и эндотелиальную функцию у больных РЗ и лиц группы сравнения, был выполнен факторный анализ (методом Кэттела).

Методологически, лабораторные и инструментальные параметры, характеризующие эндотелиальную функцию, не включались в факторную матрицу, так как они были сопоставлены с полученной матрицей факторных нагрузок в ходе корреляционного анализа (метод ранговой корреляции Спирмена).

8.1. Анализ структуры факторов, определяющих взаимосвязь воспаления, сердечно-сосудистого ремоделирования, функционального состояния эндотелия и системы адипокинов у пациентов с системной склеродермией

В таблице 34 представлены значения факторных нагрузок, рассчитанных в группе пациентов с ССД. В ходе анализа графика «каменистая осыпь» было выбрано количество удерживаемых в модели факторов, которых оказалось 8. Минимальное собственное значение фактора составило 1,92. Выбранная модель объясняла 56,0% общей дисперсии.

Таблица 34 — Структура факторов, определяющих активность и характеристики иммуновоспалительного процесса, факторы риска кардиоваскулярной патологии, эластические характеристики сосудистой стенки и сердечно-сосудистое ремоделирование у больных ССД

	Фр. 1	Фр. 2	Фр. 3	Фр. 4	Фр. 5	Фр. 6	Фр. 7	Фр. 8
Возраст	-0,04	0,05	0,83	-0,05	-0,19	-0,11	0,14	0,12
ИМТ	-0,16	0,05	0,50	0,12	0,20	0,08	0,07	0,27
Глюкоза	-0,01	-0,09	0,09	0,13	0,05	0,05	0,47	0,21
Холестерин	0,12	-0,04	0,18	-0,20	0,13	-0,07	0,25	0,17
Мочевая кислота	0,17	-0,06	0,11	-0,08	-0,63	0,01	0,12	0,12
САД	-0,11	-0,13	0,62	-0,10	-0,02	0,03	-0,13	0,06
СКФ	-0,17	-0,04	-0,49	-0,01	0,31	-0,03	-0,61	-0,10
Толщина КИМ	0,12	-0,14	0,48	0,03	-0,26	0,00	0,20	0,14
СРПВ	-0,11	-0,04	0,56	0,04	-0,12	-0,20	-0,12	0,06
ИА	-0,08	0,07	0,34	-0,32	-0,04	0,07	0,13	0,20
СРБ	-0,08	0,01	0,12	-0,08	-0,09	0,05	-0,20	0,56
Кожный счет Роднана	0,22	-0,08	-0,05	0,11	-0,11	0,18	-0,58	0,01
Длительность заболевания	0,00	0,07	0,15	0,08	-0,48	0,01	0,00	-0,01
СОЭ	0,01	-0,14	0,15	0,14	0,04	-0,03	-0,01	0,49
С <sub>3</sub> компонент комплемента	0,37	0,02	0,27	-0,04	0,21	0,12	0,17	0,11
Аутоантитела к центромере	0,14	0,19	0,16	-0,12	-0,14	0,06	0,60	0,09
Аутоантитела к топоизомеразе I	0,14	-0,07	0,18	0,06	0,13	0,05	-0,62	-0,05
Аутоантитела к РА33 аутоантигену	-0,09	-0,09	0,07	-0,06	-0,12	-0,07	-0,10	0,08
Аутоантитела к кардиолипину класса М	-0,06	0,01	-0,08	-0,14	0,01	-0,01	0,10	0,64
Аутоантитела к кардиолипину класса G	0,07	-0,04	0,15	0,03	-0,06	0,05	0,15	0,54

	Фр. 1	Фр. 2	Фр. 3	Фр. 4	Фр. 5	Фр. 6	Фр. 7	Фр. 8
Давление в легочной артерии	-0,03	-0,09	-0,07	0,05	-0,77	-0,10	0,07	0,00
Содержание NT pro-BNP	-0,03	-0,02	-0,02	0,02	-0,80	0,01	0,06	-0,06
ИЛ-1b	0,92	0,01	0,00	-0,06	0,08	-0,07	0,10	-0,07
ИЛ-2	0,17	0,11	0,08	0,03	0,03	-0,93	0,03	-0,03
ИЛ-4	0,89	-0,02	-0,14	-0,01	-0,09	-0,01	-0,18	-0,12
ИЛ-5	0,03	0,98	-0,04	0,01	0,05	0,12	0,04	-0,08
ИЛ-6	0,22	0,10	0,07	0,03	0,02	-0,96	0,03	0,01
ИЛ-7	0,00	0,99	-0,06	0,01	0,04	0,04	0,03	-0,05
ИЛ-8	0,39	-0,03	-0,08	-0,70	-0,02	0,00	-0,15	-0,09
ИЛ-10	0,02	0,87	0,01	0,02	0,05	-0,48	0,06	-0,03
ИЛ-12 (p70)	-0,03	0,99	-0,04	0,01	0,03	-0,07	0,02	-0,07
ИЛ-13	0,01	0,99	-0,02	0,01	0,05	-0,09	0,04	-0,07
ИЛ-17	0,63	-0,02	-0,09	-0,30	0,07	0,07	-0,18	-0,13
G-CSF	0,87	-0,04	-0,13	0,04	-0,23	-0,04	-0,19	-0,12
GM-CSF	0,91	0,04	-0,01	0,00	0,10	-0,01	0,02	-0,07
ИФН-γ	0,80	0,01	-0,04	0,08	-0,07	-0,35	-0,08	0,01
MCP-1	0,25	-0,03	0,07	-0,17	0,04	-0,11	-0,34	0,04
MIP-1b	0,45	0,04	-0,15	-0,41	0,07	0,04	-0,47	0,11
ФНО-α	0,80	0,04	-0,01	0,02	0,07	-0,23	0,16	0,14
Лептин	0,04	0,01	0,15	0,12	0,19	-0,05	0,13	0,41
РАI-1	-0,05	0,12	0,10	-0,28	0,06	0,02	-0,34	0,15
Резистин	-0,03	-0,04	0,06	-0,86	0,03	0,02	0,00	-0,05
Висфатин	-0,02	-0,05	0,00	-0,70	0,13	0,01	0,05	-0,19
Грелин	-0,09	-0,04	0,07	0,07	-0,30	0,08	-0,01	-0,07
Инсулин	-0,04	-0,03	0,01	0,03	0,00	-0,01	0,01	0,15
Expl. Var	5,80	4,86	2,66	2,42	2,51	2,41	2,63	1,92
Rpr.Totl	0,13	0,11	0,06	0,05	0,06	0,05	0,06	0,04

Примечание. Фр. — фактор.



Фактор 1, униполярный, был образован провоспалительными цитокинами ИЛ-1, ИЛ-17, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , хемокинами ИЛ-8, МIP-1 $\beta$ , и противовоспалительным/профиброгенным ИЛ-4, колониестимулирующими факторами G-CSF и GM-CSF. Была отмечена коррелятивная взаимосвязь фактора и уровней АДМА ( $r = 0,23$   $p = 0,05$ ) и sVCAM-1 ( $r = 0,29$   $p = 0,02$ ). Анализ структуры фактора предполагал его интерпретацию как паттерн васкулотоксического влияния цитокинового звена воспаления у больных ССД.

Фактор 2, также униполярный, был образован группой противовоспалительных/профиброгенных цитокинов ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ростовым фактором лимфоцитов ИЛ-7 и провоспалительным ИЛ-12. Ассоциации с изученными показателями функционирования эндотелия отмечено не было. Анализ структуры фактора предполагал его интерпретацию в качестве одного из патогенетически значимого цитокинового паттерна ССД.

Фактор 3, биполярный, включал в себя классические факторы кардиоваскулярного риска: возраст, индекс массы тела, уровень систолического АД и с отрицательным знаком — скорость клубочковой фильтрации. Наряду с этим, он был составлен важнейшими параметрами ремоделирования сердечно-сосудистой системы — СРПВ и толщиной КИМ. Была выявлена коррелятивная взаимосвязь данного фактора с уровнем АДМА ( $r = 0,30$   $p = 0,001$ ). Фактор может быть интерпретирован в качестве «основного фактора ремоделирования стенок крупных сосудов» у больных ССД.

Фактор 4, униполярный (с отрицательным знаком), включал в себя хемокины: ИЛ-8 и МIP-1 $\beta$ , а также адипокины: резистин и висфатин. Была установлена коррелятивная взаимосвязь данного фактора с уровнями АДМА ( $r = -0,30$   $p = 0,02$ ) и sVCAM-1 ( $r = -0,33$   $p = 0,001$ ). Учитывая однонаправленную динамику факторной нагрузки уровней адипокинов и хемокинов в структуре фактора, он был расценен как «фактор, характеризующий иммуномедируемые процессы в жировой ткани пациентов с ССД, приводящие к активации адипокинового звена и дисфункции эндотелия».

Фактор 5, униполярный, образованный переменными, имеющими отрицательный знак, содержал оцененный непрямым методом уровень давления в легочной артерии, а также суррогатные маркеры легочной гипертензии (уровень NT-proBNP) и уровень мочевой кислоты сыворотки крови. Была выявлена коррелятивная взаимосвязь фактора со всеми изученными маркерами дисфункции эндотелия: уровнями АДМА ( $r = 0,52$   $p = 0,001$ ), sVCAM-1 ( $r = -0,31$   $p = 0,001$ ), sICAM-1 ( $r = -0,29$   $p = 0,02$ ), гомоцистеина ( $r = -0,64$   $p = 0,0001$ ), эндотелина 1–21 ( $r = -0,32$   $p = 0,01$ ) и индекса реактивной гиперемии (RHI) ( $r = 0,40$   $p = 0,01$ ). Это позволило интерпретировать данный фактор как «процесс поражения эндотелия сосудов малого круга кровообращения, ассоциированный с развитием легочной гипертензии у больных ССД.

Фактор 6, униполярный, включал несколько цитокинов: ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10. Этот фактор не обнаружил взаимосвязи с исследованными маркерами состояния эндотелия. Как и фактор 2, он был интерпретирован в качестве одного из цитокиновых паттернов ССД.

Фактор 7 имел биполярную структуру. В него вошли важнейшие серологические маркеры ССД: антицентромерные антитела (с положительным знаком) и аутоантитела к аутоантигену scl-70 (с отрицательным знаком). Также фактор включал в себя значение кожного счета Роднана, скорость клубочковой фильтрации (с отрицательным знаком), уровень глюкозы (с положительным знаком) и уровни хемокина MIP-1 $\beta$  (с отрицательным знаком). Была определена коррелятивная взаимосвязь фактора 7 с уровнем АДМА ( $r = -0,22$   $p = 0,05$ ).

Поскольку наличие антицентромерных или антитопоизомеразных (scl-70) аутоантител, распространенность склеродермического поражения кожи (характеризующегося значениями модифицированного кожного счета Роднана), а также характер и тяжесть органических поражений отличает диффузную и лимитированную формы ССД, фактор 7 был расценен как «фактор, классифицирующий диффузную и лимитированную формы ССД». Взаимосвязь с уровнем АДМА, по-видимому, отражала выявленное ранее неблагоприятное влияние антицентромерных аутоантител на функциональное состояние эндотелия.

Фактор 8, униполярный, включал в себя лабораторные показатели активности иммуновоспалительного процесса (СРБ, СОЭ), уровни аутоантител к кардиолипину классов М и G, а также лептин. Была установлена тенденция к коррелятивной взаимосвязи фактора с уровнем АДМА ( $r = 0,22$   $p = 0,07$ ). Данный фактор, предположительно, отражал провоспалительное влияние адипокинового звена (лептин) у пациентов ССД, усугубляющее дисфункцию эндотелия.

## 8.2. Анализ структуры факторов, определяющих взаимосвязь воспаления, сердечно-сосудистого ремоделирования, функционального состояния эндотелия и системы адипокинов у пациентов с анкилозирующим спондилитом

В таблице 35 представлены значения факторных нагрузок, рассчитанных в группе пациентов с АС. В ходе анализа графика «каменистая осыпь» для данной группы пациентов было выбрано 9 удерживаемых в модели факторов. Минимальное собственное значение фактора составило 1,06. Выбранная модель объясняла 57,0% общей дисперсии.

Таблица 35 — Структура факторов, определяющих активность и характеристики иммуновоспалительного процесса, факторы риска кардиоваскулярной патологии, эластические характеристики сосудистой стенки и сердечно-сосудистое ремоделирование у больных анкилозирующим спондилитом

	Фр. 1	Фр. 2	Фр. 3	Фр. 4	Фр. 5	Фр. 6	Фр. 7	Фр. 8	Фр. 9
Возраст	-0,76	-0,18	0,20	0,28	-0,03	-0,29	0,09	-0,08	0,09
ИМТ	-0,53	0,06	0,05	0,22	0,41	0,22	0,16	0,18	0,15
Глюкоза	-0,27	-0,41	0,16	0,19	-0,07	0,35	-0,15	0,04	-0,15
Холестерин	-0,46	0,04	-0,04	-0,10	0,26	-0,28	0,12	0,29	0,16
Мочевая кислота	-0,50	0,21	-0,06	0,29	0,43	0,20	0,02	0,14	-0,31
САД	-0,33	-0,03	-0,18	-0,06	0,09	-0,11	0,15	-0,04	-0,46

	Фр. 1	Фр. 2	Фр. 3	Фр. 4	Фр. 5	Фр. 6	Фр. 7	Фр. 8	Фр. 9
СКФ	0,51	-0,23	-0,03	-0,04	-0,11	0,04	-0,20	0,20	-0,01
СРПВ	-0,65	-0,31	-0,02	0,06	0,10	0,01	0,05	-0,30	-0,02
Индекс аугментации	-0,61	-0,28	0,34	-0,19	-0,08	-0,07	-0,10	-0,06	0,34
Диаметр корня аорты	-0,50	-0,04	-0,34	-0,20	0,08	-0,12	0,11	0,11	-0,14
Толщина КИМ	-0,59	-0,41	0,10	0,16	0,09	-0,35	-0,06	-0,06	-0,18
СРБ	-0,12	-0,34	-0,04	-0,43	-0,14	-0,14	-0,23	0,22	-0,20
Индекс BASMI	-0,45	-0,16	0,03	-0,05	0,02	0,12	-0,42	0,02	0,05
Индекс BASDAI	-0,26	-0,46	-0,15	-0,34	-0,22	-0,04	-0,22	-0,12	-0,06
Длительность заболевания	-0,49	-0,29	-0,10	0,35	-0,12	-0,17	0,01	-0,06	0,20
ИЛ-1b	-0,04	-0,03	0,08	0,03	0,53	0,41	-0,35	0,12	-0,18
ИЛ-2	-0,36	0,33	-0,15	-0,37	0,05	0,57	0,09	-0,23	0,29
ИЛ-4	0,12	-0,20	0,32	-0,04	0,28	0,32	-0,43	-0,25	-0,16
ИЛ-5	0,15	-0,13	0,17	-0,02	0,01	-0,11	-0,14	-0,61	0,05
ИЛ-6	-0,44	0,16	0,23	-0,37	-0,36	-0,10	-0,26	0,13	-0,09
ИЛ-7	-0,01	-0,02	0,05	-0,40	0,25	0,09	-0,21	0,38	0,28
ИЛ-8	0,06	-0,22	0,10	0,02	-0,16	0,13	0,24	0,15	-0,11
ИЛ-10	-0,57	0,30	-0,32	-0,53	-0,14	0,18	0,11	-0,16	-0,14
ИЛ-12 (p70)	-0,26	0,41	0,03	-0,33	-0,16	0,13	0,22	-0,09	-0,04
ИЛ-13	0,25	0,02	0,57	-0,08	0,14	-0,01	0,05	-0,28	-0,09
ИЛ-17	-0,03	-0,35	0,23	-0,26	0,01	0,09	-0,12	0,11	0,04
G-CSF	-0,27	0,66	0,64	-0,03	-0,28	0,09	0,00	-0,05	-0,04
GM-CSF	-0,12	0,42	0,56	0,17	-0,23	-0,07	-0,11	0,18	-0,11
ИФН-γ	-0,23	0,50	0,71	0,16	-0,15	-0,07	-0,12	0,17	-0,05
МСР-1	0,16	-0,26	0,56	-0,37	0,31	-0,20	0,38	0,02	-0,14
МIP-1b	0,07	-0,40	0,55	-0,10	0,17	0,13	0,35	-0,07	0,00
ФНО-α	0,17	-0,06	0,27	-0,30	0,45	-0,06	0,17	0,01	0,13
Лептин	0,03	0,05	-0,02	0,01	0,03	0,14	0,09	-0,13	-0,07
РАI-1	0,10	-0,19	0,05	-0,35	-0,06	-0,08	0,29	0,09	-0,12

	Фр. 1	Фр. 2	Фр. 3	Фр. 4	Фр. 5	Фр. 6	Фр. 7	Фр. 8	Фр. 9
Резистин	-0,04	-0,59	0,14	0,11	-0,49	0,47	0,21	0,15	-0,05
Висфатин	-0,09	-0,35	0,08	0,21	-0,27	0,53	0,30	0,11	0,04
Грелин	0,02	0,30	-0,26	-0,02	-0,06	0,08	-0,01	-0,06	-0,25
Инсулин	-0,34	0,28	-0,18	0,10	0,11	0,13	0,07	-0,04	0,06
Expl. Var	4,83	3,49	3,12	2,18	2,02	1,91	1,57	1,30	1,06
Prp. Totl	0,13	0,09	0,08	0,06	0,05	0,05	0,04	0,03	0,03

Первый фактор, биполярный, был сформирован переменными, характеризующими классические факторы риска сердечно-сосудистой патологии: скорость клубочковой фильтрации (с положительным знаком), возраст, индекс массы тела, общий холестерин, мочевая кислота сыворотки крови, а также показатели, отражающие ремоделирование сосудов (СРПВ, ИА и комплекс интима-медиа) и сердца (диаметр корня аорты) (с отрицательным знаком). Наряду с этим, фактор 1 включал в себя некоторые характеристики самого заболевания: значения метрологического индекса BASMI и длительность заболевания. Также в состав данного фактора вошли уровни ИЛ-6 и ИЛ-10 (все — с отрицательным знаком). При проведении корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь фактора с уровнем АДМА ( $r = -0,49$   $p = 0,0001$ ). Учитывая, что метрологический индекс BASMI отражает наступающее в результате прогрессирования АС ограничение подвижности позвоночного столба и коррелирует с длительностью заболевания, присутствие в составе данного фактора параметров данного индекса и длительности заболевания трактовалась как отражение тяжести АС. Фактор 1, сочетавший в себе традиционные факторы сердечно-сосудистого риска и тяжесть течения АС, был интерпретирован как «основной фактор влияния болезнью-специфических и неспецифических факторов на ремоделирование сердца и стенок крупных сосудов» у больных АС.

Фактор 2, биполярный, был составлен провоспалительными ИЛ-12, ИФН- $\gamma$ , колониестимулирующими факторами G-CSF и GM-CSF (с положительным знаком) и уровнем глюкозы, резистина, индексом активности BASDAI и

толщиной КИМ. Этот фактор не коррелировал с характеристиками функционального состояния эндотелия. В структуре данного фактора, индекс активности заболевания BASDAI и Th1 цитокины вошли с разными знаками. Присутствие в составе фактора толщины КИМ, метаболических параметров (глюкоза, резистин), характеристики активности заболевания — позволило трактовать его как «фактор метаболического влияния активности иммуновоспалительного процесса у пациентов с АС».

Фактор 3, униполярный, объединял в себе противовоспалительный/профиброгенный ИЛ-13, провоспалительный ИФН- $\gamma$ , аттрактанты мононуклеарных клеток — MCP-1 и MIP-1. Он не коррелировал с характеристиками функционального состояния эндотелия и был трактован в качестве цитокинового паттерна АС.

Фактор 4, также униполярный — имел в своей структуре ИЛ-7, ИЛ-10 и уровень СРБ. Как и фактор 3, он был расценен в качестве одного из цитокиновых паттернов АС.

Фактор 5, биполярный, был составлен значениями ИМТ, уровнем мочевой кислоты, провоспалительными цитокинами ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  (с положительным знаком), и содержанием резистина с отрицательным. Была установлена тенденция к коррелятивной взаимосвязи фактора 5 с уровнем РНІ ( $r = -0,28$   $p = 0,07$ ). Учитывая важную провоспалительную и катаболическую роль ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  как основных провоспалительных цитокинов, фактор был трактован как «фактор метаболического влияния активности иммуновоспалительного процесса у больных АС».

Фактор 6, униполярный, включал уровни ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 и адипокинов: резистина и висфатина. Была отмечена взаимосвязь фактора 6 с уровнем эндотелина 1–21 ( $r = 0,39$   $p = 0,001$ ). Предположительно, фактор отражал процессы иммунологической активации в жировой ткани, приводящие к повышению продукции адипокинов. Как и предыдущий фактор, он был трактован как «фактор метаболического влияния активности иммуновоспалительного процесса у больных АС».

Анализ структуры факторов 7, 8 и 9 не проводился, в связи с их небольшой факторной нагрузкой.

### 8.3. Анализ структуры факторов, определяющих взаимосвязь воспаления, сердечно-сосудистого ремоделирования, функционального состояния эндотелия и системы адипокинов у пациентов с ревматоидным артритом

В таблице 36 представлены значения факторных нагрузок, рассчитанных в группе пациентов с РА. В ходе анализа графика «каменистая осыпь» для данной группы пациентов было выбрано 7 удерживаемых в модели факторов. Минимальное собственное значение фактора составило 1,64. Выбранная модель объясняла 53,0% общей дисперсии.

Таблица 36 — Структура факторов, определяющих активность и характеристики иммуновоспалительного процесса, факторы риска кардиоваскулярной патологии, эластические характеристики сосудистой стенки и сердечно-сосудистое ремоделирование у больных ревматоидным артритом

Параметр	Фр. 1	Фр. 2	Фр. 3	Фр. 4	Фр. 5	Фр. 6	Фр. 7
Возраст	0,06	0,75	0,03	0,10	0,11	-0,04	0,10
Индекс массы тела	0,11	0,27	0,08	0,04	0,75	-0,03	0,02
Глюкоза	0,20	0,05	-0,45	-0,07	0,34	0,12	-0,02
Холестерин	0,00	0,12	-0,24	-0,04	0,22	0,42	0,19
Мочевая кислота	-0,05	-0,01	-0,15	-0,02	0,78	0,21	-0,02
Систолическое АД	-0,06	0,66	0,13	-0,10	0,12	0,17	0,06
СКФ	-0,11	-0,31	0,13	-0,06	-0,52	0,00	0,07
СРПВ	0,07	0,80	0,00	-0,05	0,24	-0,01	0,04
Индекс аугментации	-0,10	0,52	0,17	0,19	-0,25	-0,25	0,03
Толщина КИМ	-0,09	0,54	-0,01	0,11	0,23	0,09	0,27

Параметр	Фр. 1	Фр. 2	Фр. 3	Фр. 4	Фр. 5	Фр. 6	Фр. 7
Индекс DAS28	-0,05	-0,02	0,67	-0,07	-0,09	0,02	0,10
Индекс HAQ	0,18	0,24	0,17	0,27	0,06	0,08	0,30
Длительность заболевания	-0,07	0,13	0,12	0,10	-0,13	0,02	0,24
СОЭ	-0,01	0,07	0,72	-0,03	0,03	0,02	0,06
СРБ	0,02	0,14	0,51	-0,06	0,02	-0,01	-0,03
Аутоантитела к РА33 аутоантигену	0,00	0,28	-0,16	-0,12	-0,07	0,07	-0,17
Аутоантитела к ССР	-0,02	0,13	-0,04	-0,07	-0,26	0,03	0,63
Ревматоидный фактор	0,27	0,03	0,06	0,00	0,09	0,14	0,57
ИЛ-1b	0,89	-0,17	0,08	0,05	0,15	-0,13	0,15
ИЛ-2	0,04	-0,08	-0,15	0,88	0,00	0,02	-0,03
ИЛ-4	0,89	-0,02	-0,15	-0,09	0,02	-0,21	-0,05
ИЛ-5	0,64	-0,10	-0,36	0,20	-0,07	0,00	0,06
ИЛ-6	0,16	-0,04	0,18	0,88	0,00	0,13	-0,07
ИЛ-7	0,68	-0,01	0,23	-0,01	0,01	0,19	-0,05
ИЛ-8	0,18	0,24	0,20	-0,02	-0,20	0,00	-0,22
ИЛ-10	0,36	-0,20	0,12	0,33	0,06	0,59	0,27
ИЛ-12 (p70)	0,37	-0,24	0,44	0,30	0,16	0,39	0,30
ИЛ-13	0,67	-0,10	-0,13	0,28	-0,12	0,23	0,08
ИЛ-17	0,73	0,25	0,13	0,15	-0,10	0,36	-0,18
G-CSF	0,91	0,09	0,02	-0,01	-0,03	-0,05	-0,05
GM-CSF	0,88	0,05	0,15	0,09	0,28	0,02	0,09
ИФН- $\gamma$	0,57	-0,20	-0,19	-0,07	0,00	-0,59	0,35
MCP-1	0,27	-0,07	0,51	0,14	0,09	0,17	-0,03
MIP-1b	0,55	0,19	0,22	0,05	-0,16	0,39	-0,03
ФНО- $\alpha$	0,92	0,03	-0,07	0,00	0,17	-0,02	0,12
Лептин	-0,19	0,22	-0,06	-0,01	-0,45	0,33	-0,14



Параметр	Фр. 1	Фр. 2	Фр. 3	Фр. 4	Фр. 5	Фр. 6	Фр. 7
РАI-1	-0,01	0,13	-0,02	-0,17	-0,15	0,34	0,24
Резистин	-0,07	0,15	-0,20	0,03	-0,16	-0,28	-0,04
Висфатин	-0,08	0,06	0,10	-0,06	0,38	0,01	-0,16
Грелин	0,14	0,15	-0,05	0,15	-0,08	-0,04	-0,15
Инсулин	0,00	0,31	-0,14	0,61	-0,03	-0,21	0,16
Expl. Var	7,21	3,16	2,65	2,55	2,58	2,06	1,64
Prp. Totl	0,18	0,08	0,06	0,06	0,06	0,05	0,04

Примечание. Фр. — фактор.

Фактор 1, униполярный, включал в себя исключительно цитокины и хемокины: хемокин MIP-1b, колониестимулирующие факторы (G-CSF, GM-CSF) и цитокины: провоспалительные (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ), круга Th1/Th2/Th17 (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-4 и ИЛ-5), а также панлимфоцитарный ростовой фактор ИЛ-7. Была выявлена взаимосвязь фактора с уровнями sVCAM-1 ( $r = 0,40$   $p = 0,004$ ) и эндотелина 1–21 ( $r = 0,44$   $p = 0,001$ ). Данный фактор был трактован как «паттерн активации цитокинового звена иммунитета, ассоциированный с активацией/дисфункцией эндотелия у больных РА».

Фактор 2, также униполярный, был представлен традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст, САД), а также основными характеристиками эластических свойств сосудистой стенки: СРПВ, индекс аугментации, толщина КИМ. Была выявлена взаимосвязь фактора с уровнями АДМА ( $r = 0,48$   $p = 0,0001$ ). Данный фактор был трактован в качестве основного, отражающего поражение сердечно-сосудистого континуума у больных РА.

Фактор 3, биполярный, включал в себя уровень глюкозы (с отрицательным знаком) и показатели активности РА (с положительным): индекс DAS28, СРБ, СОЭ, провоспалительный цитокин ИЛ-12 и хемокин MCP-1. Взаимосвязи данного фактора с маркерами состояния эндотелия отмечено не было. Учитывая, что в структуре фактора 3 параметры клинической и лабораторной активности и уровень глюкозы вошли с противоположными знаками, он был трактован в

качестве «фактора метаболического влияния иммуновоспалительного процесса у пациентов с РА».

Фактор 4, униполярный, был образован несколькими цитокинами (ИЛ-2 и ИЛ-6) и инсулином. Данный фактор не был взаимосвязан с исследованными маркерами функционального состояния эндотелия. Учитывая известные метаболические влияния ИЛ-6, данный фактор также был трактован как «отражающий метаболическое влияния иммуновоспалительного процесса у пациентов РА».

Фактор 5, биполярный, включал в себя значения индекса массы тела, уровни мочевой кислоты (со знаком плюс), СКФ и содержание лептина (со знаком минус). Он оказался связан с повышением содержания гомоцистеина сыворотки ( $r = 0,36$   $p = 0,01$ ). Фактор был расценен как «метаболически обусловленные эндотелиотоксические влияния у пациентов с РА».

Фактор 6, также биполярный, был образован значениями общего холестерина и уровнями цитокинов: ИЛ-10 (со знаком плюс) и ИФН- $\gamma$  (со знаком минус). Ассоциации фактора с состоянием эндотелия не отмечалось. Этот фактор был расценен как «взаимодействие активности иммуновоспалительного процесса и липидного обмена у пациентов с РА».

Фактор 7, монополярный, включал в свою структуру основные классы аутоантител, представленных у пациентов РА: уровни РФ и АЦЦП. Была выявлена взаимосвязь фактора 7 с уровнями sVCAM-1 ( $r = 0,49$   $p = 0,0001$ ) и эндотелина 1–21 ( $r = 0,34$   $p = 0,001$ ). Данный фактор отражал влияние гуморального звена иммунитета на процессы активации эндотелия у пациентов с РА.

#### 8.4. Анализ структуры факторов, определяющих взаимосвязь воспаления, сердечно-сосудистого ремоделирования, функционального состояния эндотелия и системы адипокинов у лиц с множественными факторами сердечно-сосудистого риска и бессимптомным атеросклерозом

В таблице 37 представлены значения факторных нагрузок, рассчитанных в группе пациентов с множественными факторами сердечно-сосудистого риска. В ходе анализа графика «каменистая осыпь» для данной группы пациентов было выбрано 9 удерживаемых в модели факторов. Минимальное собственное значение фактора составило 1,63. Выбранная модель объясняла 66,0% общей дисперсии.

