

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

*На правах рукописи*

Колесова  
Екатерина Павловна

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

14.01.05 – кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

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

Санкт-Петербург

2017

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Введение.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	10
1.1 Кардиоваскулярная патология у больных ревматологическими заболеваниями.....	10
1.1.2 Кардиоваскулярная патология у больных системной склеродермией.....	11
1.1.3 Кардиоваскулярная патология у больных ревматоидным артритом.....	13
1.1.4 Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилоартритом.....	16
1.2 Возможные механизмы и поражения сосудистой стенки у больных ревматологическими заболеваниями.....	18
1.2.1 Цитокины и другие лабораторные медиаторы воспаления.....	18
1.2.2 Сосудистая жесткость у пациентов с ревматологическими заболеваниями.....	21
1.2.3 Толщина интима-медиа сонных артерий у пациентов с ревматологическими заболеваниями.....	22
1.2.4 Эндотелиальная дисфункция у пациентов с ревматологическими заболеваниями.....	23
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	26
2.1 Общая характеристика пациентов и дизайн исследования.....	26
2.2. Лабораторная диагностика.....	27
2.3 Инструментальное обследование.....	28
2.4 Статистическая обработка данных.....	34
ГЛАВА 3. Результаты исследования.....	35
3.1. Структура традиционных факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний у больных ревматологическими заболеваниями в сравнении с бессимптомным атеросклерозом.....	35
3.2. Жесткость сосудистой стенки и показатели центрального давления в исследуемых группах.....	37
3.3. Функция эндотелия у больных с различными ревматологическими заболеваниями и бессимптомным атеросклерозом.....	38
3.4. Толщина интима-медиа сонных артерий у больных с различными ревматологическими заболеваниями и бессимптомным атеросклерозом.....	39
3.5. Взаимосвязь факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний и различных	

показателей сосудистой стенки.....	39
3.6. Взаимосвязь между различными показателями сосудистой стенки.....	41
3.7. Болезнь - специфические факторы риска.....	42
3.8. Уровни цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции, их связь со структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки.....	47
3.8.1. Профиль цитокинов в исследуемых группах.....	47
3.8.2. Маркеры эндотелиальной дисфункции.....	52
3.8.3. Взаимосвязь цитокинов, хемокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции с различными лабораторными сердечно - сосудистыми факторами риска.....	54
3.8.4 Взаимосвязь цитокинов и хемокинов с показателями структурно-функционального состояния сосудистой стенки.....	56
3.8.5 Анализ влияния традиционных сердечно - сосудистых факторов риска и цитокинов на скорость распространения пульсовой волны.....	58
3.8.6 Взаимосвязь аутоантител со структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки.....	62
3.8.7 Взаимосвязь лабораторных маркеров функции эндотелия с различными показателями сосудов в исследуемых группах.....	62
3.8.8 Асимметричный диметиларгинин.....	64
3.8.9 Взаимосвязь асимметричного диметиларгинина с уровнями исследуемых цитокинов и хемокинов.....	64
3.8.10 Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина и аутоантител.....	66
3.8.11 Взаимосвязь асимметричного диметиларгинина с факторами сердечно-сосудистого риска.....	66
3.8.12 Взаимосвязь асимметричного диметиларгинина с болезнью - специфическими факторами риска.....	67
3.8.13 Взаимосвязь асимметричного диметиларгинина с различными метаболическими нарушениями.....	67
3.8.14 Многомерный анализ асимметричного диметиларгинина.....	67
ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования.....	71
Выводы.....	78
Практические рекомендации.....	79
Список сокращений.....	80
Список литературы.....	81

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

#### Актуальность проблемы

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

развития атеросклероза и сахарного диабета. Напротив, ИЛ-10 является ингибитором иммунных воспалительных процессов, была показана взаимосвязь уровня ИЛ-10 с благоприятным прогнозом острого коронарного синдрома (Pestka S, 2004). Имеются данные о том, что ИЛ-17 участвует в хроническом воспалении сосудистой стенки при атеросклерозе и артериальной гипертензии (АГ) (von Vietinghoff S, 2010). РЗ представляют собой гетерогенную группу, различающихся по ведущим иммунопатологическим механизмам (спектр аутоантител, цитокинов и хемокинов), и, соответственно характер хронического воспаления и его реализация в виде поражения сосудов могут существенно различаться. В литературе имеется недостаточно исследований, отражающих механизмы поражения сосудистой стенки в различных группах больных РЗ. Оценка особенностей спектра провоспалительных цитокинов у больных с различной выраженностью атеросклеротического процесса (с факторами риска сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ) без признаков атеросклероза, с бессимптомным атеросклерозом, а также при РЗ как модели быстро прогрессирующего атеросклеротического процесса) не проводилась, тогда как эти данные могли бы определить ведущие провоспалительные маркеры, задействованные в атеросклеротическом поражении сосудистого русла, в том числе и у больных с РЗ. В настоящее время большой интерес также представляет изучение роли асимметричного диметиларгинина (АДМА) в атерогенезе и его роль в развитии сердечно - сосудистых заболеваний. В последние годы были проведены несколько исследований, показавших роль АДМА в патогенезе атеросклероза при системных воспалительных заболеваниях. Так, даже при отсутствии клинических проявлений и факторов риска ИБС, у больных РА, псориатическим артритом и АС были выявлены высокие уровни АДМА. (Turiel, M. et al, 2009; Sandoo, A. et al, 2012; Atzeni, F. et al, 2011; Kemény-Beke, Á et al, 2011).

Недостаточное количество данных о характере поражения сосудистой стенки, возможность оценки широкого спектра цитокинов и хемокинов, а также их связи с традиционными факторами риска у больных различными ревматологическими заболеваниями в сравнении с пациентами с бессимптомным атеросклерозом, позволило сформировать следующие цели и задачи исследования.

## **Цель исследования**

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

## **Задачи исследования**

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

## **Основные положения, выносимые на защиту**

У пациентов с ревматологическими заболеваниями выявлены более выраженная эндотелиальная дисфункция и субклинический атеросклероз сонных артерий, что свидетельствует о более раннем развитии атеросклероза и высоком риске сердечно -сосудистых осложнений. При этом не отмечено повышения жесткости сосудистой стенки по сравнению с группой бессимптомного атеросклероза.

Выявлено значимое повышение уровней цитокинов и хемокинов в группе пациентов с ревматологическими заболеваниями, по сравнению с пациентами с бессимптомным атеросклерозом, у которых были выше уровни по сравнению со здоровыми лицами. Более значимое повышение провоспалительных цитокинов и хемокинов наблюдается при системной склеродермии (ССД) и при изолированном атеросклерозе, тогда как при ревматоидном артрите (РА) в большей степени повышены уровни колониестимулирующих факторов.

Среди изученных маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции асимметричный диметиларгинин (АДМА) является единственной молекулой, для которой продемонстрирована взаимосвязь одновременно с медиаторами воспаления, традиционными факторами риска, характеристиками ремоделирования сосудистой стенки, с аутоантителами и с болезнью - специфическими факторами.

### **Научная новизна**

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

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

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

### **Практическая значимость работы**

У пациентов с различными ревматологическими заболеваниями (РЗ) продемонстрирована необходимость своевременного проведения ультразвукового исследования сонных артерий для ранней диагностики атеросклероза в связи с более агрессивным его течением у данных пациентов, причем у больных ССД целесообразно проведение дополнительного исследования функции эндотелия.

Показано, что оценка скорости распространения пульсовой волны может быть использована в качестве дополнительного фактора стратификации сердечно-сосудистого риска

у больных бессимптомным атеросклерозом. При РЗ жесткость сосудистой стенки существенно не повышается и не является информативным маркером.

Продемонстрировано, что у пациентов с РЗ уровень АДМА взаимосвязан с медиаторами воспаления, с характеристиками ремоделирования сосудистой стенки, факторами риска сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ) и с различными метаболическими нарушениями, что указывает на целесообразность его определения для оценки профиля риска.

### **Степень достоверности результатов**

Результаты исследования получены на достаточно большой выборке пациентов (n=190). В работе использованы современные инструментальные, лабораторные методы исследования и применены статистические алгоритмы, соответствующие решению поставленных цели и задач.

### **Методология и методы исследования**

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

### **Апробация результатов исследования**

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 «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, 2012), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2012), VII Всероссийская конференция ревматологов России «Ревматология в реальной клинической практике» (Владимир, 2012), Всероссийский ежегодный межрегиональный конгресс «Балтийский Медицинский Форум» (Санкт-Петербург, 2014), Европейский конгресс кардиологов (Барселона, 2014), Ежегодный Европейский конгресс ревматологов (Париж, 2014), 7-й Международный симпозиум по асимметричному диметиларгинину (Санкт-Петербург, 2014).

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.



## **Публикации**

По результатам исследования опубликованы 5 печатных работ в изданиях, включенных в перечень Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 10 тезисов как в отечественных (5), так и в зарубежных (5) сборниках трудов научных конференций.

## **Структура и объем диссертации**

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

## ГЛАВА 1. Обзор литературы

### 1.1 Кардиоваскулярная патология у больных ревматологическими заболеваниями

Болезни костно-мышечной системы включают в себя 150 нозологических форм и занимают второе место по случаям нетрудоспособности. [18,23,32,59].

Среди причин смерти у больных ревматологическими заболеваниями (РЗ) преобладают сердечно - сосудистые катастрофы (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), связанные с ускоренным развитием атеросклероза у этих больных. [10,3,14,135,189,185]. Так, в исследовании Старовойтовой М.Н. и Гусевой Н.Г. было обследовано 142 пациента с системной склеродермией и выявлено, что у 27% больных причиной летального исхода явилось сердечно - сосудистое событие [30]. Кардиоваскулярная патология появляется спустя 10 лет от начала заболевания у 1\3 больных РА и является причиной смерти более 50% больных РА [17,8]. По данным некоторых авторов, у больных РА выявлено повышение смертности от инфаркта и инсульта в 2 раза по сравнению с общей популяцией [1,191]. По данным исследований В.И. Мазурова и В.А. Якушевой, обследовавших больных с РА и ишемической болезнью сердца (ИБС), было выявлено, что наиболее тяжелые проявления ИБС встречаются у больных с системными проявлениями и длительностью болезни >5 лет [38]. Результат наблюдения за больными РА в течение 8 лет показал повышение частоты сердечно - сосудистых событий в 3,96 раз в сравнении с общей популяцией [71]. По данным коронарографии, у больных РА с большей частотой выявлялось многососудистое поражение коронарного русла в сравнении с группой контроля [205]. Причиной столь частой встречаемости сердечно - сосудистых заболеваний у больных РЗ является как влияние традиционных факторов риска, так и болезнь - специфических факторов (прием нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов, воспалительный и аутоиммунный процессы). В результате развития воспалительного процесса, в первую очередь, развивается эндотелиальная дисфункция, служащая одним из звеньев патогенеза атеросклероза. Также имеются данные о влиянии системного воспалительного процесса на раннее развитие и ускоренный темп атеросклероза, приводящего к тромбозам артериального русла. Такое явление обусловлено влиянием различных цитокинов и хемокинов в воспалительной реакции [4]. Например, фактор некроза опухоли альфа (ФНО -  $\alpha$ ), являющийся медиатором суставного воспаления, также взаимосвязан с эндотелиальной дисфункцией и выраженностью атеросклеротического поражения сонных артерий по данным наблюдений Насонова Е.Л. [15]. Также известно влияние болезнь - специфических аутоантител (антинейтрофильные, антикардиолипиновые) на патогенез атеросклероза [11].

Множество аутоиммунных воспалительных РЗ связаны с развитием тяжелого атеросклеротического процесса и других васкулопатий. При различных РЗ меняется характер васкулопатий. Так, для РА, АС и СКВ характерен «классический», но более ускоренный атеросклероз, для ССД наиболее характерен облитерирующий тип васкулопатии, а также, при некоторых заболеваниях, характерны васкулопатии с вовлечением антифосфолипидных антител [149]. «Ускоренный атеросклероз» при РЗ может быть связан как с традиционными факторами развития ССЗ, так и с использованием проатерогенных препаратов и системным воспалением при РЗ. Воспаление и аутоиммунные процессы, по-видимому, способствуют формированию атеросклеротической бляшки [172, 214].

В настоящее время имеются противоположные данные о влиянии СРБ на атеросклероз. Так, Del Rincon и соавторы выяснили, что имеется линейная взаимосвязь между уровнем СРБ и толщиной комплекса интима-медиа [70]. Однако другими авторами не выявлено такой взаимосвязи при проведении поперечного исследования этих показателей [85].

### **1.1.2 Кардиоваскулярная патология у больных системной склеродермией**

ССД проявляется прогрессирующим фиброзом соединительной ткани. Тамгиной Т.Ф. и соавт. Было проведено иммунологическое исследование, выявившее экспрессию антигенов класса HLA II на фибробластах миокарда [31]. Другими авторами было проанализировано поражение сердечно - сосудистой системы у 75 женщин и 6 мужчин с ССД, в результате они выявили диастолическую дисфункцию миокарда практически у всех обследованных больных, а также обнаружили взаимосвязь диастолической дисфункции с синдромом Рейно, что может быть объяснено системным характером микроциркуляторных повреждений при ССД. У 66,7 % больных были обнаружены различные структурно-функциональные нарушения сердца: уплотнение створок митрального клапана, легочная гипертензия с формированием хронического легочного сердца [35]. А.В.Волков и соавторы обследовали 100 больных ССД и выявили различные нарушения: снижение сократительной способности миокарда, нарушение диастолической функции, дилатация левого предсердия и левого желудочка, различные нарушения ритма и проводимости. Этими же авторами было исследовано состояние сонных артерий у 100 больных ССД и выявлено утолщение комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий более 0,9 мм, а также снижение скорости кровотока у пациентов с началом заболевания в возрасте 50 лет и старше [2]. Несмотря на то, что ИБС является основной причиной смерти среди больных ССД, её симптомы проявляются только в 10% случаев [40].

У больных ССД наиболее частыми проявлениями являются перикардит, аритмии, дефекты проводящей системы, ГЛЖ, внезапная сердечная смерть [112].

Клинические признаки болезни сердца, как правило, появляются на стадии ССД и свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе. До сих пор не ясен вклад синдрома Рейно. Микроваскулярные повреждения, по - видимому предшествуют фиброзу и влияют на развитие сердечно - сосудистых осложнений [40, 184]. Согласно Szűcs др., пациенты ССД имеют повышенный уровень ЛПНП, а также гомоцистеина и СРБ, что связано с повышенным риском развития атеросклероза [182].

Липпи и др. оценивали липидный профиль у 31 пациентки ССД и обнаружили, что циркулирующие уровни липопротеина были значительно выше, чем в контрольной группе. Более высокие уровни липопротеина связаны с повышенным риском коронарных событий, вследствие снижения фибринолиза [129]. В противоположность этому исследованию, результаты исследования Vorba и др., изучавших липидный профиль 24 женщин ССД в сравнении с контрольной группой показали, что у пациенток ССД выявлены более низкие уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и общего холестерина, а выявление антицентромерных антител было связано со снижением уровня ЛПВП [56].

Исследования толщины ТИМ у больных ССД: Lekakis и другие исследовали ТИМ у 12 больных ССД с проявлениями синдрома Рейно, результаты показали, что толщина комплекса интимамедиа (ТИМ) общей сонной артерии была значительно выше в сравнении с контрольной группой ( $0,83 \pm 0,3$  мм против  $0,46 \pm 0,2$  мм) [41]. Шерер и др. оценивали ТИМ сонных артерий у 44 пациентов ССД в сравнении с 32 лицами контроля. Повышение ТИМ  $>0,9$  мм встречалось наиболее часто в группе ССД (43% против 28%) [171]. По результатам исследования у 15 мужчин ССД в сравнении с группой контроля не выявлено значимого повышения. Szűcs др. оценивали ТИМ общей сонной артерии у 29 пациентов ССД и также не выявили существенных различий в сравнении с группой контроля [45, 182]. Хо и другие исследовали сонные и позвоночные артерии у 52 больных ССД в сравнении с контрольной группой из 42 человек. В результате исследования они обнаружили, что 64% больных ССД имели поражение сонных артерий против 35% контрольной группы, и сделали вывод о том, что у больных ССД имеет место более тяжелое и часто встречающееся поражение сонных артерий [100]. Эндотелиальная дисфункция (определенная как снижение эндотелий - зависимой вазодилатации) является ключевым механизмом развития атеросклероза у больных ССД [48]. Известно несколько исследований, в которых оценивали этот показатель у больных ССД. Так, Lekakis и другие оценили его у 12 больных ССД с синдромом Рейно и обнаружили более низкие значения по сравнению с контрольной группой ( $3,6 \pm 7\%$  против  $11,9 \pm 4,6\%$ ) [125, 188].

### 1.1.3 Кардиоваскулярная патология у больных ревматоидным артритом

При РА имеется широкий спектр проявлений сердечно - сосудистых нарушений, к ним относятся: патология клапанного аппарата, перикардиты и миокардиты, ИБС, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, васкулиты, кардиальные ревматоидные узелки, диастолическая дисфункция и легочная гипертензия. Многочисленные исследования последних лет показали повышенную встречаемость сердечно - сосудистыми заболеваниями у больных РА. Так, Нап и соавт. Представили результаты поперечного исследования, в котором были изучены данные 28208 пациентов РА в сравнении с 112832 лицами контрольной группы. В результате оказалось, что у больных РА более часто встречалась ИБС (показатель распространенности 15,95%) [95]. В исследовании Maradit-Kremers и соавт. Авторы провели ретроспективный анализ 603 случаев РА в сравнении с 603 лицами группы контроля. Оказалось, что пациенты РА чаще госпитализировались с диагнозом острый инфаркт миокарда (отношение шансов 3.2,95 %). Аналогичные данные были получены на когорте 600 больных РА (соотношение рисков 1.1,95 %) [107]. В 2011 году авторами Janina Willers и Andreas Hahn было проведено исследование 100 больных РА для выявления у них сердечно-сосудистого риска. В результате было выявлено, что 12% пациентов имели высокий сердечно - сосудистый риск (SCORE>5%), однако авторы не выявили взаимосвязи между SCORE и DAS 28, а также длительностью заболевания [107].

Частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) у больных РА составляет 18-70% по данным различных авторов. Так, по данным исследования артериальной гипертензии у больных РА, Н.М. Никитиной и соавторами у 58,6% больных РА была выявлена АГ, причем обнаружение АГ увеличивалось с возрастом больных (35,6% больных в возрасте 30-49 лет и 67,6% в возрасте 50-59 лет). Также авторами выявлена взаимосвязь длительности РА и высокой активности РА с нарастанием случаев АГ [19]. В общей популяции РФ распространенность АГ по данным эпидемиологических исследований составляет 40% [36]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что распространенность АГ у больных РА выше, чем в общей популяции. По данным Д.С.Новиковой, АГ страдают 37% больных РА, что в 1,5 раза выше, чем в группе без РЗ [28]. По результатам популяционного исследования, в котором было обследовано 28 тысяч больных РА и 113 тысяч лиц без РЗ, оказалось, что частота АГ была достоверно выше в группе РА (34% против 23%) [95]. Также имеются данные исследования Н.М.Никитиной и А.П. Реброва, обследовавших 584 больных РА, среди которых 59% пациентов страдали АГ. Этими же авторами было показано, что АГ встречается чаще у больных с высокой активностью РА (61,8%) в сравнении с больными с низкой активностью (18%). А также выявлено нарастание

встречаемости АГ в зависимости от длительности РА: при длительности менее 5 лет АГ встречалась у 33% пациентов, а при длительности более 10 лет - у 48% больных [20]. Для РА характерно развитие эндотелиальной дисфункции и повышение сосудистой жесткости, что приводит к развитию и ускорению темпов АГ [21].

По данным исследования Wang С.Н. и соавт., повышение продукции СРБ, которое наблюдается при РА, стимулирует экспрессию АТ1-рецепторов ангиотензина II, что, в свою очередь, приводит к нарастанию активности РААС и повышению уровня АД [202]. Другими авторами была выявлена прямая взаимосвязь РФ (IgM) с уровнями САД и ДАД [22].

В настоящее время проведено множество исследований, показавших влияние фармакотерапии РА на развитие АГ. По данным исследования Каратеева А.Е. и соавт., при длительном непрерывном приеме нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у 5-7% больных была отмечена впервые возникшая АГ, а также дестабилизация уже существующей АГ [7]. С другой стороны, назначение ингибиторов ФНО  $\alpha$  у больных РА снижает риск развития сердечно - сосудистых событий [106]. Также, по данным исследования QUEST-RA, было выявлено, что длительное применение ингибиторов ФНО  $\alpha$  взаимосвязано со снижением риска сердечно - сосудистых заболеваний, что может быть обусловлено антиатерогенным эффектом этих препаратов [146]. Длительный (>6 мес.) прием глюкокортикоидов в дозе  $\geq 7,5$  мг\сут при РА взаимосвязан с развитием сахарного диабета и высокой частотой АГ, что может быть связано с повышением уровня кортизола на фоне приема глюкокортикостероидов (ГКС), ингибированием продукции простагландинов, задержке Na и повышению объема циркулирующей крови [152]. Однако, по данным ряда исследований, использование низких доз ГКС (<7,5 мг\сут) не связано с увеличением риска сердечно - сосудистых осложнений. Так, Hafstrom и соавторы выявили отсутствие влияния низких доз ГКС на функцию эндотелия и выраженность атеросклеротического поражения сосудов [94]. В последние годы накоплены данные о полиморфизме и полигенезе поражения сосудистой стенки при РА. Поражения сердечно - сосудистой системы при РА классифицируются как: субклинические (эндотелиальная дисфункция, повышение жесткости сосудистой стенки, утолщение комплекса интима-медиа, бессимптомные атеросклеротические бляшки сонных артерий, увеличение индекса коронарной кальцификации) и клинические (ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь). Также в эту классификацию отдельным разделом входят легочная гипертензия, тромбозы глубоких вен и ревматоидный васкулит [111, 126, 68]. Ревматоидный васкулит является классическим внесуставным проявлением РА и имеет ряд специфических клинических проявлений, а также диагностических критериев. Описанными патогенетическими критериями диагностики является фибриноидный некроз и воспалительный инфильтрат в сосудистой стенке [83]. При поражении ревматоидным васкулитом коронарных

артерий клинические симптомы являются идентичными симптомами ИБС. В исследовании Валлберг-Джонсон и соавторы показали, что смертность РА по причине ИБС была выше у пациентов РА в сравнении с контрольной группой [200]. Анализ большой когорты больных в исследовании Nurses Health Study выявил увеличение риска инфаркта миокарда у женщин с РА, причем нарастание риска выявлялось при длительности РА более 10 лет [176]. В исследовании доктора Фишер также был выявлен высокий риск инфаркта миокарда у больных РА, причем риск возрастал во много раз у лиц с гиперлипидемией и РА [80]. Исследователями Gonzalez-Juanatey и соавт. была описана эндотелиальная дисфункция у больных РА [87]. Другими авторами, обследовавшими больных РА молодого возраста, также была описана эндотелиальная дисфункция [97]. В исследовании Vaudo и соавт. была выявлена взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и воспалительного статуса у больных РА [197]. По результатам исследования других авторов была выявлена взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с уровнем ревматоидного фактора [74]. В ряде исследований было описано повышение жесткости сосудистой стенки у больных РА, а также выявлена взаимосвязь между сосудистой жесткостью и длительностью РА, и со специфическими индексами активности РА [163, 120, 42]. По данным нескольких авторов было обнаружено увеличение ТИМ сонных артерий у пациентов РА, а также была выявлена взаимосвязь ТИМ с традиционными факторами развития сердечно - сосудистых заболеваний, с тяжестью и длительностью заболевания, а также с приемом ГКС [60, 73, 121, 154, 122]. В некоторых исследованиях было обнаружено более частое выявление атеросклеротических бляшек сонных артерий у больных РА в сравнении с контрольными группами. Наличие атеросклеротических бляшек по данным авторов было связано с традиционными факторами риска сердечно - сосудистых заболеваний, системным воспалением и длительностью заболевания [151, 109, 75]. Индекс кальцификации коронарных артерий, определенный при помощи КТ-исследования, является неинвазивным маркером атеросклероза. Авторами двух исследований было показано повышение индекса кальцификации коронарных артерий у больных РА в сравнении с контрольной группой, а также авторы выявили взаимосвязь индекса кальцификации коронарных артерий с длительностью РА, скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и курением [65, 114]. Вышеописанные поражения сосудистой стенки при РА можно было бы объяснить влиянием традиционных факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний, однако в исследовании Gonzalez и соавт., ученые выяснили, что распространенность традиционных факторов риска у больных РА оказалась сравнимой с контрольной группой, исключением явилось курение, которое чаще встречалось в группе РА [84].

В институте ревматологии РАМН был проведен скрининг пациентов РА на наличие традиционных факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний. У обследованных 567

пациентов чаще встречались артериальная гипертензия и инсулинорезистентность [16, 71, 27]. По данным исследований Т.В. Попковой и соавт., у больных РА была выявлена большая частота встречаемости инсулинорезистентности (59%) в сравнении с контрольной группой (21%). Также авторами обнаружена взаимосвязь инсулинорезистентности с индексом активности РА (DAS 28) и с липидным профилем. Этими же авторами было выявлено, что атеросклеротические бляшки встречались чаще у больных РА с инсулинорезистентностью, а также установлено, что вероятность атеротромбоза у больных РА остается высокой даже после исключения всех традиционных факторов риска, что говорит о роли болезней - специфических факторов в развитии и прогрессировании атеросклероза у пациентов РА. К таким болезням - специфическим факторам можно отнести влияние гиперпродукции провоспалительных цитокинов, которые являются, с одной стороны, маркерами хронического воспаления, а с другой, предикторами атеросклеротических осложнений [26].

#### **1.1.4 Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилоартритом**

Смертность у больных АС в 1,6-1,9 раза выше, чем в общей популяции, а смертность по сердечно - сосудистым причинам составляет 20-40% [123, 198]. Так, в когорте из 836 пациентов АС показатель стандартизированной смертности составил 1,6, относительный риск сердечно - сосудистой смертности составил 1,29 и 1,72 цереброваскулярной смертности [157]. Ряд исследований показал, что при АС имеют место различные кардиоваскулярные осложнения [145]. Исследование пациентов, подвергшихся коронарному стентированию показало, диагноз АС является независимым предиктором проведения такой операции в молодом возрасте [101]. По данным эпидемиологических исследований стало известно о повышении кардиоваскулярного риска у больных АС, однако до сих пор неясно, с чем это может быть связано. В исследованиях ряда авторов обнаружены данные, характеризующие наличие нарушений эндотелий - зависимой вазодилатации у больных АС [167, 193]. В исследовании по артериальной жесткости не было выявлено достоверных различий у больных АС в сравнении с группой контроля [139]. При анализе пяти исследований, в которых изучали признаки атеросклероза сонных артерий по ТИМ оказалось, что по результатам четырех исследований, различия по ТИМ у больных АС в сравнении с группой контроля не выявлены [167, 139, 64, 133], и лишь в одном исследовании выявлено большее количество пациентов с АС, имеющих атеросклеротическое поражение сонных артерий (бляшки) по сравнению с контрольной группой [89].

Наиболее характерными проявлениями сердечно - сосудистой патологии у больных АС являются аортальная недостаточность, перикардит, кардиомиопатия и поражение митрального



клапана [148]. Также описаны нарушения сократительной способности миокарда, возникающие вследствие воспаления и фиброза межжелудочковой перегородки, а также поражения атриовентрикулярного узла [211]. Другими авторами описана аортальная недостаточность у больных АС, которая объясняется воспалительным процессом в зоне синусов Вальсальвы, что в конечном итоге приводит к фиброзу, истончению и укорочению створок клапана, и, как следствие, регургитации аортального клапана [145, 53]. Многими исследователями была выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) у больных АС [159, 57, 90, 213]. Повышение кардиоваскулярного риска у больных АС может быть связано с воспалительным процессом, который, в свою очередь, играет большую роль в формировании атеросклеротической бляшки и последующего тромбоза. В некоторых исследованиях была показана взаимосвязь низкого уровня ЛПВП с повышенным сердечно - сосудистым риском у больных АС. Такой вывод был сделан на основании протективного влияния ЛПВП на развитие атеросклероза [76, 153, 195, 192]. Данные исследований, посвященных липидному профилю больных АС, оказались противоречивыми. Так, Rossner и соавт. выявили нормальные уровни ЛПВП, а Joven и соавт. выявили сниженные уровни ЛПВП у больных АС [164, 110].

Alves и соавторы провели исследование для выявления артериальной гипертензии у больных АС и получили следующие данные: артериальная гипертензия (АГ) была обнаружена у 8 из 40 больных АС (20%), причем у них был исключен вторичный генез АГ, а также было выявлено, что распространенность АГ у больных АС оказалась выше, чем в общей популяции (8% против 18%) [41]. В некоторых исследованиях показано отсутствие повышения индекса массы тела (ИМТ) у больных АС [137, 138]. В связи с выраженным снижением физической активности у больных АС, было проведено исследование, выявившее взаимосвязь снижения физической активности с повышением сердечно-сосудистого риска у больных АС [204]. Некоторыми авторами рассматривается влияние HLA-B27 антигена на сердечно - сосудистые нарушения у больных АС [52, 51, 50]. Например, шведскими учеными были обследованы 223 пациента АС с постоянной электрокардиостимуляцией, и в результате у 19 человек был выявлен сакроилеит, что составило 9% от общего количества больных и 2% ожидаемых для общей популяции. Далее оказалось, что 15 из 19 человек (7%) соответствовали диагностическим критериям АС. Дальнейшее исследование этих авторов показало, что все пациенты с постоянной электрокардиостимуляцией оказались в группе спондилоартропатий, в 85% случаев HLA-B27 позитивных [49]. Терапия нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), которая является базисной у больных АС, также может влиять на повышение сердечно - сосудистой смертности. Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что терапия препаратами-ингибиторами COX-2 взаимосвязана с повышением риска инфаркта миокарда [115]. Аналогичным образом, метаанализ наблюдательных исследований показал

наличие повышенного кардиоваскулярного риска при приеме Диклофенака, однако на фоне приема неселективных НПВС (пироксикам, ибупрофен, целекоксиб) кардиоваскулярный риск не возрастал [143]. Однако стоит заметить, что в настоящее время еще не разработаны исследования для оценки кардиоваскулярного риска, ассоциированного с терапией НПВС [181]. В исследовании Avens и соавт. было показано, что курение взаимосвязано с возникновением АС, а Doran и соавт. доложили о взаимосвязи курения и наиболее тяжелого функционального исхода АС. Однако до сих пор не ясно, являются ли больные АС «более курящими» в сравнении с общей популяцией [44, 77].

## **1.2 Возможные механизмы и поражения сосудистой стенки у больных ревматологическими заболеваниями**

### **1.2.1 Цитокины и другие лабораторные медиаторы воспаления**

Как известно, атеросклероз имеет воспалительную природу, а в воспалительном процессе играют роль различные медиаторы воспаления. Существует гипотеза, что при РА некоторые медиаторы, продуцируемые в синовиальной ткани (TNF  $\alpha$ ) и в печени (С - реактивный белок, фибриноген) могут оказывать системное воздействие и приводить к эндотелиальной дисфункции и структурным изменениям сосудистой стенки [66]. Результаты некоторых исследований показали роль С - реактивного белка (СРБ) как предиктора развития ССЗ в общей популяции [162, 161]. В ранее проведенных исследованиях было выявлено, что СРБ не только является маркером высокого риска сердечно - сосудистых заболеваний, но и является активным участником некоторых звеньев патогенеза атеросклероза (эндотелиальная дисфункция, активация уровней провоспалительных цитокинов, экспрессия адгезионных молекул) [108]. В начальных стадиях патогенеза атеросклероза большую роль играет иммунное воспаление артерий [98, 128]. Также, по некоторым данным современных авторов, воспаление играет роль на всех стадиях атеросклеротического процесса. В свою очередь, в развитии воспаления принимают участие различные цитокины. Наиболее изученными являются интерлейкины (ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 17, ФНО  $\alpha$ ) [127, 160, 158].

Так, ИЛ-6 участвует в дестабилизации атеросклеротической бляшки [79, 196, 208].

В исследовании Inoue T. И соавт., был сделан вывод о том, что повышение концентрации ИЛ 8 можно рассматривать как предиктор сердечно - сосудистых заболеваний [104].

По результатам исследования vonVietinghoff S и соавт., авторы констатировали, что ИЛ 8 является маркером развития атеросклероза и сахарного диабета [199]. ИЛ 10 является ингибитором иммунных воспалительных процессов, в некоторых исследованиях была выявлена взаимосвязь уровня ИЛ 10 с благоприятным прогнозом острого коронарного синдрома [155],

[99]. Имеются данные о том, что ИЛ 17 участвует в хроническом воспалении сосудистой стенки при атеросклерозе и АГ [199]. В крупном 7-летнем исследовании у 2225 пожилых людей были оценены СРБ, ИЛ 6 и ФНО  $\alpha$ , в результате был сделан вывод о том, что ИЛ 6 независимо связан с неблагоприятными исходами (заболевания сердца, цереброваскулярные события и хроническая сердечная недостаточность). ФНО  $\alpha$  был связан с развитием ИБС и внезапной сердечной смертью, а уровень СРБ только с остановкой сердца. Также интересно, что комбинация всех трех маркеров явилась самым мощным предиктором развития ИБС [61].

По данным ряда исследователей, активация Т-клеток способствует повышению АД, развитию эндотелиальной дисфункции и хронической болезни почек при АГ [141, 131, 169, 92]. Иммуный ответ при атеросклерозе является сложным процессом в связи с тем, что продуцируемые цитокины оказывают противоположное действие (проатерогенное и ангиопротективное). Так, к проатерогенным цитокинам относятся ИЛ 1, ИЛ6, ИЛ 8, ИЛ 12, ИЛ 17, ИЛ 18, ФНО $\alpha$ . Однако, в некоторых исследованиях было показано, что естественный ингибитор ИЛ1 $\beta$  (ИЛ1RA) оказался повышен при нестабильной стенокардии [9]. По данным исследования Saremi, A, выявлена взаимосвязь ИЛ 6 с кальцинозом коронарных артерий [166]. Другими авторами было показано повышение уровня ИЛ 6 у больных стабильной стенокардией [24]. В исследовании Kempf в 2006 году выявлено значительное повышение уровня ИЛ 6 при инфаркте миокарда. Группой украинских исследователей был выявлен достоверно более высокий уровень ИЛ 6 у больных ИБС с АГ и избыточной массой тела [12].