Таблица 37 — Структура факторов, определяющих характеристики сосудистой стенки лиц с множественными ТФР/бессимптомным атеросклерозом

Параметр	Фр. 1	Фр. 2	Фр. 3	Фр. 4	Фр. 5	Фр. 6	Фр. 7	Фр. 8	Фр. 9
Возраст	0,05	0,14	-0,14	-0,85	0,16	-0,02	0,14	0,00	-0,09
ИМТ	0,15	0,16	0,00	-0,12	-0,18	0,22	-0,28	0,11	0,46
Коэффициент талия/бедро	0,05	0,06	0,16	0,05	0,21	-0,19	-0,51	-0,09	0,15
Глюкоза	-0,04	-0,09	-0,05	-0,04	0,02	0,02	-0,39	-0,07	0,25
Холестерин	0,17	0,05	-0,10	-0,42	0,04	0,39	0,15	-0,09	-0,12
Мочевая кислота	-0,18	-0,04	0,10	0,05	0,06	-0,06	-0,75	0,01	-0,15
СРПВ	-0,01	-0,23	0,03	-0,48	0,35	-0,10	0,00	0,01	0,14
Индекс аугментации	-0,09	0,06	-0,25	-0,39	0,17	-0,11	0,45	0,13	0,27
САД	-0,05	-0,10	0,01	-0,44	-0,17	0,06	0,03	0,19	0,05
СКФ	0,16	-0,13	0,14	0,40	0,02	0,06	0,10	-0,12	0,36
Фрамингемский индекс	-0,05	-0,04	0,18	-0,62	-0,14	0,02	-0,33	-0,01	-0,18
ИММЛЖ	0,04	-0,10	-0,07	0,09	-0,04	-0,03	-0,01	-0,19	0,43
Толщина КИМ	0,06	-0,25	-0,04	-0,44	0,04	-0,02	0,04	-0,12	-0,02
СРБ	0,02	0,10	0,16	-0,07	0,76	0,09	-0,09	-0,05	-0,01

Параметр	Фр. 1	Фр. 2	Фр. 3	Фр. 4	Фр. 5	Фр. 6	Фр. 7	Фр. 8	Фр. 9
ИЛ-1b	0,03	0,93	0,12	0,10	0,05	-0,04	0,06	0,14	0,10
ИЛ-2	-0,01	0,21	0,02	0,04	0,01	-0,06	0,22	0,72	-0,18
ИЛ-4	0,82	0,39	0,03	0,05	0,33	-0,04	-0,02	-0,09	0,01
ИЛ-5	0,57	0,01	-0,02	-0,15	0,48	0,58	-0,09	0,08	0,06
ИЛ-6	0,10	0,18	0,03	0,00	0,84	0,17	-0,09	0,15	-0,16
ИЛ-7	0,95	-0,04	0,00	0,07	0,10	0,15	0,04	0,04	0,12
ИЛ-8	0,32	0,00	-0,02	0,01	0,45	0,71	-0,05	-0,02	0,06
ИЛ-10	0,18	-0,03	0,03	-0,07	-0,01	0,00	-0,03	0,82	-0,08
ИЛ-12 (p70)	0,93	0,12	0,03	-0,01	-0,01	0,25	0,04	0,05	0,06
ИЛ-13	0,86	-0,05	0,02	-0,17	-0,10	0,12	-0,04	0,23	-0,05
ИЛ-17	0,09	-0,06	0,08	-0,05	-0,01	0,70	0,01	0,07	0,21
G-CSF	0,06	0,93	0,01	0,03	-0,03	0,09	0,01	-0,01	-0,04
GM-CSF	0,05	0,93	0,06	0,05	0,21	-0,05	0,06	0,04	-0,15
IF- $\gamma$	0,12	0,98	0,03	0,04	0,10	-0,06	-0,03	-0,01	-0,08
MCP-1	0,22	0,07	0,09	0,05	0,52	-0,03	0,13	-0,22	0,42
MIP-1b	0,26	-0,12	-0,06	0,24	0,17	0,50	0,09	-0,02	0,60
ФНО- $\alpha$	0,90	0,08	0,02	0,04	0,06	0,00	0,10	-0,01	0,14
Лептин	0,05	0,04	0,57	0,02	-0,10	0,16	-0,09	0,07	0,03
РАI-1	-0,08	0,04	0,19	0,22	-0,05	0,51	0,15	-0,27	-0,23
Резистин	-0,06	0,10	0,66	-0,08	0,05	0,27	0,08	-0,25	-0,20
Висфатин	0,57	-0,07	0,21	0,10	0,04	-0,14	0,46	-0,06	0,13
Грелин	0,09	0,04	0,87	0,05	0,14	-0,13	0,00	0,02	0,00
Инсулин	0,03	0,05	0,75	0,15	0,32	-0,16	-0,20	0,11	0,02
Expl. Var	5,11	4,07	2,43	2,49	2,66	2,43	1,83	1,68	1,63
Pgr. Totl	0,14	0,11	0,07	0,07	0,07	0,07	0,05	0,05	0,04

Фактор 1, униполярный, был представлен цитокинами круга Th1/Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-12, ИЛ-13), провоспалительными цитокинами (ФНО- $\alpha$ ) и висфатином. Ассоциации с маркерами эндотелиальной дисфункции не наблюдалось. Учитывая преобладание в группе цитокинов иммунорегуляторных молекул, фактор 1 был

расценен как «иммунорегуляторный цитокиновый паттерн, выявленный у пациентов с множественными традиционными факторами кардиоваскулярного риска».

Фактор 2, также имел униполярную структуру. В его состав вошли провоспалительные цитокины: ИЛ-1 $\beta$  и ИФН- $\gamma$  и колониестимулирующие факторы: G-CSF и GM-CSF. Фактор 2 выявил положительную ассоциацию с уровнем индекса реактивной гиперемии ( $r = 0,35$   $p = 0,02$ ). Учитывая описанные ранее вазопротективные влияния колониестимулирующих факторов при различных вариантах атеросклеротического поражения сосудов, этот фактор был трактован как «вазопротективный цитокиновый паттерн пациентов с субклиническим атеросклерозом».

Фактор 3, униполярный, включал в себя уровни лептина, резистина, грелина и инсулина. Ассоциация с параметрами, характеризующими функцию эндотелия, отсутствовала. Подобный фактор, состоящий исключительно из представителей семейства адипокинов, наблюдался только в группе пациентов с множественными факторами кардиоваскулярного риска, но не АИЗ. У включенных в анализ лиц с множественными ТФР повышение индекса массы тела более 27 наблюдалось у 67% представителей группы, что значительно превышало таковую у пациентов с РЗ. Поэтому можно было предполагать, что активация адипокинового звена у данных субъектов имеет особое значение и происходит при минимальном участии системных цитокиновых и/или серологических механизмов. Фактор 3 был трактован как «неиммунологическая активация системы адипокинов у лиц с множественными ТФР».

Фактор 4, биполярный, включал традиционные факторы сердечно-сосудистого риска: возраст, уровень САД, уровень ОХ (все значения с отрицательным знаком) и СКФ (с положительным). Помимо вышеперечисленных, в состав фактора вошла также толщина КИМ (также с отрицательным знаком). Данный фактор не выявил ассоциации с характеристиками, отражающими состояние стенки эндотелия. Фактор 4 был трактован как «основной фактор,

ассоциированный с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки у лиц с множественными ТФР».

Фактор 5, униполярный, включал в свою структуру содержание СРБ и цитокинов: ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-17 и СРБ. Ассоциация с функциональным состоянием эндотелия отсутствовала. Он был расценен как цитокиновый паттерн, характеризующий группу лиц с множественными кардиоваскулярными факторами риска.

Фактор 6, униполярный, состоял из уровней цитокинов: ИЛ-5, ИЛ-17 и хемокинов: ИЛ-8 и MIP-1 $\beta$ , а также адипокина — PAI-1. Ассоциация данного фактора с функциональным состоянием эндотелия отсутствовала. Данный фактор отражал взаимосвязь цитокинового звена иммунитета и системы адипокинов у пациентов с множественными ТФР.

Трактовка 7, 8 и 9 факторов не проводилась ввиду их ограниченного вклада в общую дисперсию.

Таким образом, у всех групп пациентов с РЗ, но не у лиц с множественными ТФР можно было отметить высокозначимую взаимосвязь между уровнем АДМА и основным фактором ремоделирования сосудистой стенки у пациентов. Содержание общего холестерина входило в состав основного фактора, связанного с процессами ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с множественными ТФР и у больных АС, но не у пациентов с РА и ССД. Это позволяло предположить меньший удельный вес гиперхолестеринемии в патогенезе атеросклеротического повреждения при ССД и РА как классических аутоиммунных заболеваний.

У пациентов с ССД, АС — функционирование системы адипокинов оказалось более тесно связано с клиническими и лабораторными характеристиками активности заболевания, нежели у пациентов с РА. У больных РЗ (РА, АС, ССД) было выявлено влияние компонентов системы адипокинов на функциональное состояние эндотелия.

В группе сравнения, представленной пациентами с множественными традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, была

выявлена структурная связь активации адипокиновой системы как с уровнем инсулина (в рамках метаболического фактора), так и с определенными паттернами провоспалительных цитокинов и хемокинов, что могло отражать независимое влияние как метаболического, так и воспалительного фактора на функционирование системы адипокинов у этой группы пациентов.

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

Для дальнейшего 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. Сформированные диаграммы рассеяния признаков представлены соответственно на рисунке 30 (A–D).

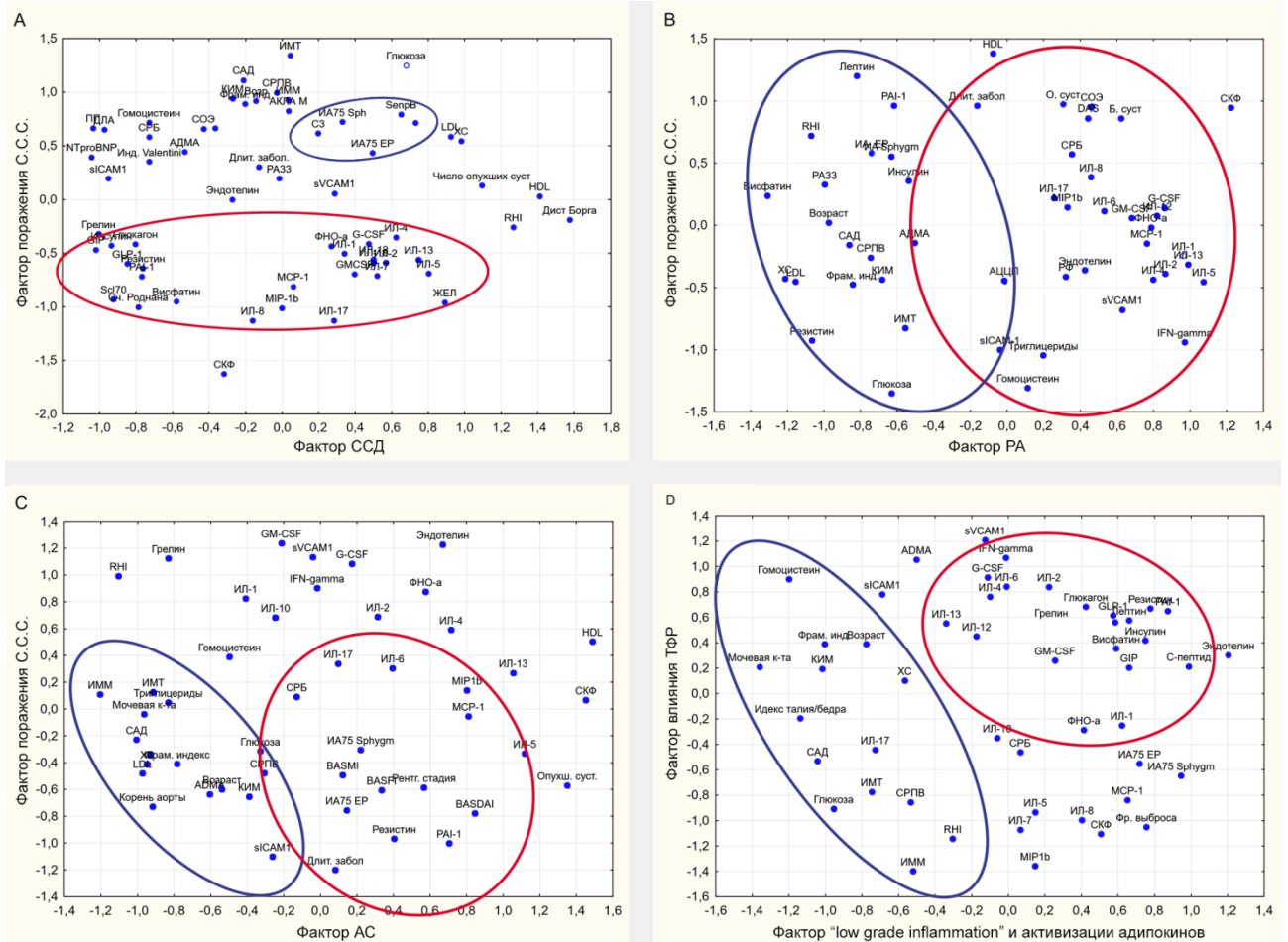


Рисунок 30 — Многомерная структура взаимосвязей параметров аутоиммунитета/воспаления, ремоделирования артериальной стенки, дисфункции эндотелия и ТФР пациентов с ССД (А), РА (В), АС (С) и лиц с множественными ТФР

Анализ диаграмм рассеяния позволил считать вертикальную ось у всех обследованных групп осью латентного фактора сердечно-сосудистого ремоделирования, горизонтальную ось — осью латентного влияния болезнь-специфических факторов в группах пациентов с РЗ, и осью фактора субклинического (low grade) воспаления и активации систем адипокины/инсулин/глюкагон/инкретин у лиц с множественными ТФР/бессимптомным атеросклерозом.

На графике рассеяния пациентов с ССД четко обнаружилось разделение пациентов на 2 клинико-иммунологических субтипа — диффузную и лимитированную формы заболевания. У пациентов с диффузной ССД, маркером



которой является анти-Sc170 (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 с процессами ремоделирования. Также выявлялись сильные взаимосвязи процессов ремоделирования с аутоантителами к кардиолипину, компонентами комплемента (C3), 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 правых 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, известной 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, PAI-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 ИФН- $\gamma$ , колониестимулирующие факторы и интерлейкины 1 и 10. Как и в случае РА, максимальная дистанция была отмечена между уровнями РНП 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, MCP-1 и MIP-1 $\beta$ . 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, PAI-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 (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , колониестимулирующие факторы) наряду с иммунорегуляторными ИЛ-4/ИЛ-13 и обширное семейство адипокинов: лептином, висфатином, резистином, РАІ-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- $\alpha$  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.

**ГЛАВА IX. ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ,  
СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК  
СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ  
И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ  
ГЕНОИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ  
(РИТУКСИМАБ)**

В настоящее время имеется широкий диапазон экспериментальных и клинических данных, указывающих на непосредственное влияние иммуновоспалительного процесса как на функциональное состояние эндотелия, так и на морфологические характеристики сосудистой стенки. Особый интерес представляют данные о сердечно-сосудистых эффектах таргетной (биологической) терапии. Биологические препараты (ГИБП) оказывают высокоселективное влияние, нейтрализуя эффекты отдельных медиаторов воспаления (цитокины), либо приводя к деплеции определенных клеточных популяций [47]. В связи с этим, оценка влияния данных препаратов на процессы ремоделирования сосудистой стенки и функцию эндотелия может способствовать более глубокому пониманию механизмов влияния аутоиммунных процессов и воспаления на сердечно-сосудистый континуум у больных РЗ.

В настоящее время опубликовано несколько исследований, посвященных оценке сердечно-сосудистых эффектов терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  у пациентов с РА. Наличие подобных эффектов у других классов биологических препаратов, прежде всего средств анти-В-клеточной терапии, остается практически неисследованным. Кроме того, практически отсутствуют работы, посвященные оценке кардиоваскулярных эффектов биологической терапии у пациентов, прежде всего с ССД.

В связи с вышесказанным, представлялось важным провести исследование динамики основных показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки и функцию эндотелия, в группах пациентов с ССД и РА, на фоне терапии препаратом ритуксимаб. Действующим веществом данного препарата является

химерное (человек/мышь) моноклональное антитело, распознающее домен аутоантигена CD20. Данный аутоантиген экспрессируется зрелыми В-лимфоцитами, соответственно, введение ритуксимаба ведет к комплемент-зависимому цитолизу и антителозависимой клеточно опосредованной цитотоксичности, что способствует апоптозу данной клеточной популяции [26].

Это приводит к прекращению формирования пула плазматических клеток, синтезирующих аутоантитела, а также затрагивает антигенпрезентирующую, цитокинопродуцирующую функции В-лимфоцитов, а также их участие в процессах лимфангиогенеза.

#### 9.1. Клиническая характеристика групп пациентов с ССД и РА, получавших терапию ритуксимабом

Были сформированы когорты пациентов: с ССД и РА, имевшие медицинские показания для проведения анти-В-клеточной терапии, что диктовалось характером течения основного заболевания. Дополнительным условием для включения каждого пациента в процедуру оценки динамики эндотелиальной дисфункции и эластических характеристик аорты была стабильность получаемой больными вазоактивной (гипотензивной) и/или гиполипидемической терапии (либо ее неназначение *de novo*) на протяжении анализируемого временного периода.

В связи с тем, что пациентам с ССД, в соответствии с существующими рекомендациями, ритуксимаб был назначен только в случае прогрессирования патологического процесса при отсутствии эффекта стандартной терапии, в отсутствие терапевтической альтернативы, то есть по жизненным показаниям, данные противопоказания могли рассматриваться как относительные. Во всех случаях использования ритуксимаба у пациентов с ССД, в соответствии с требованиями законодательства РФ, его использование было одобрено консилиумом врачей, в состав которого были включены врачи и заведующий

отделения ревматологии, клинический фармаколог, а также руководители медицинского учреждения. Клиническая характеристика группы пациентов с ССД представлена в таблице 38.

Таблица 38 — Клиническая характеристика больных системной склеродермией, (n = 10)

Показатели	n
Пол (м/ж)	9/1
Возраст, г.	39,0 (33,0–52,0)
Длительность заболевания, лет	3,5 (1,5–6,0)
Диффузная форма	10
Вариант течения	
Острое	1
Подострое	3
Хроническое	6
Некрозы дистальных ногтевых фаланг	1/10
Телеангиэктазия	3/10
Артралгия/артрит	5/10
Нарушение моторики пищевода	8/10
Интерстициальное поражение легких	10/10
Легочная гипертензия (>50 мм рт. ст.)	1/10
Поражение сердца (диастолическая дисфункция, нарушения ритма)	8/10
Поражение почек	0/10
Синдром Рейно	10/10
Модифицированный счет Роднана, баллы	20,5 (10,0–27,0)
СОЭ, мм/час	26 (22–30)
СРБ, мг/л	2,13 (1,08–2,85)
С3 компонент комплемента,	0,14 (0,12–0,15)
Серопозитивность по антинуклеарным антителам (АНА)	10/10
Встречаемость артериальной гипертензии	3/10
Курение, %	2/10
Общий холестерин, ммоль/л	5,01 (4,03–6,2)
АДМА, ммоль/л	0,68 (0,65–0,73)

У всех пациентов ранее отмечалась неэффективность стандартной терапии (ежемесячная пульс-терапия циклофосфамидом в комбинации с низкими дозами стероидов (5–10 мг)), что проявлялось прогрессированием интерстициального фиброза легких, поражения кожи, суставного синдрома на протяжении 6 месяцев до момента включения в исследование.

В связи с наличием выраженных проявлений синдрома Рейно, все пациенты получали терапию антагонистами кальция (амлодипин или нифедипин ретард) в среднетерапевтических дозах. Терапию статинами (аторвастатин 20 мг/сут) получали 3 пациентов.

Клинические характеристики пациентов РА представлены в таблице 39.

Таблица 39 — Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом (n = 13)

Показатели	n
Пол (м/ж)	1/12
Возраст, лет	54,0 (51,0–56,0)
Длительность заболевания, лет	7,0 (2,0–12,0)
Очень ранняя стадия (<6 мес)	–
Ранняя стадия (6 мес – 1 год)	–
Развернутая стадия	9/13
Поздняя стадия	4/13
Клинико-иммунологический вариант РА: серопозитивный/серонегативный (по РФ)	12/13
АЦЦП — позитивный вариант	13/13
DAS28 > 3,2	13/13
DAS28 > 5,1	13/13
СРБ, мг/л	36,0 (34,3–58,3)
СОЭ, мм/ч	40 (30–51)
Признаки эрозивного артрита по данным рентгенографии кистей и/или стоп	14/14
Функциональный класс: (ACR)	
I	–
II	5
III	4
IV	4

Показатели	n
Встречаемость артериальной гипертензии	4/13
Курение, %	0/13
Общий холестерин, ммоль/л	5,92 (5,14–6,20)
АДМА, ммоль/л	0,66 (0,58–0,76)

Все больные получали базисную терапию метотрексатом, доза которого составила 20 (17,5–20) мг в неделю. Трое пациентов получали преднизолон в дозе 5 мг/сут. По поводу АГ 3 пациентов получали лозартан в дозе 50 мг/сут, один пациент — 100 мг/сут. Один пациент получал аторвастатин в дозе 20 мг/сут.

Ритуксимаб у данной группы пациентов с РА был использован в качестве биологического препарата первой линии, в связи с сохранением неприемлемой клинико-лабораторной активности заболевания на фоне адекватной базисной терапии (метотрексат в течение не менее 3 месяцев). Данная тактика терапии находится в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России.

Ритуксимаб во всех случаях был использован в стандартном режиме, который заключался в проведении 2 инфузий лекарственного препарата, в разовой дозе 1000 мг на введение — с интервалом 2 недели. Перед каждой инфузией в качестве премедикации назначались: парацетамол, H<sub>1</sub> гистаминоблокатор, а также разовое внутривенное введение ГК в дозе, эквивалентной 120 мг преднизолона — которая назначалась за 30 мин до начала введения ритуксимаба. Данная схема премедикации была высокоэффективна и во всех случаях позволила избежать инфузионных реакций, сопровождающих процесс лизиса В-лимфоцитов. У пациентов с ССД по завершении инфузии ритуксимаба внутривенно капельно вводилось 500 мг циклофосфамида, с учетом имеющихся данных о существовании синергизма между данными классами лекарственных препаратов. После проведения цикла анти-В-клеточной терапии, на протяжении последующих 6 месяцев осуществлялся мониторинг состояния пациентов, при этом объем патогенетической иммуносупрессивной терапии оставался без изменений.



9.2. Динамика клинических проявлений заболевания, показателей ремоделирования артериальной стенки и функции эндотелия у пациентов с системной склеродермией в процессе терапии ритуксимабом

После проведения курса анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и циклофосфамидом у всех пациентов с ССД наблюдалась выраженная положительная динамика большинства оцениваемых параметров активности заболевания. Полученные данные представлены в таблице 40.

Таблица 40 — Динамика показателей, характеризующих активность иммуновоспалительного процесса и поражение органов-мишеней больных ССД на фоне анти-В-клеточной терапии

Параметр, значение	Исходно	6 месяцев	P
Артралгия/артрит	5/10	0/10	0,04
Поражение кожи (т счет Роднана), баллов	20,5 (11,0–27,0)	11,5 (10,0–17,0)	0,007
Положительная динамика интерстициального поражения легких по данным КТВР	–	5/10	–
Стабилизация интерстициального поражения легких по данным КТВР	–	4/10	–
Дистанция Борга, м	405,0 (365,0–420)	450 (405–460)	0,04
СОЭ, мм/час	26 (22–30)	20 (18–21)	0,005
СРБ, мг/л	2,13 (1,08–2,85)	1,45 (1,0–2,62)	0,07
С3 компонент комплемента,	0,14 (0,12–0,15)	0,17 (0,14–0,2)	0,05

Примечание. КТВР — компьютерная томография высокого разрешения.

У всех 10 пациентов с диффузной формой ССД за период наблюдения отмечалась положительная динамика клинических и лабораторных параметров — значимый регресс суставного синдрома, уменьшение выраженности индуративного поражения кожи (модифицированный счет Роднана 20,5 (11,0–27,0) — 11,5 (10,0–17,0) баллов ( $p < 0,01$ ), снижение уровней СРБ и СОЭ, уменьшение выраженности синдрома Рейно. Уменьшение интенсивности

процессов иммунокомплексного поражения подтверждалось значимым повышением содержания С3 компонента комплемента.

Существенное уменьшение выраженности одышки, кашля, болей в грудной клетке наблюдалось у 9/10 больных. Повышение переносимости физической нагрузки подтверждалось увеличением дистанции, преодолеваемой пациентами без одышки.

Динамика основных параметров, характеризующих функциональное состояние эндотелия и эластические характеристики сосудистой стенки представлены в таблице 41.

Таблица 41 — Динамика индекса реактивной гиперемии (RHI) и эластических характеристик стенки крупных сосудов (СРПВ, IA75 SphygmoCor) на фоне анти-В-клеточной терапии ритуксимабом у больных ССД (n = 10)

Параметр	Исходно	Через 6 месяцев	p
Индекс реактивной гиперемии (RHI)*	1,71 (1,26–1,88)	1,93 (1,15–2,02)	0,4
Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), м/с	6,6 (5,9–7,8)	6,2 (5,8–7,8)	0,05
Индекс аугментации 75 SphygmoCor	33,5 (13,0–38,0)	15,0 (8,0–26,0)	0,065
ИА 75 EndoPat**	31,5 (22,0–60,0)	14,0 (5,0–21,0)	0,07
Общий холестерин, ммоль/л	4,91 (4,23–6,03)	5,01 (4,33–5,16)	0,09
САД, мм рт. ст.	115 (105–132)	112 (100–137)	> 0,05
АДМА, ммоль/л	0,66 (0,54–0,78)	0,54 (0,54–0,63)	0,04

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

После проведения цикла анти-В-клеточной терапии пациенты продолжили прием низких доз глюкокортикоидов (5–7,5 мг), а также препаратов симптоматического лечения синдрома Рейно и антигипертензивных препаратов без изменения дозировки. При обследовании через 6 месяцев, наблюдалось значимое снижение СРПВ и уровней АДМА. При этом уровни общего

холестерина, систолического АД, а также значения индексов аугментации значимо не изменились.

Выявлялась тенденция к взаимосвязи между значениями СРПВ и уровнями АДМА, определенными до начала лечения: ( $r = 0,59$   $p = 0,06$ ), и значимая ассоциация между параметрами СРПВ и уровнем АДМА, определенными через 6 месяцев после проведенной биологической терапии ( $r = 0,72$   $p = 0,001$ ).

### 9.3. Динамика клинических проявлений заболевания, показателей ремоделирования артериальной стенки и функции эндотелия у пациентов с ревматоидным артритом в процессе терапии ритуксимабом

Данные динамического наблюдения за группой пациентов с РА, получивших анти-В-клеточную терапию, представлены в таблице 42.

Таблица 42 — Динамика показателей, характеризующих активность иммуновоспалительного процесса у больных РА на фоне анти-В-клеточной терапии ( $n = 13$ )

Параметр, значение	Исходно	Через 6 месяцев	p
Число болезненных суставов	34 (23–38)	3 (2–7)	0,001
Число припухших суставов	28 (22–34)	3 (1–7)	0,001
Общая оценка активности заболевания пациентом по ВАШ, мм	72 (66–78)	15 (8–24)	0,001
СРБ, мг/л	36,0 (28,3–54,3)	6,7 (3,8–13,2)	0,001
СОЭ, мм/ч	40 (30–51)	15 (10–26)	0,001
Индекс DAS28, баллов	7,04 (6,62–7,39)	2,69 (2,19–3,04)	0,001
Индекс HAQ, баллов	2,75 (2,37–2,87)	0,88 (0,75–1,62)	0,001
РФ	212 (88–256)	21,1 (7,5–26,4)	0,001
АЦЦП	200 (25,2–256,9)	200 (34,3–200,0)	$\geq 0,05$

В результате проведенной терапии был достигнут значимый регресс всех оцениваемых проявлений суставного синдрома и улучшение качества жизни пациентов. Улучшение состояния сопровождалось снижением уровня РФ, однако содержание в сыворотке аутоантител к циклическому цитруллинированному пептиду не претерпело изменений. Динамика показателей, характеризующих состояние эндотелия и процессы ремоделирования сосудистой стенки у больных РА представлена в таблице 43.

Таблица 43 — Динамика индекса реактивной гиперемии (RHI) и эластических характеристик стенки крупных сосудов (СРПВ, ИА75 SphygmoCor) на фоне анти-В-клеточной терапии ритуксимабом у больных РА (n = 13)

Параметр	Исходно	Через 6 месяцев	p
Индекс реактивной гиперемии (RHI)	2,17 (1,40–1,34)	2,36 (1,80–2,50)	0,004
Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), м/с	7,6 (6,8–9,2)	7,1 (6,4–8,8)	0,001
Индекс аугментации 75 SphygmoCor	34,0 (29,0–38,0)	30 (28,0–35,0)	нд
Индекс аугментации 75 EndoPat	20,0 (14,0–28,0)	16,0 (10,0–25,0)	нд
Общий холестерин, ммоль/л	5,92 (5,14–6,2)	6,55 (5,51–6,82)	0,01

При обследовании через 6 месяцев, как и в группе пациентов с ССД, наблюдалось значимое снижение СРПВ и уровней АДМА. Наряду с этим, положительная динамика индекса реактивной гиперемии достигла степени статистической значимости. Отмечалось повышение уровня холестерина, которое коррелировало со степенью снижения иммуновоспалительной активности  $\delta$ DAS28 — ( $r = 0,53$   $p = 0,01$ ). Уровень систолического АД значимо не изменился.

Таким образом, снижение иммуновоспалительной активности у пациентов с ССД и РА на фоне патогенетической противовоспалительной терапии ритуксимабом приводило к улучшению функциональной характеристики эндотелия и эластических свойств сосудистой стенки. Учитывая, что проведение биологической терапии не оказывало значимого влияния на структуру ТФР, за исключением нарастания содержания общего холестерина по мере регресса

воспаления — данный факт может быть объяснен только с позиций влияния воспаления как на функциональные характеристики эндотелия, так и на эластические свойства сосудистой стенки.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на достигнутый в последние десятилетия прогресс в области лечения РЗ, они по-прежнему оказывают негативное влияние не только на качество, но и на продолжительность жизни пациентов [185]. Данные эпидемиологических исследований указывают на эксцесс смертности больных РЗ, который носит универсальный характер. В частности, повышение смертности зафиксировано у больных РА [532], ПсА [524], АС [287], диффузными заболеваниями соединительной ткани, в том числе СКВ [382] и ССД [429], и другими РЗ. Основной причиной снижения продолжительности жизни при РЗ являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромбозами [31, 392]. Частота выявления клинически очерченных, прогностически значимых вариантов поражения эндокарда, миокарда, коронарных артерий (коронариит) при этом имеет тенденцию к снижению, хотя прямые сопоставления представляются достаточно сложными [39, 368, 505].

Спектр традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РЗ интенсивно изучался многими исследователями, однако полученные данные носили противоречивый характер [107, 108, 125, 162, 220, 253, 315, 359]. Складывается впечатление об отсутствии универсального паттерна ТФР, характерного для пациентов с различными нозологическими формами РЗ. Было показано, что повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности больных РЗ в любом случае не может быть объяснено влиянием традиционных факторов риска. В то же время была продемонстрирована взаимосвязь болезнь-специфических факторов, таких как длительность заболевания, характер течения, серологический профиль, клинико-лабораторная активность — и риском развития ССЗ у больных РЗ. Таким образом, значение широкого круга воспалительных РЗ как независимого предиктора неблагоприятного течения атеросклеротического поражения, риска сердечно-сосудистых событий представляется убедительно доказанным, это позволило включить факт наличия у пациента РЗ (РА, СКВ) в

качестве одного из самостоятельных факторов кардиоваскулярного риска в системы оценки QRISK1, QRISK2 и QRISK3 [230]. На основании данных имеющейся литературы, складывается впечатление о существовании значимых различий в степени повышения кардиоваскулярного риска у больных различными РЗ (РА, СКВ, ССД, АС, ПСА). Предполагаемые механизмы данного явления не раскрыты и не могут быть объяснены с позиций влияния традиционных факторов риска ССЗ.

Наиболее признанной является гипотеза о роли системного воспаления как связующего звена между РЗ и неблагоприятным течением атеросклероза, где посредником выступают медиаторы воспаления и провоспалительные цитокины. Современная концепция патогенеза атеросклероза также трактует его как воспалительное заболевание, при этом важнейшая роль в инициации сосудистого повреждения, возникновения и прогрессирования атеросклеротической бляшки, а также феномена её нестабильности принадлежит клеткам-эффекторам врожденного и адаптивного иммунитета и цитокинам. Остается неясным, существует ли универсальный для атеросклероза цитокиновый профиль и какие из провоспалительных цитокинов у человека имеют наибольшее значение в патогенезе поражения сосудистой стенки при различных формах РЗ. Конкретные патогенетические механизмы, определяющие данный процесс, до настоящего момента остаются недостаточно изученными [35, 183].

С точки зрения иммунопатогенеза, РЗ являются гетерогенной группой. Описаны значимые различия в патогенезе воспаления у больных различными вариантами РЗ, которые затрагивают, но не ограничиваются спектром основных клеток иммунной системы — участников патологического процесса (Т- и В-лимфоциты, клетки врожденного звена иммунитета), медиаторов воспаления (в том числе, спектр цитокинов и хемокинов), наличие и профиль аутоантител, участие компонентов комплемента. Выделяют РЗ с преобладанием аутоиммунных (РА, ССД, СКВ) и аутовоспалительных патогенетических механизмов. Это позволяет предположить, что и взаимосвязь между характеристиками иммуновоспалительного процесса и поражением эндотелия, ремоделированием

артериальной стенки, возникающим у больных анкилозирующим спондилитом, ревматоидным артритом, диффузными заболеваниями соединительной ткани — может иметь принципиальные различия. Однако до настоящего времени данный вопрос остается недостаточно исследованным. РЗ представляют собой природную «модель», позволяющую анализировать взаимосвязь иммунологических нарушений и поражения различных звеньев сердечно-сосудистого континуума.

Универсальной характеристикой патогенеза РЗ является стадийность развертывания иммуновоспалительного процесса. Еще на этапе предболезни, за многие годы до формирования очерченной клинической картины заболевания, у пациентов были выявлены иммунные нарушения: маркеры системного воспаления (повышение уровней СРБ, основных провоспалительных цитокинов), и болезнь-специфические аутоантитела [21, 22, 152, 381]. При этом, представители некоторых семейств аутоантител могли быть выявлены за 5–10 и более лет до момента клинической манифестации заболевания, другие лишь на более поздних этапах патологического процесса [16]. На данном этапе пациенты в течение длительного времени подвергаются воздействию факторов, обусловленных неконтролируемым течением воспалительного процесса, что создает предпосылки поражения органов-мишеней, прежде всего сосудистой стенки. Уже на доклинической стадии РА и ДБСТ наблюдалось повышение кардиоваскулярного риска, связанное с повышением уровня некоторых аутоантител и медиаторов воспаления [304].

В то же время вопросы ранней диагностики, дифференциальной диагностики РЗ далеки от своего разрешения. Исследования, затрагивающие возможность использования новых серологических, молекулярно биологических маркеров представляют научный и практический интерес [18].

Совершенствование методов ранней диагностики РЗ является важнейшей задачей, определяющей эффективность терапии, возможность предотвращения необратимых органных поражений, и, в конечном итоге, прогноз [33]. Признание роли воспаления у больных РЗ в качестве отдельного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, реализуемого посредством влияния



медиаторов воспаления, диктует возможность раннего, патогенетического, иммуносупрессивного/противовоспалительного вмешательства в качестве риск-модифицирующего фактора.

В связи с этим основной целью диссертационного исследования явилось изучение роли медиаторов воспаления и аутоантител в суставные и системные, в том числе кардиоваскулярные, проявления различных ревматических заболеваний и оценка возможности их патогенетической коррекции с помощью иммуносупрессивной (генноинженерной биологической) терапии.

В ряду приоритетных задач были сформулированы: изучение особенностей серологического и цитокинового паттернов пациентов с РА, ССД, АС, поиск новых диагностических биомаркеров, применимых на ранних этапах заболевания; сравнительная оценка степени выраженности поражения сердца и сосудистой стенки (эндотелиальной дисфункции, повышения жесткости крупных сосудов, утолщение комплекса интима-медия) у больных различными вариантами РЗ (с ведущим патогенетическим аутоиммунным и аутовоспалительным компонентом) как системных проявлений РЗ — с учетом их гетерогенности; исследование взаимосвязи спектра медиаторов воспаления — как иммунологической основы гетерогенности РЗ — и характера субклинического поражения сердечно-сосудистой системы, а также анализ динамики параметров, характеризующих процессы ремоделирования артериальной стенки и функциональное состояние эндотелия в процессе таргетной анти-В-клеточной иммуносупрессивной терапии.

В когорте, включавшей 213 пациентов с РА (из них 120 больных ранним РА), было определено содержание общего РФ и его подкласса РФ IgA, основных представителей семейства аутоантител к цитруллинированным пептидам (АЦЦП, АМЦВ) и 2-х представителей семейства анти-РА33 аутоантител: анти-HnRNPA2 и анти-HnRNPA2.

Оптимальной диагностической информативностью при выбранном пороговом значении характеризовались АЦЦП (AUC 0,90 (0,87–0,93), ОППР 25,08, ОПОР 0,24)), АМЦВ (AUC 0,84 (0,79–0,88), ОППР 9,82, ОПОР 0,28)) и РФ

(AUC 0,76 (0,71–0,81), ОППР 5,19 , ОПОР 0,43)). Это согласуется с данными мировой литературы и лежит в основе включения АЦЦП и РФ в состав текущей версии классификационных критериев РА. Высокая диагностическая чувствительность и специфичность антител к цитруллинированным антигенам, включая антикератиновые антитела и АЦЦП, у отечественной популяции пациентов с РА, была впервые в РФ выявлена нами в 2003 году [21, 22, 27].

Все исследованные антицитруллиновые антитела достоверно реже встречались у серонегативных по РФ больных РА. При анализе группы серонегативных по РФ больных АЦЦП был выявлен в 20,9% против 95,4% у позитивных, АМЦВ в 32,3% против 94,7% у РФ позитивных ( $p < 0,05$ ). Наблюдалась сильная коррелятивная взаимосвязь между уровнями АЦЦП и АМЦВ: ( $r = 0,77$   $p < 0,001$ ), а также АЦЦП и РФ. Таким образом, внутри семейства антицитруллиновых аутоантител существовала выраженная ассоциация, и менее сильная — между представителями данного семейства и РФ.

АЦЦП и РФ являются независимыми иммунологическими маркерами, однако они встречаются у пациентов с сходным клинико-иммунологическим вариантом РА — с высокой активностью, деструктивным процессом в суставах и склонностью к экстраартикулярным проявлениям болезни. Генетической особенностью данного варианта является присутствие в структуре молекулы главного комплекса гистосовместимости так называемого «общего антигенного эпитопа», который участвует в процессах антигенной презентации цитруллинированных аутоантигенов. Поэтому данные аутоантитела имеют тенденцию с большей вероятностью выявляться у одних и тех же больных, а их совместное применение, безусловно целесообразное, имеет ограниченный диагностический потенциал [29, 80, 347].

Аутоантитела к РА33 аутоантигену ранее были идентифицированы как независимый серологический маркер РА, характеризующийся приблизительно 30% чувствительностью при 90% специфичности. Уже в первых исследованиях данный маркер был выявлен также у пациентов с СКВ и смешанным заболеванием соединительной ткани [222, 223, 301, 448]. Данная находка

подтверждалась анализом отечественной когорты пациентов РА [29]. Оставался мало исследован вопрос о встречаемости маркера при других ДБСТ, в первую очередь ССД. Более широкое внедрение его в практику ограничивалось в том числе отсутствием валидированных ИФА тест-систем.

В рамках данной работы впервые была использована тест-система, содержащая в качестве аутоантигена продукт альтернативного сплайсинга белка РА33 — HnRNPA2. Впервые была установлена высокая частота выявления аутоантител к РА33 не только у пациентов с СКВ, но также с ССД [15, 38]. Данная находка свидетельствовала о существовании общих звеньев иммунопатогенеза РА и ДБСТ. После исключения из состава группы сравнения пациентов с ДБСТ, HnRNPA2 характеризовался значением AUC 0,81 (0,77–0,86), ОППР 3,07, ОПОР 0,5, HnRNPA1 — AUC 0,77 (0,72–0,83), ОППР 4,51, ОПОР 0,50. Это позволило характеризовать данные аутоантитела как полезный в определенных ситуациях биомаркер.

Частота выявления аутоантител к РА33 аутоантигену значимо не различалась среди пациентов серонегативным и серопозитивным вариантами РА и оказывалась наибольшей на ранних стадиях заболевания. В ходе 5-летнего проспективного наблюдения группы больных ранним РА отмечено значимое ( $p < 0,05$ ) снижение титров анти-РА33 (HnRNPA2 и HnRNPA1). 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  $p < 0,05$ ). Однако динамика суррогатных маркеров исхода (индекса HAQ, степень рентгенологического прогрессирования по динамике индекса SENS) позволили установить отсутствие отягощающего влияния анти-РА33 аутоантител на прогноз заболевания.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными, полученными исследователями университета Джона Хопкинса [275]. Ими было показано, что аутоантитела к нативному РА33 аутоантигену (HnRNPA1) с высокой частотой обнаруживались на самых ранних этапах РА, в дальнейшем происходило

переключение синтеза аутоантел на продукцию высокоаффинных к цитруллинированной изоформе РА33 антител. При этом уровень продукции аутоантител к нативному варианту антигена — HnRNPВ1 — снижался. Соответственно, аутоантитела к РА33 в клинической практике целесообразно использовать прежде всего для верификации наиболее ранних стадий РА, в том числе серонегативного по АЦЦП и РФ.

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. В литературе приводятся противоречивые данные о влиянии данного аллеля на риск развития РА [7, 243, 535]. Наиболее вероятным объяснением данных различий является значительная вариабельность в частоте выявления данного аллеля среди различных популяций.

Анализ спектрального состава антинуклеарных антител, выполненный у 67 пациентов с ССД, выявил, что наиболее часто были обнаружены аутоантитела к белкам центромер (CENPA и CENPB) — в 42% случаев, и РНК-полимеразам I и III типов (RP11 и RP155) — в 28% случаев, несколько реже антитопоизомеразные аутоантитела (анти-SCL70) — в 28%. В совокупности данные маркеры были выявлены у 55 больных, что составило 82%. Высокая распространенность, в сочетании с высокой диагностической специфичностью, отражали их роль в качестве основных серологических биомаркеров ССД. Представители семейств «минорных» антинуклеарных аутоантител: анти-PM-Scl100, PM-Scl75, фибрилларин, NOR90, Th/To, Ku и PDGFR изолированно встречались лишь у единичных пациентов. Однако в совокупности тот или иной представитель данного семейства мог быть обнаружен у 27 из 67 больных ССД, что составило 40,3%.

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. Однако у 6 пациентов они оказались единственным серологическим маркером заболевания.

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%. Частота выявления РА33 аутоантител у пациентов с ССД достигла 60%.

Выявленной особенностью отечественной когорты пациентов с ССД оказалась повышенная частота выявления аутоантител к РНК-полимеразам I и III типов, которая значительно превосходила таковую в зарубежных когортах пациентов с ССД. Частота выявления аутоантител других семейств в целом была сравнима с опубликованными данными [102, 328, 506].

Некоторые субтипы аутоантител встречались в сочетаниях, наиболее частой комбинацией аутоантител у одного больного ССД оказалось сочетание аутоАТ внутри семейства антицентромерных (СЕНРА и СЕНРВ), а также внутри семейства аутоантител к РНК-полимеразам (РНК полимераза 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-полимеразам I и/или III типов явилось более значимое поражение кожных покровов и внутренних органов, нежели у пациентов с изолированным выявлением аутоантител к центромерам. Таким образом, характеристика серологического профиля указывала на высокую степень гетерогенности популяции больных ССД.

Хемокины и цитокины играют ключевую роль в процессах активации лимфоидных клеток (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17), активации эндотелиальных клеток и экспрессии ими молекул адгезии, обеспечении траффика лейкоцитов в очаг

воспаления (СХС-хемокины), индукции лимфангиогенеза (LT $\alpha$ , ИЛ-7, CXCL12/SDF-1, CXCL13/BCA-1, CXCL16), стимуляции ангиогенеза (содержащие ELR последовательность СХС хемокины, CCL2/MCP-1 и некоторые другие) — у больных РА. До настоящего времени опубликовано лишь немногочисленное число исследований, посвященных сравнению профиля экспрессии гомеостатических и провоспалительных хемокинов и цитокинов синовиальной оболочки при различных вариантах ревматологической патологии. В то же время оценка данного профиля не только позволяла бы охарактеризовать патогенетические механизмы воспалительного процесса, но и привела бы к выявлению цитокиновых паттернов, характеризующихся определенной диагностической специфичностью [34]. Одной из основных проблем, препятствующих изучению клинической и патогенетической значимости хемокинового профиля пациентов с РЗ, является отсутствие контрольной группы в подавляющем большинстве опубликованных до настоящего времени работ. Это делает невозможным корректную интерпретацию полученных результатов, и тем более определение диагностического порога (cut-off).

В рамках работы оценка относительной 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 была выполнена 28 пациентам с РА и 22 с ОА. Группа контроля (условной нормы), включала 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 выявлением макроскопически выявляемых изменений синовиальной оболочки у 6 из них.

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

Таким образом, больные РА характеризовались максимально выраженной локальной активацией системы цитокинов (ИЛ-17), изучаемых СС- и СХС-хемокинов (RANTES, ИЛ-8), а также максимально выраженной экспрессией В-клеточных хемотактических хемокинов — стимуляторов лимфангиогенеза — что сопровождалось повышением экспрессии рецепторов SDF-1 и VCA-1.

Максимальное повышение относительной экспрессии RANTES, ИЛ-8 и ИЛ-17 в ткани синовиальной оболочки пациентов с РА соответствовало данным литературы и могло быть хорошо объяснено с позиций представления о наличии high grade inflammation у больных РА, и low grade inflammation при ОА. Повышение уровней SDF-1 и VCA-1 — основных хемоаттрактанов В-лимфоцитов,

у пациентов с РА, вероятно, отражало важнейшую роль В-клеточного звена иммунитета в патогенезе данного заболевания. Ранее исследователями было выявлено повышение уровней данных хемокинов в синовиальной жидкости и сыворотке пациентов с РА, коррелировавшие с интенсивностью локального воспалительного процесса и уровнями аутоантител [115, 206]. Учитывая особенности использованной методики детекции, проведение прямых сопоставлений уровней хемокинов с литературными данными не представлялось возможным.

Отсутствие значимых различий в уровнях относительной экспрессии MCP-1, RANTES, ИЛ-8, ИЛ-17 и VEGF (при наличии тенденции к повышению у пациентов с ОА) могло объясняться методическими ограничениями данного исследования. Учитывая, что в анамнезе лиц контрольной группы имело место травматическое повреждение сустава, можно было предполагать, что у части из них имели место ранние, доклинические проявления посттравматического ОА, которые не могли быть верифицированы в рамках существующих стандартов клинической и инструментальной диагностики данной патологии.

Остеоартрит традиционно рассматривается в качестве невоспалительного, первично-дегенеративного заболевания суставов. В то же время имеется достаточно данных, указывающих на участие субклинического воспалительного процесса в патогенезе данного заболевания, прежде всего более тяжелых его форм [296]. В данном исследовании удалось показать значимое в сравнении с контрольной группой повышение относительной экспрессии SDF-1. Согласно имеющимся немногочисленным литературным данным, ранее были получены данные о повышении уровня SDF-1 в синовиальной жидкости больных ОА. Так, уровень CXCL12/SDF-1, измеренный методом иммуноферментного анализа составил у пациентов с ОА  $250 \pm 26$  нг/мл, у пациентов с РА  $750 \pm 80$  нг/мл, у лиц группы контроля, у которых ОА и воспалительные артропатии были исключены —  $70 \pm 5$  нг/мл, различия между всеми группами были достоверны ( $p < 0,01$ ) [251]. Китайскими исследователями наблюдалась взаимосвязь между уровнями SDF-1/CXCL12 синовиальной жидкости, но не сыворотки, и



рентгенологическим прогрессированием ОА [526]. Наконец, уровень экспрессии мРНК CXCL12/SDF-1 выделенными изолированными фибробластами синовиальной оболочки и хондроцитами синовиальной оболочки больных ОА и РА (метод ПЦР) оказался значимо повышен в сравнении с таковым в контроле. Экспрессия гена CXCL12/SDF-1 была отмечена только в фибробластах синовиальной оболочки и отсутствовала в хондроцитах [252]. Проведение синовэктомии привело к снижению уровней CXCL12/SDF-1 сыворотки: у пациентов с ОА с 230 нг/мл до 45 нг/мл, у пациентов с РА с 375 нг/мл до 56 нг/мл [252].

У больных ОА была выявлена клональная экспансия В-лимфоцитов, инфильтрирующих синовиальную оболочку, имеющих признаки соматических гипермутаций генов тяжелых цепей иммуноглобулинов в синовиальной оболочке. Эти факты, в сочетании с отложением депозитов иммунных комплексов и компонентов комплемента в синовиальной оболочке, могут свидетельствовать о наличии аутоиммунного компонента заболевания, с продукцией аутоантител к неидентифицированному пока аутоантигену, во всяком случае, в наиболее тяжелых случаях [148].

Проведение ROC-анализа позволило установить, что у пациентов с РА уровни относительной экспрессии мРНК RANTES при cut-off 0,04 характеризовались значением AUC 0,9 (0,8–0,9), ОППР 18,95, ОПОР 0,28, мРНК CXCL13/BCA-1 при cut-off 0,018 значением AUC 0,78 (0,7–0,9), ОППР 7,59, ОПОР 0,47, наконец мРНК хемокинового рецептора CXCR5 при cut-off 0,00006 значением ОППР 11,4, ОПОР 0,57. Данные параметры сравнимы с расчетными показателями аутоантител, применяемых в качестве признанных диагностических маркеров РА. Таким образом, определение уровней относительной экспрессии данных молекул в ткани синовиальной оболочки в некоторых случаях может быть использовано в качестве полезного дополнительного диагностического теста.

Васкулоэндотелиальный ростовой фактор (VEGF), основной про-ангиогенный цитокин, основными источниками которого в тканях сустава являются макрофаги, хондроциты и клетки кроющего слоя синовиальной

оболочки [272]. Его продукция у пациентов с РА и ОА активируется под влиянием провоспалительных цитокинов [286]. VEGF является важнейшим медиатором ремоделирования тканей сустава, определяющим процессы формирования паннуса у пациентов с РА, и индукцию металломатрикспротеиназ у пациентов с РА и ОА [225, 352].

Выполненный в ходе данной работы анализ взаимосвязи между эффекторами воспаления (мРНК RANTES, ИЛ-8 и ИЛ-17, MCP-1, BCA-1 и SDF-1, CXCR4 и CXCR5) и ремоделирования (мРНК VEGF) в ткани синовиальной оболочки, выявил, что независимыми предикторами экспрессии VEGF являются уровни экспрессии основного В-клеточного хемоаттрактанта SDF-1, рецепторов В-клеточных хемоаттрактантов BCA-1 и SDF-1: CXCR5 и CXCR4, и RANTES. Это свидетельствовало о роли воспалительного процесса как «движущей силы» процесса ремоделирования сустава и В-лимфоцитов — как «дирижеров» воспалительного процесса в синовии — как у пациентов с РА, так и ОА.

С целью оценить распространенность клинически значимых вариантов поражения сердечно-сосудистой системы: гемодинамически значимых изменений клапанного аппарата, активного перикардита, коронарита, легочной гипертензии, среди когорты пациентов с РЗ (ССД, АС, РА и СКВ), был проведен анализ данных медицинской документации стационарного этапа ведения данных пациентов, проходивших стационарное обследование и лечение на базе ревматологического отделения ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2013 году. Всего подвергнуты анализу данные 284 пациентов. Подход к формированию данной когорты позволил оценить распространенность подобных изменений у пациентов с РЗ на современном этапе реальной клинической практики. Частота выявления перикардита (преимущественно у больных СКВ) и коронарита оказалась крайне низкой. Единственным значимым вариантом поражения сердечно-сосудистой системы у больных РЗ, который, с одной стороны, мог оказать значимое влияние на гемодинамику, с другой — встречался с относительно высокой частотой, прежде всего у больных ССД, оказалась легочная гипертензия [45]. Полученные данные соответствовали представлениям

об уменьшении в настоящее время удельного вклада таких форм поражения сердечно-сосудистой системы, как перикардиты, коронарит, клапанные пороки в спектр сердечно-сосудистой патологии пациентов с РЗ, и предполагали возрастание роли атеросклероза.

Углубленный анализ структуры сердца, стенки крупных сосудов, функционального состояния эндотелия был выполнен в группах больных ССД (n = 67), АС (n = 46), РА (n = 49), в меньшем объеме — СКВ (n = 51). В качестве суррогатных маркеров субклинического атеросклеротического поражения сосудистой стенки были использованы характеристики состояния комплекса интима-медиа (ТКИМ) и эластические характеристики сосудистой стенки (СРПВ и ИА). Оценка функционального состояния эндотелия основывалась на технологии регистрации сигнала периферического артериального тонуса (ПАТ), с помощью аппарата EndoPat 2000. В качестве биохимических маркеров эндотелиальной активации/дисфункции была применена панель, включающая в себя оценку АДМА, гомоцистеина, sICAM-1, sVCAM-1 и эндотелина 1–21. Группа сравнения была сформирована из 63 лиц, имевших множественные ( $\geq 3$ ) традиционные факторы кардиоваскулярного риска. Группа контроля (n = 10) была сравнима по демографическим характеристикам с лицами группы сравнения, количество ТФР среди ее участников не превышало 2.

Основными критериями исключения в группах больных РЗ и сравнения были клинические проявления ИБС, сердечной недостаточности, перенесенный инсульт либо транзиторная ишемическая атака, облитерирующий атеросклероз периферических артерий и сахарный диабет, гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма, пороки сердца, назначение и/или изменение режима гиполипидемической или гипотензивной терапии в пределах 3-месячного срока до начала исследования. Характер иммуносупрессивной терапии, проводимой пациентам с РЗ, был в максимальной степени стандартизован в соответствии с текущей версией клинических рекомендаций. Формирование группы пациентов, длительно болеющих РЗ, не получавших патогенетическую

иммуносупрессивную терапию, не представлялось возможным по этическим соображениям.

Подход к формированию групп определил преобладание ТФР (избыточный вес/ожирение, мужской пол, гиперхолестеринемия, повышенное содержание глюкозы), и, соответственно, — 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий, оцененного с помощью Фрамингемской шкалы среди лиц группы сравнения. Профиль традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний различался у больных АС, РА, ССД, СКВ и группы сравнения, что объяснялось известными демографическими различиями (преобладание мужчин в группе больных АС, женщин среди больных ССД, СКВ и РА). Средний возраст больных СКВ и АС был значимо меньше, чем РА и ССД, что соответствовало известному факту более поздней клинической манифестации данных нозологических форм. Как и многие исследователи ранее, мы отметили большую распространенность курения среди пациентов с АС [162, 359]. В то же время у пациентов с РЗ реже встречались такие ТФР, как повышение ИМТ и гиперлипидемия. Хотя на различия ИМТ и уровней ХС могли повлиять критерии формирования групп, также весьма вероятной причиной являлось системное катаболическое влияние провоспалительных цитокинов у пациентов с РЗ. Ранее было установлено, что у больных РЗ еще на этапе предболезни наблюдалось снижение уровней ХС и LDL, которые обратно коррелировали с острофазовыми маркерами. Более того, у пациентов с РА некоторыми авторами выявлено существование обратной взаимосвязи между выраженным снижением уровней ХС, LDL и сердечно-сосудистых событий, что получило название «липидный парадокс» [14, 339, 340].

Наиболее выраженные изменения сосудистой стенки были выявлены нами среди пациентов с РА и ССД. Медиана СРПВ в данных группах оказалась значимо повышена как в сравнении с лицами контрольной группы, так и с пациентами с АС. Однако достоверных различий данного показателя с таковым лиц группы сравнения не было обнаружено. Сходные закономерности отмечены в отношении толщины КИМ: среди пациентов с РА и ССД отмечено значимое повышение данного показателя как в сравнении с лицами групп контроля и

сравнения, так и пациентами с АС. Наиболее выраженные изменения стенки *a. carotis* — повышение толщины КИМ более 1,3 мм было выявлено у 24,5% больных РА, 20,9% больных ССД, 6,5% больных АС, — но лишь в 6,3% среди лиц группы сравнения и ни у одного в группе контроля. После учета влияния ТФР и демографических факторов, выполненного в рамках общей линейной модели, различия ТКИМ между пациентами с ССД и РА, с одной стороны, и с АС и группы сравнения, с другой, остались статистически значимыми. В структуре модели высокосignificant предиктором состояния стенки *a. carotis* оказался возраст, но не ИМТ, уровни холестерина и глюкозы. Эластические характеристики аорты у данных групп пациентов с РЗ оказались сравнимы с таковыми контрольной группы, однако, учитывая более выраженное воздействие ТФР в контрольной группе, результаты были расценены в качестве доказательства влияния системного аутоиммунного заболевания на состояние сосудистой стенки.

Имеющиеся данные литературы также свидетельствуют об изменении эластических свойств сосудистой стенки, морфологических изменениях каротидной артерии у пациентов с РЗ: РА, ССД, СКВ и АС [32, 99, 261, 264, 264, 439, 440, 462, 476]. По данным крупнейшего метаанализа, включавшего данные 60 исследований (6864 пациентов), наиболее выраженными атеросклеротическими изменениями характеризовались группы пациентов с РА и ССД, достоверными, однако выраженными в меньшей степени, — с СКВ [487]. В единичных исследованиях не было выявлено различий между пациентами с ССД и лицами контрольной группы [64, 228, 350]. Вероятно, это может объясняться прежде всего высокой степенью гетерогенности данной нозологической формы. В частности, в обследованной нами когорте более выраженные изменения характеризовали группу пациентов лимитированным субтипом заболевания, что было ассоциировано с различиями цитокинового и адипокинового профилей.

В настоящее время объем данных, посвященных оценке состояния артериальной стенки у пациентов с АС, остается недостаточным для включения в метаанализ. Большинство посвященных данному вопросу исследований

указывают на повышение частоты выявления субклинических проявлений атеросклероза у пациентов с АС в сравнении с лицами контрольных групп [201, 219, 317]. В то же время, по данным китайских исследователей, подобных различий выявлено не было [135]. Предположительно, данные разночтения могут быть объяснены молодым возрастом больных АС, которые вошли в состав основной группы как в данном исследовании, так и в работе китайских коллег. Однако факт однонаправленной межгрупповой динамики ТКИМ и СРПВ свидетельствовал о менее существенном влиянии болезнь-специфических патогенетических факторов АС в сравнении с РА и ССД. Выявленные в рамках данной работы различия эластических характеристик аорты (СРПВ, ИА) между пациентами с РЗ и лицами групп сравнения были менее выражены в сравнении с результатами европейских исследователей [438, 439, 485].