Большая роль в патогенезе атеросклероза принадлежит интерферону гамма (IFN  $\gamma$ ), т.к. он активирует макрофаги, вызывая повреждение артериальной стенки путем выделения кислородных радикалов и оксида азота, в результате формируя гранулематозный воспалительный очаг. Большая роль в патогенезе атеросклероза принадлежит IFN  $\gamma$ , т.к. он активирует макрофаги, вызывая повреждение артериальной стенки путем выделения кислородных радикалов и оксида азота, формируя гранулематозный воспалительный очаг [33]. А также известно, что IFN  $\gamma$  стимулирует выработку VCAM 1 эндотелием. Группой авторов под руководством Т.С.Запорожец был исследован цитокиновый статус больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, в результате было выявлено повышение уровней проатерогенных цитокинов (IFN $\gamma$ , ИЛ 8, ИЛ 6) и снижение уровней ИЛ 10 и ИЛ 4 [6]. В 2006 году М.О.Казанцева и соавторы показали, что при метаболическом синдроме в сыворотке крови повышены уровни TNF  $\alpha$  и IFN  $\gamma$ . В 2009 году Н.С.Юбицкая с соавторами также выявляли повышение TNF  $\alpha$  при метаболическом синдроме [37]. В исследовании А.Т.Теплякова было показано, что повышение уровней ИЛ 1, ИЛ 6 и TNF $\alpha$  в дальнейшем может быть использовано для стратификации риска рестеноза коронарных артерий у больных ИБС. Некоторые цитокины обладают атеропротективными свойствами: ИЛ 4, ИЛ 10, трансформирующий ростовой фактор

бета (TGF  $\beta$ ) . Так, ИЛ 10 стимулирует экспрессию молекул адгезии (ICAM 1 и VCAM1), снижает выработку ИЛ 6 и ИЛ 8. Антиатерогенное действие TGF $\beta$  осуществляется путем угнетения выработки провоспалительных цитокинов и стимуляции пролиферативных процессов [134]. Однако, другими исследователями было показано повышение уровня TGF $\beta$  у пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля [203]. В настоящее время недостаточно изучена роль ИЛ 17 в атерогенезе, имеются противоречивые данные о том, что данный цитокин оказывает, с одной стороны, противовоспалительное действие, а с другой стороны проатерогенное. Так, некоторыми исследователями было зарегистрировано, что ИЛ 17 выделяется в атеросклеротической бляшке [63, 183]. С другой стороны, R.E.Eid 2009 году установил, что ИЛ 17 принимает участие в снижении выработки ICAM1 и уменьшении воспаления сосудистой стенки [78]. В результате нарушения целостности эндотелия при атеросклерозе, он становится более уязвимым для клеток крови, цитокинов и других субстанций. В результате в очаге воспаления происходят разнонаправленные процессы. Так, окисленные липиды активируют моноциты, которые, в свою очередь, секретируют TNF $\alpha$ , ИЛ 1 и ИЛ 6. Мигрирующие в очаг воспаления Т-лимфоциты продуцируют IFN  $\gamma$ , основная роль которого-это активация макрофагов, а также при его участии ИЛ 1 и TNF  $\alpha$  вызывают секрецию ИЛ 6, MCP 1 и ИЛ 8, усиливая миграцию нейтрофилов. ИЛ 6 влияет на секрецию СРБ. TGF  $\beta$  регулирует процесс цитокин - индуцированной экспрессии E - селектина и VCAM 1 в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, а также снижает экспрессию MCP 1, ингибирует ИЛ 8 и TNF  $\alpha$ . Также известно участие цитокинов в развитии сердечно - сосудистых заболеваний. Так, повышенный уровень ИЛ 6 имеет более значимую взаимосвязь с развитием сердечно - сосудистых осложнений, чем СРБ. В ряде исследований было показано повышение ИЛ 2, ИЛ 4, ИЛ 6, ИЛ 12, ИЛ 18 у больных ИБС в сравнении со здоровыми лицами, а ИЛ 6 был достоверно выше у больных с инфарктом миокарда.

В настоящее время известно множество исследований, посвященных оценке влияния цитокинов на метаболический синдром. При метаболическом синдроме происходит дисфункция жировых клеток, в связи, с чем повышается секреция ИЛ 6 и других провоспалительных цитокинов в жировой ткани. Так, в ряде исследований было показано, что повышение уровня ИЛ 6 взаимосвязано с компонентами метаболического синдрома (гипергликемия, гипертензия, гипертриглицеридемия). По данным исследования Indulekha и соавт была продемонстрирована взаимосвязь ИЛ 6 и инсулинорезистентности [206, 62, 103]. В исследовании van Ekel была выявлена взаимосвязь низкого уровня ИЛ 10 с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа [194]. Также в этом исследовании уровень ИЛ 10 имеет обратную взаимосвязь с холестерином, липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), триглицеридами (ТГЦ), глюкозой и положительно был взаимосвязан с ЛПВП. В некоторых исследованиях было показано, что у

лиц с метаболическим синдромом выявлялись сниженные уровни ИЛ 10. Группой бразильских исследователей [136] была проведена работа для выявления взаимосвязи НОМА IR с ИБС, оцененной ангиографическим методом (выявление стеноза коронарной артерии  $\geq 50\%$ ) у больных без ожирения и сахарного диабета. Инсулинорезистентность регистрировали при значении НОМА  $> 4,21$ . В результате у 26 пациентов (48%) была диагностирована ИБС, и у них была выявлена взаимосвязь с повышенными уровнями НОМА. Авторами был сделан вывод о том, что повышение уровня НОМА более 4,21 ассоциировано с риском развития ИБС. Инсулинорезистентность является компонентом ряда тяжелых заболеваний, таких как СД и ИБС. При СД инсулинорезистентность взаимосвязана с эндотелиальной дисфункцией, которая также является одним из звеньев атеросклероза. Инсулинорезистентность можно рассматривать как независимый фактор риска ИБС [46]. Так, было описано, что у относительно здоровых лиц 60-72 лет высокий уровень инсулина являлся фактором прогрессирования кальцификации коронарных артерий независимо от расы, дислипидемии, АГ и сахарного диабета (СД) [124]. Группа исследователей из США обследовали 140 пациентов РА и показали, что уровень НОМА был значительно выше у больных РА в сравнении с контрольной группой. В данном исследовании также была выявлена взаимосвязь НОМА с NTproBNP только у пациентов РА [207].

### **1.2.2 Сосудистая жесткость у пациентов с ревматологическими заболеваниями**

Сосудистая жесткость является одним из мощных предикторов сердечно - сосудистых заболеваний. Существуют данные о наличии взаимосвязи между воспалением и сосудистой жесткостью. Многие исследователи показали, что у пациентов РА выявляется повышение сосудистой жесткости [201,132,120,186]. Также интересно, что наибольшие значения сосудистой жесткости оказались у пациентов с СРБ  $\geq 10$  мг\л, из чего можно сделать вывод о том, что степень активности воспалительного процесса взаимосвязана с показателями сосудистой жесткости. Известно исследование, в котором у пациентов РА было выявлено снижение показателей центральной сосудистой жесткости на фоне приема анти TNF  $\alpha$  терапии [132]. В настоящее время до конца не ясно, каким образом воспаление приводит к повышению сосудистой жесткости. Однако существует несколько гипотез. Первая объясняет повышение сосудистой жесткости воспалительными процессами в стенке артерий и аорты (васкулиты) [147, 170]. Другая гипотеза представляет, что повышение сосудистой жесткости связано с кальцификацией сосудов вследствие влияния цитокинов на трансформацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [81]. Также существует еще одна гипотеза, согласно которой повышение сосудистой жесткости происходит вследствие нарушения баланса между синтезом и разрушением эластина в результате выделения металлопротеиназ лейкоцитами в ходе

воспалительного процесса. Так, Yasmin и соавторы на 677 пациентах показали наличие взаимосвязи уровня металлопротеиназы-9 и сосудистой жесткости [210]. В двух исследованиях различными авторами была показана взаимосвязь между сосудистой жесткостью и уровнем СРБ у больных изолированной систолической гипертензией [113, 209]. В исследовании Caerphilly была выявлена ассоциация СРБ со скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) [142]. Группа исследователей под руководством Н.С.Повасарис обследовали 52 больных РА и оценили у них СРПВ исходно и через 1 год наблюдения. В результате были выявлены взаимосвязи СРПВ с возрастом, АГ, уровнем СС-риска по Фрамингемской шкале, функциональным классом РА, СОЭ и СРБ. Степень повышения СРПВ через год коррелировала с тяжестью и активностью РА [25]. По данным Provan и соавт., выявлено повышение СРПВ по сосудам эластического типа у 26,3% больных РА, а также была обнаружена взаимосвязь СРПВ с возрастом, уровнем холестерина и АГ [91].

### **1.2.3 Толщина интима-медиа сонных артерий у пациентов с ревматологическими заболеваниями**

Утолщение ТИМ является одним из предикторов кардиоваскулярных событий, что связано с традиционными сердечно - сосудистыми факторами риска (пол, возраст, курение, АД, дислипидемия, гипергликемия, гиперурикемия, ожирение). Но также существуют и другие факторы риска - хроническое воспаление, аутоимунные заболевания, влияние цитокинов, инфекционные заболевания и др. [147]. Известны противоречивые данные об утолщении ТИМ у больных РА: по данным одних авторов, не было выявлено увеличения ТИМ, а более ранние исследования показали наличие утолщения ТИМ у больных РА [117, 60, 93, 156]. Большое количество исследований показали не только наличие утолщения ТИМ у больных РА, а также взаимосвязь ТИМ с традиционными факторами риска, маркерами воспаления и длительностью заболевания [121, 154, 96, 69, 173, 86, 72]. Так, индийскими учеными в 2011 году было проведено исследование, в котором оценивалась ТИМ сонных артерий и эндотелиальная дисфункция у 35 пациентов РА в сравнении с 35 лицами контрольной группы. Эндотелиальная дисфункция определялась методом эндотелий - зависимой вазодилатации плечевой артерии. В результате было выявлено, что ТИМ была достоверно больше в группе РА, а эндотелий - зависимая вазодилатация оказалась значимо ниже у больных РА. Также исследователями были выявлены взаимосвязи ТИМ с возрастом, уровнем систолического АД, некоторыми показателями активности РА, и особенно сильная взаимосвязь была выявлена с титром ревматоидного фактора [39]. По данным Мясоедовой Е.Е., увеличение ТИМ сонных артерий  $\geq 0,9$ мм было выявлено у 78,9% больных РА в сравнении с 30% лицами группы контроля. Утолщение ТИМ было взаимосвязано с традиционными сердечно - сосудистыми факторами

риска, а также с числом болезненных суставов. У 30,6% больных РА были выявлены атеросклеротические бляшки, в 2\3 случаев степень стеноза не превысила 10%. Выявление атеросклеротических бляшек было связано с возрастом, степенью сердечно - сосудистого риска по шкале SCORE, уровнем триглицеридов, длительностью РА и наличием эрозивного артрита. Подобные данные об увеличении ТИМ у больных РА были получены и другими исследователями. Корейские ученые в 2007 году обследовали 28 пациентов АС и 27 лиц группы контроля. У всех исследуемых лиц была определена ТИМ сонных артерий. В результате оказалось, что ТИМ не различалась между группой АС и контроля, а также не было выявлено взаимосвязи TNF $\alpha$ , интерлейкином 6 (ИЛ 6) и моноцитарным хемоаттрактантным протеин-1 (Mcp- 1) с ТИМ в обеих группах [105]. Н.А.Храмцова и соавторы в 2009 году обследовали 100 женщин с РА, которым были определены ТИМ сонных артерий и эндотелий - зависимая вазодилатация плечевой артерии. У 70% больных была выявлена эндотелиальная дисфункция, средняя ТИМ составила 0,91мм [34].

#### **1.2.4 Эндотелиальная дисфункция у пациентов с ревматологическими заболеваниями**

В настоящее время известен ряд работ, посвященных эндотелиальной дисфункции у больных РЗ. В большинстве их них эндотелиальная дисфункция определялась методом эндотелий - зависимой вазодилатации плечевой артерии по данным ультразвукового исследования [175,102,94,88]. По данным Мясоедовой Е.Е., обследовавшей 222 больных РА, была зарегистрирована высокая частота встречаемости эндотелиальной дисфункции в сравнении с контрольной группой (нарушения сосудистой реактивности в пробе с реактивной гиперемией выявлены у 56% больных РА в сравнении с 1,3% у группы контроля). В последние годы были проведены несколько исследований, показавших роль АДМА как маркера эндотелиальной дисфункции в патогенезе атеросклероза при системных воспалительных заболеваниях. Так, даже при отсутствии клинических проявлений и факторов риска ИБС, у больных РА, псориатическим артритом и АС были выявлены высокие уровни АДМА [179, 187, 165, 43, 168, 116]. АДМА ассоциирован с различными структурно- функциональными показателями субклинического поражения сосудов у больных РЗ, что доказывает его роль в развитии эндотелиальной дисфункции и раннего атеросклероза. Так, значимые взаимосвязи были показаны между уровнем АДМА и ТИМ, а также между АДМА и резервом коронарного кровотока у больных РА и псориатическим артритом [180, 187, 43]. Также известно, что АДМА взаимосвязан с некоторыми болезн - специфическими факторами, такими, как аутоантитела. Так, нарастание уровня АДМА было взаимосвязано с анти ССР-антителами у пациентов с ранним РА [118], а также с dsDNA, анти SM и анти RNP антителами у больных СКВ [58, 119]. Другие исследователи показали, что в группе лиц с бессимптомной гиперхолестеринемией,

уровень АДМА был в 2 раза выше, чем в группе с нормальным уровнем холестерина, а также была выявлена взаимосвязь АДМА с ЛПНП [54]. Механизм взаимосвязи повышенного уровня АДМА у больных СД до конца не ясен. Однако у пациентов со вторым типом СД и на животных моделях СД 1 типа и СД 2 типа было показано увеличение уровня АДМА [150]. В другом исследовании основными факторами, определяющими АДМА, были возраст, уровень АД и инсулинорезистентность [144], также была показана взаимосвязь АДМА с инсулинорезистентностью у здоровых лиц без СД [178]. Было выявлено, что высокие уровни АДМА были взаимосвязаны с высоким риском сердечно – сосудистых событий у некурящих мужчин среднего возраста, особенно с ИБС в анамнезе. В другом исследовании у пациентов со стабильной стенокардией высокий уровень АДМА являлся предиктором кардиоваскулярного события, приводящего к чрескожному коронарному вмешательству [130]. Известно, что эндотелиальная дисфункция играет большую роль в развитии легочной гипертензии. Увеличение уровня АДМА было ассоциировано с некоторыми гемодинамическими параметрами и прогнозом при идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [174]. Также, у больных ССД было показано, что увеличение уровня АДМА взаимосвязано с ЭХОКГ-признаками легочной гипертензии. В исследовании Dimitroulas была выявлена взаимосвязь между АДМА и ЭХОКГ - индексами диастолической дисфункции ЛЖ у больных ССД в сочетании с субклинической ИБС. Аналогичные взаимосвязи были выявлены у пациентов с ХСН. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали взаимосвязь между АДМА и ССЗ. Так, повышенный уровень АДМА был представлен у пациентов с гиперхолестеринемией, СД, облитерирующим атеросклерозом, ХСН, ИБС. Результаты исследования Miyazaki и соавторов показали, что у 116 клинически здоровых лиц уровень АДМА был связан с ТИМ, что может говорить о том, что АДМА является суррогатным маркером прогрессирования атеросклероза. Похожее исследование было проведено на когорте больных с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе. Результат оказался тот же. Венгерскими авторами у 61 пациента с АС и 26 с остеоартритом был определен уровень АДМА. В результате оказалось, что уровень АДМА был значительно выше у пациентов АС и был взаимосвязан с возрастом, ИМТ, СОЭ. С индексами активности и тяжести заболевания (BASDAI, BASFI, BASMI), HLA B27 взаимосвязей выявлено не было. Ранее Sari и соавторы показали повышение уровней АДМА у 48 больных АС, не имеющих традиционных факторов риска ССЗ в сравнении с группой контроля.

Как известно, пациенты с ХПН имеют высокий риск сердечно - сосудистых заболеваний и у них повышен АДМА. У больных с терминальной почечной недостаточностью уровень АДМА был независимо связан с ТИМ сонной артерии и явился предиктором утолщения ТИМ в течение года наблюдения [215]. В группе больных, находящихся на гемодиализе, ученые



показали, что АДМА может быть независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности [216]. В двух исследованиях была создана экспериментальная модель атеросклероза у кроликов и обезьян путем гиперхолестериновой диеты. У подопытных животных была выявлена эндотелиальная дисфункция и повышение АДМА [212, 55]. Группа исследователей из Южной Африки в 2005 году провели работу, в которой обследовали 74 пациента с РА в сравнении с группой контроля. Они оценивали маркеры эндотелиальной дисфункции (VCAM1, ICAM1), СРБ, ИЛ 1, ИЛ 6, TNF $\alpha$ , а также ТИМ сонных артерий. В результате оказалось, что уровни СРБ, ИЛ 1 и ИЛ 6 были значимо выше в группе РА. Уровень VCAM1 был взаимосвязан с ТИМ и выявлением атеросклеротических бляшек у больных РА. Также было выявлено повышение уровней биомаркеров эндотелиальной дисфункции (VCAM1, ICAM1) у пациентов РА. Несмотря на большой объем проведенных исследований, посвященных изучению структурно-функционального состояния сосудистой стенки у больных РЗ, до сих пор остается до конца неясным механизм раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклеротического процесса у больных РЗ. Необходимы исследования для оценки различных факторов развития сердечно - сосудистой патологии как у больных с РЗ, так и у больных бессимптомным атеросклерозом с целью определения наиболее влиятельных факторов развития атеросклероза (традиционные и болезнь - специфические факторы риска). В настоящее время накоплено недостаточное количество данных об уровнях провоспалительных молекул у больных без РЗ и их взаимосвязях с традиционными факторами сердечно - сосудистого риска и субклиническими маркерами поражения сосудистой стенки. Таким образом, в связи с недостаточностью и противоречивостью литературных данных, была определена целесообразность проведения настоящего исследования.

## ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

### 2.1 Общая характеристика пациентов и дизайн исследования

Основная группа представлена пациентами с различными воспалительными ревматологическими заболеваниями, проходившими стационарное лечение в отделении ревматологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России в 2011-2013 гг.:

Группа 1: 50 больных системной склеродермией (ССД), средний возраст  $52 \pm 13,3$  года, соотношение мужчин/женщин - 1/49.

Группа 2: 40 больных ревматоидным артритом (РА), средний возраст  $54 \pm 12,1$  года, соотношение мужчин/женщин 6/34.

Группа 3: 40 больных анкилозирующим спондилоартритом (АС), средний возраст  $39 \pm 12,3$  лет, соотношение мужчин/женщин 24/14.

Группа бессимптомного атеросклероза (пациенты с бессимптомным атеросклерозом) включала 50 пациентов, средний возраст  $52 \pm 8,9$  года, соотношение мужчин/женщин 16/34.