При трактовке разночтений, касающихся эластических характеристик сосудистой стенки у пациентов с системными воспалительными заболеваниями, необходимо учитывать, что СРПВ является композитной характеристикой, на которую оказывает влияние широкий спектр иммунологических (факторы воспаления), гемодинамических (АД), обменно-эндокринных (минералкортикоиды, ретенция натрия) факторов. Взаимосвязь между СРПВ и активностью иммунопатологического процесса, а также возможность ее быстрого снижения на фоне противовоспалительной терапии ранее была продемонстрирована несколькими группами исследователей [70, 279, 415, 465].

Среди обследованных нами пациентов с РЗ, были обнаружены взаимосвязи между состоянием сосудистой стенки, ТФР и болезнь-специфическими факторами, которые отчасти носили нозоспецифический характер.

У пациентов с ССД существовала взаимосвязь между СРПВ и возрастом ( $r = 0,49$   $p = 0,0001$ ), Фрамингемским индексом риска кардиоваскулярных событий ( $r = 0,51$   $p = 0,0001$ ), ИМТ ( $r = 0,30$   $p = 0,0001$ ) и АГ ( $r = 0,31$   $p = 0,017$ ), уровнем С-реактивного белка ( $r = 0,35$   $p = 0,001$ ). Индекс аугментации также коррелировал с ТФР (возраст, уровень САД), и также уровнем СОЭ и

композитным индексом Валентини. Более выраженное повышение ИА наблюдалось у пациентов с лимитированной формой ССД.

Толщина КИМ была ассоциирована с возрастом ( $r = 0,46$   $p = 0,004$ ), Фрамингемским индексом риска ( $r = 0,48$   $p = 0,002$ ), длительностью заболевания ( $r = 0,4$   $p = 0,01$ ) и уровнем глюкозы ( $r = 0,47$   $p = 0,003$ ). Наконец, ИММЛЖ, как показатель ремоделирования сердца, был связан с возрастом, ( $r = 0,51$   $p = 0,0001$ ), Фрамингемским индексом риска ( $r = 0,68$   $p = 0,0001$ ), ИМТ ( $r = 0,54$   $p = 0,0001$ ), ОХ ( $r = 0,35$   $p = 0,0117$ ) и наличием АГ ( $r = 0,61$   $p = 0,0000$ ).

Скорость клубочковой фильтрации коррелировала с возрастом больных ( $r = -0,60$   $p = 0,000$ ), Фрамингемским индексом ( $r = -0,52$   $p = 0,000$ ), ИМТ ( $r = -0,60$   $p = 0,0017$ ), уровнем глюкозы ( $r = -0,47$   $p = 0,0000$ ), уровнем общего холестерина ( $r = -0,60$   $p = 0,0160$ ). Больные лимитированной и диффузной формами заболевания значительно различались по показателям СКФ: 82,8 (73,2–92,9) против 97,9 (87,8–115,8) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p = 0,009$ ).

У больных РА отмечена взаимосвязь между СРПВ и возрастом ( $r = 0,78$   $p = 0,0001$ ), Фрамингемским индексом ( $r = 0,78$   $p = 0,0001$ ), ИМТ ( $r = 0,5$   $p = 0,0001$ ), гипертензией ( $r = 0,64$   $p = 0,0001$ ). Индекс аугментации у данной группы пациентов также ассоциировался с возрастом ( $r = 0,49$   $p = 0,0008$ ), Фрамингемским индексом ( $r = 0,29$   $p = 0,0024$ ), фактом курения ( $r = 0,47$   $p = 0,0017$ ) и наличием АГ ( $r = 0,32$   $p = 0,042$ ).

Толщина КИМ в группе пациентов с РА была взаимосвязана с возрастом ( $r = 0,43$   $p = 0,0144$ ), 10-летним риском кардиоваскулярных событий ( $r = 0,56$   $p = 0,0017$ ), ИМТ ( $r = 0,65$   $p = 0,0001$ ), АГ ( $r = 0,58$   $p = 0,002$ ), и, как и в случае ССД, длительностью заболевания ( $r = 0,30$   $p = 0,050$ ). Скорость клубочковой фильтрации выявила взаимосвязь с ИМТ ( $r = -0,41$   $p = 0,004$ ).

У больных АС наблюдались ассоциации между СРПВ и возрастом ( $r = 0,49$   $p = 0,0000$ ), Фрамингемским индексом ( $r = 0,53$   $p = 0,0003$ ), ИМТ ( $r = 0,50$   $p = 0,0000$ ), уровнем глюкозы ( $r = 0,44$   $p = 0,007$ ), АГ ( $r = 0,46$   $p = 0,0032$ ), значениями композитных индексов BASDAI ( $r = 0,30$   $p = 0,06$ ) и BASMI ( $r = 0,36$   $p = 0,05$ ). Индекс аугментации у пациентов АС был связан с возрастом ( $r = 0,36$

$p = 0,0198$ ), полом ( $r = 0,42$   $p = 0,0061$ ), курением ( $r = 0,47$   $p = 0,0017$ ), Фрамингемским индексом ( $r = 0,42$   $p = 0,0067$ ), наличием АГ ( $r = 0,48$   $p = 0,001$ ) и значением индексов BASFI ( $r = 0,45$   $p = 0,01$ ) и BASMI ( $r = 0,49$   $p = 0,007$ ).

Параметры КИМ выявили высокозначимые ассоциации с возрастом ( $r = 0,77$   $p = 0,0001$ ), Фрамингемским индексом ( $r = 0,86$   $p = 0,0001$ ), уровнем глюкозы ( $r = 0,56$   $p = 0,0018$ ) и наличием АГ ( $r = 0,39$   $p = 0,0346$ ). Индекс массы миокарда левого желудочка проявил взаимосвязи с возрастом ( $r = 0,42$   $p = 0,0131$ ), полом ( $r = 0,37$   $p = 0,0304$ ), Фрамингемским индексом ( $r = 0,48$   $p = 0,0045$ ). Скорость клубочковой фильтрации также была связана с возрастом ( $r = -0,37$   $p = 0,0138$ ), Фрамингемским индексом ( $r = -0,37$   $p = 0,0014$ ) и индексом массы тела ( $r = -0,37$   $p = 0,0146$ ).

Таким образом, у пациентов с РЗ выявлены высокозначимые взаимосвязи между ТФР и ремоделированием сосудистой стенки, сердца, а также функционального состояния почек. Почки являются одним из основных органов-мишеней иммунопатологического процесса у пациентов с РЗ, их поражение может осуществляться при участии различных иммунопатологических механизмов (включая интерстициальное поражение, иммунокомплексный гломерулонефрит, васкулит, и многие другие). Полученные данные позволили предположить возможность усугубления нефропатии, связанной с болезнью-специфическими факторами, под действием ТФР.

Обращало на себя внимание, что в структуре факторов риска, взаимосвязанных с сосудистым ремоделированием, отсутствовал холестерин, что могло объясняться влиянием описанного выше «липидного феномена». Прослеживалось влияние факторов, отражающих длительность, активность и тяжесть течения иммунопатологического процесса. Это подтверждало представления о роли неклассических факторов.

У лиц группы сравнения (множественные ТФР/бессимптомный атеросклероз) выявлена взаимосвязь индекса аугментации и возраста ( $r = 0,39$   $p = 0,0011$ ), пола ( $r = -0,49$   $p = 0,0000$ ), уровня глюкозы ( $r = 0,25$   $p = 0,0045$ ), а также толщиной КИМ и возрастом ( $r = 0,50$   $p = 0,0000$ ), значением



Фрамингемского индекса ( $r = 0,43$   $p = 0,0005$ ), уровнем ОХ ( $r = 0,35$   $p = 0,005$ ). Выявлена тенденция к взаимосвязи СРПВ и возраста ( $r = 0,22$   $p = 0,066$ ).

Как и в группе пациентов с РЗ, индекс клубочковой фильтрации выявил взаимосвязь с ТФР: Фрамингемским индексом ( $r = -0,28$   $p = 0,0032$ ) и возрастом ( $r = -0,45$   $p = 0,0004$ ).

Поскольку у больных РЗ можно было предполагать нарушения различных аспектов функционирования эндотелиальной клетки, нами были использованы комплексные методы оценки, включавшие как инструментальные (определение RHI), так и лабораторные: определение содержания эндотелий-токсичных субстанций (гомоцистеин и асимметричный диметиларгинин (АДМА)), маркеров активации эндотелия (растворимые формы адгезионных молекул: sVCAM-1, sICAM-1), а также локального регуляторного вазоконстрикторного фактора — эндотелина 1–21. Данный подход позволил выявить эндотелиальную дисфункцию у всех обследованных групп пациентов с РЗ. Однако спектр выявленных нарушений в пределах изученных нозоформ оказался неодинаков.

Пациенты с ССД характеризовались значимым нарушением вазорелаксационной способности в сравнении с пациентами групп контроля и сравнения, в 80% наблюдений значения индекса RHI выходили за рамки его нормальных значений. Также значимо повышенными оказались уровни АДМА (50,8%) и sICAM-1. В группе пациентов с РА снижение индекса RHI оказалось достоверным в сравнении с группой контроля и было зафиксировано у 48% пациентов. Среди биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции наблюдалось повышение АДМА (48,9%), sVCAM-1 и эндотелина 1–21. У пациентов с СКВ были оценены только лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции, обнаруживалась высокозначимая элевация АДМА (72,5%) и эндотелина 1–21. Наконец, у пациентов с АС снижение RHI имело место лишь в 37,5% случаев. Данный индекс был значимо снижен в сравнении с показателями контрольной группы, но не группы сравнения, однако значимость данного различия утрачивалась при проведении множественных сравнений. Уровни

sICAM-1 и гомоцистеина среди пациентов с АС оказались повышенными в сравнении с контролем.

Таким образом, максимально выраженные нарушения функционального состояния эндотелия выявлены среди пациентов с ССД, РА и СКВ — РЗ, характеризующихся максимальной активацией гуморального звена иммунитета и продукции аутоантител. Согласно полученным нами данным, в структуре данных нозологических форм (ССД, РА) отмечаются также наиболее выраженные атеросклеротические изменения сонных артерий, а также нарушения эластических свойств сосудов. Хотя в рамках данной работы состояние артериальной стенки пациентов с СКВ не оценивалось, данные литературы указывают на то, что данная нозологическая форма, наряду с ССД и РА, характеризуется наиболее неблагоприятным течением атеросклеротического процесса.

В группе лиц с множественными факторами риска/бессимптомным атеросклерозом значения RHI оказались снижены у 64%. Уровни АДМА, растворимых форм адгезионных молекул, эндотелина 1–21 уступали таковым пациентов с РЗ. Наиболее выраженные межгрупповые различия были отмечены нами со стороны индекса реактивной гиперемии (RHI) уровня АДМА и sICAM-1. Существовала значимая отрицательная взаимосвязь между уровнями RHI и АДМА ( $r = -0,27$   $p = 0,0003$ ) и уровней sICAM-1 ( $r = -0,30$   $p = 0,0001$ ), но не других исследованных молекул — маркеров дисфункции эндотелия.

Данные о выявлении эндотелиальной дисфункции у пациентов с различными нозологическими формами РЗ представлены большим числом современных исследований. Учитывая широкий спектр методик, предлагаемых авторами для выявления и количественной оценки данного феномена, проведение прямых сопоставлений опубликованных работ представляется затруднительным. Полученные нами данные и данные литературы указывают на существование определенных различий в спектре биомаркеров эндотелиальной дисфункции, присущих различным нозологическим формам РЗ. Поэтому расширение спектра

биомаркеров эндотелиальной дисфункции сопровождалось повышением частоты ее детекции.

У пациентов с РЗ отмечена взаимосвязь между маркерами эндотелиальной дисфункции, параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования и активностью заболевания. Наиболее универсальным маркером проявил себя АДМА.

У пациентов с 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, а также уровнем давления в легочной артерии, измеренным с помощью ЭхоКГ. Содержание sICAM-1 было взаимосвязано с индексами активности ССД: кожным счетом Роднана ( $r = 0,27$   $p = 0,03$ ) и индексом активности Валентини ( $r = 0,28$   $p = 0,02$ ), а также СОЭ ( $r = 0,28$   $p = 0,0230$ ). У пациентов с ССД уровень АДМА оказался связан со значениями СРПВ ( $r = 0,31$   $p < 0,05$ ) и индекса аугментации 75 ( $r = 0,44$   $p < 0,001$ ), а также толщиной КИМ ( $r = 0,30$   $p < 0,05$ ).

Уровни sVCAM-1, эндотелина и гомоцистеина не выявили взаимосвязи с параметрами активности ССД, но ассоциировались с проявлениями сердечно-сосудистого ремоделирования. Существовала взаимосвязь между sVCAM-1 и СРПВ ( $r = 0,25$   $p < 0,05$ ), индексом аугментации ( $r = 0,55$   $p < 0,001$ ), толщиной КИМ ( $r = 0,48$   $p < 0,0001$ ) и СКФ ( $r = 0,25$   $p = 0,04$ ), эндотелином 1–21 и КИМ ( $r = 0,28$   $p = 0,01$ ) гомоцистеином и КИМ ( $r = 0,28$   $p = 0,04$ ) и СКФ ( $r = 0,40$   $p = 0,005$ ).

У больных АС выявлялась значимая коррелятивная взаимосвязь между уровнем АДМА и значением индекса BASMI ( $r = 0,37$   $p < 0,05$ ) и СОЭ ( $r = 0,33$   $p < 0,05$ ). Концентрация sICAM-1 ассоциировалась с острофазовыми показателями, но не с композитными индексами клинической активности: sICAM-1 — СРБ ( $r = 0,3107$   $p = 0,051$ ). Значимыми оказались взаимосвязи между АДМА и СРПВ ( $r = 0,46$   $p < 0,001$ ) и индекса аугментации 75 ( $r = 0,30$   $p < 0,05$ ), а также толщиной КИМ ( $r = 0,56$   $p < 0,001$ ).

У больных РА была обнаружена взаимосвязь между уровнем АДМА и СРБ ( $r = 0,34$   $p < 0,05$ ) и значением композитного индекса DAS28 ( $r = 0,28$   $p < 0,05$ ). Концентрация эндотелина 1–21 выявила высокозначимую взаимосвязь с количеством пораженных суставов ( $r = 0,41$   $p = 0,001$ ), уровнями РФ ( $r = 0,74$   $p = 0,00001$ ) и АЦЦП ( $r = 0,39$   $p = 0,006$ ). Таким образом, у пациентов с РА имеет место уникальный для данного РЗ характер взаимодействия эндотелина 1–21 и параметров клинико-лабораторной активности. Полученные данные совпадают с результатами нескольких исследовательских групп, которыми было выявлено повышение уровня эндотелина 1–21 в сыворотке пациентов с РА, которое коорелировало с активностью заболевания и снижалось на фоне патогенетической иммуносупрессивной терапии [277, 281].

Учитывая, что данная молекула опосредует вазорегуляторные процессы преимущественно на локальном, микроциркуляторном сосудистом уровне, было сделано предположение о том, что элевация эндотелина 127721 у пациентов с РА отражает локальные микроциркуляторные нарушения, протекающие на уровне ишемизированной ткани паннуса.

У пациентов с РА отмечены взаимозависимости между концентрацией АДМА и СРПВ ( $r = 0,43$   $p < 0,001$ ), а также толщиной КИМ ( $r = 0,31$   $p < 0,05$ ). Уровни sVCAM-1 и гомоцистеина не выявили взаимосвязи с активностью РА, но были связаны с ремоделированием сердца: соответственно, коэффициент корреляции между концентрациями данных молекул в сыворотке и ИММЛЖ составил  $r = 0,45$  ( $p = 0,0016$ ) и  $r = 0,40$  ( $p = 0,04$ ).

Таким образом, у пациентов с РЗ, но не лиц группы сравнения, были выявлены множественные и тесные взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией и процессами сердечно-сосудистого ремоделирования. Это предполагает, что именно васкулопатогенное влияние воспаления на эндотелий служит основным механизмом, определяющим неблагоприятное течение атеросклеротического процесса у пациентов с РЗ.

Таким образом, наиболее выраженные признаки эндотелиальной дисфункции характеризовали группы больных РЗ с преобладанием классического

аутоиммунного (РА, ССД), но не аутовоспалительного патогенетического механизма. Именно у данных групп пациентов наблюдались более выраженные признаки сердечно-сосудистого ремоделирования. Различия в профиле молекул — биомаркеров эндотелиальной дисфункции (АДМА, эндотелин 1–21, sICAM), и их взаимосвязь с клиническими характеристиками воспалительного процесса предполагала возможность уникальных форм взаимодействия воспаления и эндотелия в структуре различных нозоформ РЗ.

Среди лиц группы сравнения, в отличие от пациентов с РЗ, не было обнаружено отчетливой взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции, прежде всего 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 ТКИМ 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 — ( $r = 0,35$   $p < 0,05$ ). Таким образом, присоединение эндотелиальной дисфункции у лиц с множественными ТФР было связано с прогрессированием атеросклеротического процесса.

Среди изученных биомаркеров эндотелиальной дисфункции АДМА оказался уникальной молекулой, показавшей взаимосвязь с несколькими исследованными параметрами сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов РЗ. В современной литературе имеет место консенсус о повышении уровней АДМА в крови пациентов широким спектром иммуновоспалительных, прежде всего ревматических заболеваний. По данным ряда исследований, повышение АДМА наблюдалось у таких пациентов и в отсутствие традиционных факторов риска ССЗ.

Было показано, что повышение уровня АДМА в рамках широкого круга заболеваний независимо ассоциирован с развитием структурных изменений сосудистой стенки и сердца, что проявлялось увеличением риска сосудистых

катастроф и прогрессированием сердечной недостаточности. АДМА обладает широким спектром вазотоксического действия, включая ингибирование NO синтетазы, окисление LDL (что приводит к формированию высокоатерогенного пула липопротеидов), способностью стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [44]. Данная молекула также обладает некоторыми характеристиками медиатора воспаления: индуцирует агрегацию тромбоцитов, активацию моноцитов/макрофагов, повышает продукцию ими супероксидного радикала и усиливает адгезию к эндотелию [467, 295]. Таким образом АДМА выступает в роли эффектора, который способен не столько отражать, сколько опосредовать процессы эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического повреждения сосудистой стенки.

Изучение взаимосвязи между маркерами эндотелиальной дисфункции и ТФР было выполнено в общей группе, объединившей основные, контрольные группы и группу сравнения.

Выявлены ассоциации между значениями Фрамингемского индекса и АДМА ( $r = 0,18$   $p < 0,01$ ), гомоцистеина ( $r = 0,17$   $p < 0,01$ ), sICAM-1 ( $r = 0,14$   $p < 0,05$ ), sVCAM-1 ( $r = 0,17$   $p < 0,01$ ), возрастом и АДМА ( $r = 0,30$   $p < 0,0001$ ), sICAM-1 ( $r = 0,16$   $p < 0,001$ ), sVCAM-1 ( $r = 0,17$   $p < 0,01$ ), HDL и RHI ( $r = 0,20$   $p < 0,05$ ), гомоцистеина ( $r = -0,18$   $p < 0,05$ ), sICAM-1 ( $r = -0,27$   $p < 0,05$ ), LDL и АДМА ( $r = 0,21$   $p < 0,05$ ), глюкозы и АДМА ( $r = -0,22$   $p < 0,01$ ), гомоцистеина ( $r = 0,13$   $p < 0,05$ ). Таким образом, одним из механизмов реализации эффектов ТФР также служила индукция эндотелиальной дисфункции.

Важными кандидатами на роль вазотоксических медиаторов, сопрягающих процессы воспаления и активацию/повреждение эндотелия, являются цитокины и аутоантитела. У больных РЗ была выявлена ожидаемая активация системы провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , системы хемокинов, таких как (MCP-1, MIP-1 $\beta$ , ИЛ-8), иммунорегуляторных цитокинов: ИЛ-17, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-12, а также колониестимулирующих факторов (ИЛ-7, G-CSF, GM-CSF). Были выявлены особенности цитокинового спектра различных РЗ.

У больных АС уровни большинства провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и иммунорегуляторных (ИЛ-12, ИЛ-10) цитокинов (исключая ИФН- $\gamma$ ), а также «мультилимфопоэтина» ИЛ-7 значимо уступали таковым у пациентов с РА, ССД и СКВ. Выявленные нами особенности цитокинового спектра пациентов с АС согласовывались с данными литературы [299, 396].

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 (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-17).

Однако у пациентов с ДБСТ имела место относительная супрессия продукции ИФН- $\gamma$ , что отражало представления об относительном преобладании иммунорегуляторного профиля Th2 (Т-хелперов второго типа), что сочеталось с продукцией широкого круга аутоантител.

Особенностью группы сравнения (лиц, имеющих множественные ТФР, включая пациентов бессимптомным атеросклерозом) явилась выраженная активация систем некоторых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИФН- $\gamma$ , но не ИЛ-6) и представителей семейства СС-хемокинов — MCP-1 и MIP-1 $\beta$  — мощнейших хемоаттрактантов и активаторов моноцитов/макрофагов, уровень которых оказался сопоставим с таковым 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.

В настоящее время не вызывает сомнений патогенетическая роль систем цитокинов и хемокинов в развитии атеросклероза, многими группами исследователей сообщалось о повышении уровней провоспалительных цитокинов и хемокинов в периферической крови у данной группы пациентов [23, 106, 130]. Выявленный нами у лиц группы сравнения спектр цитокинов и хемокинов, который характеризовался относительно низкой сывороточной концентрацией ИЛ-6, на фоне выраженной активации интерфероновых звеньев и повышением продукции хемокинов, что может объяснить отсутствие у данных лиц острофазового сдвига.

Различия профиля провоспалительных цитокинов и хемокинов у пациентов с различными нозоформами РЗ и группы сравнения сохранялись после учета влияния основных демографических характеристик (множественная регрессия) и могли быть объяснены только различной нозологической принадлежностью групп пациентов.

Как у пациентов с РЗ, так и у группы лиц с множественными ТФР были обнаружены взаимосвязи между инструментальными и лабораторными параметрами, характеризующими состояние эндотелия и сывороточным уровнем цитокинов и хемокинов — как важнейших драйверов воспаления. Для параметров, характеризующих структурные (ТКИМ) и функциональные (СРПВ) свойства сосудистой стенки подобные ассоциации отсутствовали. 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. При этом пациенты с РЗ, для которых было характерно более выраженное поражение сердечно-сосудистой системы: РА, ССД, СКВ — отличались наибольшим числом параметров эндотелиальной функции, проявивших взаимосвязи с цитокиновым/хемокиновым звеном иммунной системы. Именно у пациентов данной группы в число цитокин-регулируемых маркеров эндотелиальной дисфункции попадал АДМА. При этом паттерны цитокинов/хемокинов, оказывающих неблагоприятное влияние на функцию эндотелия, варьировали в зависимости от нозологической принадлежности пациентов с РЗ. Учитывая сложный характер взаимосвязей между ТФР, эластическими характеристиками сосудистой стенки, эндотелиальной дисфункцией, нозологической принадлежностью пациентов и спектром цитокинов/хемокинов, их структура анализировалась в рамках многомерного статистического анализа.



При анализе спектра аутоантител во взаимосвязи с признаками субклинического поражения сердечно-сосудистой системы, у пациентов с ССД отмечена ассоциация между выявлением антицентромерных аутоантител, аутоантител к RA33 аутоантигену (hnRNPB1) и антикардиолипидных аутоантител и более значимого поражения сосудистой стенки, а также дисфункции эндотелия. При этом выявление антитопоизомеразных аутоантител и аутоантител к РНК-полимеразе клинически маркировало более тяжелый, диффузный вариант ССД, с распространенным фибротическим поражением кожи и легких.

Данная находка оказалась несколько неожиданной, однако необходимо отметить, что именно для пациентов с лимитированной ССД характерно более раннее начало и более тяжелое течение синдрома Рейно, а также формирование легочной гипертензии — в патогенезе которых, несомненно, большая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции.

У больных РА выявлены взаимосвязи между уровнями РФ и АЦЦП и маркерами эндотелиальной дисфункции: sICAM-1, sVCAM-1, эндотелин 1–21.

Ранее были опубликованы работы, в которых авторами была продемонстрирована роль антинуклеарных, антикардиолипидных аутоантител, РФ и АЦЦП как независимых предикторов неблагоприятного течения атеросклероза и повышенного риска сердечно-сосудистой смерти, как у пациентов с РЗ, так и в его отсутствие [52, 124, 171, 290, 418–420]. Полученные нами данные согласуются с результатами этих исследований. У пациентов с ССД выявлена ассоциация определенных клинико-иммунологических субтипов заболевания и более выраженного поражения сосудистой стенки, что может объяснять существующие противоречия относительно распространенности атеросклероза у больных данным заболеванием [350]. Данные об ассоциации аутоантител к RA33 получены нами впервые. В настоящее время не представляется возможным судить о механизме проатерогенного эффекта данного семейства аутоантител. Возможно, в патогенезе васкулопатогенного

влияния данного семейства аутоантител может участвовать экспрессия аутоантигенов данного семейства эндотелиальными клетками [134].

Оценка взаимосвязи процессов воспаления, поражения эндотелия и сердечно-сосудистого ремоделирования была проведена с помощью методов многомерной статистики: факторного анализа и многомерного шкалирования.

По данным факторного анализа, у всех групп пациентов с РЗ, но не у лиц с множественными ТФР, можно было отметить высокозначимую корреляционную взаимосвязь между уровнями АДМА и основным фактором ремоделирования сосудистой стенки. Это соответствовало сформированным ранее представлениям о роли АДМА в патогенезе сердечно-сосудистого ремоделирования пациентов с РЗ.

У больных ССД в ходе анализа оказался выделен отдельный фактор, сформированный суррогатными маркерами легочной гипертензии (оцененный непрямой метод уровня давления в легочной артерии, уровень NT-proBNP), а также содержанием мочевой кислоты. Была выявлена коррелятивная взаимосвязь фактора со всеми изученными маркерами дисфункции эндотелия: уровнями АДМА ( $r = -0,52$   $p = 0,001$ ), sVCAM-1 ( $r = -0,31$   $p = 0,001$ ), sICAM-1 ( $r = -0,29$   $p = 0,02$ ), гомоцистеина ( $r = -0,64$   $p = 0,0001$ ), эндотелина 1–21 ( $r = -0,32$   $p = 0,01$ ) и индекса реактивной гиперемии (RHI) ( $r = 0,40$   $p = 0,01$ ). Анализ структуры данного фактора, а также характер его взаимосвязей с характеристиками состояния эндотелия, свидетельствовал о важнейшей роли дисфункции эндотелия в патогенезе легочной гипертензии у больных ССД.

По данным анализа диаграмм рассеяния (многомерное шкалирование) прослеживалась клиничко-иммунологическая гетерогенность группы пациентов с ССД. У пациентов с диффузным вариантом заболевания, маркером которой является анти-Scl70 прослеживалась ассоциация с фибротическим поражением легких (параметры ФВД) и кожи (счет Ронана), а также продукцией противовоспалительных/профибротических ИЛ-4 и ИЛ-13 и активацией адипокинов — но не ремоделирования артериальной стенки. Предположительно,

вовлечение системы адипокинов может быть объяснено массивным поражением подкожно-жировой клетчатки, свойственным данному варианту заболевания.

У пациентов с лимитированной (CENP-позитивной) ССД в структуре патологии прослеживалось поражение эндотелия (RNI) и изменение эластических свойств стенки сосудов. Выявлялись сильные взаимосвязи процессов ремоделирования с аутоантителами к кардиолипину, компонентами комплемента (C3), менее выражено — РА33 аутоантителами.

При обеих формах отчетливо прослеживалась взаимосвязь sVCAM-1, эндотелина 1–21 и цитокинового паттерна заболевания (MCP-1, MIP1b, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, GM-CSF). 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 правых 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: 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. Среди ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией цитокинов в этой группе можно было отметить ИФН- $\gamma$ , MCP-1, MIP1b, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и GM-CSF. АДМА сохранял 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 среди ТФР имели возраст, САД и уровень ХС, меньшее — уровни глюкозы и ИМТ. В отличие от пациентов с ССД, у больных РА адипокины (резистин, висфатин, лептин, PAI-1) ассоциировались с ТФР и параметрами ремоделирования 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 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 ИФН- $\gamma$ , колониестимулирующие факторы и интерлейкины 1 и 10. Как и в случае РА, максимальная дистанция была отмечена между уровнями RNI и активности заболевания, что было трактовано как реципрокный характер взаимоотношений между воспалением и релаксационным потенциалом эндотелия. Ассоциация между болезнь-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, MCP-1 и MIP-1 $\beta$ .

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, PAI-1) и ассоциировались с эндотелиальной дисфункцией (грелин), что предполагало их патогенетическую значимость.

Как и по результатам факторного анализа, 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 (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- $\alpha$ , колониестимулирующие факторы) наряду с иммунорегуляторными ИЛ-4/ИЛ-13 и обширное семейство адипокинов: лептином, висфатином, резистином, PAI-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- $\alpha$  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.

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.

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, снижение уровней СРБ и СОЭ, уменьшение выраженности синдрома Рейно. Стабилизация интерстициального пневмонита отмечена у 4 из 10 пациентов, положительная динамика (по данным КТ) — у 5 из 10 пациентов. Было отмечено повышение концентрации С3 компонента комплемента, однако значимых изменений титра АНФ отмечено не наблюдалось.