Группа бессимптомного атеросклероза была сформирована из числа участников исследования работников организованного коллектива, имеющих 3 и более факторов риска ССЗ (курение, гипергликемия натощак, гиперхолестеринемия, ожирение, отягощенная наследственность по сердечно - сосудистым заболеваниям) и с признаками бессимптомного атеросклероза (утолщение ТИМ  $> 0,9$  см), без клинических признаков ИБС. За гипергликемию принимались значения глюкозы натощак  $> 5,6$  ммоль/л, гиперхолестеринемия определяли при уровне общего холестерина  $> 4,9$  ммоль/л. Избыточную массу тела определяли при ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>, ожирение определяли при ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>.

Группа контроля представлена 10 здоровыми донорами крови, средний возраст 42 года  $\pm 11,8$ , соотношение мужчин/женщин 6/4, имеющих не более 2-х вышеперечисленных факторов риска ССЗ. Группа была сформирована для оценки нормальных значений цитокинов.

*Критерии исключения для всех групп.*

1. Указания на перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, транзиторную ишемическую атаку в анамнезе.
2. Хроническая сердечная недостаточность выше 2 функционального класса.
3. Хроническая болезнь почек выше С2 стадии.
4. Сахарный диабет 1 и 2 типа.
5. Гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма (постоянная /пароксизмальная форма фибрилляции-трепетания предсердий).

6. Гемодинамически значимые пороки сердца, в частности, аортальный стеноз (градиент  $>60$  мм.рт.ст.).
7. Нарушение проводимости: атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени, синоатриальная блокада с ЧСС  $<40$  ударов в минуту.
8. Тахисистолия  $>160$  ударов в минуту.
9. Пациенты с имплантируемыми кардиостимуляторами.
10. Изменение режима гипотензивной/гиполипидемической, а также патогенетической ревматологической терапии в течение 3 месяцев до включения в исследование.
11. Отказ от подписания информированного согласия.

## 2.2. Лабораторная диагностика

Забор крови осуществлялся утром, с 8:00 до 11:00, из локтевой вены, натощак (после 12 ч голодания). Получение сыворотки/плазмы крови проводили путем низкоскоростного центрифугирования при 900 г при температуре  $+4$  °C в течение 20 мин.

### *Биохимический анализ крови.*

Уровни креатинина, глюкозы, общего холестерина определялись с использованием автоматического анализатора Abbot “Arhitect 8000”, с помощью коммерческого набора реагентов.

### *Определение уровня аутоантител.*

Определение anti-hnRNP B1 аутоантител класса IgG проводилось методом иммуноферментного анализа (ELISA). Рекомбинантный человеческий hnRNP B1, использованный при конструировании тест-системы, был экспрессирован E.coli (in.vent DIAGNOSTICA GmbH, Hennigsdorf, Germany). Тест-система на базе данного аутоантигена была сконструирована специалистами Medipan GmbH, 15827 Dahlewitz/Berlin, Germany, и предоставлена профессором Dirk Roggenbuck. В качестве порогового уровня позитивных значений было использовано 10 U/mL.

Для исследования уровней аутоантител к кардиолипину классов Ig M и Ig G были использованы коммерческие тест-системы «Orgentec», Germany.

Содержание ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови определяли с помощью метода иммуноферментного анализа (Euroimmun AG, Германия) – в соответствии с рекомендациями производителя тест-систем. Антинуклеарный фактор (АНФ) выявляли с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции, с использованием субстрата производства Euroimmun AG (Германия), также согласно рекомендациям производителя. Спектр антинуклеарных антител у больных

ССД определялся методом лайн-блоттинга с использованием реагентов производства Euroimmun AG (Германия), согласно рекомендациям изготовителя.

#### *Лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции.*

В связи с тем, что эндотелиальная дисфункция является сложным многокомпонентным процессом и имеет множество составляющих, а учитывая, что в настоящее время не существует единого валидированного маркера эндотелиальной дисфункции, нами был использован широкий спектр лабораторных маркеров определения функционального состояния эндотелия.

Биомаркеры, отражающие функциональное состояние эндотелия, определяли методом иммуноферментного анализа. Для оценки содержания гомоцистеина использовалась тест-система Axis Shield Diagnostics Ltd (Norway), для выявления асимметричного диметиларгинина (АДМА) использовалась система Immunodiagnostik (Germany), для оценки эндотелина 1-21 применялись реагенты «Biomedica Medizinprodukte GmbH», (Austria), для определения уровней sVCAM1 и sICAM1 использовали «Bender MedSystems» (Austria).

Определение цитокинов и хемокинов в сыворотке производилось с использованием xMAP (17-plex) технологии на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, USA). Была оценена концентрация следующих молекул: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , MCP-1 (MCAF), MD-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ .

С помощью аналогичной технологии (xMap), было оценено содержание инсулина в сыворотке крови. Для оценки резистентности к инсулину рассчитывался индекс инсулинорезистентности НОМА-IR - показатель, разработанный Matthews D.R. с соавт., в 1985 году, и представляющий собой математическую гомеостатическую модель оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Расчет индекса НОМА-IR производится по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ . Референсные значения НОМА-IR < 2,7 [140].

### **2.3 Инструментальное обследование**

#### *Антропометрическое исследование*

Масса тела (без верхней одежды и обуви) измеряли на медицинских напольных электронных весах ВЭМ-150 (Россия). Рост измеряли без обуви, в положении стоя, при помощи ростомера РМ-1 Диакомс. Объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ) измерялись с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты. Измерение ОТ выполнялось в положении стоя, ориентиром являлась середина расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости. При измерении ОБ охват тела сантиметровой лентой выполнялся по наиболее выступающей части таза на уровне больших вертелов бедренной кости. Результат

оценивался с точностью до 0,5 см. По результатам измерений вычисляли соотношение объем талии / объем бедер (ОТ/ОБ). Абдоминальное ожирение диагностировалось при окружности талии  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин. ИМТ вычисляли по формуле Кетле: вес/рост<sup>2</sup>. Ожирение определялось при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, согласно рекомендациям [91].

*Измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений* проводилось с помощью автоматического тонометра OMRON M3 Expert (Япония) в положении сидя, после 10-минутного отдыха, на правой руке, три раза с интервалом 2 минуты, и расчетом среднего АД из двух последних измерений, в соответствии с рекомендациями 2013 года Европейского общества по артериальной гипертензии [29]. Артериальная гипертензия регистрировалась у лиц с уровнем систолического артериального давления  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления  $\geq 90$  мм рт.ст., а также у пациентов с АГ в анамнезе и получающих антигипертензивную терапию.

Для оценки риска смертельного сердечно - сосудистого заболевания в течение 10 лет была использована Фрамингемская шкала [67].

В рамках визита осуществлялся осмотр кардиолога и ревматолога для верификации основного и сопутствующего диагноза.

*На приеме у кардиолога* проводился опрос и анкетирование с целью выявления жалоб (повышение АД, одышка при физической нагрузке, отеки нижних конечностей, перебои в работе сердца, боли в области сердца, головокружение, потери сознания). Затем осуществлялся сбор анамнеза заболевания (длительность АГ, постоянная гипотензивная терапия), а также анамнеза жизни (наличие сердечно - сосудистой патологии у близких родственников, курение). Далее проводился общий осмотр пациента, включавший измерение АД и пульса, аускультацию сердца и легких, оценку отеков нижних конечностей.

*При осмотре ревматолога* осуществлялась верификация ревматологического диагноза, а также оценка активности и степени тяжести ревматологических заболеваний, с использованием международных валидированных шкал.

Для больных ССД верификация ревматологического диагноза осуществлялась в соответствии с критериями ARA 1980 года, для больных АС в соответствии с модифицированными (Нью-Йорскими) критериями 1984 года, а для больных РА – в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR 2010 года [13].

С целью оценки активности и степени тяжести ревматологических заболеваний использовались композитные индексы, которые количественно оценивают активность заболевания, выраженность функциональных нарушений, а также степень и характер

вовлечения внутренних органов. Так, у больных ССД определяли кожный счет Роднана (Rodnan) и индекс активности болезни Валентини (Валентини). Использовалась авторская модификация счета Валентини с исключением DLCO. У больных АС оценивали индекс активности заболевания BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), метрологический индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) для количественной оценки подвижности позвоночника, и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) с целью оценки функциональной способности пациента (с помощью 10 визуальных аналоговых шкал) [135, 189].

У больных РА степень активности суставного синдрома определяли с помощью композитного индекса DAS28.

#### *Принимаемая терапия.*

Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, была выполнена стандартизация принимаемой терапии. При артериальной гипертензии (АГ) предпочтительно назначались Са-блокаторы и блокаторы АТ-II, что является общепринятой тактикой ведения таких пациентов и объясняется их минимальным лекарственным взаимодействием. Статины (преимущественно Аторвастатин 10-20 мг/сутки) исходно получали 20 человек (40%) из группы бессимптомного атеросклероза и 12 пациентов (30%) ревматоидным артритом. Всем пациентам, имеющим показания, статины были назначены после проведения исследований.

Патогенетическая иммуносупрессивная терапия также была унифицирована в рамках настоящего исследования. Пациенты с РА получали следующую терапию: Метотрексат 10-25 мг/сутки в сочетании с Фолиевой кислотой 5 мг/неделю, в соответствии с существующими рекомендациями. Глюкокортикоиды в дозировке, не превышающей 7,5 мг/сутки, получали 7 больных РА и 15 пациентов ССД. НПВС - Нимесулид, либо Мелоксикам в среднетерапевтических дозировках получали все пациенты АС, и по требованию 50% пациентов РА. С целью минимизации влияния НПВС на исследуемые параметры, временная отмена препаратов осуществлялась за 72 часа до забора крови, что соответствовало 5 периодам полувыведения.

Все пациенты ССД получали блокаторы Са-каналов (Нифедипин 20-40 мг/сутки) с целью патогенетической терапии сосудистых нарушений (синдром Рейно). В качестве базисной терапии пациенты с диффузной формой ССД получали Микофенолата мофетил 2г/сутки, либо Метотрексат 10-25 мг/сутки в сочетании с Фолиевой кислотой 5 мг/нед.

*Регистрация электрокардиограммы в 12-ти отведениях (ЭКГ) осуществлялась с помощью компьютеризированного комплекса PADSYS («Medset Medizintechnik GmbH»,*

Германия), расшифровка полученных данных выполнялась по стандартному протоколу. В результате анализа ЭКГ определялись критерии невключения в исследование: ЭКГ-признаки рубцовых изменений миокарда, фибрилляции предсердий, трепетания предсердий, атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени, синоатриальная блокада с ЧСС <40 ударов в минуту, тахисистолия >160 ударов в минуту, признаки постоянной электрокардиостимуляции.

#### *Функция эндотелия*

Исследование эндотелиальной функции проводилось на аппарате EndoPat 2000 (Itamar Medical, Israel). Основой метода является технология сигнала периферического артериального тонуса (ПАТ) путем измерения постишемической реакции сосуда на окклюзию кровотока предплечья. Положение пациента во время исследования - лежа на спине, на предплечье накладывалась манжета тонометра, на указательные (чаще) пальцы левой и правой рук накладывались датчики (по 1 датчику на каждую руку). Датчики представляют собой пальцевые плетизмографы, которые плотно облегают две дистальные фаланги пальца и оказывают равномерное давление при нагнетании в них воздуха. Исследование состояло из трех этапов: преокклюзия, окклюзия и постокклюзия, длительность каждого из них составляло в среднем 5 минут. Непосредственно перед началом исследования автоматически нагнетался воздух в датчики, расположенные на пальцах, одновременно производился контроль качества измерителей. Первые 5 минут происходила запись исходного состояния периферического артериального тонуса, затем нагнетался воздух в манжету на предплечье и поддерживался на уровне 50 мм рт. ст. больше исходного САД, однако не более 200 мм рт. ст. Во время второй фазы исследования записывалась кривая тонуса артерии в состоянии окклюзии. Третья фаза заключалась в записи кривой артериального тонуса после окклюзии. По завершении исследования производился автоматический анализ, с предоставлением результатов индекса реактивной гиперемии (RHI) и индекса аугментации (ИА). Значение уровня RHI менее 1,6 свидетельствовало о наличии дисфункции эндотелия и более высоком сердечно - сосудистом риске.

#### *Исследование сосудистой жесткости и центрального давления*

Для оценки жесткости сосудистой стенки был использован метод сфигмографии, основанный на регистрации пульсовых колебаний артериальной стенки при помощи специальных датчиков, которые преобразуют механические колебания в электрические импульсы. Исследование было проведено на аппарате SphygmoCor (Австралия), который реализует неинвазивную диагностическую методику клинической оценки центрального артериального давления и некоторых показателей артериальной жесткости. За 3 часа до исследования исключалось

употребление кофе и табачных изделий, также перед исследованием пациент находился в состоянии покоя в течение 15 минут. Исследование проводилось в состоянии лежа на спине. В первую очередь проводилось измерение АД с помощью автоматического электронного тонометра OMRON M3 Expert (Япония), результаты АД, а также данных пациента, включая рост и вес, вводили в SphygmoCor.

Исследование выполнялось после 15 мин отдыха. Необходимо было воздержание от употребления кофе и табачных изделий за 3 часа до процедуры. Во время исследования пациент лежал на спине. Перед началом исследования в аппарат вводились данные пациента, включая рост, вес, год рождения. Измерение АД выполнялось вручную в положении лежа с помощью автоматического электронного тонометра OMRON M3 Expert (Япония), затем результат также вводился в SphygmoCor. Измерение расстояния выполняли по формуле, рекомендованной Консенсусом экспертов по сосудистой жесткости в 2012 году [190]: (расстояние от общей сонной артерии до общей бедренной артерии в см)  $\times$  0,8. Электроды для одновременной регистрации ЭКГ накладывали на грудную клетку по стандартной методике. Затем с помощью специального датчика аппланационным методом регистрировались пульсовые волны, в течение 10 сек, в первую очередь в проекции общей сонной артерии слева, затем в проекции общей бедренной артерии слева, также не менее 10 сек или до получения адекватной кривой. Аппаратное обеспечение производило автоматический расчет скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) с учетом введенного расстояния и времени прохождения пульсовой волны. За норму принимался показатель менее 10 м/с, в соответствии с рекомендациями Консенсуса Экспертов по сосудистой жесткости [190].

Сигнал артериального давления представляет собой направленную волну давления, которая образовалась вследствие сокращения желудочков сердца и отражения пульсовой волны. Волны отражаются от периферических сосудов в области ветвлений и в местах с разницей сопротивлений. В сосудах эластического типа СРПВ низкая, и отраженные волны возвращаются к корню аорты во время диастолы. В жестких артериях СРПВ высокая, в связи, с чем отраженные волны возвращаются к аорте раньше, усиливая тем самым волну и увеличивая систолическое артериальное давление. Данное явление выражается количественно как индекс аугментации (увеличения). Индекс аугментации (ИА) определяется как разница между первым и вторым систолическими пиками ( $P2-P1=AI$ ) и выражается в процентах от пульсового давления. Схематически измерения показателей сосудистой жесткости представлены на Рисунке 1.



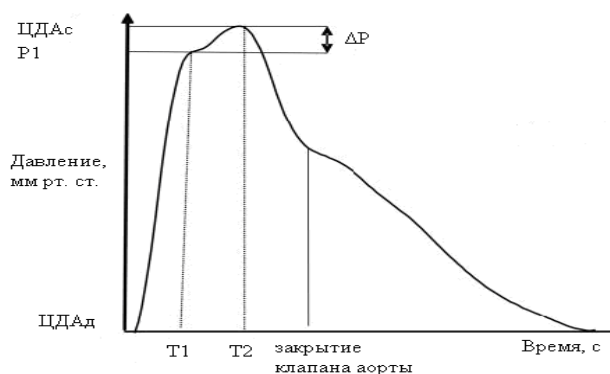


Рисунок 1 - Графическое отображение измерения показателей сосудистой жесткости

Для исследования показателей центрального давления датчик прикладывали к лучевой артерии в месте более отчетливой пульсации, в течение 11 секунд необходимо было провести регистрацию волны качественной формы. После записи формы волны давления на лучевой артерии производился автоматический расчет формы волны давления в аорте и расчет основных параметров центрального давления с помощью встроенного программного обеспечения. С помощью данного метода в нашем исследовании изучались следующие показатели:

1. Пульсовое давление (ПД в Ао).
2. Индекс аугментации (ИА).
3. Давление аугментации (АР).
4. Среднее систолическое давление в аорте (САД в Ао).

#### *УЗИ сонных артерий.*

С целью оценки морфологии сонных артерий, в том числе выявления признаков атеросклеротического поражения и расчета ТИМ, выполнялось ультразвуковое исследование на аппарате Vivid 7 Dimension (General Electric, USA), датчик высокого разрешения 7 МГц. Исследование проводилось в положении лежа на спине. Согласно стандартному протоколу, выполнялись билатеральные измерения на расстоянии 1 см от бифуркации общей сонной артерии по ее задней стенке в трех позициях (передней, средней и задней). Все измерения производились в конце диастолы. Согласно методике Pignoli и Salonen [Pignoli J., Pannier A., 1998], толщина интима-медиа определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией артерии. Затем рассчитывали среднюю ТИМ с обеих сторон как среднее арифметическое из трех измерений. В дополнение к измерению ТИМ, оценивали наличие атеросклеротических бляшек, а также степени стенозирования и окклюзии. ТИМ более 0,9 см, но менее 1,3 см расценивалась как утолщение ТИМ, наличие атеросклеротической бляшки выявлялось при локальном утолщении ТИМ  $\geq 1,3$  см [177].

## 2.4 Статистическая обработка данных

В ходе статистической обработки данных на первом этапе проводился анализ характера распределения данных. Для описания данных, не соответствующим нормальному характеру распределения, была использована медиана ( $Me$ ) с интерквартильным размахом ( $Iq_{25}$ - $Iq_{75}$ ). Для сравнения двух количественных показателей использовался метод Манна-Уитни, для сравнения множественных показателей использовался метод ANOVA Краскелла-Уоллиса, апостериорные сравнения (post hoc) осуществлены с помощью теста Данна. Сравнение качественных показателей проводилось с помощью таблиц сопряженности, использовался 2-х сторонний критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился с вычислением непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ).

С целью выявления многомерных взаимосвязей использован GLM-анализ (generalized linear model) анализ и множественный регрессионный анализ. Перед проведением многомерного статистического выполнялась нормализация данных методом бокс-кокс трансформации или логарифмированием.

Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным менее 0,05. Математические расчеты были проведены с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA) и Prism 6.0 (GraphPad Software, USA).

### ГЛАВА 3. Результаты исследования

#### 3.1. Структура традиционных факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний у больных ревматологическими заболеваниями, в сравнении с бессимптомным атеросклерозом

Наибольшее количество классических факторов риска ССЗ выявлено у больных бессимптомным атеросклерозом. Результаты представлены в Таблице 1.

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

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	p
Номер группы	1	2	3	4	
Пол, n (м/ж)	1/49	6/34	24/14	16/34	
Возраст, лет Me	52 (41-60)	54 (45-59)	39 (31-46)	52 (46-56)	2 vs 3, p<0,0001
Наследственность по ССЗ, n %	40 (80%)	24 (60%)	21 (52,5%)	30 (75%)	1 vs 3, p=0,02
Холестерин общий, ммоль/л (Me)	5,4 (4,3- 6,3)	5,1 (4,6-6,0)	4,7 (3,6-5,3)	5,3 (4,4-6,0)	1 vs 3, p=0,02 3 vs 4, p=0,03.
Гиперхолестеринемия , n %	33 (66%)	20 (50%)	11 (27,5%)	29 (72,5 %)	3 vs 4, p=0,03
Триглицериды, моль/л (Me)	1,4 (0,4- 2,3)	1,1 (0,6-4,6)	1,0 (0,3-2,2)	1,3 (0,5-3,0)	1 vs 3, p=0,01
Глюкоза, ммоль/л (Me)	4,9 (4,5- 5,1)	4,9 (4,5-5,1)	5,1 (4,8-5,3)	5,4 (5,0-5,7)	1,2 vs 4, p <0,0001
Гипергликемия натощак, n %	5 (10%)	3 (7,5%)	5 (12,5 %)	16 (40%)	1,2,3 vs 4 (p<0,0001)
Курение, n (%)	12 (24%)	12 (30%)	20 (50%)	11 (22%)	1 vs 3, p=0,01, 4 vs 3, p=0,01.
ИМТ>30кг/ м <sup>2</sup> , n %	11 (22%)	6 (15%)	6(15%)	19 (47,5%)	1,2,3 vs 4 (p<0,0001)
ОТ/ОБ	0,79 (0,75-	0,84 (0,75-	0,86 (0,77-	0,87 (0,82-	1 vs 2,

	0,87)	0,88)	0,90)	0,92)	p<0,0001
Артериальная гипертензия, n %	30 (60,0%)	14 (35,0%)	12 (30,0%)	15 (30,0%)	1 vs 3,4, p=0,01.
10-летний сердечно - сосудистый риск (Framingham score) (Me)	6,8 (2,9-13,8)	7,2 (3,0-24,2)	5,3 (2,9-8,9)	7,9 (5,4-10,7)	1,2,3 vs 4 (p<0,0001)

В группе ССД было достоверно больше больных женского пола, а также больных, имеющихотягощенную наследственность по ССЗ. Возраст был выше у больных РА, ниже у больных АС, данное различие оказалось достоверным, в связи, с чем все последующие расчеты производились с поправкой на возраст. Уровень холестерина был выше у больных ССД, ниже - у больных АС, достоверными различия оказались между ССД и АС, АС и группой бессимптомного атеросклероза. Уровень глюкозы был ниже у больных ССД и РА, выше - в группе бессимптомного атеросклероза, различия оказались достоверными. Количество больных с АГ оказалось выше в группе бессимптомного атеросклероза. Значения ИМТ оказались достоверно выше у больных группы бессимптомного атеросклероза, ниже -у больных ССД. Количество больных с ИМТ>25 кг / м<sup>2</sup> и >30 кг / м<sup>2</sup> также оказалось наибольшим в группе бессимптомного атеросклероза. Значение ОТ/ОБ оказалось наибольшим в группе АС, однако достоверными оказались различия между группами РА и ССД. Значения расчетного 10-летнего сердечно - сосудистого риска по Фрамингемской шкале оказались выше в группе бессимптомного атеросклероза. Графическое отображение данных представлено на Рисунке 2.

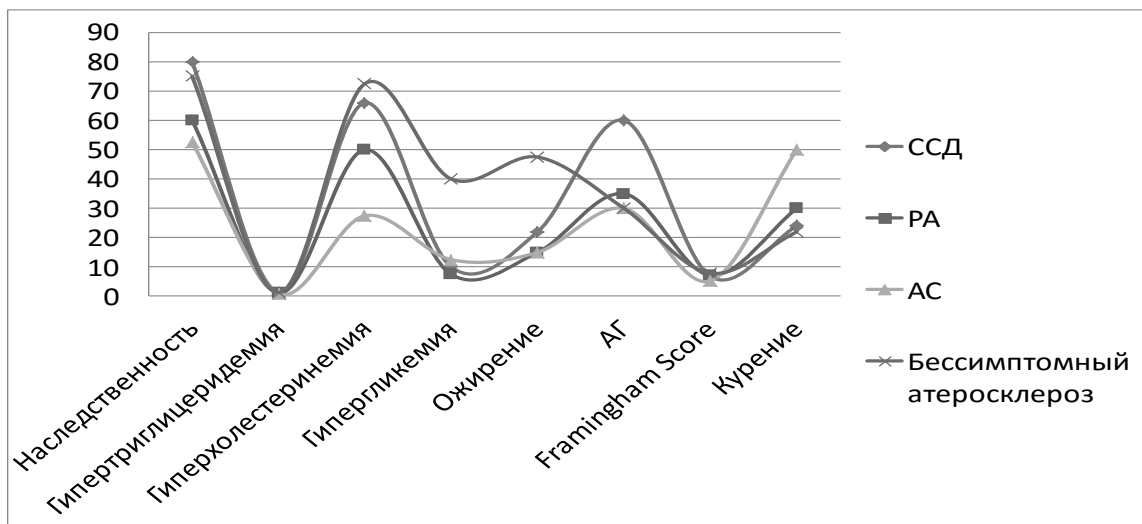


Рисунок 2 - структура традиционных факторов сердечно - сосудистого риска в исследуемых группах

Суммируя вышесказанное, необходимо отметить, что у больных бессимптомным атеросклерозом в отсутствии ревматологических / аутоиммунных заболеваний выявлено наибольшее количество и выраженность классических факторов риска ССЗ.

### 3.2. Жесткость сосудистой стенки и показатели центрального давления в исследуемых группах

Как видно из приведенных ниже в Таблице 2 данных, у больных РА и ССД результаты СРПВ оказались сходно высокими, однако максимальное количество больных с СРПВ>10 м/с выявлено в группе больных РА. Группа АС отличалась от других групп наименьшим показателем СРПВ, однако, наибольшим значением ПД. В группе бессимптомного атеросклероза СРПВ был значимо выше по сравнению с другими группами, как и показатель САД в аорте.

Таблица 2 - Показатели сосудистой жесткости и центрального давления в исследуемых группах

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	p
СРПВ, м/с (Ме, интерквартильный размах)	7,3 (6,3-9,4)	7,5 (6,7-9,3)	6,6 (6,1-7,6)	7,9 (7,2-9,0)	4 vs 3, p=0,006
СРПВ>10 м/с, n (%)	10 (2,0%)	9 (22,5%)	2 (5,0%)	5 (10%)	1 vs 2, p<0,0001, 1 vs 3, p<0,0001, 1 vs 4, p<0,0001, 2 vs 3, p=0,05,
ИА 75 (Ме)	27,5 (22-36)	31,0 (25-36)	14,0 (3,5-23,9)	24,0 (18-33)	1 vs 3, p=0,002, 2 vs 3, p<0,0001, 3 vs 4, p=0,03
САД в аорте, мм рт ст. (Ме)	111,0 (101-126)	118,5 (108-130)	116,0 (110-127)	127,5 (116,5-139,5)	1 vs 4, p=0,002
ПД, мм рт ст. (Ме)	43,0 (38-51)	44,0 (40-54)	54,0 (46-60)	50,0 (44,5-58)	1 vs 4, p=0,0002
АР, мм рт ст. (Ме)	92,0 (84-101)	97,5 (89-105)	40,0 (35-44)	94,9 (91-98)	4 vs 1, 3, p<0,0001

Наиболее низкий показатель ИА был выявлен в группе больных АС (14), а наибольшее значение ИА выявлено в группе ССД и РА (достоверные различия выявлены между АС и РА, АС и ССД). В группе больных РЗ, за исключением группы АС, показатель ИА был выше, чем в группе бессимптомного атеросклероза.

Наибольшее ПД в аорте выявлено в группе АС, наименьшее – больных ССД, достоверные различия выявлены среди больных АС, РА и группой бессимптомного атеросклероза.

Таким образом, при анализе показателей центрального давления у обследованных групп больных выявлено, что показатели САД в аорте были максимальными у больных группы бессимптомного атеросклероза, что соотносилось с более высокой частотой встречаемости АГ в этой группе. Однако показатель ПД в аорте был выше у больных группы АС, что можно объяснить влиянием болезней - специфических факторов (например, приемом НПВС).

### 3.3. Функция эндотелия у больных с различными ревматологическими заболеваниями и бессимптомным атеросклерозом

Более значимые нарушения функции эндотелия (снижение уровня RHI<1,6) были выявлены у больных ССД по сравнению с группами РА, АС и группой бессимптомного атеросклероза.

Результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Показатели функции эндотелия в исследуемых группах

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	p
Номер колонок	1	2	3	4	5
RHI (Me)	1,46 (1-1,84)	2,0 (1,6-2,3)	2,08 (1,67-2,5)	1,87 (1,61-2,3)	1 vs 2, 3, 4
RHI<1,6 n (%)	25 (50%)	11 (27,5%)	9 (22,5%)	14 (28%)	1 vs 2, 3, 4

Максимальное количество больных с RHI<1,6, т. е с признаками эндотелиальной дисфункции выявлено в группе ССД (50% больных). Очевидно, что наибольшее поражение эндотелиальной функции у больных ССД связано с особенностями патогенеза данного заболевания.

### 3.4. Толщина интима-медиа сонных артерий у больных с различными ревматологическими заболеваниями и бессимптомным атеросклерозом

Наибольшая выраженность атеросклеротического процесса была выявлена в группе пациентов РЗ, за исключением группы АС. Результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - ТИМ сонных артерий в исследуемых группах

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	p
Номер колонки	1	2	3	4	5
ТИМ, мм (Me)	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (0,87-1,6)	0,8 (0,6-0,99)	1,0 (0,8-1,2)	1 vs 3, p=0,001, 3 vs 4, p=0,003
ТИМ 0,9-1,3мм n (%)	17,0 (34%)	17,0 (42,5%)	5,0 (12,5%)	22,0 (44%)	1 vs 3, p=0,03, 2 vs 3, p=0,05, 3 vs 4, p=0,002
ТИМ>1,3 мм, n (%)	21 (31,3%)	5 (10,2%)	3 (6,5%)	1 (10%)	1 vs 2, 3, 4, p<0,05

Толщина ТИМ была максимальная в группах ССД и РА, минимальная - у больных АС. Количество пациентов с ТИМ >0,9 мм, но <1,3 мм оказалось максимальным в группе бессимптомного атеросклероза, минимальным в группе больных АС. Количество пациентов с признаками атеросклеротического поражения, проявляющегося в утолщении ТИМ>1,3 мм, оказалось максимальным - в группе ССД. Также можно сделать вывод о том, что представленные показатели центрального давления, сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункции у больных РЗ оказались сравнимы с группой бессимптомного атеросклероза.

### 3.5. Взаимосвязь факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний и различных показателей сосудистой стенки

Для оценки взаимосвязи изучаемых факторов риска ССЗ и маркеров субклинического атеросклероза, соответствующие сопоставления были проведены отдельно по группам. Спектр исследованных факторов риска, имеющих значимые взаимосвязи между обследованными группами, различался. В целом, наибольшее количество взаимосвязей ТФР выявлено у больных ССД. У них был выявлен широкий спектр факторов риска, ассоциированных с параметрами ремоделирования: ИМТ, общий холестерин, триглицериды. Учитывая, что по современным рекомендациям у больных ССД чаще использовались низкие дозы ГКС, которые в свою

очередь оказывают влияние на ИМТ, уровень холестерина и триглицеридов, можно было предположить, что в основе влияния лежит их неблагоприятное метаболическое действие. У больных РА наиболее существенные взаимосвязи выявлены с ИМТ, индексом ОТ /ОБ и курением. У больных АС выявлены взаимосвязи уровня глюкозы, а также ИМТ, индекса ОТ /ОБ и курения. Отсутствие взаимосвязи у больных АС и РА между ИМТ, холестерином и триглицеридами с одной стороны, и с параметрами ремоделирования с другой стороны, могло объясняться модулирующим влиянием активности заболевания. Нами были выявлены различия в частоте курения между больными ССД, РА и АС. Более частая встречаемость курения в группе АС могла быть обусловлена большим количеством мужчин молодого возраста в данной группе. В этой группе прослеживалась взаимосвязь курения с жесткостью сосудистой стенки. Менее отчетливая взаимосвязь курения с показателями сосудистой жесткости оказалась в группе больных ССД. Также интересно, что уровень холестерина был взаимосвязан с толщиной ТИМ у больных без РЗ (Таблица 5).

Таблица 5 - Взаимосвязи традиционных факторов риска ССЗ с суррогатными маркерами атеросклероза

Показатель	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50
САД	СРПВ (r=0,47) ИА(r=0,31) АР (r=0,88)	ИА (r=0,36) СРПВ(r=0,63) САДАо(r=0,95) АР (r=0,60) ПД (r=0,86) ТИМ(r=0,41)	САД Ао (r=0,86) ПД (r=0,80) АР (r=0,60) СРПВ (r=0,48) ТИМ (r=0,40)	САД Ао (r=0,58) ПД (r=0,64) АР (r=0,50) РНІ (r=0,38)
Возраст	СРПВ (r=0,43) САД Ао (r=0,41) АР (r=0,47) ТИМ (r=0,46)	ИА (r=0,45) СРПВ(r=0,79) САД Ао (r=0,68) ПД (r=0,69) ТИМ(r=0,40)	ИА (r=0,58) СРПВ (r=0,48) ТИМ (r=0,77)	ИА (r=0,34) ТИМ (r=0,52)
ОТ/ОБ	СРПВ (r=0,31)	ТИМ (r=0,33)	САД Ао (r=0,40) ПД (r=0,38) ТИМ (r=0,46)	ИА (r= -0,33) САД Ао (r= -0,42)



Показатель	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50
ИМТ	САД Ао (r=0,37) ПД (r=0,34) АР (r=0,30)	СРПВ (r=0,48) ТИМ (r=0,67)	NS	NS
Глюкоза	ТИМ (r=0,52)	NS	СРПВ (r=0,43) ТИМ (r=0,56)	NS
Общий холестерин	RHI (r=0,41) САД Ао (r=0,39) ПД (r=0,31) АР (r=0,40)	NS	NS	ТИМ (r=0,38)
Триглицериды	ИА (r=0,34) САД в аорте (r=0,39) ТИМ (r=0,38)	NS	NS	NS
Курение	NS	ИА (r= -0,50)	СРПВ (r= -0,33)	СРПВ (r=0,31) ИА (r=0,33)

Отсутствие взаимосвязи у больных АС и РА между ИМТ, холестерином и триглицеридами с одной стороны, и с параметрами ремоделирования с другой стороны, могло объясняться модулирующим влиянием активности заболевания. Нами были выявлены различия в частоте курения между больными ССД, РА и АС. Более частая встречаемость курения в группе АС могла быть обусловлена большим количеством мужчин молодого возраста в данной группе. В этой группе прослеживалась взаимосвязь курения с жесткостью сосудистой стенки. Менее отчетливая взаимосвязь курения с показателями сосудистой жесткости оказалась в группе больных ССД. Также интересно, что уровень холестерина был взаимосвязан с толщиной ТИМ у больных без РЗ.

### 3.6. Взаимосвязь между различными показателями сосудистой стенки

Наибольшее количество корреляций было обнаружено в группе АС: СРПВ с толщиной ТИМ (r=0,53, p=0,001), САД в аорте с толщиной ТИМ (r=0,46, p=0,02). В группе РА выявлена взаимосвязь между СРПВ и толщиной ТИМ (r=0,57, p=0,001). В группе бессимптомного атеросклероза обнаружена одна статистически достоверная взаимосвязь между RHI и САД в

аорте ( $r=0,35$ ,  $p=0,04$ ). В группе ССД достоверных взаимосвязей выявлено не было. Таким образом, была подтверждена взаимосвязь традиционных факторов риска с субклиническими маркерами атеросклероза и показателями ремоделирования сосудистой стенки. Наиболее универсальные ассоциации показателей ремоделирования и традиционных факторов риска прослеживались для возраста, а также для уровня САД. Данные факторы риска имели наиболее частую встречаемость.

### 3.7. Болезнь - специфические факторы риска

С целью уточнения роли болезнь - специфических факторов у больных РЗ, нами был проведен анализ влияния неклассических факторов риска, ассоциированных с РЗ (длительность и активность заболевания, степень функциональной недостаточности суставов (ФНС), структуру фармакотерапии) на суррогатные маркеры атеросклеротического процесса.

В Таблице 6 приведены данные о распространенности вышеописанных факторов риска у больных РЗ.