У 14 пациентов с РА в результате терапии отмечен регресс проявлений суставного синдрома, индекс DAS28 в динамике понизился с 7,04 (6,62–7,39) до 2,69 (2,19–3,04) баллов. Фиксировалось значимое снижение уровня РФ, тогда как концентрация АЦЦП не претерпела значимых изменений.

После проведенной терапии у пациентов с ССД наблюдалось значимое снижение СРПВ, что указывало на улучшение эластических свойств сосудистой стенки. Тенденция к улучшению вазорелаксационной способности эндотелия (RHI) не достигала степени статистически значимой. Однако необходимо отметить, что если исходно данный показатель мог быть измерен только у 6 пациентов группы, в связи с более выраженными изменениями кожи дистальных фаланг, то после проведения терапии — у всех 10, что косвенно отражало улучшение процессов микроциркуляции.

Среди пациентов с РА значимые изменения (снижение) также затронули показатель СРПВ.

У пациентов с ССД значимых изменений липидного спектра не наблюдалось, тогда как у больных РА уровень ОХ достоверно повысился, что коррелировало со степенью снижения иммуновоспалительной активности  $\delta$ 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 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.

Негативное влияние активности иммуновоспалительного процесса на эластические характеристики сосудистой стенки у больных широким спектром РЗ (РА, АС, СКВ, ССД) — факт, неоднократно описанный ранее в литературе, и подтвержденный результатами нашего исследования [100, 371, 415].

Так, у пациентов с ССД, по данным проспективного исследования ERAMS, существовала коррелятивная взаимосвязь между параметрами СРПВ и маркерами воспаления. При этом снижение показателя СРПВ в 3-летней перспективе ассоциировалось с тяжелым прогрессированием ССД, с вовлечением в патологический процесс легких, почек или сердца [64].

Однако до настоящего времени отсутствовали работы, посвященные оценке влияния противовоспалительной и/или иммуносупрессивной терапии на эластические свойства стенок крупных артерий и эндотелиальную дисфункцию больных ССД. Имеющиеся данные указывают на возможность снижения СРПВ, выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с РА и АС на фоне антицитокиновой терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [66, 68, 146, 370]. Также сообщалось об улучшении эластических характеристик сосудистой стенки, а также уменьшении толщины КИМ пациентов с РА на фоне анти-В-клеточной терапии [349, 348, 361, 372].

Таким образом, полученные данные подтверждают универсальный характер субклинического поражения сосудистой стенки в структуре патогенеза воспалительных РЗ, связанный прежде всего с воздействием эффекторов

иммунопатологических реакций на состояние эндотелия, а также возможности коррекции данных изменений с помощью патогенетической иммуносупрессивной терапии.

Ограничениями, присущими выполненному нами исследованию, прежде всего являются небольшой объем выборки, отсутствие проспективного дизайна исследования, несопоставимость групп с точки зрения основных демографических параметров, а также невозможность полностью исключить влияние сопутствующей терапии. Отчасти данные ограничения являются неизбежными, поскольку в рамках проспективного наблюдения, с увеличением его продолжительности, будет наблюдаться усиление влияния иммуносупрессивной, гипотензивной и гиполипидемической терапии, усиление которой неизбежно потребуются пациентам с наиболее тяжелыми вариантами поражения.

Тем не менее однонаправленный характер выявленных изменений, сохранение влияния факторов воспаления на состояние сосудистой стенки и эндотелиальную дисфункцию после исключения различий в профиле ТФР, наконец, уменьшение выраженности субклинических изменений сосудистой стенки на фоне проведения патогенетической иммуносупрессивной терапии — подтверждают полученные нами результаты.



## ВЫВОДЫ

1. У больных ревматоидным артритом 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 ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду и максимальна на ранних стадиях заболевания. Аутоантитела к РА33 выявляются у 60% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в отсутствие взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания
2. У пациентов с системной склеродермией наиболее распространенными семействами аутоантител 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 мультипараметрического обследования позволяет серологически верифицировать диагноз у 9% серонегативных больных системной склеродермией.
3. При исследовании биоптатов синовиальной оболочки пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом выявлены различия профиля экспрессии генов хемокинов, провоспалительных цитокинов и VEGF. Уровни мРНК RANTES, интерлейкина 8 и интерлейкина 17, рецептора CXCR-5, а также CXCL13/BCA-1 у пациентов с ревматоидным артритом значительно превосходили таковые в группах остеоартрита и контроля. У пациентов с остеоартритом отмечено повышение экспрессии РНК CXCL12/SDF-1.

4. У пациентов с системной склеродермией, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом выявлено повышение как минимум 2 циркулирующих биомаркеров эндотелиальной функции (sICAM-1, sVCAM-1, эндотелин 1–21, гомоцистеин) в сравнении с лицами, имевшими множественные традиционные факторы риска, и практически здоровыми. Больные системной склеродермией, системной красной волчанкой и ревматоидным артритом характеризовались наиболее высоким уровнем асимметричного диметиларгинина в сыворотке крови, но только при системной склеродермии и ревматоидном артрите выявлено нарушение сосудодвигательной функции эндотелия.
5. Для пациентов с системной склеродермией и ревматоидным артритом характерно более тяжелое атеросклеротическое поражение каротидных артерий по сравнению с пациентами с традиционными факторами риска 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 традиционных факторов риска.
6. Наибольшее клиническое значение среди исследованных циркулирующих биомаркеров эндотелиальной дисфункции имеет асимметричный диметиларгинин, который у пациентов с ревматическими заболеваниями коррелирует с клиническими и лабораторными показателями активности заболевания. У пациентов с системной склеродермией уровень асимметричного диметиларгинина ассоциирован с индексом активности Валентини, скоростью оседания эритроцитов, содержанием С-реактивного белка и С3 компонента комплемента. У больных анкилозирующим спондилитом уровень асимметричного диметиларгинина был связан со значением индекса

BASMI и СОЭ. У больных ревматоидным артритом установлена взаимосвязь между уровнем асимметричного диметиларгинина и С-реактивного белка, а также значением композитного индекса DAS28. Кроме того, уровень асимметричного диметиларгинина был связан с традиционными факторами риска.

7. У пациентов с ревматоидным артритом, системной склеродермией и анкилозирующим спондилитом выявлены различия в спектре сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции. У пациентов с ревматоидным артритом преобладает повышение содержания асимметричного диметиларгинина и эндотелина 1–21, у пациентов с системной склеродермией — асимметричного диметиларгинина и sICAM-1, у больных анкилозирующим спондилитом — повышение гомоцистеина. Данные различия соотносились с особенностями цитокиновых паттернов данных ревматических заболеваний и профилем традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
8. У пациентов с системной склеродермией и ревматоидным артритом спектр аутоантител как маркеров клиничко-иммунологических субтипов заболевания взаимосвязан с выраженностью эндотелиальной дисфункции. У пациентов с системной склеродермией выявлена взаимосвязь анти-РА33 (HnRNPB1) и sVCAM-1, sICAM-1 и эндотелина 1–21, аутоантител к кардиолипину и асимметричному диметиларгинину. Выявление аутоантител к центромере у больных системной склеродермией связано с повышением уровней sVCAM-1, а также эндотелина 1–21. У пациентов с ревматоидным артритом уровни ревматоидного фактора оказались взаимосвязаны с концентрациями sICAM-1, sVCAM-1 и эндотелина 1–21. Уровни антитела к циклическому цитруллинированному пептиду 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 комплекса интима-медиа тесно связана с длительностью заболевания у пациентов с системной склеродермией и ревматоидным артритом, а также с возрастом, полом и уровнем систолического АД. Скорость распространения пульсовой волны коррелировала со значениями уровня С-реактивного белка, СОЭ и композитного индекса активности Валентини у пациентов с системной склеродермией, а также индексами активности BASDAI и ограничений подвижности осевого скелета BASMI у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

10. У больных системной склеродермией выявлены различия в спектре поражения органов-мишеней в зависимости от клинико-иммунологического варианта заболевания: присутствие антицентромерных аутоантител было ассоциировано с повышением индекса аугментации и снижением клубочковой фильтрации. Выявление аутоантител к РА33 у больных с ревматоидным артритом и системной склеродермией ассоциировалось с повышением скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации, а аутоантител к кардиолипину — со снижением скорости клубочковой фильтрации и повышением индекса массы миокарда левого желудочка. Параметры цитокинового звена иммунитета слабо влияли на показатели сердечно-сосудистого ремоделирования.
11. Во всех исследованных группах больных ревматическими заболеваниями отмечена универсальная взаимосвязь асимметричного диметиларгинина и параметров сердечно-сосудистого ремоделирования: скорости распространения пульсовой волны, толщины комплекса интима-медиа. В дополнение у пациентов с анкилозирующим спондилитом выявлена взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина и индекса массы миокарда левого желудочка. У больных асимметричным диметиларгином повышение уровня

асимметричного диметиларгинина было ассоциировано с развитием легочной артерии и ремоделированием правых камер сердца.

12. У лиц с множественными традиционными факторами риска и бессимптомным атеросклерозом выявлено сходство цитокинового профиля с таковым у пациентов с ревматическими заболеваниями, 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 системной склеродермии и ревматоидного артрита 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 ревматоидного артрита, прежде всего ранней стадии заболевания, а также негативного по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду/ревматоидному фактору клинико-иммунологического варианта, определение аутоантител к РА33 позволяет повысить информативность обследования. Исследование данного маркера должно выполняться после исключения у пациентов диффузных болезней соединительной ткани, с использованием диагностических порогов 10,24 Ме/мл для HnRNPA2 и 5,03 Ме/мл для HnRNPB1.
2. Наиболее информативными серологическими маркерами системной склеродермии являются аутоантитела к топоизомеразе 1, 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 могут быть использованы в качестве дополнительного биомаркера ревматоидного артрита.
4. При оценке риска возникновения и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с ревматическими заболеваниями необходимо учитывать особенности спектра традиционных факторов риска: поражение каротидных артерий

при более низких значениях общего холестерина, а также влияние болезнь-специфических факторов (длительности заболевания, профиля аутоантител). Наиболее высоким риском формирования сердечно-сосудистых заболеваний характеризуются больные классическими, серопозитивными вариантами аутоиммунных заболеваний, в первую очередь ревматоидным артритом и лимитированной формой системной склеродермии, менее высоким — пациенты с анкилозирующим спондилитом.

5. Для выявления субклинического поражения сосудов у больных ревматическими заболеваниями 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 ревматическими заболеваниями оценка RHI, 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 ревматическими заболеваниями асимметричный диметиларгинин 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 сердечно-сосудистой системы у пациентов с ревматическими заболеваниями лежит эндотелиальная дисфункция, развитие которой опосредовано болезнь-специфическими факторами риска и, прежде всего, влиянием проатерогенных цитокинов и аутоантител (антикардиолипиновых, антицентромерных, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду). В связи с этим больные с неконтролируемым течением

заболевания, персистированием 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 ревматоидным артритом и системной склеродермией позволяет, наряду со снижением клинико-лабораторной активности заболевания, добиться снижения выраженности эндотелиальной дисфункции и уменьшения жесткости сосудистой стенки.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	—	артериальная гипертензия
АД	—	артериальное давление
АДМА	—	асимметричный диметиларгинин
АКА	—	антикератиновые антитела
АКЛ	—	антитела к кардиолипину
АМЦВ	—	антитела к модифицированному цитруллинированному виментину
АНА	—	антинуклеарные антитела
АНЦА	—	антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АНФ	—	антинуклеарный фактор
Анти-РА33	—	аутоантитела к антигену РА33
АПФ	—	антиперинуклеарный фактор
АРР	—	Ассоциация ревматологов России
АС	—	анкилозирующий спондилит
АЦА	—	аутоантитела к белкам центромеры (А, В, С)
АЦЦП	—	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
АЭО	—	Американское эхокардиографическое общество
ВАШ	—	визуальная аналоговая шкала
ГБ	—	гипертоническая болезнь
ГИБП	—	генноинженерные биологические препараты
ГК	—	глюкокортикоиды
Г-КСФ	—	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	—	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГЛЖ	—	гипертрофия левого желудочка
ГЦ	—	гомоцистеин
ДБСТ	—	диффузные болезни соединительной ткани

ДИ	— доверительный интервал
ДЭ	— дисфункция эндотелия
ЕЭА	— Европейская эхокардиографическая ассоциация
ИА (AI)	— индекс аугментации
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИЛ	— интерлейкин
ИМ	— инфаркт миокарда
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	— индекс массы тела
ИРГ	— индекс реактивной гиперемии (RHI)
иРНК	— информационная рибонуклеиновая кислота
ИФН	— интерферон
КАМ (САМ)	— клеточные адгезионные молекулы
КИМ	— комплекс интима-медиа
КСФ	— колониестимулирующий фактор
КТ	— компьютерная томография
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ОА	— остеоартрит
ОКС	— острый коронарный синдром
ООЗ	— общий опросник здоровья (HAQ)
ОР	— отношение риска
ОШ	— отношение шансов
ПО	— подагра
ПсА	— псориатический артрит
РА	— ревматоидный артрит
РеА	— реактивный артрит
РЗ	— ревматические заболевания
РФ	— ревматоидный фактор

СКВ	—	системная красная волчанка
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
СМАД	—	суточное мониторирование артериального давления
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
СпА	—	спондилоартрит
СРБ	—	С-реактивный белок
СРПВ	—	скорость распространения пульсовой волны (PWV)
ССД	—	системная склеродермия
ССЗ	—	сердечно-сосудистые заболевания
ССР	—	сердечно-сосудистый риск
ССС	—	сердечно-сосудистая система
ТКИМ	—	толщина комплекса интима-медиа
ТФР	—	традиционные факторы риска
ФВЛЖ	—	фракция выброса левого желудочка
ФИТЦ	—	флюоресцеинизотиоционат
ФНО $\alpha$	—	фактор некроза опухоли $\alpha$
ХБК 1	—	хемоаттракт В-клеток (ХБК 1/CXCL13)
ХБП	—	хроническая болезнь почек
ХСН	—	хроническая сердечная недостаточность
ЦИК	—	циркулирующий иммунный комплекс
ЦОГ	—	циклооксигеназа
ЦЦП	—	циклический цитруллинированный пептид
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭЗВД	—	эндотелий-зависимая вазодилатация
ЭхоКГ	—	эхокардиография
ACR	—	American College of Rheumatology (Американская коллегия по ревматологии)
ASDAS	—	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (индекс активности анкилозирующего спондилита)

- AUC — Area Under The Curve (площадь под характеристической кривой)
- BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (индекс активности анкилозирующего спондилита (Бат))
- BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (функциональный индекс анкилозирующего спондилита)
- BASMI — Bath Ankylosing Spondylitis Methology Index (метрологический индекс анкилозирующего спондилита)
- BCA-1 — B-cells-attracting chemokine 1 (хемоаттракт В-клеток-1)
- CASPAR — Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (классификационные критерии псориатического артрита)
- DAS28 — Disease activity score-28 (индекс активности ревматоидного артрита)
- EULAR — European League Against Rheumatism (Европейская антиревматическая лига)
- GLM — General Linear Model (общая линейная модель)
- MCP-1 — Monocyte Chemoattractant Protein 1 (моноцитарный хемотаксический фактор-1)
- MIP-1 — Macrophage inflammatory protein (воспалительный макрофагальный протеин)
- Me (median) — медиана
- NO — оксид азота
- NT-ProBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид)
- SDF-1 — Stromal cells derived factor-1 (фактор, продуцируемый стромальными клетками 1)
- sICAM-1 — Soluble intercellular adhesion molecule-1 (растворимая межклеточная адгезионная молекула-1)
- sVCAM-1 — Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (растворимая сосудистая адгезионная молекула-1)

SLEDAI — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index  
(индекс активности системной красной волчанки)

RANTES — regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted chemokine (хемокин, продуцируемый активированными Т-клетками)

RHI — Reactive Hyperemia Index (индекс реактивной гиперемии)

ROC — Receiver Operator Characteristic (рабочая характеристика приемника)

RNP — ribonucleoprotein (рибонуклеопротеин)

VEGF — Vascular endothelial growth factor (сосудисто-эндотелиальный фактор роста)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александрова, Е.Н. Роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании эффективности современной терапии ревматоидного артрита / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 8. — С. 11.
2. Ананьева, Л.П. Основные итоги кооперации между фгбну НИИР им. В. А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (EULAR Scleroderma Trail and Research group) по проблеме «Системная склеродермия» / Л.П. Ананьева, М.Н. Старовойтова, С.Ш. Шабанова // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52, № 6. — С. 7.
3. Ананьева, Л.П. Ранняя системная склеродермия — современный алгоритм диагностики (лекция) / Л.П. Ананьева // Научно-практическая ревматология. — 2012. — № 2. — С. 7.
4. 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.
5. Гайдукова, И.З. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом (результаты многоцентрового исследования). / И.З. Гайдукова, А.Л. Маслянский, О.Л. Полянская [и др.] // Клиницист. — 2015. — Т. 9, № 3. — С. 28–33.
6. Гусева, И.А. Иммуногенетические и иммунологические маркеры раннего ревматоидного артрита (результаты первого этапа исследований по программе радикал) / И.А. Гусева, Н.Д. Демидова, Е.Л. Лучихина [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 6. — С. 10.
7. Гусева, И.А. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител / И.А. Гусева, Н.В. Демидова, Н.Е. Сорока [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54, № 1. — С. 21–30.
8. 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.
9. 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.
10. Жебрун, Д.А. Синтез ангиогенных и ангиостатических СХС-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите / Д.А. Жебрун, А.А. Тотолян, А.Л. Маслянский [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 39–44.
11. Жебрун, Д.А. Синтез некоторых СС-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите / Д.А. Жебрун, А.А. Тотолян, А.Л. Маслянский [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2014. — Т. 158, № 8. — С. 6.
12. Жебрун, Д.А. Содержание ангиогенных и ангиостатических хемокинов в синовиальной жидкости в норме / Д.А. Жебрун, А.Л. Маслянский, А.Г. Титов [и др.] // Медицинская иммунология. — 2014. — Т. 16, № 2. — С. 6.

13. Зайцева, Е.М. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата / Е.М. Зайцева, Л.И. Алексеева, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51, № 6. — С. 696–702.
14. Колесова, Е.П. Сердечно-сосудистый риск у больных ревматоидным артритом / Е.П. Колесова, А.Л. Маслянский, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Трансляционная медицина. — 2012. — Т. 15, № 4. — С. 47–53.
15. Кузнецова, П.А. Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину В1 (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. 159–163.
16. 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.
17. Лазарева, Н.М. Оптимизация комплекса серологических методов диагностики системных заболеваний соединительной ткани / Н.М. Лазарева, С.В. Лапин, А.В. Мазинг [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 12. — С. 12–17.
18. 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 [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 11. — С. 53–56.
19. Лапин, С.В. Антиядерные антитела / С.В. Лапин, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3, № 1. — С. 16.
20. Лапин, С.В. Выявление антиядерных антител / С.В. Лапин, А.В. Мазинг, Т.В. Булгакова [и др.] // Медицинский алфавит / Современная лаборатория. — 2014. — Т. 15, № 3. — С. 40–45.
21. Лапин, С.В. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному 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.
22. Лапин, С.В. Сравнительные характеристики специфических аутоантител при ревматоидном артрите / С.В. Лапин, А.Л. Маслянский, В.И. Мазуров, А.А. Тотолян // Терапевтический архив. — 2005. — Т. 77, № 12. — С. 53–59.
23. Мазуров, В.И. Динамика уровней провоспалительных цитокинов у больных в зависимости от различных форм ИБС / В.И. Мазуров, С.В. Столов, Н.Э. Линецкая // Клиническая медицина. — 1999. — № 11. — С. 23–27.
24. Мазуров, В.И. Клиническая ревматология: руководство для врачей / В.И. Мазуров. — СПб.: Фолиант, 2005.
25. Мазуров, В.И. Оценка поражения миокарда при различных вариантах ревматоидного артрита на фоне базисной и биологической терапии (инфликсимабом) / В.И. Мазуров, А.В. Кольцов, М.М. Топорков [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2010. — Т. 6. — С. 10–16.
26. 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.
27. Маслянский, А.Л. Антикератиновые антитела и антиперинуклеарный фактор являются маркером агрессивного течения ревматоидного артрита / А.Л. Маслянский, С.В. Лапин,

- Е.П. Иливанова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5, № 5–6. — С. 599–608.
28. 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.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. Маслянский, А.Л. Сочетанная пульс-терапия метотрексатом и дексаметазоном у больных ранним ревматоидным артритом с неблагоприятными прогностическими факторами / А.Л. Маслянский, Е.П. Иливанова, В.И. Рокоманюк [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51, № 2. — С. 126–131.
  34. 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.
  35. 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. — Т. 121, № 5. — С. 93–100.
  36. Назаров, П.Г. Атеросклероз / П.Г. Назаров, Л.С. Косицкая, А.В. Полевщиков [и др.] // Медицинская иммунология. — 1999. — Т. 1, № 3–4. — С. 20.
  37. Насонов, Е.Л. Ревматология / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 720 с.
  38. Олейник, П.А. Антитела к hnp (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.
  39. Питковская, Е.Н. К проблеме клинических аспектов ревматического коронарита / Е.Н. Питковская // Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. — 1959. — Т. 48. — С. 496–501.
  40. Поддубный, Д.А. Русскоязычные версии шкалы оценки активности заболевания и функционального состояния при болезни Бехтерева / Д.А. Поддубный, А.П. Ребров, О.Л. Морова // Клиническая медицина. — 2007. — Т. 85, № 4. — С. 40–45.
  41. Попкова, Т.В. Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. — 2016. — Т. 88, № 5. — С. 93–101.



42. Попкова, Т.В. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, В.В. Писарев [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2009. — Т. 3. — С. 4–11.
43. Рогоза, А.Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией / А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, Н.М. Чихладзе. — М.: Атмосфера, 2008. — 72 с.
44. Родионов, Р.Н. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / Р.Н. Родионов, И.О. Блохин, М.М. Галагудза [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 306–314.
45. 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. — Т. 139, № 11. — С. 60–65.
46. Соколова, В.В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при раннем ревматоидном артрите / В.В. Соколова, С.В. Лапин, А.В. Москалев, В.И. Мазуров // Медицинская иммунология. — 2007. — Т. 9, № 6. — С. 635–642.
47. Эрдес, Ш.Ф. Моноклональные антитела к интерлейкину 17 для лечения анкилозирующего спондилита / Ш.Ф. Эрдес, Л.Н. Денисов, А.Л. Маслянский [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55, № 1. — С. 17–25.
48. Abbas, A. Interleukin 23 levels are increased in carotid atherosclerosis / A. Abbas, I. Gregersen, S. Holm [et al.] // Stroke. — 2015. — Vol. 46, № 3. — P. 793–799.
49. Abella, V. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases / V. Abella, M. Scotece, J. Conde [et al.] // J. Immunol. Res. — 2014. — Vol. 2014. — P. 343746.
50. Agca, R. Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders / R. Agca, S.C. Heslinga, V.P. van Halm, M.T. Nurmohamed // Heart. — 2016. — Vol. 102, № 10. — P. 790–795.
51. Ahmed, S. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease / S. Ahmed, H.I. Palevsky // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 2014. — Vol. 40, № 1. — P. 103–124.
52. Aho, K. Autoantibodies predicting death due to cardiovascular disease / K. Aho, J.T. Salonen, P. Puska // Cardiology. — 1982. — Vol. 69, № 3. — P. 125–129.
53. Aho, K. Marker antibodies of rheumatoid arthritis / K. Aho, T. Palusuo, P. Kurki // Semin. Arthritis Rheum. — 1994. — Vol. 23, № 6. — P. 379–387.
54. Ait-Oufella, H. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice / H. Ait-Oufella, O. Herbin, J.D. Bouaziz [et al.] // J. Exp. Med. — 2010. — Vol. 207, № 8. — P. 1579–1587.
55. Ajeganova, S. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor are associated with increased mortality but with different causes of death in patients with rheumatoid arthritis / S. Ajeganova, J.H. Humphreys, M.K. Verheul [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2016. — .
56. Ajeganova, S. Disease factors in early rheumatoid arthritis are associated with differential risks for cardiovascular events and mortality depending on age at onset / S. Ajeganova, M.L. Andersson, J. Frostegard, I. Hafstrom // J. Rheumatol. — 2013. — Vol. 40, № 12. — P. 1958–1966.
57. Akram, M.R. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma / M.R. Akram, C.E. Handler, M. Williams [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2006. — Vol. 45, № 11. — P. 1395–1398.

58. Alaaeddine, N. Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation / N. Alaaeddine, T. Olee, S. Hashimoto [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44, № 7. — P. 1633–1643.
59. Aletaha, D. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 9. — P. 1580–1588.
60. Ali, H. A qualitative systematic review of the prevalence of coronary artery disease in systemic sclerosis / H. Ali, K.R. Ng, A.H. Low // *Int. J. Rheum. Dis.* — 2015. — Vol. 18, № 3. — P. 276–286.
61. Altman, R. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association / R. Altman, E. Asch, D. Bloch [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1986. — Vol. 29, № 8. — P. 1039–1049.
62. Ambrosino, P. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis / P. Ambrosino, M. Tasso, R. Lupoli [et al.] // *Ann. Med.* — 2015. — Vol. 47, № 6. — P. 457–467.
63. Ambrosino, P. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies / P. Ambrosino, R. Lupoli, A. Di Minno [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2015. — Vol. 113, № 5. — P. 916–930.
64. Andersen, G.N. Assessment of vascular function in systemic sclerosis / G.N. Andersen, L. Mincheva-Nilsson, E. Kazzam [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46, № 5. — P. 1324–1332.
65. Andersen, G.N. Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis / G.N. Andersen, K. Caidahl, E. Kazzam [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43, № 5. — P. 1085–1093.
66. Angel, K. Changes in arterial stiffness during continued infliximab treatment in patients with inflammatory arthropathies / K. Angel, S.A. Provan, H.B. Hammer [et al.] // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 25, № 4. — P. 511–517.
67. Angel, K. The L-arginine/asymmetric dimethylarginine ratio is improved by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in inflammatory arthropathies. Associations with aortic stiffness / K. Angel, S.A. Provan, P. Mowinckel [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2012. — Vol. 225, № 1. — P. 160–165.
68. Angel, K. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies / K. Angel, S.A. Provan, H.L. Gulseth [et al.] // *Hypertension.* — 2010. — Vol. 55, № 2. — P. 333–338.
69. Arend, W.P. Pre-rheumatoid arthritis / W.P. Arend, G.S. Firestein // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 8, № 10. — P. 573–586.
70. Arida, A. Subclinical Atherosclerosis Is Not Accelerated in Patients with Ankylosing Spondylitis with Low Disease Activity / A. Arida, A.D. Protogerou, G. Konstantonis [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 42, № 11. — P. 2098–2105.
71. Aringer, M. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus / M. Aringer, W.B. Graninger, G. Steiner, J.S. Smolen // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 50, № 10. — P. 3161–3169.
72. Arnett, F.C. Is scleroderma an autoantibody mediated disease? / F.C. Arnett // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 18, № 6. — P. 579–581.
73. Arnett, F.C. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F.C. Arnett, S.M. Edworthy, D.A. Bloch [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1988. — Vol. 31, № 3. — P. 315–324.

74. Arosio, E. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis / E. Arosio, S. de Marchi, A. Rigoni [et al.] // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 1273–1278.
75. Asanuma, Y. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / Y. Asanuma, A. Oeser, A.K. Shintani [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, № 25. — P. 2407–2415.
76. Au, K. Atherosclerosis in systemic sclerosis / K. Au, M.K. Singh, V. Bodukam [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2011. — Vol. 63, № 7. — P. 2078–2090.
77. Aubry, M.C. B-Lymphocytes in plaque and adventitia of coronary arteries in two patients with rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis / M.C. Aubry, D.L. Riehle, W.D. Edwards [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* — 2004. — Vol. 13, № 4. — P. 233–236.
78. Aubry, M.C. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis / M.C. Aubry, H. Maradit-Kremers, M.S. Reinalda [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34, № 5. — P. 937–942.
79. Avina-Zubieta, J.A. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis / J.A. Avina-Zubieta, H.K. Choi, M. Sadatsafavi [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 59, № 12. — P. 1690–1697.
80. Avouac, J. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis / J. Avouac, L. Gossec, M. Dougados // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65, № 7. — P. 845–851.
81. Avram, C. Association between arterial stiffness, disease activity and functional impairment in ankylosing spondylitis patients / C. Avram, R.G. Dragoi, H. Popoviciu [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 35, № 8. — P. 2017–2022.
82. Axtell, A.L. Assessing endothelial vasodilator function with the Endo-PAT 2000 / A.L. Axtell, F.A. Gomari, J.P. Cooke // *J. Vis. Exp.* — 2010. — № 44.
83. Azevedo, V.F. Atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis / V.F. Azevedo, R. Pecoits-Filho // *Rheumatol. Int.* — 2010. — Vol. 30, № 11. — P. 1411–1416.
84. Azevedo, V.F. IL-8 but not other biomarkers of endothelial damage is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis without treatment with anti-TNF agents / V.F. Azevedo, J.R. Faria-Neto, A. Stinghen [et al.] // *Rheumatol. Int.* — 2013. — Vol. 33, № 7. — P. 1779–1783.
85. Bakland, G. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity / G. Bakland, J.T. Gran, J.C. Nossent // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70, № 11. — P. 1921–1925.
86. Bassi, N. OxLDL/beta2GPI-anti-oxLDL/beta2GPI complex and atherosclerosis in SLE patients / N. Bassi, A. Ghirardello, L. Iaccarino [et al.] // *Autoimmun. Rev.* — 2007. — Vol. 7, № 1. — P. 52–58.
87. Beeck, K. op de. Heterogeneous nuclear RNPs as targets of autoantibodies in systemic rheumatic diseases / K. op de Beeck, L. Maes, K. van den Bergh [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 64, № 1. — P. 213–221.
88. Beeck, K. op de. Heterogeneous nuclear RNPs as targets of autoantibodies in systemic rheumatic diseases / K. op de Beeck, L. Maes, K. van den Bergh [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 64, № 1. — P. 213–221.
89. Benderdour, M. Interleukin 17 (IL-17) induces collagenase-3 production in human osteoarthritic chondrocytes via AP-1 dependent activation / M. Benderdour, G. Tardif, J.P. Pelletier [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 29, № 6. — P. 1262–1272.

90. Benucci, M. Factors correlated with improvement of endothelial dysfunction during rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis / M. Benucci, G. Saviola, M. Manfredi [et al.] // *Biologics*. — 2013. — Vol. 7. — P. 69–75.
91. Benvenuti, F. Cardiovascular risk factors, burden of disease and preventive strategies in patients with systemic lupus erythematosus / F. Benvenuti, M. Gatto, M. Larosa [et al.] // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2015. — Vol. 14, № 9. — P. 1373–1385.
92. Berg, I.J. CRP and ASDAS are associated with future elevated arterial stiffness, a risk marker of cardiovascular disease, in patients with ankylosing spondylitis / I.J. Berg, A.G. Semb, D. van der Heijde [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2015. — Vol. 74, № 8. — P. 1562–1566.
93. Berglin, E. A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA-DRB1 locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis / E. Berglin, L. Padyukov, U. Sundin [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2004. — Vol. 6, № 4. — R303-8.
94. Bilsborough, W. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis / W. Bilsborough, H. Keen, A. Taylor [et al.] // *Rheumatol. Int.* — 2006. — Vol. 26, № 12. — P. 1125–1131.
95. Bisoesndial, R.J. Where the immune response meets the vessel wall / R.J. Bisoesndial, E.S. Stroes, P.P. Tak // *Neth. J. Med.* — 2009. — Vol. 67, № 8. — P. 328–333.
96. Bizzaro, N. Antibodies to citrullinated peptides / N. Bizzaro // *Clinical Chemical Laboratory Medicine*. — 2007. — Vol. 45, № 2. — P. 150–157.
97. Bizzaro, N. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis / N. Bizzaro, G. Mazzanti, E. Tonutti [и др.] // *Clinical Chemistry*. — 2001. — Vol. 47, № 6. — P. 1089–1093.
98. Blachere, N.E. Inflammatory but not apoptotic death of granulocytes citrullinates fibrinogen / N.E. Blachere, S. Parveen, J. Fak [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2015. — Vol. 17, № 1. — P. 369.
99. Bodnar, N. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis / N. Bodnar, G. Kerekes, I. Seres [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 38, № 4. — P. 723–729.
100. Bodnar, N. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis / N. Bodnar, G. Kerekes, I. Seres [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 38, № 4. — P. 723–729.
101. Boers, M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis / M. Boers // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48, № 7. — P. 1771–1774.
102. Bonroy, C. Fluoroenzymeimmunoassay to detect systemic sclerosis-associated antibodies / C. Bonroy, V. Smith, K. van Steendam [и др.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 30, № 5. — P. 748–755.
103. Book, C. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers / C. Book, T. Saxne, L.T. Jacobsson // *J. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 32, № 3. — P. 430–434.
104. Borzi, R.M. Flow cytometric analysis of intracellular chemokines in chondrocytes in vivo / R.M. Borzi, I. Mazzetti, S. Macor [et al.] // *FEBS Lett.* — 1999. — Vol. 455, № 3. — P. 238–242.
105. Bosello, S. TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis / S. Bosello, A. Santoliquido, A. Zoli [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 27, № 7. — P. 833–839.
106. Botti, C. Circulating cytokines present in the serum of peripheral arterial disease patients induce endothelial dysfunction / C. Botti, C. Maione, G. Dogliotti [и др.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. — 2012. — Vol. 26, № 1. — P. 67–79.

107. Boyer, J.F. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis / J.F. Boyer, P.A. Gourraud, A. Cantagrel [et al.] // *Joint Bone Spine*. — 2011. — Vol. 78, № 2. — P. 179–183.
108. Bremander, A. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis / A. Bremander, I.F. Petersson, S. Bergman, M. Englund // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2011. — Vol. 63, № 4. — P. 550–556.
109. Brentano, F. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities / F. Brentano, O. Schorr, C. Ospelt [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56, № 9. — P. 2829–2839.
110. Brink, M. Rheumatoid factor isotypes in relation to antibodies against citrullinated peptides and carbamylated proteins before the onset of rheumatoid arthritis / M. Brink, M. Hansson, L. Mathsson-Alm [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2016. — Vol. 18. — P. 43.
111. Bruce, I.N. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus / I.N. Bruce, M.B. Urowitz, D.D. Gladman [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48, № 11. — P. 3159–3167.
112. Bruni, C. Digital ulcers as a sentinel sign for early internal organ involvement in very early systemic sclerosis / C. Bruni, S. Guiducci, S. Bellando-Randone [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2015. — Vol. 54, № 1. — P. 72–76.
113. Brunner, F. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities / F. Brunner, A. Kunz, U. Weber, R. Kissling // *Clin. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 25, № 1. — P. 24–29.
114. Bugatti, S. B cells in rheumatoid arthritis / S. Bugatti, B. Vitolo, R. Caporali [et al.] // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 681678.
115. Bugatti, S. High expression levels of the B cell chemoattractant CXCL13 in rheumatoid synovium are a marker of severe disease / S. Bugatti, A. Manzo, B. Vitolo [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2014. — Vol. 53, № 10. — P. 1886–1895.
116. Bulgarelli, A. Treatment with methotrexate inhibits atherogenesis in cholesterol-fed rabbits / A. Bulgarelli, A.A. Martins Dias, B. Caramelli, R.C. Maranhao // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 59, № 4. — P. 308–314.
117. Bulkley, B.H. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients / B.H. Bulkley, W.C. Roberts // *Circulation*. — 1973. — Vol. 48, № 5. — P. 1014–1027.
118. Bulkley, B.H. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction / B.H. Bulkley, R.L. Ridolfi, W.R. Salyer, G.M. Hutchins // *Circulation*. — 1976. — Vol. 53, № 3. — P. 483–490.
119. Bultink, I.E. Raised plasma levels of asymmetric dimethylarginine are associated with cardiovascular events, disease activity, and organ damage in patients with systemic lupus erythematosus / I.E. Bultink, T. Teerlink, J.A. Heijst [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64, № 9. — P. 1362–1365.
120. Burgos, P.I. Factors predictive of thrombotic events in LUMINA, a multi-ethnic cohort of SLE patients (LXXII) / P.I. Burgos, G. McGwin Jr., J.D. Reveille [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2010. — Vol. 49, № 9. — P. 1720–1725.
121. Burska, A. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis / A. Burska, M. Boissinot, F. Ponchel // *Mediators Inflamm.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 545493.
122. Caligiuri, G. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice / G. Caligiuri, A. Nicoletti, B. Poirier, G.K. Hansson // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109, № 6. — P. 745–753.

123. Calin, A. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis / A. Calin, S. Garrett, H. Whitelock [et al.] // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21, № 12. — P. 2281–2285.
124. Cambridge, G. Antibodies to citrullinated peptides and risk of coronary heart disease / G. Cambridge, J. Acharya, J.A. Cooper [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2013. — Vol. 228, № 1. — P. 243–246.
125. Cannarile, F. Cardiovascular disease in systemic sclerosis / F. Cannarile, V. Valentini, G. Mirabelli [et al.] // *Ann. Transl. Med.* — 2015. — Vol. 3, № 1. — P. 8.
126. Capkin, E. Investigation of effects of different treatment modalities on structural and functional vessel wall properties in patients with ankylosing spondylitis / E. Capkin, A. Kiris, M. Karkucak [et al.] // *Joint Bone Spine.* — 2011. — Vol. 78, № 4. — P. 378–382.
127. Caro-Oleas, J.L. Evaluation of third generation anti-CCP antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis after 4 years of follow-up / J.L. Caro-Oleas, A. Fernández-Suárez, C.S. Reneses [et al.] // *Clin. and exp. rheumatology.* — 2007. — Vol. 26, № 3. — P. 461–463.
128. Casciola-Rosen, L. Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis / L. Casciola-Rosen, A. Rosen // *Lupus.* — 1997. — Vol. 6, № 2. — P. 175–180.
129. Castelino, F.V. Current status of systemic sclerosis biomarkers / F.V. Castelino, J. Varga // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 9, № 11. — P. 1077–1090.
130. Catana, C.S. Is interleukin-17 a proatherogenic biomarker? / C.S. Catana, V. Cristea, N. Miron, I.B. Neagoe // *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.* — 2011. — Vol. 70, № 3. — P. 124–128.
131. Chen, C. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis / C. Chen, X. Zhang, L. Xiao, X. Ma // *Medicine (Baltimore).* — 2016. — Vol. 95, № 11. — e3060.
132. Chen, X.M. Cardiovascular risk in autoimmune disorders / X.M. Chen, C.P. Hu, Y.J. Li, J.L. Jiang // *Eur. J. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 696, № 1-3. — P. 5–11.
133. Cheng, S.F. IL-15 and macrophage secretory factors facilitate immune activation of neonatal natural killer cells by lipoteichoic acid / S.F. Cheng, J.W. Ho, K.Y. Chan [et al.] // *Cytokine.* — 2013. — Vol. 61, № 2. — P. 499–505.
134. Cho, S.B. Identification of HnRNP-A2/B1 as a target antigen of anti-endothelial cell IgA antibody in Behcet's disease / S.B. Cho, K.J. Ahn, D.H. Kim [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2012. — Vol. 132, № 3 Pt 1. — P. 601–608.
135. Choe, J.Y. No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls / J.Y. Choe, M.Y. Lee, I. Rheem [et al.] // *Joint Bone Spine.* — 2008. — Vol. 75, № 5. — P. 548–553.
136. Choy, E. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis / E. Choy, N. Sattar // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, № 4. — P. 460–469.
137. Choy, E. Understanding the dynamics / E. Choy // *Rheumatology (Oxford).* — 2012. — Vol. 51 Suppl 5. — v3-11.
138. Chu, C.Q. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis / C.Q. Chu, M. Field, M. Feldmann, R.N. Maini // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34, № 9. — P. 1125–1132.
139. Chu, S.Y. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis / S.Y. Chu, Y.J. Chen, C.J. Liu [et al.] // *Am. J. Med.* — 2013. — Vol. 126, № 11. — P. 982–988.

140. Ciccia, F. Ectopic expression of CXCL13, BAFF, APRIL and LT-beta is associated with artery tertiary lymphoid organs in giant cell arteritis / F. Ciccia, A. Rizzo, R. Maugeri [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016.
141. Colbert, R.A. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis / R.A. Colbert, T.M. Tran, G. Layh-Schmitt // *Mol. Immunol.* — 2014. — Vol. 57, № 1. — P. 44–51.
142. Constans, J. Arterial stiffness predicts severe progression in systemic sclerosis / J. Constans, C. Germain, P. Gosse [et al.] // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 9. — P. 1900–1906.
143. Conti, P. Differential production of RANTES and MCP-1 in synovial fluid from the inflamed human knee / P. Conti, M. Reale, R.C. Barbacane [et al.] // *Immunol. Lett.* — 2002. — Vol. 80, № 2. — P. 105–111.
144. Crispin, J.C. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys / J.C. Crispin, M. Oukka, G. Bayliss [et al.] // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 181, № 12. — P. 8761–8766.
145. Cupedo, T. An unexpected role for IL-17 in lymphoid organogenesis / T. Cupedo // *Nat. Immunol.* — 2011. — Vol. 12, № 7. — P. 590–592.
146. Cypiene, A. Non-invasive assessment of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blocker remicade (infliximab) / A. Cypiene, A. Laucevicius, A. Venalis [et al.] // *Proc. West Pharmacol. Soc.* — 2007. — Vol. 50. — P. 119–122.
147. Cypiene, A. The influence of mean blood pressure on arterial stiffening and endothelial dysfunction in women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / A. Cypiene, J. Dadoniene, R. Rugiene [et al.] // *Medicina (Kaunas).* — 2010. — Vol. 46, № 8. — P. 522–530.
148. Da, R.R. B cell clonal expansion and somatic hypermutation of Ig variable heavy chain genes in the synovial membrane of patients with osteoarthritis / R.R. Da, Y. Qin, D. Baeten, Y. Zhang // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, № 1. — P. 557–565.
149. Dag, S. Relation of asymmetric dimethylarginine and cardiac involvement in systemic sclerosis / S. Dag, M. Budulgan, B. Dilek [et al.] // *Acta Reumatol. Port.* — 2014. — Vol. 39, № 3. — P. 228–235.
150. Danesh, J. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease / J. Danesh, S. Kaptoge, A.G. Mann [et al.] // *PLoS Med.* — 2008. — Vol. 5, № 4. — e78.
151. D'Angelo, W.A. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls / W.A. D'Angelo, J.F. Fries, A.T. Masi, L.E. Shulman // *Am. J. Med.* — 1969. — Vol. 46, № 3. — P. 428–440.
152. Deane, K.D. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease / K.D. Deane, H. El-Gabalawy // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 10, № 4. — P. 212–228.
153. Degboe, Y. Predictive value of autoantibodies from anti-CCP2, anti-MCV and anti-human citrullinated fibrinogen tests, in early rheumatoid arthritis patients with rapid radiographic progression at 1 year / Y. Degboe, A. Constantin, D. Nigon [et al.] // *RMD Open.* — 2015. — Vol. 1, № 1. — e000180.
154. Dessein, P.H. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis / P.H. Dessein, B.I. Joffe, S. Singh // *Arthritis Res. Ther.* — 2005. — Vol. 7, № 3. — R634-43.
155. Dessein, P.H. Marked independent relationship between circulating interleukin-6 concentrations and endothelial activation in rheumatoid arthritis / P.H. Dessein, A. Solomon, A.J. Woodiwiss [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 510243.

156. Di Franco, M. Serum levels of asymmetric dimethylarginine and apelin as potential markers of vascular endothelial dysfunction in early rheumatoid arthritis / M. Di Franco, F.R. Spinelli, A. Metere [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 347268.
157. Dimitroulas, T. Associations between asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism (rs1801133) in rheumatoid arthritis / T. Dimitroulas, A. Sandoo, J. Hodson [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 45, № 4. — P. 267–273.
158. Dimitroulas, T. Asymmetrical dimethylarginine in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension / T. Dimitroulas, G. Giannakoulas, T. Sfetsios [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2008. — Vol. 47, № 11. — P. 1682–1685.
159. Dimitroulas, T. In vivo microvascular and macrovascular endothelial function is not associated with circulating dimethylarginines in patients with rheumatoid arthritis / T. Dimitroulas, A. Sandoo, J. Hodson [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2016. — Vol. 76, № 4. — P. 331–337.
160. Dimitroulas, T. Left atrial volume and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with elevated pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis / T. Dimitroulas, G. Giannakoulas, K. Papadopoulou [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 29, № 9. — P. 957–964.
161. Dimitroulas, T. Predictors of asymmetric dimethylarginine levels in patients with rheumatoid arthritis / T. Dimitroulas, A. Sandoo, J.J. Veldhuijzen van Zanten [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 42, № 3. — P. 176–181.
162. Divecha, H. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects / H. Divecha, N. Sattar, A. Rumley [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. — 2005. — Vol. 109, № 2. — P. 171–176.
163. Doherty, N.E. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus / N.E. Doherty, R.J. Siegel // *Am. Heart J.* — 1985. — Vol. 110, № 6. — P. 1257–1265.
164. Domsic, R.T. Scleroderma / R.T. Domsic // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 26, № 6. — P. 646–652.
165. Dooley, A. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis / A. Dooley, B. Gao, N. Bradley [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2006. — Vol. 45, № 6. — P. 676–684.
166. Doorenspleet, M.E. Rheumatoid arthritis synovial tissue harbours dominant B-cell and plasma-cell clones associated with autoreactivity / M.E. Doorenspleet, P.L. Klarenbeek, M.J. de Hair [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73, № 4. — P. 756–762.
167. Doria, A. Inflammation and accelerated atherosclerosis / A. Doria, Y. Sherer, P.L. Meroni, Y. Shoenfeld // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2005. — Vol. 31, № 2. — 355-62, viii.
168. Doria, A. The heart in systemic autoimmune diseases / A. Doria, P. Pauletto. — Amsterdam, London: Elsevier, 2004. — xv, 260 p.
169. Doria, A. Value and goals of treat-to-target in systemic lupus erythematosus / A. Doria, M. Gatto, L. Iaccarino, L. Punzi // *Lupus*. — 2015. — Vol. 24, № 4–5. — P. 507–515.
170. Dougados, M. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees / M. Dougados, N. Betteridge, G.R. Burmester [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63, № 9. — P. 1172–1176.
171. Edwards, C.J. The autoantibody rheumatoid factor may be an independent risk factor for ischaemic heart disease in men / C.J. Edwards, H. Syddall, R. Goswami [et al.] // *Heart*. — 2007. — Vol. 93, № 10. — P. 1263–1267.



172. Egerer, K. The serological diagnosis of rheumatoid arthritis / K. Egerer, E. Feist, G.R. Burmester // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2009. — Vol. 106, № 10. — P. 159–163.
173. Eid, R.E. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells / R.E. Eid, D.A. Rao, J. Zhou [et al.] // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119, № 10. — P. 1424–1432.
174. El Maghraoui, A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis / A. El Maghraoui // *Eur. J. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 22, № 6. — P. 554–560.
175. El-Gabalawy, H.S. Familial clustering of the serum cytokine profile in the relatives of rheumatoid arthritis patients / H.S. El-Gabalawy, D.B. Robinson, I. Smolik [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 64, № 6. — P. 1720–1729.
176. Elhai, M. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years / M. Elhai, C. Meune, J. Avouac [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2012. — Vol. 51, № 6. — P. 1017–1026.
177. Elmaged, A.M. Exploring disease activity and cardiovascular events by raised serum asymmetric dimethyl arginine among systemic lupus erythematosus patients / A.M. Elmaged, I.K. Ahmed, B.I. Saleh, S.R. Ali // *Egypt J. Immunol.* — 2011. — Vol. 18, № 1. — P. 43–49.
178. Erre, G.L. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis / G.L. Erre, P. Sanna, A. Zinellu [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 30, № 1. — P. 21–27.
179. Evans, M.R. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis / M.R. Evans, A. Escalante, D.F. Battafarano [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2011. — Vol. 63, № 5. — P. 1211–1220.
180. Fleige, H. IL-17-induced CXCL12 recruits B cells and induces follicle formation in BALT in the absence of differentiated FDCs / H. Fleige, S. Ravens, G.L. Moschovakis [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2014. — Vol. 211, № 4. — P. 643–651.
181. Fries, J.F. "Arthritis specific" global health analog scales assess "generic" health related quality-of-life in patients with rheumatoid arthritis / J.F. Fries, D.R. Ramey // *J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 24, № 9. — P. 1697–1702.
182. Frostegard, J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders / J. Frostegard // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25, № 9. — P. 1776–1785.
183. Frostegard, J. Rheumatic diseases / J. Frostegard // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30, № 5. — P. 892–893.
184. Fukumoto, S. Coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus at autopsy / S. Fukumoto, T. Tsumagari, M. Kinjo, K. Tanaka // *Acta Pathol. Jpn.* — 1987. — Vol. 37, № 1. — P. 1–9.
185. Gabriel, S.E. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases / S.E. Gabriel, K. Michaud // *Arthritis Res. Ther.* — 2009. — Vol. 11, № 3. — P. 229.
186. Galve, E. Prevalence, morphologic types, and evolution of cardiac valvular disease in systemic lupus erythematosus / E. Galve, J. Candell-Riera, C. Pigrau [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1988. — Vol. 319, № 13. — P. 817–823.
187. Garrett, S. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis / S. Garrett, T. Jenkinson, L.G. Kennedy [et al.] // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21, № 12. — P. 2286–2291.
188. Garrido-Urbani, S. Immunological aspects of atherosclerosis / S. Garrido-Urbani, M. Meguenani, F. Montecucco, B.A. Imhof // *Semin. Immunopathol.* — 2014. — Vol. 36, № 1. — P. 73–91.

189. Genre, F. Adipokines, biomarkers of endothelial activation, and metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis / F. Genre, R. Lopez-Mejias, J.A. Miranda-Filloo [et al.] // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 860651.
190. Genre, F. Asymmetric dimethylarginine serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF-alpha antagonist therapy / F. Genre, R. Lopez-Mejias, J.A. Miranda-Filloo [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 31, № 5. — P. 749–755.
191. Genre, F. IGF-1 and ADMA levels are inversely correlated in nondiabetic ankylosing spondylitis patients undergoing anti-TNF-alpha therapy / F. Genre, R. Lopez-Mejias, J. Rueda-Gotor [et al.] // *Biomed. Res. Int.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 671061.
192. Georgiadis, A.N. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis / A.N. Georgiadis, E.C. Papavasiliou, E.S. Lourida [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2006. — Vol. 8, № 3. — R82.
193. Gerlag, D.M. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis / D.M. Gerlag, K. Raza, L.G. van Baarsen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 71, № 5. — P. 638–641.
194. Gibert, M. Functional categorization of HLA-DRB1 alleles in rheumatoid arthritis / M. Gibert, N. Balandraud, M. Touinssi [et al.] // *Hum. Immunol.* — 2003. — Vol. 64, № 10. — P. 930–935.
195. Gonzalez-Gay, M.A. Anti-TNF-alpha therapy does not modulate leptin in patients with severe rheumatoid arthritis / M.A. Gonzalez-Gay, M.T. Garcia-Unzueta, A. Berja [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 27, № 2. — P. 222–228.
196. Gonzalez-Gay, M.A. Rheumatoid arthritis / M.A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, J. Martin // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 35, № 1. — P. 8–17.
197. Gonzalez-Juanatey, C. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody / C. Gonzalez-Juanatey, A. Testa, A. Garcia-Castelo [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 51, № 3. — P. 447–450.
198. Gonzalez-Juanatey, C. Carotid intima-media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, J. Martin, M.A. Gonzalez-Gay // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 38, № 5. — P. 366–371.
199. Gonzalez-Juanatey, C. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis / C. Gonzalez-Juanatey, A. Testa, A. Garcia-Castelo [et al.] // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 114, № 8. — P. 647–652.
200. Gonzalez-Juanatey, C. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy / C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, T.R. Vazquez-Rodriguez [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 59, № 12. — P. 1821–1824.
201. Gonzalez-Juanatey, C. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease / C. Gonzalez-Juanatey, T.R. Vazquez-Rodriguez, J.A. Miranda-Filloo [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 2009. — Vol. 88, № 6. — P. 358–365.
202. Goodson, N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis / N. Goodson // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 14, № 2. — P. 115–120.
203. Goodson, N.J. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis / N.J. Goodson, D.P. Symmons, D.G. Scott [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52, № 8. — P. 2293–2299.

204. Goodson, N.J. Mortality in early inflammatory polyarthritis / N.J. Goodson, N.J. Wiles, M. Lunt [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46, № 8. — P. 2010–2019.
205. Gounopoulos, P. Antibodies to oxidized low density lipoprotein / P. Gounopoulos, E. Merki, L.F. Hansen [et al.] // *Minerva Cardioangiol.* — 2007. — Vol. 55, № 6. — P. 821–837.
206. Grassi, F. CXCL12 chemokine up-regulates bone resorption and MMP-9 release by human osteoclasts / F. Grassi, S. Cristino, S. Toneguzzi [et al.] // *J. Cell Physiol.* — 2004. — Vol. 199, № 2. — P. 244–251.
207. Greco, T.P. Newer antiphospholipid antibodies predict adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome / T.P. Greco, A.M. Conti-Kelly, T. Greco Jr. [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2009. — Vol. 132, № 4. — P. 613–620.
208. Greco, T.P. Oxidized-LDL/beta(2)-glycoprotein I complexes are associated with disease severity and increased risk for adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes / T.P. Greco, A.M. Conti-Kelly, J.R. Anthony [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2010. — Vol. 133, № 5. — P. 737–743.
209. Greenberg, J.D. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis / J.D. Greenberg, J.M. Kremer, J.R. Curtis [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70, № 4. — P. 576–582.
210. Gronlund, H. Low levels of IgM antibodies against phosphorylcholine predict development of acute myocardial infarction in a population-based cohort from northern Sweden / H. Gronlund, G. Hallmans, J.H. Jansson [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2009. — Vol. 16, № 3. — P. 382–386.
211. Gronwall, C. IgM autoantibodies to distinct apoptosis-associated antigens correlate with protection from cardiovascular events and renal disease in patients with SLE / C. Gronwall, E. Akhter, C. Oh [et al.] // *Clin. Immunol.* — 2012. — Vol. 142, № 3. — P. 390–398.
212. Guiducci, S. A New Way of Thinking about Systemic Sclerosis / S. Guiducci, S. Bellando-Randone, M. Matucci-Cerinic // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2016. — Vol. 18, № 3–4. — P. 141–143.
213. Gupta, N. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis / N. Gupta, R. Saigal, L. Goyal [et al.] // *Int. J. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 839135.
214. Gustafsson, J. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus — a prospective cohort study / J. Gustafsson, I. Gunnarsson, O. Borjesson [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2009. — Vol. 11, № 6. — R186.
215. Gustafsson, J.T. Definitions of and contributions to cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus / J.T. Gustafsson, E. Svenungsson // *Autoimmunity.* — 2014. — Vol. 47, № 2. — P. 67–76.
216. Gustafsson, R. Cold-induced reversible myocardial ischaemia in systemic sclerosis / R. Gustafsson, F. Mannting, E. Kazzam [et al.] // *Lancet.* — 1989. — Vol. 2, № 8661. — P. 475–479.
217. Haider, Y.S. Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus; quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years / Y.S. Haider, W.C. Roberts // *Am. J. Med.* — 1981. — Vol. 70, № 4. — P. 775–781.
218. Hamaguchi, Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis / Y. Hamaguchi // *J. Dermatol.* — 2010. — Vol. 37, № 1. — P. 42–53.
219. Hamdi, W. Assessment of preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis / W. Hamdi, M. Chelli Bouaziz, I. Zouch [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 39, № 2. — P. 322–326.

220. Han, C. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis / C. Han, D.W. Robinson Jr., M.V. Hackett [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 33, № 11. — P. 2167–2172.
221. Hansen, I.B. Plasma level of CXC-chemokine CXCL12 is increased in rheumatoid arthritis and is independent of disease activity and methotrexate treatment / I.B. Hansen, T. Ellingsen, N. Hornung [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 33, № 9. — P. 1754–1759.
222. Hassfeld, W. Autoantibody to the nuclear antigen RA33 / W. Hassfeld, G. Steiner, W. Graninger [et al.] // *Br. J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 32, № 3. — P. 199–203.
223. Hassfeld, W. Demonstration of a new antinuclear antibody (anti-RA33) that is highly specific for rheumatoid arthritis / W. Hassfeld, G. Steiner, K. Hartmuth [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1989. — Vol. 32, № 12. — P. 1515–1520.
224. Hasunuma, Y. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages / Y. Hasunuma, E. Matsuura, Z. Makita [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 1997. — Vol. 107, № 3. — P. 569–573.
225. Haywood, L. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis / L. Haywood, D.F. McWilliams, C.I. Pearson [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48, № 8. — P. 2173–2177.
226. Heijnen, I.A. Clinical significance of coexisting antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis / I.A. Heijnen, C. Foocharoen, B. Bannert [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 31, № 2 Suppl 76. — P. 96–102.
227. Herrick, A.L. Vascular function in systemic sclerosis / A.L. Herrick // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 12, № 6. — P. 527–533.
228. Hettema, M.E. Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors / M.E. Hettema, D. Zhang, K. de Leeuw [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2008. — Vol. 10, № 2. — R49.
229. Hettema, M.E. Macrovascular disease and atherosclerosis in SSc / M.E. Hettema, H. Bootsma, C.G. Kallenberg // *Rheumatology (Oxford)*. — 2008. — Vol. 47, № 5. — P. 578–583.
230. Hippisley-Cox, J. Predicting cardiovascular risk in England and Wales / J. Hippisley-Cox, C. Coupland, Y. Vinogradova [et al.] // *BMJ*. — 2008. — Vol. 336, № 7659. — P. 1475–1482.
231. Hirota, K. T cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17+ Th cells that cause autoimmune arthritis / K. Hirota, M. Hashimoto, H. Yoshitomi [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2007. — Vol. 204, № 1. — P. 41–47.
232. Ho, K.T. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma / K.T. Ho, J.D. Reveille // *Arthritis Res. Ther.* — 2003. — Vol. 5, № 2. — P. 80–93.
233. Hollan, I. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases / I. Hollan, P.L. Meroni, J.M. Ahearn [et al.] // *Autoimmun. Rev.* — 2013. — Vol. 12, № 10. — P. 1004–1015.
234. Hsu, Y.H. Production of the chemokine eotaxin-1 in osteoarthritis and its role in cartilage degradation / Y.H. Hsu, M.S. Hsieh, Y.C. Liang [et al.] // *J. Cell Biochem.* — 2004. — Vol. 93, № 5. — P. 929–939.
235. Hsue, P.Y. Depletion of B-cells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis / P.Y. Hsue, R. Scherzer, C. Grunfeld [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* — 2014. — Vol. 3, № 5. — e001267.
236. Hudson, M. Ibuprofen may abrogate the benefits of aspirin when used for secondary prevention of myocardial infarction / M. Hudson, M. Baron, E. Rahme, L. Pilote // *J. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 32, № 8. — P. 1589–1593.
237. Hudson, M. Time to diagnosis in systemic sclerosis / M. Hudson, B. Thombs, M. Baron // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61, № 2. — P. 274–278.