Таблица 6 - Распространенность болезнь - ассоциированных факторов риска у больных РЗ

	ССД	РА	АС
Длительность ревматологического заболевания, лет	4,5 (0,5-32)	7 (3-12)	6 (4-12)
Наличие экстраскелетно-мышечных проявлений (АС, РА)	-	25% (10 человек)	15% (6 человек)
Выраженность функциональной недостаточности (РА, АС)			
HAQ, баллы		0,87 (0,5-1,25)	
DAS28, баллы		4,86 (4.4-5,6)	
Индекс BASMI			2 (1-4)
Индекс BASFI			3,6 (2,8-5,1)

	ССД	РА	АС
Индекс BASDAI			5,7 (4,05-7,3)
Счет Роднана, баллы	16 (9-22)		
Индекс Валентини, баллы	4 (2,5-4,5)		
Прием глюкокортикоидов, % больных	40 %	10 %	0
Прием глюкокортикоидов <5 мг/сут, % больных	20 %	50 %	0
Прием глюкокортикоидов ≥5 мг/сут, % больных	40 %	50 %	0
Прием глюкокортикоидов >7,5, но <10 мг/сут, % больных	40 %	0	0
Регулярный прием среднетерапевтических доз НПВС, % больных	0	10 %	100 %

Клинически значимые системные проявления АС и РА отмечены в среднем у 25% больных. У больных АС преобладали проявления рецидивирующего увеита, фиброзирующие изменения верхних отделов легких. У больных РА отмечались специфические поражения глаз (эписклерит, конъюнктивит), ревматоидные узлы. У пациентов ССД системные проявления не выделялись в связи с системным характером заболевания.

Различия в спектре фармакотерапии базировались на текущих рекомендациях EULAR, в соответствии с которыми больным спондилоартритом рекомендуется непрерывное использование НПВС в связи с замедлением темпа рентгенологического прогрессирования (базисное действие). Глюкокортикоиды в низких дозах получали 10 % больных РА, а пациенты, получающие более высокие суточные дозы, не включались в данное исследование. У больных ССД прием низких доз ГКС наблюдался наиболее часто при диффузной форме заболевания. Среди использованных нестероидных противовоспалительных препаратов предпочтение отдавалось средствам с наибольшей степенью сердечно-сосудистой безопасности. Так, Целекоксиб принимали 15% пациентов в суточной дозе не более 200 мг / сутки, Напроксен в дозе не более 1000 мг/сутки принимали 75% больных. Пациенты РА, как правило, принимали НПВС в режиме «по требованию», при болях, что является особенностью отечественной когорты больных РА.

Таким образом, преобладали больные со средней и умеренной степенями активности иммуновоспалительного процесса.

Полученные нами данные, как и данные литературы, свидетельствовали о влиянии болезнь - специфических факторов в структуре РЗ как неклассических факторов СС-риска.

Корреляционный анализ, отражающий наличие взаимосвязей принимаемых препаратов с исследуемыми параметрами не показал наличие достоверных ассоциаций, за исключением корреляций СРПВ и ИА с приемом ГКС в группе больных РА.

Далее нами была проведена оценка взаимосвязи факторов риска, ассоциированных с РЗ с показателями ремоделирования сосудистой стенки. В связи с индивидуальными особенностями взаимосвязей, оценка проведена отдельно в группах пациентов РА, АС и ССД. Результаты представлены на Рисунках 3, 4, 5.

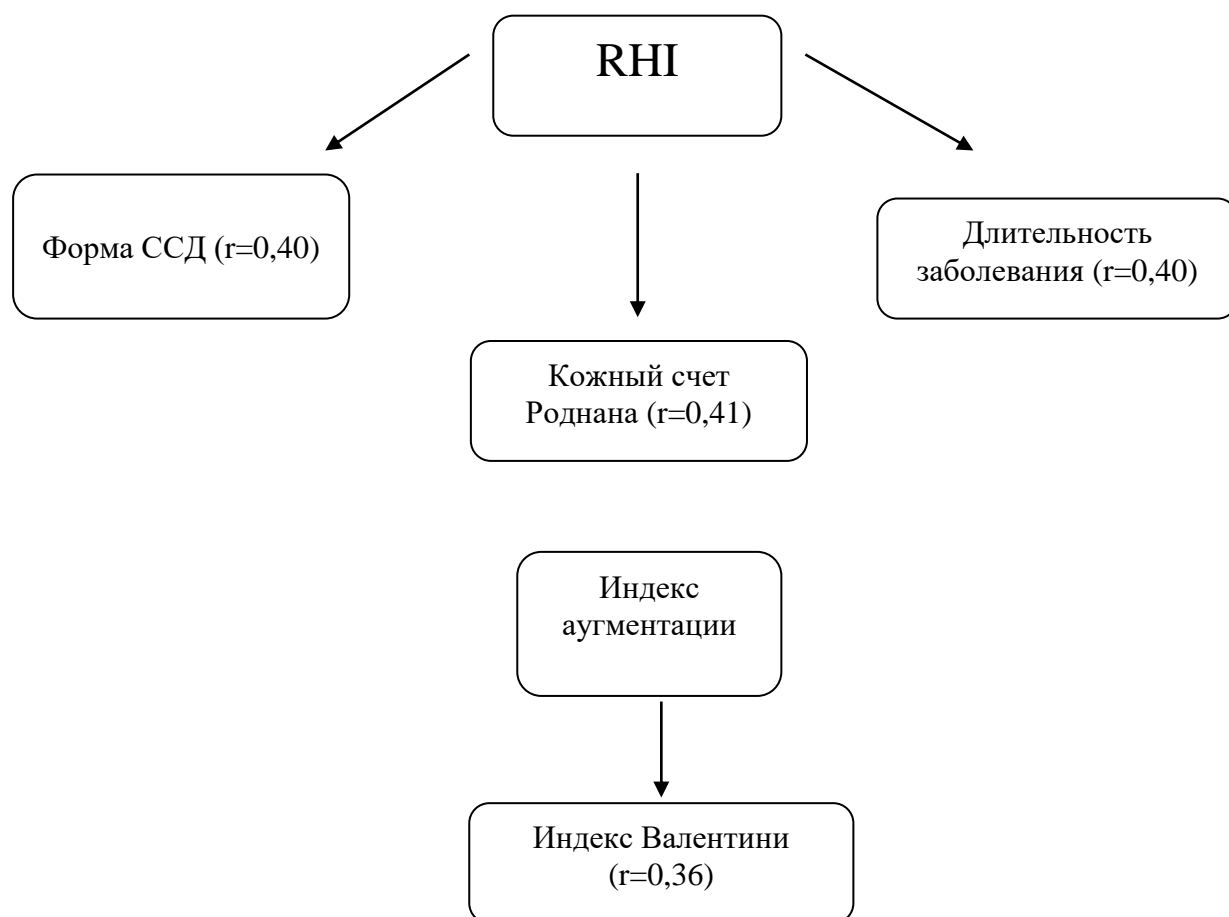


Рисунок 3 - Взаимосвязь болезнь-ассоциированных факторов риска с показателями ремоделирования сосудистой стенки у больных системной склеродермией.

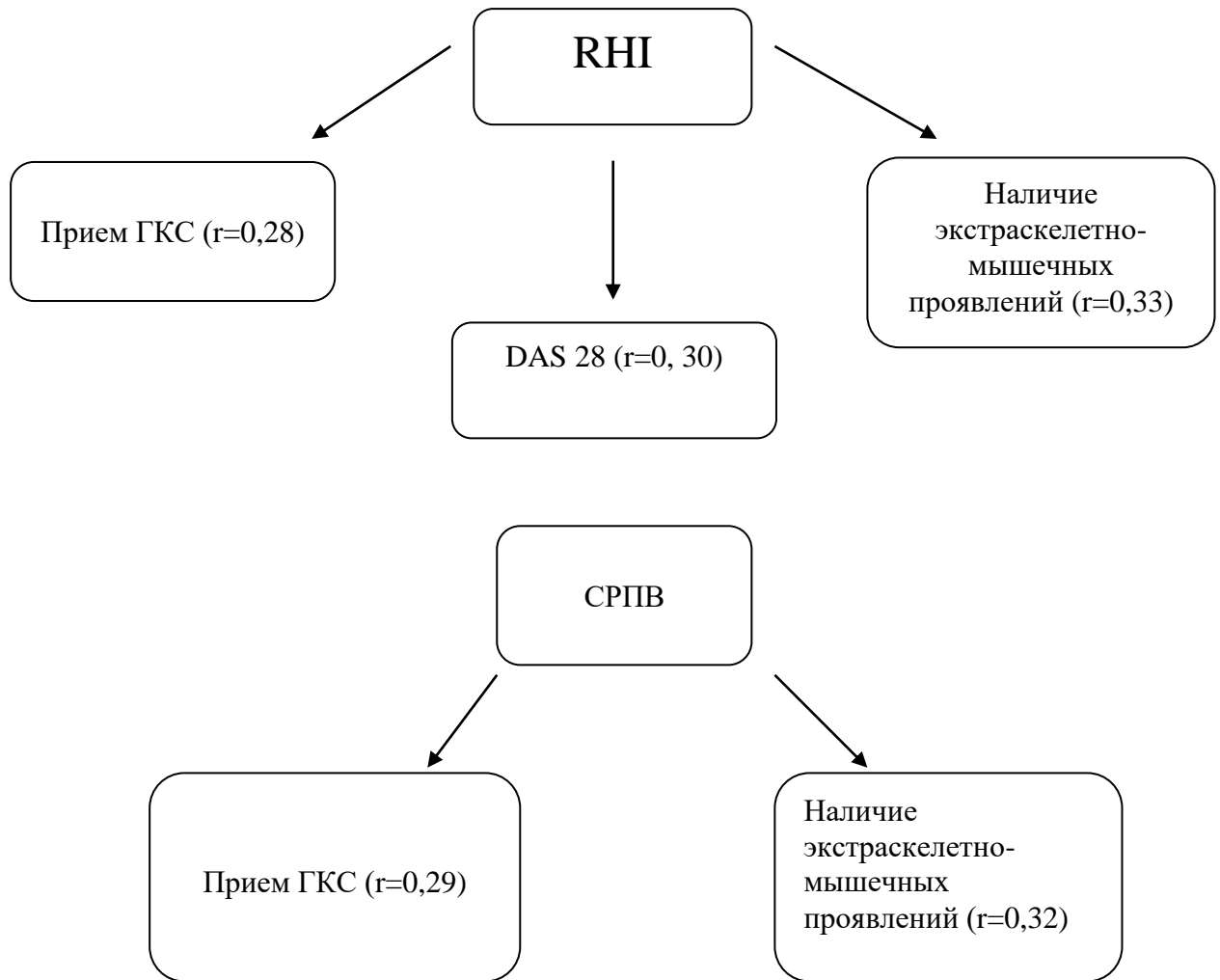


Рисунок 4 - Взаимосвязь болезнь-ассоциированных факторов риска с показателями ремоделирования сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом

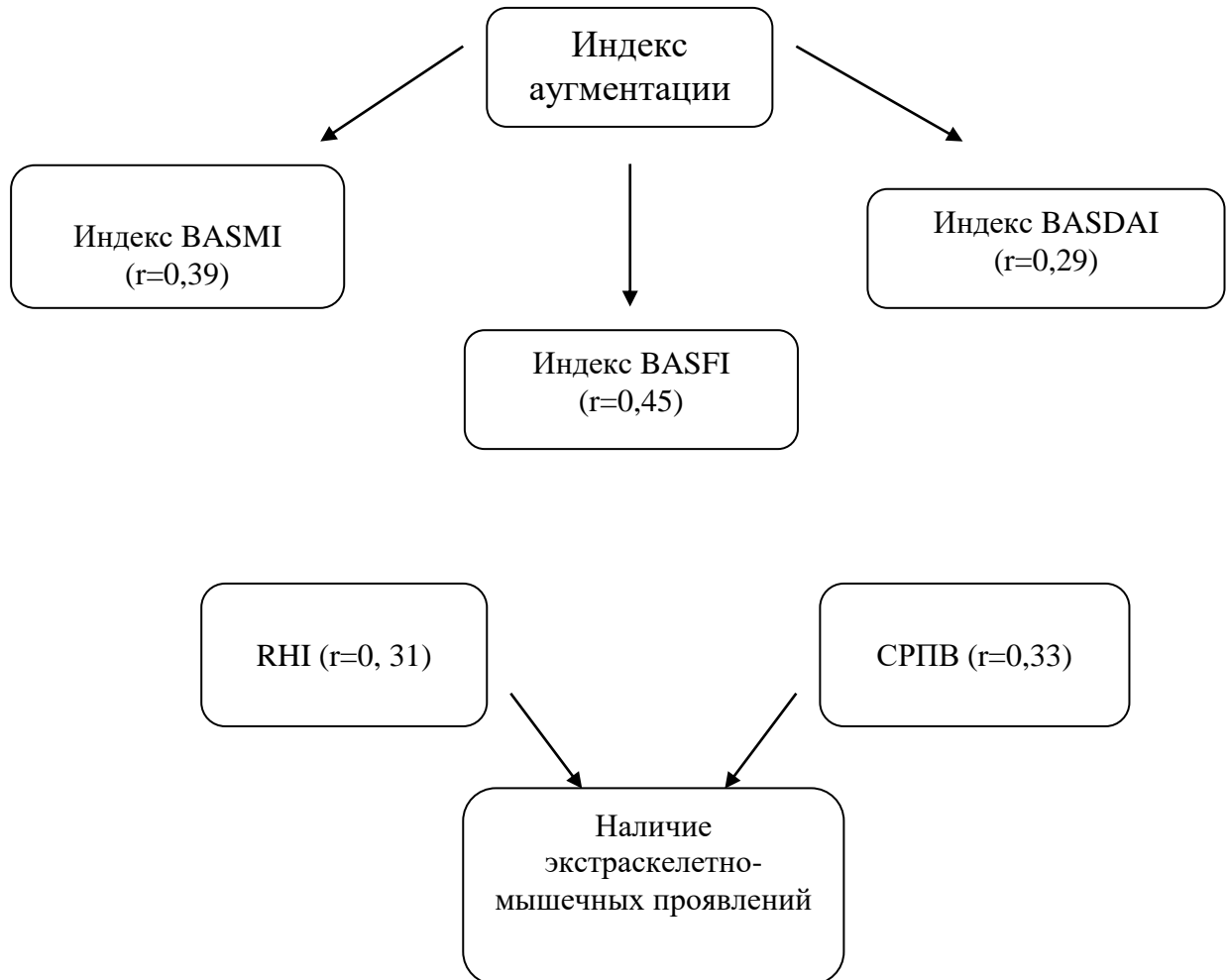


Рисунок 5 - Взаимосвязь болезнь-ассоциированных факторов риска с показателями ремоделирования сосудистой стенки у больных анкилозирующим спондилоартритом.

Таким образом, нами была показана взаимосвязь между неклассическими факторами риска и показателями ремоделирования сосудистой стенки.

### 3.8. Уровни цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции, их связь со структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки

#### 3.8.1. Профиль цитокинов в исследуемых группах

Исследования в области иммунологии и биологии последних лет, направленные на изучение механизмов повреждения сосудистой стенки привели к лучшему пониманию роли воспаления в патогенезе атеросклеротического процесса. В ходе воспалительной реакции происходит взаимодействие клеток сосудистой стенки и различных клеток крови, участвующих в воспалении (макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и моноциты). Так, известно множество хемокинов, цитокинов и факторов роста, присутствующих в очаге воспаления и оказывающих отдельное влияние на его звенья.

Уровни цитокинов у больных РЗ и группы бессимптомного атеросклероза оказались существенно выше в сравнении с группой здоровых лиц, что отражает состояние иммунной активации в ходе аутоиммунного и атеросклеротического процесса. Максимальное повышение уровней цитокинов выявлено в группе больных РЗ.

В целом, спектр провоспалительных цитокинов у пациентов группы бессимптомного атеросклероза напоминал таковой у больных РЗ. У больных ССД и РА имело место значимое повышение уровней иммунорегуляторных цитокинов: ИЛ 12, ИЛ 17, IFN $\gamma$ , ИЛ 13. В группе бессимптомного атеросклероза также имелось повышение уровней как Т-хелперов 1 типа (IFN  $\gamma$ ), так и Т-хелперов 2 типа (ИЛ 5). Результаты приведены в Таблице 7.

Таблица 7 - Уровни цитокинов в исследуемых группах

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	Здоровые лица N=10	P
ИЛ 1, пг/мл (Ме)	1,27 (0,80- 2,0)	0,30 (0,18- 0,80)	0,33 (0,24- 0,44)	0,64 (0,43- 1,2)	0,08 (0- 0,17)	1 vs 4, p=0,007, 1 vs 3, p<0,0001, 1 vs 2, p<0,0001, 3 vs 4, p=0,006

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	Здоровые лица N=10	P
ИЛ 4, пг/мл (Ме)	0,67 (0- 1,89)	0,21 (0,18- 0,30)	0,23 (0,15- 0,36)	0,20 (0-0,3)	0 (0-1,05)	1,2,3 vs 5, p=0,0001, 1 vs 4, p<0,0001
ИЛ 13, пг/мл (Ме)	2,06 (1,41- 2,8)	2,44 (1,63- 4,6)	2,27 (1,52- 2,89)	1,84 (1,41- 2,6)	0 (0-1,7)	1,2,3,4 vs 5, p =0,0001.
ИЛ 17, пг/мл (Ме)	19,03 (4,81- 39,6)	6,09 (2,17- 8,0)	2,18 (1,81- 3,63)	2,75 (2,21- 12,3)	0 (0-4,21)	1 vs 4, p=0,001, 1 vs 3, p<0,0001.
ИЛ 5, пг/мл (Ме)	2,39 (1,65- 3,0)	0,41 (0,35- 0,9)	0,37 (0,25- 0,54)	1,02 (0,42- 2,0)	0,41 (0,24- 1,09)	1 vs 4 , p=0,0009, 1 vs 3, p<0,0001, 1 vs 2, p<0,0001, 3 vs 4 , p=0,001.
IFN-γ Ед/мл (Ме)	18,66 (0,00- 70,4)	54,29 (15,65- 138,3)	68,28 (47,30- 109,40)	83,08 (0,0- 134,9)	15,83 (12,08- 21,1)	1 vs 3, p=0,0008
ИЛ 2, пг/мл (Ме)	0,52 (0,34- 0,8)	1,11 (0,39- 2,0)	0,74 (0,46- 1,13)	0,72 (0,51- 0,9)	0 (0-1,83)	4 vs 5, p=0,03, 2 vs 5, p=0,008.
ИЛ 7, пг/мл (Ме)	12,69 (8,18- 21,74)	10,92 (5,59- 26,24)	5,24 (3,51- 8,95)	7,23 (4,43- 12,69)	2,33 (0,09- 4,92)	1 vs 3, p=0,0001, 3 vs 2, p=0,004
Мср1, пг/мл (Ме)	105,99 (61,57- 278,3)	10,02 (4,40- 27,4)	19,51 (8,32- 30,26)	41,27 (21,56- 78,9)	0,12 (0,11- 0,15)	1 vs 4 , p=0,03, 1 vs 3,



						p<0,0001, 1 vs 2 , p<0,0001, 3 vs 4, p=0,01, 4 vs 2, p=0,001
Mip 1 $\beta$ , пг/мл (Ме)	239,30 (176,21- 300,0)	125,23 (42,75- 587,1)	44,06 (36,06- 57,84)	66,97 (48,41- 188,3)	11,6 (3,27- 13,3)	1 vs 4, p=0,003, 1 vs 3, p<0,0001, 4 vs 3, p=0,02, 3 vs 2, p=0,0001.
gCSF, пг/мл (Ме)	5,17 (0,00- 8,5)	11,78 (3,09- 14,9)	3,38 (2,73- 4,39)	3,67 (2,55- 6,8)	4,81 (3,07- 7,3)	1 vs 2 , p=0,01, 2 vs 4, p=0,01, 2 vs 3 , p=0,03.
gmCSF, пг/мл (Ме)	0,59 (0,39- 1,0)	2,43 (0,55- 4,5)	0,40 (0,29- 0,44)	0,58 (0,45- 0,8)	0,56 (0,40- 0,59)	1 vs 3 , p=0,035, 1 vs 2, p=0,004, 3 vs 4, p=0,01, 2 vs 4, p=0,027, 2 vs 3 , p<0,0001.