238. Hulejova, H. No effect of physiotherapy on the serum levels of adipocytokines in patients with ankylosing spondylitis / H. Hulejova, A. Levitova, M. Kuklova [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 31, № 1. — P. 67–71.
239. Hulejova, H. Novel adipokine fibroblast growth factor 21 is increased in rheumatoid arthritis / H. Hulejova, L. Andres Cerezo, M. Kuklova [et al.] // *Physiol. Res.* — 2012. — Vol. 61, № 5. — P. 489–494.
240. Humphreys, J.H. Anticarbamylated protein antibodies are associated with long-term disability and increased disease activity in patients with early inflammatory arthritis / J.H. Humphreys, M.K. Verheul, A. Barton [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75, № 6. — P. 1139–1144.
241. Hurlimann, D. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis / D. Hurlimann, A. Forster, G. Noll [et al.] // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106, № 17. — P. 2184–2187.
242. Iaccarino, L. Premature coronary heart disease in SLE / L. Iaccarino, S. Bettio, M. Zen [et al.] // *Lupus.* — 2013. — Vol. 22, № 12. — P. 1232–1242.
243. Ikari, K. Haplotype analysis revealed no association between the PTPN22 gene and RA in a Japanese population / K. Ikari, S. Momohara, E. Inoue [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2006. — Vol. 45, № 11. — P. 1345–1348.
244. Im, C.H. Inflammatory burden interacts with conventional cardiovascular risk factors for carotid plaque formation in rheumatoid arthritis / C.H. Im, N.R. Kim, J.W. Kang [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2015. — Vol. 54, № 5. — P. 808–815.
245. James, T.N. De subitaneis mortibus. VIII. Coronary arteries and conduction system in scleroderma heart disease / T.N. James // *Circulation.* — 1974. — Vol. 50, № 4. — P. 844–856.
246. Jarzabek-Chorzelska, M. Antikinetochore and antitopoisomerase I antibodies in systemic scleroderma / M. Jarzabek-Chorzelska, M. Blaszczyk, Z. Kolacinska-Strasz [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* — 1990. — Vol. 282, № 2. — P. 76–83.
247. Jarzabek-Chorzelska, M. Are ACA and Scl 70 antibodies mutually exclusive? / M. Jarzabek-Chorzelska, M. Blaszczyk, Z. Kolacinska-Strasz [et al.] // *Br. J. Dermatol.* — 1990. — Vol. 122, № 2. — P. 201–208.
248. Jiang, X. Anti-CarP antibodies in two large cohorts of patients with rheumatoid arthritis and their relationship to genetic risk factors, cigarette smoking and other autoantibodies / X. Jiang, L.A. Trouw, T.J. van Wesemael [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — Vol. 73, № 10. — P. 1761–1768.
249. Joseph, A. Immunologic rheumatic disorders / A. Joseph, R. Brasington, L. Kahl [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 125, № 2 Suppl 2. — S204-15.
250. Kahan, A. Cardiac complications of systemic sclerosis / A. Kahan, G. Coghlan, V. McLaughlin // *Rheumatology (Oxford).* — 2009. — Vol. 48 Suppl 3. — iii45-8.
251. Kanbe, K. Stimulation of matrix metalloproteinase 3 release from human chondrocytes by the interaction of stromal cell-derived factor 1 and CXCR4 chemokine receptor 4 / K. Kanbe, K. Takagishi, Q. Chen // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46, № 1. — P. 130–137.
252. Kanbe, K. Synovectomy reduces stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1) which is involved in the destruction of cartilage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis / K. Kanbe, T. Takemura, K. Takeuchi [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 2004. — Vol. 86, № 2. — P. 296–300.
253. Kang, J.H. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis / J.H. Kang, Y.H. Chen, H.C. Lin // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 6. — P. 1165–1168.
254. Kang, S. Therapeutic uses of anti-interleukin-6 receptor antibody / S. Kang, T. Tanaka, T. Kishimoto // *Int. Immunol.* — 2015. — Vol. 27, № 1. — P. 21–29.

255. Kapoor, M. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis / M. Kapoor, J. Martel-Pelletier, D. Lajeunesse [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 7, № 1. — P. 33–42.
256. Karvonen, J. Immunoglobulin M type of autoantibodies to oxidized low-density lipoprotein has an inverse relation to carotid artery atherosclerosis / J. Karvonen, M. Paivansalo, Y.A. Kesaniemi, S. Horkko // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, № 17. — P. 2107–2112.
257. Katsumoto, T.R. The pathogenesis of systemic sclerosis / T.R. Katsumoto, M.L. Whitfield, M.K. Connolly // *Ann. Rev. Pathol.* — 2011. — Vol. 6. — P. 509–537.
258. Kayser, C. Autoantibodies in systemic sclerosis / C. Kayser, M.J. Fritzler // *Front. Immunol.* — 2015. — Vol. 6. — P. 167.
259. Kemeny-Beke, A. Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis / A. Kemeny-Beke, R. Gesztelyi, N. Bodnar [et al.] // *Joint Bone Spine.* — 2011. — Vol. 78, № 2. — P. 184–187.
260. Kerekes, G. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis / G. Kerekes, P. Soltesz, H. Der [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 28, № 6. — P. 705–710.
261. Kerekes, G. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis / G. Kerekes, Z. Szekanecz, H. Der [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 35, № 3. — P. 398–406.
262. Kiani, A.N. Asymmetric dimethylarginine is a marker of poor prognosis and coronary calcium in systemic lupus erythematosus / A.N. Kiani, J.A. Mahoney, M. Petri // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34, № 7. — P. 1502–1505.
263. Kingsley, G. Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23–26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts / G. Kingsley, J. Sieper // *Ann. Rheum. Dis.* — 1996. — Vol. 55, № 8. — P. 564–584.
264. Kiss, E. Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients / E. Kiss, P. Soltesz, H. Der [et al.] // *J. Autoimmun.* — 2006. — Vol. 27, № 4. — P. 211–217.
265. Klarenbeek, P.L. Human T-cell memory consists mainly of unexpanded clones / P.L. Klarenbeek, P.P. Tak, B.D. van Schaik [et al.] // *Immunol. Lett.* — 2010. — Vol. 133, № 1. — P. 42–48.
266. Klarenbeek, P.L. Inflamed target tissue provides a specific niche for highly expanded T-cell clones in early human autoimmune disease / P.L. Klarenbeek, M.J. de Hair, M.E. Doorenspleet [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 71, № 6. — P. 1088–1093.
267. Klareskog, L. Mechanisms of disease / L. Klareskog, L. Padyukov, J. Lorentzen, L. Alfredsson // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 2, № 8. — P. 425–433.
268. Kobayashi, K. Distinguished effects of antiphospholipid antibodies and anti-oxidized LDL antibodies on oxidized LDL uptake by macrophages / K. Kobayashi, K. Tada, H. Itabe [et al.] // *Lupus.* — 2007. — Vol. 16, № 12. — P. 929–938.
269. Kocabas, H. The serum levels of resistin in ankylosing spondylitis patients / H. Kocabas, V. Kocabas, S. Buyukbas [et al.] // *Rheumatol. Int.* — 2012. — Vol. 32, № 3. — P. 699–702.
270. Koch, A.E. Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis / A.E. Koch, S.L. Kunkel, L.A. Harlow [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90, № 3. — P. 772–779.
271. Koch, A.E. Macrophage inflammatory protein-1 beta / A.E. Koch, S.L. Kunkel, M.R. Shah [et al.] // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1995. — Vol. 77, № 3. — P. 307–314.

272. Koch, A.E. Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis / A.E. Koch, L.A. Harlow, G.K. Haines [et al.] // *J. Immunol.* — 1994. — Vol. 152, № 8. — P. 4149–4156.
273. Koivuniemi, R. Cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis / R. Koivuniemi, L. Paimela, R. Suomalainen, M. Leirisalo-Repo // *Scand. J. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 42, № 2. — P. 131–135.
274. Konig, A. Mig, GRO alpha and RANTES messenger RNA expression in lining layer, infiltrates and different leucocyte populations of synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis / A. Konig, V. Krenn, A. Toksoy [et al.] // *Virchows Arch.* — 2000. — Vol. 436, № 5. — P. 449–458.
275. Konig, M.F. Antibodies to native and citrullinated RA33 (hnRNP A2/B1) challenge citrullination as the inciting principle underlying loss of tolerance in rheumatoid arthritis / M.F. Konig, J.T. Giles, P.A. Nigrovic, F. Andrade // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016.
276. Korkosz, M. Disparate effects of anti-TNF-alpha therapies on measures of disease activity and mediators of endothelial damage in ankylosing spondylitis / M. Korkosz, J. Gasowski, A. Surdacki [et al.] // *Pharmacol. Rep.* — 2013. — Vol. 65, № 4. — P. 891–897.
277. Kotyla, P.J. Infliximab treatment increases left ventricular ejection fraction in patients with rheumatoid arthritis / P.J. Kotyla, A. Owczarek, J. Rakoczy [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 39, № 4. — P. 701–706.
278. Kroon, F.P. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis / F.P. Kroon, van der Burg, L. R., S. Ramiro [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 43, № 3. — P. 607–617.
279. Kume, K. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis / K. Kume, K. Amano, S. Yamada [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 38, № 10. — P. 2169–2171.
280. Kurko, J. Genetics of rheumatoid arthritis — a comprehensive review / J. Kurko, T. Besenyei, J. Laki [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2013. — Vol. 45, № 2. — P. 170–179.
281. Kuryliszyn-Moskal, A. A study on vascular endothelial growth factor and endothelin-1 in patients with extra-articular involvement of rheumatoid arthritis / A. Kuryliszyn-Moskal, P.A. Klimiuk, S. Sierakowski, M. Ciolkiewicz // *Clin. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 25, № 3. — P. 314–319.
282. Kyaw, T. BAFF receptor mAb treatment ameliorates development and progression of atherosclerosis in hyperlipidemic ApoE(-/-) mice / T. Kyaw, P. Cui, C. Tay [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 4. — e60430.
283. Kyaw, T. Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis / T. Kyaw, C. Tay, A. Khan [et al.] // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 185, № 7. — P. 4410–4419.
284. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness / S. Laurent, J. Cockcroft, L. van Bortel [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 21. — P. 2588–2605.
285. Lee, P.Y. Type I interferon as a novel risk factor for endothelial progenitor cell depletion and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus / P.Y. Lee, Y. Li, H.B. Richards [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56, № 11. — P. 3759–3769.
286. Lee, S.S. Vascular endothelial growth factor levels in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / S.S. Lee, Y.S. Joo, W.U. Kim [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 19, № 3. — P. 321–324.
287. Lehtinen, K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis / K. Lehtinen // *Ann. Rheum. Dis.* — 1993. — Vol. 52, № 3. — P. 174–176.

288. Lequesne, M.G. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints / M.G. Lequesne, M. Samson // *J. Rheumatol. Suppl.* — 1991. — Vol. 27. — P. 16–18.
289. Lewis, M.J. Immunoglobulin M is required for protection against atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice / M.J. Lewis, T.H. Malik, M.R. Ehrenstein [et al.] // *Circulation.* — 2009. — Vol. 120, № 5. — P. 417–426.
290. Liang, K.P. Autoantibodies and the risk of cardiovascular events / K.P. Liang, H.M. Kremers, C.S. Crowson [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 36, № 11. — P. 2462–2469.
291. Libby, P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis / P. Libby // *Am. J. Med.* — 2008. — Vol. 121, № 10 Suppl 1. — S21–31.
292. Lindenberg, L. Restrictive IgG antibody response against mutated citrullinated vimentin predicts response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis / L. Lindenberg, L. Spengler, H. Bang [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2015. — Vol. 17. — P. 206.
293. Lisignoli, G. IL1beta and TNFalpha differently modulate CXCL13 chemokine in stromal cells and osteoblasts isolated from osteoarthritis patients / G. Lisignoli, S. Cristino, S. Toneguzzi [et al.] // *Exp. Gerontol.* — 2004. — Vol. 39, № 4. — P. 659–665.
294. Liu, R. Association Between Intercellular Adhesion Molecule-1, -2, -3 Plasma Levels and Disease Activity of Ankylosing Spondylitis in the Chinese Han Population / R. Liu, Z. Yue, X. Peng [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976).* — 2016. — Vol. 41, № 10. — E618-24.
295. Liu, X. Effect of asymmetric dimethylarginine (ADMA) on heart failure development / X. Liu, L. Hou, D. Xu [et al.] // *Nitric Oxide.* — 2016. — Vol. 54. — P. 73–81.
296. Loeuille, D. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee / D. Loeuille, I. Chary-Valckenaere, J. Champigneulle [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52, № 11. — P. 3492–3501.
297. Lopez, L.R. Immunogenic oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I complexes in the diagnostic management of atherosclerosis / L.R. Lopez, K. Kobayashi, Y. Matsunami, E. Matsuura // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* — 2009. — Vol. 37, № 1. — P. 12–19.
298. Lopez-Pedreria, C. Cardiovascular risk in systemic autoimmune diseases / C. Lopez-Pedreria, C. Perez-Sanchez, M. Ramos-Casals [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 974648.
299. Lories, R.J. Differences in pathophysiology between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / R.J. Lories, D.L. Baeten // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 27, № 4 Suppl 55. — S10-4.
300. Machold, K.P. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis / K.P. Machold, R. Landewe, J.S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 3. — P. 495–502.
301. Machold, K.P. Very recent onset rheumatoid arthritis / K.P. Machold, T.A. Stamm, V.P. Nell [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2007. — Vol. 46, № 2. — P. 342–349.
302. Magder, L.S. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus / L.S. Magder, M. Petri // *Am. J. Epidemiol.* — 2012. — Vol. 176, № 8. — P. 708–719.
303. Majka, D.S. Antiphospholipid antibodies and sub-clinical atherosclerosis in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) cohort / D.S. Majka, K. Liu, R.M. Pope [et al.] // *Inflamm. Res.* — 2013. — Vol. 62, № 10. — P. 919–927.
304. Majka, D.S. Is preclinical autoimmunity benign? / D.S. Majka, R.W. Chang // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2014. — Vol. 40, № 4. — P. 659–668.



305. Major, A.S. B-lymphocyte deficiency increases atherosclerosis in LDL receptor-null mice / A.S. Major, S. Fazio, M.F. Linton // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2002. — Vol. 22, № 11. — P. 1892–1898.
306. Makrygiannakis, D. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells / D. Makrygiannakis, M. Hermansson, A.K. Ulfgren [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67, № 10. — P. 1488–1492.
307. Malemud, C.J. Biologic basis of osteoarthritis / C.J. Malemud // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 27, № 3. — P. 289–294.
308. Man, A. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis / A. Man, Y. Zhu, Y. Zhang [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 72, № 7. — P. 1188–1193.
309. Mankad, R. Atherosclerotic vascular disease in the autoimmune rheumatologic patient / R. Mankad // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2015. — Vol. 17, № 4. — P. 497.
310. Mankia, K. Is localized autoimmunity the trigger for rheumatoid arthritis? / K. Mankia, P. Emery // *Discov. Med.* — 2015. — Vol. 20, № 109. — P. 129–135.
311. Maradit-Kremers, H. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis / H. Maradit-Kremers, P.J. Nicola, C.S. Crowson [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52, № 3. — P. 722–732.
312. Marder, W. Interleukin 17 as a novel predictor of vascular function in rheumatoid arthritis / W. Marder, S. Khalatbari, J.D. Myles [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70, № 9. — P. 1550–1555.
313. 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, P. Olinek [et al.] // *J. Immunol. Res.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 516593.
314. Maslyanskiy, A.L. Effects of rituximab therapy on elastic properties of vascular wall in patients with progressive systemic sclerosis / A.L. Maslyanskiy, S.V. Lapin, E.P. Kolesova [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 32, № 6 Suppl 86. — S-228.
315. Mathieu, S. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis / S. Mathieu, L. Gossec, M. Dougados, M. Soubrier // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2011. — Vol. 63, № 4. — P. 557–563.
316. Mathieu, S. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment / S. Mathieu, B. Pereira, J.J. Dubost [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2012. — Vol. 51, № 6. — P. 1107–1111.
317. Mathieu, S. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease / S. Mathieu, H. Joly, G. Baron [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2008. — Vol. 47, № 8. — P. 1203–1207.
318. Matsuura, E. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis / E. Matsuura, K. Kobayashi, M. Tabuchi, L.R. Lopez // *Prog. Lipid. Res.* — 2006. — Vol. 45, № 6. — P. 466–486.
319. Matucci-Cerinic, M. Heart involvement in autoimmune rheumatic diseases / M. Matucci-Cerinic, P.M. Seferovic // *Rheumatology (Oxford)*. — 2006. — Vol. 45 Suppl 4. — iv1–3.
320. Matucci-Cerinic, M. Review / M. Matucci-Cerinic, B. Kahaleh, F.M. Wigley // *Arthritis Rheum.* — 2013. — Vol. 65, № 8. — P. 1953–1962.
321. Matucci-Cerinic, M. The complexity of managing systemic sclerosis / M. Matucci-Cerinic, V. Steen, P. Nash, E. Hachulla // *Rheumatology (Oxford)*. — 2009. — Vol. 48 Suppl 3. — iii8–13.
322. McInnes, I.B. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis / I.B. McInnes, L. Thompson, J.T. Giles [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2015. — Vol. 74, № 4. — P. 694–702.

323. McMahon, M. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus / M. McMahon, B.H. Hahn // *Curr. Opin. Immunol.* — 2007. — Vol. 19, № 6. — P. 633–639.
324. McWhorter, J.E.t. Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis) / J.E.T. McWhorter, E.C. LeRoy // *Am. J. Med.* — 1974. — Vol. 57, № 4. — P. 566–575.
325. Mehra, S. Autoantibodies in systemic sclerosis / S. Mehra, J. Walker, K. Patterson, M.J. Fritzler // *Autoimmun. Rev.* — 2013. — Vol. 12, № 3. — P. 340–354.
326. Mellado, M. T-Cell Migration in Rheumatoid Arthritis / M. Mellado, L. Martinez-Munoz, G. Cascio [et al.] // *Front Immunol.* — 2015. — Vol. 6. — P. 384.
327. Micha, R. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease / R. Micha, F. Imamura, M. Wyler von Ballmoos [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 108, № 9. — P. 1362–1370.
328. Mierau, R. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma / R. Mierau, P. Moinzadeh, G. Riemekasten [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2011. — Vol. 13, № 5. — R172.
329. Miller, Y.I. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity / Y.I. Miller, S.H. Choi, P. Wiesner [et al.] // *Circ. Res.* — 2011. — Vol. 108, № 2. — P. 235–248.
330. Miranda-Fillooy, J.A. Leptin and visfatin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF-alpha antagonist therapy / J.A. Miranda-Fillooy, R. Lopez-Mejias, F. Genre [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 31, № 4. — P. 538–545.
331. Moder, K.G. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus / K.G. Moder, T.D. Miller, H.D. Tazelaar // *Mayo Clin. Proc.* — 1999. — Vol. 74, № 3. — P. 275–284.
332. Mohan, V.K. Association of susceptible genetic markers and autoantibodies in rheumatoid arthritis / V.K. Mohan, N. Ganesan, R. Gopalakrishnan // *J. Genet.* — 2014. — Vol. 93, № 2. — P. 597–605.
333. Mohanta, S.K. Artery tertiary lymphoid organs contribute to innate and adaptive immune responses in advanced mouse atherosclerosis / S.K. Mohanta, C. Yin, L. Peng [et al.] // *Circ. Res.* — 2014. — Vol. 114, № 11. — P. 1772–1787.
334. Mok, M.Y. Systemic sclerosis is an independent risk factor for increased coronary artery calcium deposition / M.Y. Mok, C.S. Lau, S.S. Chiu [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2011. — Vol. 63, № 5. — P. 1387–1395.
335. Morrisroe, K.B. The association of antiphospholipid antibodies with cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis / K.B. Morrisroe, W. Stevens, H. Nandurkar [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 32, № 6 Suppl 86. — S-133–7.
336. Moschen, A.R. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties / A.R. Moschen, A. Kaser, B. Enrich [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, № 3. — P. 1748–1758.
337. Moyssakis, I. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus / I. Moyssakis, M.G. Tektonidou, V.A. Vasilliou [et al.] // *Am. J. Med.* — 2007. — Vol. 120, № 7. — P. 636–642.
338. Mutru, O. Causes of death in autopsied RA patients / O. Mutru, K. Koota, H. Isomaki // *Scand. J. Rheumatol.* — 1976. — Vol. 5, № 4. — P. 239–240.
339. Myasoedova, E. Lipid paradox in rheumatoid arthritis / E. Myasoedova, C.S. Crowson, H.M. Kremers [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — Vol. 70, № 3. — P. 482–487.
340. Myasoedova, E. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis / E. Myasoedova, C.S. Crowson, H.M. Kremers [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 7. — P. 1310–1314.

341. Nagy, G. Selected Aspects in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases / G. Nagy, P.C. Huzsthy, E. Fossum [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 351732.
342. Nam, J.L. Enriching case selection for imminent RA / J.L. Nam, L. Hunt, E.M. Hensor, P. Emery // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75, № 8. — P. 1452–1456.
343. Naranjo, A. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / A. Naranjo, T. Sokka, M.A. Descalzo [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2008. — Vol. 10, № 2. — R30.
344. Nell, V.P. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis / V.P. Nell, K.P. Machold, T.A. Stamm [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64, № 12. — P. 1731–1736.
345. Nell-Duxneuner, V. Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis / V. Nell-Duxneuner, K. Machold, T. Stamm [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 1. — P. 169–174.
346. Ngian, G.S. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis / G.S. Ngian, J. Sahhar, S.M. Proudman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 71, № 12. — P. 1980–1983.
347. Nishimura, K. Meta-analysis / K. Nishimura, D. Sugiyama, Y. Kogata [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 146, № 11. — P. 797–808.
348. Novikova, D.S. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / D.S. Novikova, T.V. Popkova, E.L. Nasonov // *Curr. Pharm. Des.* — 2012. — Vol. 18, № 11. — P. 1512–1518.
349. Novikova, D.S. The Effects of Rituximab on Lipids, Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness in Rheumatoid Arthritis / D.S. Novikova, T.V. Popkova, G.V. Lukina [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* — 2016. — Vol. 31, № 2. — P. 202–207.
350. Nussinovitch, U. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis / U. Nussinovitch, Y. Shoenfeld // *Autoimmun. Rev.* — 2011. — Vol. 10, № 5. — P. 259–266.
351. O'Dell, J.R. Treating rheumatoid arthritis early / J.R. O'Dell // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46, № 2. — P. 283–285.
352. Oh, J.S. The expression of vascular endothelial growth factor and Syndecan-4 in cartilage from osteoarthritic knees / J.S. Oh, Y.S. Youm, S.D. Cho [et al.] // *Bone Joint J.* — 2014. — Vol. 96-B, № 10. — P. 1319–1324.
353. Okada, T. Antibodies against heat shock protein 60 derived from *Helicobacter pylori* / T. Okada, K. Ayada, S. Usui [et al.] // *J. Autoimmun.* — 2007. — Vol. 29, № 2-3. — P. 106–115.
354. O'Neill, T.W. The heart in ankylosing spondylitis / T.W. O'Neill, B. Bresnihan // *Ann. Rheum. Dis.* — 1992. — Vol. 51, № 6. — P. 705–706.
355. Ota, M. A significant induction of neutrophilic chemoattractants but not RANKL in synoviocytes stimulated with interleukin 17 / M. Ota, M. Yanagisawa, H. Tachibana [et al.] // *J. Bone Miner Metab.* — 2015. — Vol. 33, № 1. — P. 40–47.
356. Paccou, J. Coronary and abdominal aorta calcification in rheumatoid arthritis / J. Paccou, C. Renard, S. Liabeuf [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2014. — Vol. 41, № 11. — P. 2137–2144.
357. Palinski, W. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo / W. Palinski, M.E. Rosenfeld, S. Yla-Herttuala [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1989. — Vol. 86, № 4. — P. 1372–1376.
358. Paolisso, G. Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases / G. Paolisso, G. Valentini, D. Giugliano [et al.] // *Metabolism.* — 1991. — Vol. 40, № 9. — P. 902–907.

359. Papadakis, J.A. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNF $\alpha$  treatment / J.A. Papadakis, P.I. Sidiropoulos, S.A. Karvounaris [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 27, № 2. — P. 292–298.
360. Park, M.C. Pro-inflammatory effect of leptin on peripheral blood mononuclear cells of patients with ankylosing spondylitis / M.C. Park, S.J. Chung, Y.B. Park, S.K. Lee // *Joint Bone Spine.* — 2009. — Vol. 76, № 2. — P. 170–175.
361. Pascart, T. Comparative efficacy of tocilizumab, abatacept and rituximab after non-TNF inhibitor failure / T. Pascart, P. Philippe, E. Drumez [et al.] // *Int. J. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 19, № 11. — P. 1093–1102.
362. Perna, M. Relationship of asymmetric dimethylarginine and homocysteine to vascular aging in systemic lupus erythematosus patients / M. Perna, M.J. Roman, D.R. Alpert [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62, № 6. — P. 1718–1722.
363. Peters, M.J. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis / M.J. Peters, I.C. van Eijk, Y.M. Smulders [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 37, № 1. — P. 161–166.
364. Pignoli, P. Intimal plus medial thickness of the arterial wall / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.] // *Circulation.* — 1986. — Vol. 74, № 6. — P. 1399–1406.
365. Pignone, A. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis / A. Pignone, C. Scaletti, M. Matucci-Cerinic [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 16, № 5. — P. 527–532.
366. Pingiotti, E. Surface expression of fractalkine receptor (CX3CR1) on CD4+/CD28 T cells in RA patients and correlation with atherosclerotic damage / E. Pingiotti, P. Cipriani, A. Marrelli [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 1107. — P. 32–41.
367. Popkova, T.V. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis revisited / T.V. Popkova, D.S. Novikova, A.Y. Gasparyan, E.L. Nasonov // *Curr. Med. Chem.* — 2015. — Vol. 22, № 16. — P. 1903–1910.
368. Prasad, M. Cardiorheumatology / M. Prasad, J. Hermann, S.E. Gabriel [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2015. — Vol. 12, № 3. — P. 168–176.
369. Prevo, M.L. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / M.L. Prevo, van 't Hof, M. A., H.H. Kuper [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1995. — Vol. 38, № 1. — P. 44–48.
370. Protogerou, A.D. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis / A.D. Protogerou, E. Zampeli, K. Fragiadaki [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2011. — Vol. 219, № 2. — P. 734–736.
371. Provan, S.A. Early prediction of increased arterial stiffness in patients with chronic inflammation / S.A. Provan, K. Angel, A.G. Semb [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 38, № 4. — P. 606–612.
372. Provan, S.A. The Impact of Newer Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs on Cardiovascular Risk Factors / S.A. Provan, I.J. Berg, H.B. Hammer [et al.] // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10, № 6. — e0130709.
373. Pruijn, G.J. Citrullination and carbamylation in the pathophysiology of rheumatoid arthritis / G.J. Pruijn // *Front Immunol.* — 2015. — Vol. 6. — P. 192.
374. Rainsford, K.D. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases / K.D. Rainsford, A.L. Parke, M. Clifford-Rashotte, W.F. Kean // *Inflammopharmacology.* — 2015. — Vol. 23, № 5. — P. 231–269.

375. Rajashekhar, G. Divergent and convergent effects on gene expression and function in acute versus chronic endothelial activation / G. Rajashekhar, M. Grow, A. Willuweit [et al.] // *Physiol. Genomics*. — 2007. — Vol. 31, № 1. — P. 104–113.
376. Rantapaa-Dahlqvist, S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis / S. Rantapaa-Dahlqvist, B.A. de Jong, E. Berglin [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48, № 10. — P. 2741–2749.
377. Rantapaa-Dahlqvist, S. Up regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression in anti-citrulline antibody and immunoglobulin M rheumatoid factor positive subjects precedes onset of inflammatory response and development of overt rheumatoid arthritis / S. Rantapaa-Dahlqvist, K. Boman, A. Tarkowski, G. Hallmans // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — Vol. 66, № 1. — P. 121–123.
378. Raterman, H.G. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab / H.G. Raterman, H. Levels, A.E. Voskuyl [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 72, № 4. — P. 560–565.
379. Rath, E. Efficacy and safety of rituximab in rheumatic diseases / E. Rath, J. Zwerina, B. Oppl, V. Nell-Duxneuner // *Wien Med. Wochenschr.* — 2015. — Vol. 165, № 1–2. — P. 28–35.
380. Ravandi, A. Relationship of IgG and IgM autoantibodies and immune complexes to oxidized LDL with markers of oxidation and inflammation and cardiovascular events / A. Ravandi, S.M. Boekholdt, Z. Mallat [et al.] // *J. Lipid. Res.* — 2011. — Vol. 52, № 10. — P. 1829–1836.
381. Raza, K. Preclinical inflammatory rheumatic diseases / K. Raza, D.M. Gerlag // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2014. — Vol. 40, № 4. — P. 569–580.
382. Rees, F. Mortality in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom 1999-2012 / F. Rees, M. Doherty, M.J. Grainge [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2016. — Vol. 55, № 5. — P. 854–860.
383. Rekvig, O.P. The pathogenesis and diagnosis of systemic lupus erythematosus / O.P. Rekvig, J. van der Vlag // *Semin. Immunopathol.* — 2014. — Vol. 36, № 3. — P. 301–311.
384. Ren, H. [Significance of Cxcl-13 Gene Expression in Knee Osteoarthritis Synovium] / H. Ren, Z. Li, G. Li, J. Jin // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. — 2015. — Vol. 29, № 1. — P. 39–42.
385. *Rheumatology* / M.C. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen [et al.]. — 2 volumes (xxxii, 1743, i82 pages).
386. Rho, Y.H. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis / Y.H. Rho, C.P. Chung, A. Oeser [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61, № 11. — P. 1580–1585.
387. Rho, Y.H. Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus / Y.H. Rho, C.P. Chung, A. Oeser [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 35, № 9. — P. 1789–1794.
388. Robak, E. Correlations between concentrations of interleukin (IL)-17A, IL-17B and IL-17F, and endothelial cells and proangiogenic cytokines in systemic lupus erythematosus patients / E. Robak, L. Kulczycka-Siennicka, Z. Gerlicz [et al.] // *Eur. Cytokine Netw.* — 2013. — Vol. 24, № 1. — P. 60–68.
389. Robinson, W.H. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis / W.H. Robinson, C.M. Lepus, Q. Wang [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2016.
390. Rodnan, G.P. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon / G.P. Rodnan, R.L. Myerowitz, G.O. Justh // *Medicine (Baltimore)*. — 1980. — Vol. 59, № 6. — P. 393–408.