Уровни большинства исследованных провоспалительных цитокинов у больных РА и ССД оказались максимально повышены в сравнении со значениями данных показателей в группе бессимптомного атеросклероза и группе здоровых лиц. Абсолютные значения провоспалительных цитокинов оказались наиболее высокими в группах больных РЗ. При сравнении спектра цитокинов обращал на себя внимание меньший уровень TNF у больных АС в сравнении с остальными пациентами РЗ, что может объясняться меньшей степенью

поляризации больных АС по Th-1 типу. У больных группы бессимптомного атеросклероза и группы здоровых лиц уровни ИЛ 6 и TNF были сравнимы. Наиболее значимое различие между пациентами группы здоровых лиц и сравнения наблюдалось по отношению к уровням ИЛ 1, что может быть связано с большим влиянием ИЛ 1 на метаболические нарушения.

В целом, динамика провоспалительных цитокинов у пациентов с бессимптомным атеросклерозом напоминала таковую у больных РЗ, прежде всего АС.

Система иммунорегуляторных цитокинов также выявляла признаки активации в большей степени у больных РЗ (ССД, РА), у которых имело место значимое повышение уровней ИЛ12, 17, IFN  $\gamma$ , ИЛ13. При этом, у больных ССД в наибольшей степени были повышены уровни цитокинов круга Th 2, при относительно меньшей элевации уровней IFN  $\gamma$ . Известно, что активация Th 2 является одним из молекулярных механизмов фиброза у данных пациентов. В группе бессимптомного атеросклероза также имелись признаки активации как Th 1 (IFN  $\gamma$ ), так и Th 2 (ИЛ 5), а также ИЛ 2, что может свидетельствовать об активации иммунорегуляторного звена у больных атеросклерозом.

При сравнении уровней хемокинов была выявлена универсальная однонаправленная динамика как у пациентов РЗ, так и у лиц бессимптомным атеросклерозом. Хотя наибольшее повышение уровня данных молекул характеризовало пациентов ССД, у больных бессимптомным атеросклерозом уровень данных медиаторов также оказался значимо повышен. Более того, абсолютные значения уровней mcp-1 и mip1 у больных РЗ и бессимптомным атеросклерозом оказались сравнимыми. Имеющиеся литературные данные указывают на роль mcp и mip 1 в атеросклеротическом процессе (формировании бляшек). Данный факт может говорить о том, что у данных больных имеется высокая степень напряженности иммуновоспалительного процесса.

В то же время, уровни КСФ у больных РЗ оказались сниженными в сравнении с группой здоровых лиц, но не пациентов бессимптомным атеросклерозом. Хотя в настоящее время участие gmCSF как одного из медиаторов аутоиммунного воспаления, прежде всего у больных РА, но также рассеянным склерозом, не вызывает сомнений, и их локальная экспрессия в тканях органов- мишеней неоднократно была показана, вопрос об их системных уровнях при РЗ остается открытым. Учитывая, что ранее было продемонстрировано вазопротективное влияние препаратов gCSF и gmCSF на эластические характеристики сосудистой стенки (реализуемое посредством мобилизации пула стволовых клеток), относительное снижение уровня данных факторов у больных РЗ, прежде всего АС, могло иметь отношение к патогенезу сосудистых нарушений.

В то же время, уровни ИЛ 7 как универсального лимфопоэтина оказались повышенными у пациентов РЗ и в меньшей степени бессимптомным атеросклерозом в сравнении со

здоровыми лицами. Возможно, данный феномен отражал лимфопрролиферативные процессы, связанные с формированием аутореактивных клонов лимфоцитов, при соответствующих вариантах патологии.

Графическое отображение данных представлено на Рисунке 6.

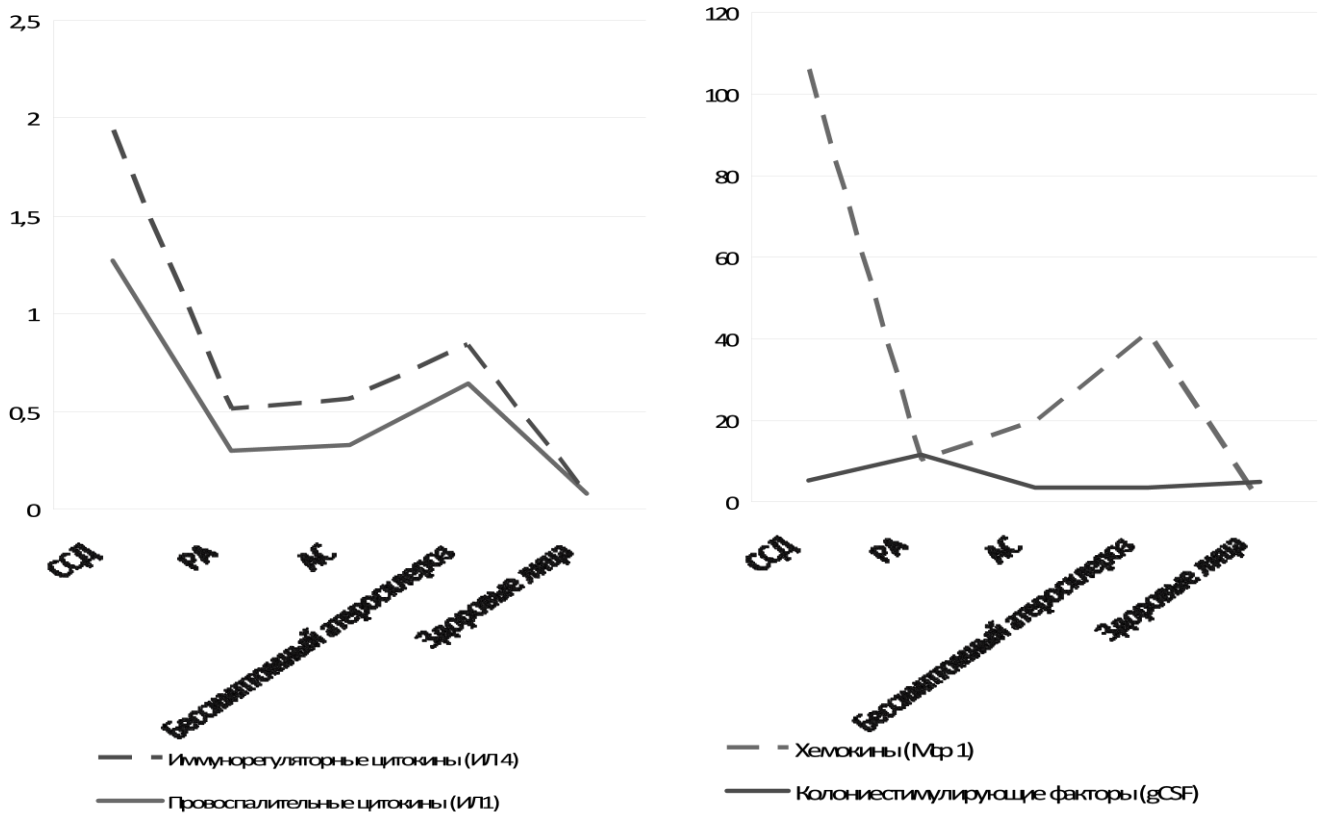


Рисунок 6 -Профиль цитокинов и хемокинов в исследуемых группах

Таким образом, нами выявлено повышение уровней провоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов и хемокинов как в группах больных РЗ, так и в группе больных бессимптомным атеросклерозом.

### 3.8.2. Маркеры эндотелиальной дисфункции

Эндотелиальная дисфункция оценивалась при помощи следующих маркеров: VCAM, ICAM, гомоцистеина и АДМА, результаты представлены в Таблице 8.

Уровень ICAM- был выявлен наибольшим у больных ССД, в сравнении с пациентами РА и АС, а также группой бессимптомного атеросклероза и группой здоровых лиц. Известно, что уровень данного маркера при ССД является одним из показателей активности заболевания, в частности коррелирует с распространенностью кожного поражения. В нашей группе также была отмечена взаимосвязь между уровнями ICAM и счетом Роднана ( $r=0,28$ ,  $p=0,04$ ), а также индексом Валентини ( $r=0,31$ ,  $p=0,025$ ). Уровень VCAM оказался повышен у больных АС, и, в меньшей степени, у больных РА.

Уровень гомоцистеина оказался снижен у больных из группы АС и у здоровых лиц. У больных РА данный показатель оказался значимо сниженным в сравнении с пациентами АС и ССД, и группой бессимптомного атеросклероза, и сравнимым со здоровыми лицами. Низкое содержание гомоцистеина у больных РА наиболее вероятно объяснялось включением в схему терапии препаратов фолиевой кислоты.

Уровень АДМА оказался самым высоким в группе больных ССД, и достоверно отличался от такового в группах АС, бессимптомного атеросклероза и здоровых лиц. Так, на повышение уровня АДМА у больных ССД могла влиять специфика поражения органов-мишеней при данном заболевании. Для АДМА характерен ренальный тип экскреции, а у больных ССД скорость клубочковой фильтрации была достоверно ниже, чем у других групп и наблюдалась коррелятивная взаимосвязь между АДМА и скоростью клубочковой фильтрации ( $r=-0,28$ ,  $p=0,04$ ). У больных РА повышение уровня АДМА не могло быть объяснено гендерными, возрастными различиями, а также характером проводимой фармакотерапии.

Таким образом, более значимая эндотелиальная дисфункция, оцененная при помощи лабораторных маркеров, была выявлена у больных ССД.

Таблица 8 - Уровни маркеров эндотелиальной дисфункции в исследуемых группах

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50	Здоровые лица N=10	p
	1	2	3	4	5	
sVCAM, нг\мл (Ме)	712,50 (442,00- 1365,0)	955,0 (748,50- 1953)	1162,50 (845,0- 1290,0)	685,0 (465,50- 1135,0)	599,42 (570,70- 695,0)	4 vs 3, p=0,004, 4 vs 2, p=0,03.
sICAM, нг\мл (Ме)	348,50 (260,00- 424,0)	278,0 (205,00- 350)	299,50 (272,0- 329,50)	260,0 (234,0- 338,0)	237,65 (205,0- 274,8)	1 vs 4, p=0,004, 1 vs 2, p=0,02.
Гомоцисте ин, мкмоль\л (Ме)	12,32 (7,48- 18,1)	9,70 (6,94- 12,0)	15,23 (12,59- 20,84)	13,29 (7,35- 18,9)	6,78 (5,6- 8,5)	3 vs 2, p<0, 0001, 2 vs 5, p=0,001, 3 vs 5, p=0,0003.
АДМА, мкмоль\л (Ме)	0,64 (0,50- 0,7)	0,60 (0,55- 0,7)	0,50 (0,46- 0,57)	0,53 (0,48- 0,6)	0,51 (0,45- 0,58)	1 vs 4, p=0,03, 1 vs 3, p=0,0002, 2 vs 3, p=0,001.

\*p&lt;0,005 для всех различий.

### 3.8.3. Взаимосвязь цитокинов, хемокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции с различными лабораторными сердечно - сосудистыми факторами риска

Цитокины и хемокины являются связующим звеном между воспалительным и атеросклеротическим процессами. В связи с этим нами был предпринят анализ взаимосвязи различных маркеров воспаления с лабораторными сердечно - сосудистыми факторами риска.

Нами были выявлены множественные взаимосвязи лабораторных показателей сердечно-сосудистого риска с цитокинами и маркерами эндотелиальной дисфункции. Наибольшее количество взаимосвязей наблюдалось у ИЛ-1, gmCSF, АДМА, Эндотелина-1 и у гомоцистеина. Взаимосвязи носили разносторонний характер, выявлялись корреляции цитокинов как с показателями липидного, так и углеводного обмена, а также с уровнем мочевой кислоты. Результаты отражены в Таблице 9.

Таблица 9 - Взаимосвязи цитокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции с лабораторными сердечно - сосудистыми факторами риска

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50
ИЛ 1, пг/мл	ЛПВП, $r=0,39$ , $p=0,006$ .		ЛПВП, $r=-0,42$ , $p=0,03$ .	НОМА-IR, $r=0,37$ , $p=0,01$ .
ИЛ 4, пг/мл	НОМА-IR, $r=0,33$ , $p=0,01$ .			
ИЛ 5, пг/мл		НОМА-IR, $r=-0,34$ , $p=0,03$ .		
ИЛ 6, пг/мл	ТГЦ, $r=0,42$ , $p=0,002$ . Мочевая кислота, $r=0,36$ , $p=0,01$ .			
ИЛ 7, пг/мл			ЛПНП, $r=0,39$ , $p=0,04$ .	ЛПВП $r=0,72$ , $p=0,004$ .
ИЛ 8, пг/мл	Глюкоза, $r=-0,42$ , $p=0,002$ .			

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50
ИЛ 10, пг/мл				ЛПВП , r=0,53,p=0,01.
ИЛ 17, пг/мл			НОМА-IR , r=0,41, p=0,015.	
gCSF, пг/мл	НОМА-IR, r=0,41, p=0,003.			
gmCSF, пг/мл			НОМА-IR, r=0, 36, p=0, 03.	ЛПВП, r=0,47, p=0,03.
Mip1b, пг/мл	Глюкоза, r=-0, 41, p=0,002.		ТГЦ , r=0,41, p=0,03. ЛПВП , r=-0,47, p=0,01.	
TNF $\alpha$ , пг/мл	Глюкоза , r=0,31, p=0,30.			Мочевая кислота, r=-0,53, p=0,001.
АДМА, мкмоль/л	ТГЦ, r=0,28, p=0,047 Мочевая кислота, r=0,38, p=0,006.	НОМА-IR, r=0,35, p=0,03.	Глюкоза , r=0,51, p=0,002.	
Эндотелин-1, пг/мл	Глюкоза , r=0,31, p=0,02. Мочевая кислота, r=0,31, p=0,03.		ТГЦ , r=-0,51, p=0,006.	ЛПВП, r=-0,52, p=0,02.
Гомоцистеин, мкмоль/л	Мочевая кислота, r=0,38, p=0,007.	ТГЦ, r=0,41, p=0,02. Мочевая кислота , r=0,54, p=0,006. ЛПВП, r=-0,46, p=0,01.		Мочевая кислота, r=0,39, p=0,017.

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50
ICAM, нг/мл	ТГЦ, $r=0,33$ , $p=0,017$ .			ТГЦ, $r=0,47$ , $p=0,04$ .
VCAM, нг/мл	ТГЦ, $r=0,28$ , $p=0,04$ Мочевая кислота, $r=0,32$ , $p=0,027$ .			

### 3.8.4 Взаимосвязь цитокинов и хемокинов с показателями структурно-функционального состояния сосудистой стенки

Далее мы предприняли попытку оценки взаимосвязей исследуемых цитокинов и хемокинов, как медиаторов иммуновоспалительного процесса с показателями сосудистой жесткости, эндотелиальной функции и ТИМ сонных артерий. Данные, полученные в результате корреляционного анализа, представлены в Таблице 10.

Нами были выявлены многочисленные взаимосвязи цитокинов и хемокинов с показателями сосудистой жесткости, центрального давления, показателями ТИМ сонных артерий и эндотелиальной функции. Для каждой группы выделялся ряд особо значимых цитокинов: для ССД - ИЛ 2, ИЛ 5, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, gCSF, gmCSF, mcr mir 1b; для РА- ИЛ 1, ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 7, ИЛ 10, ИЛ 12, ИЛ 13, ИЛ 17, gCSF, gmCSF, mcr mir 1b, TNF $\alpha$ ; для АС- ИЛ 6, ИЛ 7, ИЛ 8, ИЛ 10, ИЛ 17; для группы бессимптомного атеросклероза - ИЛ 2, ИЛ 8, ИЛ 12, ИЛ 17, gCSF, mir 1b.

Также, при анализе выявленных данных прослеживаются некоторые закономерности. Так, основные взаимосвязи, обнаруженные в группе больных ССД, были с индексом реактивной гиперемии и с индексом аугментации, в группе РА – с показателями центрального давления, в группе АС - разнородные немногочисленные взаимосвязи, а в группе бессимптомного атеросклероза в- основном выявлены взаимосвязи с показателями центрального давления. Это можно объяснить тем, что у больных ССД поражены сосуды мелкого калибра, что отражается во взаимосвязях с ИА, а у больных РА и группы бессимптомного атеросклероза - поражаются сосуды более крупного калибра, и поэтому у этих больных более достоверные связи наблюдаются с показателями центрального давления.