391. Rodnan, G.P. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma / G.P. Rodnan, E. Lipinski, J. Luksick // *Arthritis Rheum.* — 1979. — Vol. 22, № 2. — P. 130–140.
392. Roifman, I. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk / I. Roifman, P.L. Beck, T.J. Anderson [et al.] // *Can. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 27, № 2. — P. 174–182.
393. Roman, M.J. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases / M.J. Roman, R.B. Devereux, J.E. Schwartz [et al.] // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46, № 1. — P. 194–199.
394. Roman, M.J. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / M.J. Roman, B.A. Shanker, A. Davis [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349, № 25. — P. 2399–2406.
395. Ronnblom, L. Cytokines as therapeutic targets in SLE / L. Ronnblom, K.B. Elkon // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 6, № 6. — P. 339–347.
396. Rudwaleit, M. Atopic disorders in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis / M. Rudwaleit, B. Andermann, R. Alten [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61, № 11. — P. 968–974.
397. Sage, A.P. BAFF receptor deficiency reduces the development of atherosclerosis in mice — brief report / A.P. Sage, D. Tsiantoulas, L. Baker [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2012. — Vol. 32, № 7. — P. 1573–1576.
398. Sakkas, L.I. Early systemic sclerosis-opportunities for treatment / L.I. Sakkas, T. Simopoulou, C. Katsiari [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 34, № 8. — P. 1327–1331.
399. Salonen, J.T. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease / J.T. Salonen, R. Salonen // *Arterioscler. Thromb.* — 1991. — Vol. 11, № 5. — P. 1245–1249.
400. Sandoo, A. Clinical remission following treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists is not accompanied by changes in asymmetric dimethylarginine in patients with rheumatoid arthritis / A. Sandoo, T. Dimitroulas, T.E. Toms [et al.] // *Clin. Biochem.* — 2012. — Vol. 45, № 16–17. — P. 1399–1403.
401. Sandoo, A. Cumulative inflammation associates with asymmetric dimethylarginine in rheumatoid arthritis / A. Sandoo, T. Dimitroulas, J. Hodson [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2015. — Vol. 54, № 7. — P. 1145–1152.
402. Sandoo, A. Lack of association between asymmetric dimethylarginine and in vivo microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis / A. Sandoo, T. Dimitroulas, J.J. Veldhuijzen van Zanten [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 30, № 3. — P. 388–396.
403. Sandoo, A. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis / A. Sandoo, J.J. Veldhuijzen van Zanten, G.S. Metsios [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2011. — Vol. 50, № 11. — P. 2125–2139.
404. Sari, I. Increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with ankylosing spondylitis / I. Sari, L. Kebapcilar, A. Alacacioglu [et al.] // *Intern. Med.* — 2009. — Vol. 48, № 16. — P. 1363–1368.
405. Sarzi-Puttini, P. Cardiac involvement in systemic rheumatic diseases / P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni, R. Gerli [et al.] // *Autoimmun. Rev.* — 2010. — Vol. 9, № 12. — P. 849–852.
406. Sattar, N. Are markers of inflammation more strongly associated with risk for fatal than for nonfatal vascular events? / N. Sattar, H.M. Murray, P. Welsh [et al.] // *PLoS Med.* — 2009. — Vol. 6, № 6. — e1000099.

407. Sattar, N. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis / N. Sattar, D.W. McCarey, H. Capell, I.B. McInnes // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108, № 24. — P. 2957–2963.
408. Sauerland, U. Clinical utility of the antiCCP assay / U. Sauerland, H. Becker, M. Seidel [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2005. — Vol. 1050, № 1. — P. 314–318.
409. Schjerning Olsen, A.M. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction / A.M. Schjerning Olsen, E.L. Fosbol, J. Lindhardsen [et al.] // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123, № 20. — P. 2226–2235.
410. Schlenk, J. Extravasation into synovial tissue induces CCL20 mRNA expression in polymorphonuclear neutrophils of patients with rheumatoid arthritis / J. Schlenk, H.M. Lorenz, J.P. Haas [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2005. — Vol. 32, № 12. — P. 2291–2298.
411. Schmutz, C. Chemokine receptors in the rheumatoid synovium / C. Schmutz, A. Hulme, A. Burman [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2005. — Vol. 7, № 2. — R217–29.
412. Scott, D.L. Rheumatoid arthritis / D.L. Scott, F. Wolfe, T.W. Huizinga // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376, № 9746. — P. 1094–1108.
413. Sellam, J. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis / J. Sellam, F. Berenbaum // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 6, № 11. — P. 625–635.
414. Sen, D. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / D. Sen, M. Gonzalez-Mayda, R.D. Brasington Jr. // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2014. — Vol. 40, № 1. — P. 27–49.
415. Shang, Q. Increased arterial stiffness correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus / Q. Shang, L.S. Tam, E.K. Li [et al.] // *Lupus*. — 2008. — Vol. 17, № 12. — P. 1096–1102.
416. Shanmugam, V.K. Renal disease in scleroderma / V.K. Shanmugam, V.D. Steen // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 24, № 6. — P. 669–676.
417. Sharma, T.S. Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients / T.S. Sharma, M.C. Wasko, X. Tang [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* — 2016. — Vol. 5, № 1.
418. Sherer, Y. Coronary artery disease but not coronary calcification is associated with elevated levels of cardiolipin, beta-2-glycoprotein-I, and oxidized LDL antibodies / Y. Sherer, A. Tenenbaum, S. Praprotnik [et al.] // *Cardiology*. — 2001. — Vol. 95, № 1. — P. 20–24.
419. Sherer, Y. Coronary calcium and anti-cardiolipin antibody are elevated in patients with typical chest pain / Y. Sherer, J. Shemesh, A. Tenenbaum [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 86, № 12. — P. 1306–1311.
420. Sherer, Y. Thickened carotid artery intima-media in rheumatoid arthritis is associated with elevated anticardiolipin antibodies / Y. Sherer, R. Gerli, B. Gilburd [et al.] // *Lupus*. — 2007. — Vol. 16, № 4. — P. 259–264.
421. Shi, J. Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis / J. Shi, van de Stadt, L. A., E.W. Levarht [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2013. — Vol. 65, № 4. — P. 911–915.
422. Shi, J. Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies / J. Shi, P.A. van Veelen, M. Mahler [et al.] // *Autoimmun. Rev.* — 2014. — Vol. 13, № 3. — P. 225–230.
423. Shi, J. The specificity of anti-carbamylated protein antibodies for rheumatoid arthritis in a setting of early arthritis / J. Shi, H.W. van Steenberg, J.A. van Nies [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2015. — Vol. 17. — P. 339.

424. Shi, K. Lymphoid chemokine B cell-attracting chemokine-1 (CXCL13) is expressed in germinal center of ectopic lymphoid follicles within the synovium of chronic arthritis patients / K. Shi, K. Hayashida, M. Kaneko [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 166, № 1. — P. 650–655.
425. Shoenfeld, Y. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases / Y. Shoenfeld, R. Gerli, A. Doria [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112, № 21. — P. 3337–3347.
426. Sidiropoulos, P.I. Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis patients / P.I. Sidiropoulos, P. Siakka, K. Pagonidis [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 38, № 1. — P. 6–10.
427. Siebert, S. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases / S. Siebert, A. Tsoukas, J. Robertson, I. McInnes // *Pharmacol. Rev.* — 2015. — Vol. 67, № 2. — P. 280–309.
428. Sieper, J. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook / J. Sieper, M. Rudwaleit, X. Baraliakos [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68 Suppl 2. — ii1–44.
429. Simeon-Aznar, C.P. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis / C.P. Simeon-Aznar, V. Fonollosa-Pla, C. Tolosa-Vilella [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 2015. — Vol. 94, № 43. — e1728.
430. Singh, J.A. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / J.A. Singh, K.G. Saag, S.L. Bridges Jr. [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* — 2016. — Vol. 68, № 1. — P. 1–26.
431. Sinicato, N.A. Risk factors in cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus / N.A. Sinicato, P.A. da Silva Cardoso, S. Appenzeller // *Curr. Cardiol. Rev.* — 2013. — Vol. 9, № 1. — P. 15–19.
432. Sjoberg, B.G. Low levels of IgM antibodies against phosphorylcholine-A potential risk marker for ischemic stroke in men / B.G. Sjoberg, J. Su, I. Dahlbom [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 203, № 2. — P. 528–532.
433. Skriner, K. Anti-A2/RA33 autoantibodies are directed to the RNA binding region of the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex. Differential epitope recognition in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and mixed connective tissue disease / K. Skriner, W.H. Sommergruber, V. Tremmel [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100, № 1. — P. 127–135.
434. Smolen, J.S. Treating rheumatoid arthritis to target / J.S. Smolen, D. Aletaha, J.W. Bijlsma [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 4. — P. 631–637.
435. Smolen, J.S. Treat-to-target / J.S. Smolen // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 30, № 4 Suppl 73. — S2–6.
436. Sobanski, V. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis / V. Sobanski, L. Dauchet, G. Lefevre [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* — 2014. — Vol. 66, № 2. — P. 407–417.
437. Sodergren, A. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis / A. Sodergren, K. Karp, K. Boman [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2010. — Vol. 12, № 4. — R158.
438. Soltesz, P. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases / P. Soltesz, H. Der, G. Kerekes [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 28, № 6. — P. 655–662.
439. Soltesz, P. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases / P. Soltesz, G. Kerekes, H. Der [et al.] // *Autoimmun. Rev.* — 2011. — Vol. 10, № 7. — P. 416–425.



440. Somers, E.C. Type I interferons are associated with subclinical markers of cardiovascular disease in a cohort of systemic lupus erythematosus patients / E.C. Somers, W. Zhao, E.E. Lewis [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, № 5. — e37000.
441. Spadaro, A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody determination in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / A. Spadaro, V. Ricciari, R. Scrivo [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 55, № 4. — 681-2; author reply 682.
442. Spinelli, F.R. Decrease of asymmetric dimethyl arginine after anti-TNF therapy in patients with rheumatoid arthritis / F.R. Spinelli, M. Di Franco, A. Metere [et al.] // *Drug Dev. Res.* — 2014. — Vol. 75 Suppl 1. — S67-9.
443. Spinelli, F.R. Effect of therapeutic inhibition of TNF on circulating endothelial progenitor cells in patients with rheumatoid arthritis / F.R. Spinelli, A. Metere, C. Barbati [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 537539.
444. Stamatelopoulos, K.S. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes / K.S. Stamatelopoulos, G.D. Kitas, C.M. Papamichael [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2009. — Vol. 29, № 10. — P. 1702–1708.
445. Steen, V.D. Autoantibodies in systemic sclerosis / V.D. Steen // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 35, № 1. — P. 35–42.
446. Steiman, A.J. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period / A.J. Steiman, D.D. Gladman, D. Ibanez, M.B. Urowitz // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. — 2012. — Vol. 64, № 4. — P. 511–518.
447. Stein, J.H. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk / J.H. Stein, C.E. Korcarz, R.T. Hurst [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2008. — Vol. 21, № 2. — P. 93–111; quiz 189–90.
448. Steiner, G. Autoantibodies to the A/B proteins of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex / G. Steiner, K. Skriner, J.S. Smolen // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 1996. — Vol. 111, № 4. — P. 314–319.
449. Steiner, G. Clinical and immunological aspects of autoantibodies to RA33/hnRNP-A/B proteins — a link between RA, SLE and MCTD / G. Steiner, K. Skriner, W. Hassfeld, J.S. Smolen // *Mol/ Biol/ Rep.* — 1996. — Vol. 23, № 3–4. — P. 167–171.
450. Steiner, G. Purification and partial sequencing of the nuclear autoantigen RA33 shows that it is indistinguishable from the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex / G. Steiner, K. Hartmuth, K. Skriner [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90, № 3. — P. 1061–1066.
451. Stoffer, M.A. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target / M.A. Stoffer, M.M. Schoels, J.S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75, № 1. — P. 16–22.
452. Straaton, K.V. Clinically significant valvular heart disease in systemic lupus erythematosus / K.V. Straaton, W.W. Chatham, J.D. Reveille [et al.] // *Am. J. Med.* — 1988. — Vol. 85, № 5. — P. 645–650.
453. Strehl, C. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations / C. Strehl, J.W. Bijlsma, M. de Wit [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2016. — Vol. 75, № 6. — P. 952–957.
454. Strehl, C. Long-term glucocorticoid therapy / C. Strehl, F. Buttgerit // *Internist (Berl)*. — 2016. — Vol. 57, № 9. — P. 934–939.
455. Strieter, R.M. The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis / R.M. Strieter, P.J. Polverini, S.L. Kunkel [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, № 45. — P. 27348–27357.

456. Su, J. Low levels of antibodies against oxidized but not nonoxidized cardiolipin and phosphatidylserine are associated with atherosclerotic plaques in systemic lupus erythematosus / J. Su, A.G. Frostegard, X. Hua [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2013. — Vol. 40, № 11. — P. 1856–1864.
457. Surdacki, A. Elevated plasma asymmetric dimethyl-L-arginine levels are linked to endothelial progenitor cell depletion and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis / A. Surdacki, J. Martens-Lobenhoffer, A. Wloch [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56, № 3. — P. 809–819.
458. Suurmond, J. Mast cells are the main interleukin 17-positive cells in anticitrullinated protein antibody-positive and -negative rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium / J. Suurmond, A.L. Dorjee, M.R. Boon [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2011. — Vol. 13, № 5. — R150.
459. Svard, A. A comparison between IgG- and IgA-class antibodies to cyclic citrullinated peptides and to modified citrullinated vimentin in early rheumatoid arthritis and very early arthritis / A. Svard, A. Kastbom, M.K. Soderlin [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 38, № 7. — P. 1265–1272.
460. Svenungsson, E. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus / E. Svenungsson, K. Jensen-Urstad, M. Heimburger [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, № 16. — P. 1887–1893.
461. Svenungsson, E. TNF-alpha / E. Svenungsson, G.Z. Fei, K. Jensen-Urstad [et al.] // *Lupus.* — 2003. — Vol. 12, № 6. — P. 454–461.
462. Szekanecz, Z. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis / Z. Szekanecz, G. Kerekes, H. Der [et al.] // *Ann. N Y Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 1108. — P. 349–358.
463. Szekanecz, Z. Chemokines and chemokine receptors in arthritis / Z. Szekanecz, A. Vegvari, Z. Szabo, A.E. Koch // *Front Biosci. (Schol. Ed.)*. — 2010. — Vol. 2. — P. 153–167.
464. Szekanecz, Z. Mechanisms of Disease / Z. Szekanecz, A.E. Koch // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 3, № 11. — P. 635–643.
465. Szekanecz, Z. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies / Z. Szekanecz, G. Kerekes, P. Soltesz // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 5, № 12. — P. 677–684.
466. Szekanecz, Z. Vascular involvement in rheumatic diseases / Z. Szekanecz, A.E. Koch // *Arthritis Res. Ther.* — 2008. — Vol. 10, № 5. — P. 224.
467. Tain, Y.L. Toxic Dimethylarginines / Y.L. Tain, C.N. Hsu // *Toxins (Basel)*. — 2017. — Vol. 9, № 3.
468. Tak, P.P. Chemokine inhibition in inflammatory arthritis / P.P. Tak // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 20, № 5. — P. 929–939.
469. Tam, L.S. Can suppression of inflammation by anti-TNF prevent progression of subclinical atherosclerosis in inflammatory arthritis? / L.S. Tam, G.D. Kitas, M.A. Gonzalez-Gay // *Rheumatology (Oxford)*. — 2014. — Vol. 53, № 6. — P. 1108–1119.
470. Tang, C. Hydroxychloroquine in lupus / C. Tang, T. Godfrey, R. Stawell, M. Nikpour // *Intern. Med. J.* — 2012. — Vol. 42, № 9. — P. 968–978.
471. Tarek el, G. Coronary angiographic findings in asymptomatic systemic sclerosis / G. Tarek el, A.E. Yasser, T. Gheita // *Clin. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 25, № 4. — P. 487–490.
472. Taylor, P. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated Peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis / P. Taylor, J. Gartemann, J. Hsieh, J. Creeden // *Autoimmune Dis.* — 2011. — Vol. 2011. — P. 815038.

473. Taylor, W. Classification criteria for psoriatic arthritis / W. Taylor, D. Gladman, P. Helliwell [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 54, № 8. — P. 2665–2673.
474. Thakkar, V. The role of asymmetric dimethylarginine alone and in combination with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a screening biomarker for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension / V. Thakkar, W. Stevens, D. Prior [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2016.
475. Theofilopoulos, A.N. The role of IFN-gamma in systemic lupus erythematosus / A.N. Theofilopoulos, S. Koundouris, D.H. Kono, B.R. Lawson // *Arthritis Res.* — 2001. — Vol. 3, № 3. — P. 136–141.
476. Timar, O. Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis / O. Timar, P. Soltesz, S. Szamosi [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 35, № 7. — P. 1329–1333.
477. Toledano, E. A meta-analysis of mortality in rheumatic diseases / E. Toledano, G. Candelas, Z. Rosales [et al.] // *Reumatol. Clin.* — 2012. — Vol. 8, № 6. — P. 334–341.
478. Too, C.L. Spectrum of Anti Citrullinated Peptide Antibodies (ACPA) fine specificities is different between Malaysian and Swedish rheumatoid arthritis patients / C.L. Too, S. Murad, M. Hansson [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* — 2016.
479. Toussiro, E. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis / E. Toussiro, G. Streit, N.U. Nguyen [et al.] // *Metabolism.* — 2007. — Vol. 56, № 10. — P. 1383–1389.
480. Trelle, S. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs / S. Trelle, S. Reichenbach, S. Wandel [et al.] // *BMJ.* — 2011. — Vol. 342. — c7086.
481. Tsiantoulas, D. Targeting B cells in atherosclerosis / D. Tsiantoulas, A.P. Sage, Z. Mallat, C.J. Binder // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2015. — Vol. 35, № 2. — P. 296–302.
482. Tsimikas, S. Circulating autoantibodies to oxidized LDL correlate with arterial accumulation and depletion of oxidized LDL in LDL receptor-deficient mice / S. Tsimikas, W. Palinski, J.L. Witztum // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Vol. 21, № 1. — P. 95–100.
483. Turiel, M. Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis / M. Turiel, L. Tomasoni, S. Sitia [et al.] // *Cardiovasc. Ther.* — 2010. — Vol. 28, № 5. — e53–64.
484. Turiel, M. Effects of long-term disease-modifying antirheumatic drugs on endothelial function in patients with early rheumatoid arthritis / M. Turiel, L. Tomasoni, S. Sitia [et al.] // *Cardiovasc. Ther.* — 2010. — Vol. 28, № 5. — e53–64.
485. Turiel, M. Silent cardiovascular involvement in patients with diffuse systemic sclerosis / M. Turiel, L. Gianturco, C. Ricci [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* — 2013. — Vol. 65, № 2. — P. 274–280.
486. Tyndall, A.J. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis / A.J. Tyndall, B. Bannert, M. Vonk [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 10. — P. 1809–1815.
487. Tyrrell, P.N. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness / P.N. Tyrrell, J. Beyene, B.M. Feldman [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30, № 5. — P. 1014–1026.
488. Ugur, M. Elevated serum interleukin-23 levels in ankylosing spondylitis patients and the relationship with disease activity / M. Ugur, N.K. Baygutalp, M.A. Melikoglu [et al.] // *Nagoya J. Med. Sci.* — 2015. — Vol. 77, № 4. — P. 621–627.
489. Valentini, G. Early systemic sclerosis / G. Valentini, G. Cuomo, G. Abignano [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2011. — Vol. 50, № 2. — P. 317–323.

490. Valentini, G. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes / G. Valentini, A. Della Rossa, S. Bombardieri [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — Vol. 60, № 6. — P. 592–598.
491. Valesini, G. Citrullination and autoimmunity / G. Valesini, M.C. Gerardi, C. Iannuccelli [et al.] // *Autoimmun. Rev.* — 2015. — Vol. 14, № 6. — P. 490–497.
492. van Bortel, L.M. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L.M. van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie [et al.] // *J. Hypertens.* — 2012. — Vol. 30, № 3. — P. 445–448.
493. van de Sande, M. G. Immunopathology of synovitis / M. G. van de Sande, D.L. Baeten // *Rheumatology (Oxford)*. — 2016. — Vol. 55, № 4. — P. 599–606.
494. van den Hoogen, F. 2013 classification criteria for systemic sclerosis / F. van den Hoogen, D. Khanna, J. Fransen [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2013. — Vol. 65, № 11. — P. 2737–2747.
495. van der Linden, S. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria / S. van der Linden, H.A. Valkenburg, A. Cats // *Arthritis Rheum.* — 1984. — Vol. 27, № 4. — P. 361–368.
496. van der Voort, R. Elevated CXCL16 expression by synovial macrophages recruits memory T cells into rheumatoid joints / R. van der Voort, A.W. van Lieshout, L.W. Toonen [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52, № 5. — P. 1381–1391.
497. van Doornum, S. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / S. van Doornum, G. McColl, A. Jenkins [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48, № 1. — P. 72–80.
498. van Eijk, I.C. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade / I.C. van Eijk, M.J. Peters, E.H. Serne [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68, № 3. — P. 362–366.
499. van Gestel, A.M. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria / A.M. van Gestel, M.L. Prevoo, M.A. van't Hof [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39, № 1. — P. 34–40.
500. van Halm, V.P. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / V.P. van Halm, M.T. Nurmohamed, J.W. Twisk [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2006. — Vol. 8, № 5. — R151.
501. van Halm, V.P. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis / V.P. van Halm, J.C. van Denderen, M.J. Peters [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65, № 11. — P. 1473–1477.
502. van Oosterhout, M. Differences in synovial tissue infiltrates between anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide-negative rheumatoid arthritis / M. van Oosterhout, I. Bajema, E.W. Levarht [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 58, № 1. — P. 53–60.
503. van Sijl, A.M. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects / A.M. van Sijl, M.J. Peters, D.K. Knol [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2011. — Vol. 40, № 5. — P. 389–397.
504. Vaudo, G. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity / G. Vaudo, S. Marchesi, R. Gerli [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63, № 1. — P. 31–35.

505. Villa-Forte, A. [Cardiovascular disorders and rheumatic disease] / A. Villa-Forte, B.F. Mandell // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2011. — Vol. 64, № 9. — P. 809–817.
506. Villalta, D. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis / D. Villalta, T. Imbustaro, S. Di Giovanni [et al.] // *Autoimmun. Rev.* — 2012. — Vol. 12, № 2. — P. 114–120.
507. Villalvilla, A. SDF-1 signaling / A. Villalvilla, R. Gomez, J.A. Roman-Blas [et al.] // *Expert Opin. Ther. Targets.* — 2014. — Vol. 18, № 9. — P. 1077–1087.
508. Villiger, P.M. Production of monocyte chemoattractant protein-1 by inflamed synovial tissue and cultured synoviocytes / P.M. Villiger, R. Terkeltaub, M. Lotz // *J. Immunol.* — 1992. — Vol. 149, № 2. — P. 722–727.
509. Vitali, C. Classification criteria for Sjogren's syndrome / C. Vitali, S. Bombardieri, R. Jonsson [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61, № 6. — P. 554–558.
510. Vlam, K. de. Soluble and tissue biomarkers in ankylosing spondylitis / K. de Vlam // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 24, № 5. — P. 671–682.
511. Volin, M.V. Fractalkine / M.V. Volin, J.M. Woods, M.A. Amin [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2001. — Vol. 159, № 4. — P. 1521–1530.
512. Volin, M.V. RANTES expression and contribution to monocyte chemotaxis in arthritis / M.V. Volin, M.R. Shah, M. Tokuhira [et al.] // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1998. — Vol. 89, № 1. — P. 44–53.
513. Vossenaar, E.R. Anti-CCP antibodies in (early) rheumatoid arthritis / E.R. Vossenaar, W.J. van Venrooij, G.J.M. Pruijn // *From Proteomics to Molecular Epidemiology: Relevance of Autoantibodies.* — 2002. — P. 454–462.
514. Vossenaar, E.R. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin / E.R. Vossenaar, N. Despres, E. Lapointe [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2004. — Vol. 6, № 2. — R142–50.
515. Wallace, S.L. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout / S.L. Wallace, H. Robinson, A.T. Masi [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1977. — Vol. 20, № 3. — P. 895–900.
516. Wang, L. Role and mechanism of vascular cell adhesion molecule-1 in the development of rheumatoid arthritis / L. Wang, Y. Ding, X. Guo, Q. Zhao // *Exp. Ther. Med.* — 2015. — Vol. 10, № 3. — P. 1229–1233.
517. Wei, L. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease / L. Wei, T.M. MacDonald, B.R. Walker // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 141, № 10. — P. 764–770.
518. Westlake, S.L. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis / S.L. Westlake, A.N. Colebatch, J. Baird [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2010. — Vol. 49, № 2. — P. 295–307.
519. Weyand, C.M. Ectopic lymphoid organogenesis / C.M. Weyand, P.J. Kurtin, J.J. Goronzy // *Am. J. Pathol.* — 2001. — Vol. 159, № 3. — P. 787–793.
520. Wilhelm, A.J. Accelerated atherosclerosis in SLE / A.J. Wilhelm, A.S. Major // *Int. J. Clin. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 7, № 5. — P. 527–539.
521. Wipff, J. Disturbed angiogenesis in systemic sclerosis / J. Wipff, J. Avouac, D. Borderie [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2008. — Vol. 47, № 7. — P. 972–975.
522. Wojdasiewicz, P. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis / P. Wojdasiewicz, L.A. Poniatowski, D. Szukiewicz // *Mediators Inflamm.* — 2014. — Vol. 2014. — P. 561459.

523. Wolfe, F. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis / F. Wolfe, B. Freundlich, W.L. Straus // *J. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 30, № 1. — P. 36–40.
524. Wong, K. Mortality studies in psoriatic arthritis / K. Wong, D.D. Gladman, J. Husted [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1997. — Vol. 40, № 10. — P. 1868–1872.
525. Wong, M. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation / M. Wong, L. Toh, A. Wilson [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48, № 1. — P. 81–89.
526. Xu, Q. Association of CXCL12 levels in synovial fluid with the radiographic severity of knee osteoarthritis / Q. Xu, X.C. Sun, X.P. Shang, H.S. Jiang // *J. Investig. Med.* — 2012. — Vol. 60, № 6. — P. 898–901.
527. Yalamanchili, K. Coronary artery disease is more severe in older persons with rheumatoid arthritis than in older persons without rheumatoid arthritis / K. Yalamanchili, W.S. Aronow, R. Kilaru [et al.] // *Cardiol. Rev.* — 2006. — Vol. 14, № 2. — P. 55–56.
528. Yang, X. Diagnostic accuracy of anti-RA33 antibody for rheumatoid arthritis / X. Yang, M. Wang, X. Zhang [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2016. — Vol. 34, № 3. — P. 539–547.
529. Yla-Herttuala, S. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL / S. Yla-Herttuala, W. Palinski, S.W. Butler [et al.] // *Arterioscler. Thromb.* — 1994. — Vol. 14, № 1. — P. 32–40.
530. Yoshida, S. Gene expression analysis of rheumatoid arthritis synovial lining regions by cDNA microarray combined with laser microdissection / S. Yoshida, F. Arakawa, F. Higuchi [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 41, № 3. — P. 170–179.
531. Yoshizumi, M. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life / M. Yoshizumi, M.A. Perrella, J.C. Burnett Jr., M.E. Lee // *Circ. Res.* — 1993. — Vol. 73, № 1. — P. 205–209.
532. Young, A. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis / A. Young, G. Koduri, M. Batley [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2007. — Vol. 46, № 2. — P. 350–357.
533. Zeidler, H. The need to better classify and diagnose early and very early rheumatoid arthritis / H. Zeidler // *J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 39, № 2. — P. 212–217.
534. Zhao, X. Circulating immune complexes contain citrullinated fibrinogen in rheumatoid arthritis / X. Zhao, N.L. Okeke, O. Sharpe [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2008. — Vol. 10, № 4. — R94.
535. Zhebrun, D. Association of PTPN22 1858T/T genotype with type 1 diabetes, Graves' disease but not with rheumatoid arthritis in Russian population / D. Zhebrun, Y. Kudryashova, A. Babenko [et al.] // *Aging (Albany NY)*. — 2011. — Vol. 3, № 4. — P. 368–373.
536. Zhou, X. Detection of B cells and proinflammatory cytokines in atherosclerotic plaques of hypercholesterolaemic apolipoprotein E knockout mice / X. Zhou, G.K. Hansson // *Scand. J. Immunol.* — 1999. — Vol. 50, № 1. — P. 25–30.
537. Zlotnik, A. Chemokines / A. Zlotnik, O. Yoshie // *Immunity*. — 2000. — Vol. 12, № 2. — P. 121–127.