С показателями эндотелиальной дисфункции были обнаружены тенденции к наличию взаимосвязей, достоверных корреляций не выявлено, что может быть связано с более высокой



чувствительностью лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции (АДМА, VCAM, ICAM) в исследуемых группах.

Таблица 10 - Взаимосвязь цитокинов с показателями сосудистой жесткости, эндотелиальной дисфункции и ТИМ сонных артерий

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50
ИЛ 1, пг/мл		PP, $r=-0,61$ , $p=0,04$		
ИЛ 2, пг/мл	ИА, $r=0,36$ , $p=0,009$			PP, $r=0,40$ , $p=0,01$
ИЛ 4, пг/мл		PP, $r=-0,66$ , $p=0,025$		
ИЛ 5, пг/мл	ТИМ, $r=0,38$ , $p=0,02$ PP, $r=-0,29$ , $p=0,036$	PP, $r=-0,81$ , $p=0,002$		
ИЛ 6, пг/мл	ИА, $r=0,45$ , $p=0,0008$		ИА, $r=0,44$ , $p=0,006$	
ИЛ 7, пг/мл		PP, $r=-0,75$ , $p=0,007$	% стеноза ТИМ, $r=-0,41$ , $p=0,03$	
ИЛ 8, пг/мл	PP, $r=0,28$ , $p=0,04$ ИА, $r=0,30$ , $p=0,02$		% стеноза ТИМ, $r=-0,38$ , $p=0,04$ PP, $r=-0,35$ , $p=0,004$	PP, $r=-0,61$ , $p=0,009$
ИЛ 10, пг/мл	ИА, $r=0,34$ , $p=0,01$	САД Ао, $r=-0,64$ , $p=0,003$ PP, $r=-0,93$ , $p=0,00002$	СРПВ, $r=0,34$ , $p=0,04$	
ИЛ 12, пг/мл		PP, $r=0,78$ , $p=0,004$		PP, $r=-0,53$ , $p=0,027$
ИЛ 13, пг/мл		PP, $r=-0,62$ , $p=0,003$		

	ССД N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50
ИЛ 17, пг/мл		САД Ао, r=-0,64, p=0,003 PP, r=-0,61, p=0,04	ИА 75, r=0,38, p=0,01	ИА 75, r=-0,34, p=0,04
gCSF, пг/мл	ИА, r=0,30,p=0,03	САД Ао, r=-0,71, p=0,01 PP, r=-0,91, p=0,0001		PP, r=-0,57, p=0,01
gmCSF, пг/мл	RHI, r=0,44, p=0,003 ИА, r=0,28, p=0,04	PP, r=-0,90, p=0,0001		
Мср1, пг/мл	RHI, r=0,38,p=0,01 ИА, r=0,30, p=0,03	PP, r=-0,72, p=0,01		
Мір1b, пг/мл	ИА, r=0,31, p=0,02	PP, r=-0,74, p=0,008		PP, r=-0,52, p=0,03
TNF $\alpha$ , пг/мл		САД Ао, r=-0,63, p=0,03 PP, r=-0,88, p=0,0003		

### 3.8.5 Анализ влияния традиционных сердечно - сосудистых факторов риска и цитокинов на скорость распространения пульсовой волны

Нами использовался метод множественной регрессии. Все данные были подвергнуты методу Бокса-Кокса. Зависимой переменной была выбрана СРПВ. Для отсутствующих значений использован метод замещения средних (Таблица 11).

Таблица 11 - Анализ влияния традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и цитокинов на СРПВ методом множественной регрессии

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(144)	p-level
Intercept			0,85	0,03	26,59	0,00
10-year risk BMI	0,52	0,07	0,00	0,00	7,49	0,00
Нома	0,16	0,07	0,01	0,00	2,39	0,01
ИЛ 7	0,17	0,09	0,01	0,00	1,94	0,05
СРБ	0,12	0,07	0,00	0,00	1,73	0,08
ИЛ 8	0,17	0,10	0,01	0,00	1,73	0,08
ИЛ12	-0,14	0,09	-0,00	0,00	-1,53	0,12
ИЛ 10	0,14	0,10	0,02	0,01	1,39	0,16
ИЛ 4	-0,11	0,08	-0,03	0,02	-1,32	0,18
ИЛ 17	-0,07	0,07	-0,00	0,00	-0,97	0,33
ИЛ6	-0,06	0,08	-0,00	0,00	-0,80	0,42
холестерин	0,04	0,07	0,01	0,01	0,64	0,51
gmCSF	-0,03	0,09	-0,00	0,02	-0,40	0,68
tnf	0,02	0,09	0,00	0,00	0,31	0,75
CSF	0,01	0,08	0,00	0,00	0,21	0,82
mir 1	-0,02	0,11	-0,00	0,00	-0,17	0,86
ИЛ 13	0,01	0,08	0,00	0,01	0,15	0,87
ИЛ1	-0,01	0,10	-0,00	0,02	-0,15	0,87
ИЛ 5	0,01	0,10	0,00	0,01	0,13	0,89
ifn gamma	0,01	0,10	0,00	0,00	0,12	0,90
ИЛ 2	-0,00	0,08	-0,00	0,02	-0,06	0,95
mcp1	0,00	0,10	0,00	0,00	0,04	0,96

Влияющими переменными были выбраны: 10-летний сердечно - сосудистый риск Framingham Score индекс НОМА, холестерин, СРБ, цитокины (ИЛ 8, ИЛ 7, ИЛ 12, ИЛ 10, ИЛ 17, ИЛ 4, ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 2, ИЛ 5, ИЛ 13, mcp 1, mir 1b, TNF  $\alpha$ , IFN  $\gamma$ ).

Характеристики модели:  $R = ,63$ ,  $R^2 = ,40$ , скорректированный  $R^2 = ,31$ ,

$F(21, 14) = 4,67$ ,  $p < ,00$ , стандартная ошибка 0,03.

Из субанализа были удалены пациенты, у которых значения единичных цитокинов не были определены по техническим причинам, таким образом, данные рассчитаны для 166 пациентов. Для значений других параметров был использован метод замещения средними.

Таким образом, максимально значимыми оказались: 10-летний сердечно - сосудистый риск по Фрамингемской шкале, НОМА-индекс, ИЛ 7 и СРБ.

Далее нами был использован метод пошаговой регрессии, в ходе которой были удалены незначимые переменные. Результат представлен в Таблице 12.

Таблица 12 - Анализ влияния традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и цитокинов на СРПВ методом пошаговой регрессии

	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(155)	p-level
Intercept			0,87	0,02	43,42	0,00
10-year risk BMI	0,52	0,06	0,00	0,00	8,24	0,00
Нома	0,16	0,06	0,01	0,00	2,57	0,01
ИЛ 7	0,17	0,08	0,01	0,00	2,05	0,04
ИЛ 8	0,15	0,08	0,00	0,00	1,89	0,06
ИЛ12	-0,14	0,08	-0,00	0,00	-1,64	0,10
СРБ	0,10	0,06	0,00	0,00	1,59	0,11
ИЛ 10	0,12	0,08	0,02	0,01	1,46	0,14
ИЛ 4	-0,09	0,07	-0,02	0,02	-1,26	0,20
ИЛ 17	-0,07	0,06	-0,00	0,00	-1,05	0,29
ifn gamma	-0,01	0,08	-0,00	0,00	-0,19	0,84

Характеристики модели:  $R = ,63$ , скорректированный  $R^2 = ,39$ ,

$F(10,155) = 10,26$ ,  $p < ,00$ , стандартная ошибка 0,03.

Таким образом, значимыми оказались цитокины 7 и 8, 10-летний сердечно - сосудистый риск, индекс НОМА. Показатели СРБ, ИЛ 10, 4, 17, IFN $\gamma$  не достигли уровня значимости, однако входили в модель.

В последующем нами был применен метод парциальных корреляций. Результаты отражены в Таблице 13.

Таблица 13 - Анализ влияния традиционных факторов сердечно - сосудистого риска и цитокинов на СРПВ методом парциальных корреляций

	Beta in	Partial	Semipart	Tolerance	R-square	t(155)	p-level
10-year risk BMI	0,52	0,55	0,51	0,94	0,05	8,24	0,00
Нома	0,16	0,20	0,16	0,93	0,06	2,57	0,01
ИЛ 7	0,17	0,16	0,12	0,54	0,45	2,05	0,04
ИЛ 8	0,15	0,15	0,11	0,57	0,42	1,89	0,06
ИЛ12	-0,14	-0,13	-0,10	0,51	0,48	-1,64	0,10
СРБ	0,10	0,12	0,09	0,95	0,04	1,59	0,11
ИЛ 10	0,12	0,11	0,09	0,53	0,46	1,46	0,14
ИЛ 4	-0,09	-0,10	-0,07	0,65	0,34	-1,26	0,20
ИЛ 17	-0,07	-0,08	-0,06	0,80	0,19	-1,05	0,29
ifn gamma	-0,01	-0,01	-0,01	0,56	0,43	-0,19	0,84

Данный метод показал, что наиболее значимыми оказались 10-летний сердечно - сосудистый риск, НОМА-индекс и ИЛ 7. Графически данные представлены на Рисунке 7.

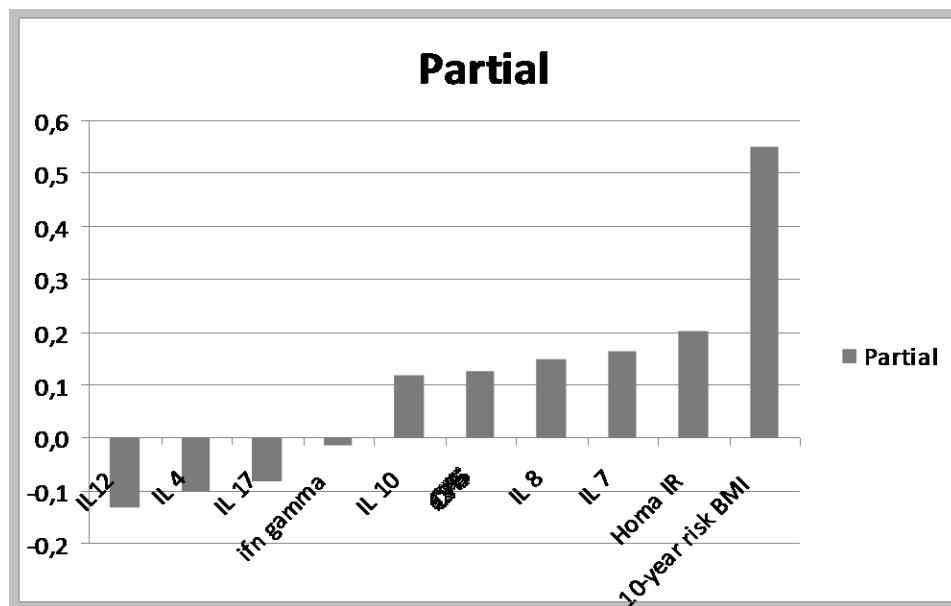


Рисунок 7 - Анализ влияния традиционных сердечно - сосудистых факторов риска и цитокинов на СРПВ методом парциальных корреляций

### **3.8.6 Взаимосвязь аутоантител со структурно-функциональным состоянием сосудистой стенки**

В настоящее время имеются данные о влиянии некоторых аутоантител на развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса.

Нами был проведен корреляционный анализ, сопоставивший основные классы болезнеспцифичеких аутоантител с субклиническими маркерами поражения сосудистой стенки.

Взаимосвязи были выявлены в группе больных ССД: ANF и ИА ( $r=0,33$ ), а также Sc170 и САД в аорте ( $r=0,28$ ). У больных АС корреляционный анализ не проводился в связи с отсутствием аутоантител при данном заболевании.

### **3.8.7 Взаимосвязь лабораторных маркеров функции эндотелия с различными показателями сосудов в исследуемых группах**

Для более детального изучения состояния эндотелиальной функции сосудистой стенки, мы сопоставили уровни основных молекул, отражающих функциональное состояние эндотелия, и различные инструментальные показатели сосудистой стенки. У пациентов РЗ выявлена однонаправленная взаимосвязь между ключевыми характеристиками сосудистой стенки, отражающих процессы ремоделирования (СРПВ, ТИМ) и АДМА. Данная взаимосвязь становилась еще более значимой при пулировании групп больных РЗ между собой. В этом случае коэффициент корреляции между СРПВ и АДМА составил  $r=0,29$ ,  $p<0,0001$ , между ТИМ и АДМА  $r=0,48$ ,  $p<0,0001$ , между АДМА %стеноза ТИМ,  $r=0,34$ ,  $p=0,0001$ , между ИА и АДМА,  $r=0,40$ ,  $p<0,0001$ . Данная взаимосвязь не была характерна для других анализируемых маркеров эндотелиальной функции, исключением явились VCAM и гомоцистеин у больных ССД. Это свидетельствовало о ведущей роли АДМА в процессах ремоделирования сосудистой стенки. В группе бессимптомного атеросклероза выявлены взаимосвязи АДМА и ТИМ, а также более слабые взаимосвязи ИА с гомоцистеином и VCAM. Необходимо отметить, что если VCAM и ICAM являются, прежде всего, маркерами активации эндотелия, то АДМА, также являясь маркером эндотелиальной дисфункции, обладает прямым повреждающим действием на эндотелиоциты, а также усиливает формирование фиброза медиального слоя эндотелия.

Результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14 - Взаимосвязь лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции с параметрами, характеризующими состояние сосудистой стенки (сосудистая жесткость, атеросклероз сонных артерий)

	ССД* N=50	РА N=40	АС N=40	БА N=50
АДМА, ммоль/л	СРПВ, r=0,33,p=0,05 ТИМ, r=0,37,p=0,03 Стеноз сонных артерий, r=0,27, p=0,02 ИА , r=0,50 ,p=0,0001	СРПВ, r=0,51, p=0,0001 ТИМ, r=0,31, p=0,05, стеноз сонных артерий, r=0,27, p=0,05 ИА, r=0,25, p=0,05	СРПВ, r=0,40, p=0,01 ТИМ, r=0,58. p=0,05 стеноз сонных артерий, r=0,41, p=0,035	ТИМ, r=0,25, p=0,05
VCAM, нг/мл	СРПВ, r=0,33, p=0,20 ИА, r=0,45, p=0,0009 ТИМ, r=0,37, p=0,03	ИА, r=-0,17, p=0,05	NS	ИА, r=-0,22, p=0,05
Гомоцистеин, ммоль/л	ИА, r=0,33, p=0,016	стеноз сонных артерий, r=0,48, p=0,008	NS	ИА, r=0,24, p=0,06

\*Группа больных ССД - единственная группа, в которой встречались пациенты с нарушением функции почек, а, как известно, уровень АДМА связан с функцией почек посредством способа выведения. В связи с этим мы исключили из анализа больных ССД, имеющих нарушение функции почек.

### 3.8.8 Асимметричный диметиларгинин

Среди изученных нами маркеров эндотелиальной дисфункции единственной молекулой, для которой была продемонстрирована взаимосвязь, как с медиаторами воспаления, так и характеристиками ремоделирования сосудистой стенки, является АДМА, в связи с этим мы предприняли попытку более детального изучения данного медиатора.

Результаты сравнения АДМА в исследуемых группах графически представлены на Рисунке 8.

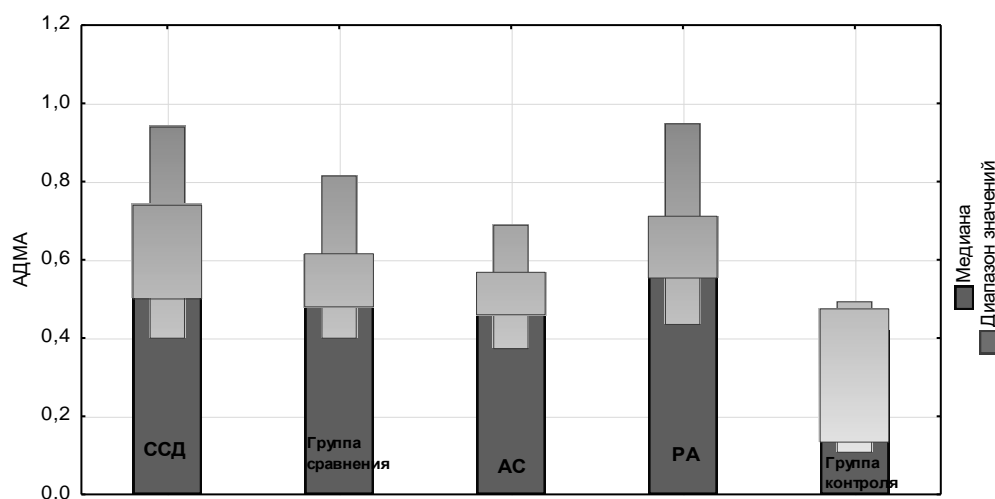


Рисунок 8 - Различия средних показателей АДМА по группам\*

\*Группа сравнения - группа бессимптомного атеросклероза.

Таким образом, более высокие значения АДМА были выявлены в группе больных ССД. Достоверными различия оказались между ССД и группой бессимптомного атеросклероза ( $r=0,03$ ), ССД и АС ( $r=0,0002$ ), РА и АС ( $r=0,001$ ).

### 3.8.9 Взаимосвязь асимметричного диметиларгинина с уровнями исследуемых цитокинов и хемокинов

Учитывая наибольшее количество выявленных взаимосвязей показателей сосудистой стенки с АДМА, мы предприняли попытку более детального анализа АДМА, в частности, в Таблице 15 представлен анализ взаимосвязей цитокинов и хемокинов с АДМА.



Таблица 15- Взаимосвязь уровней цитокинов и хемокинов с уровнем АДМА

	ССД N=50	РА N=40	БА N=50
ИЛ 6, пг/мл	R=0,28,p=0,05	R=0,46,p=0,03	R=-0,36,p=0,04
ИЛ 7, пг/мл	R=0,26,p=0,05		R=-0,39,p=0,009
ИЛ 8, пг/мл	R=0,29,p=0,03	R=0,41,p=0,01	
ИЛ 17, пг/мл		R=0,33,p=0,04	
мср1, пг/мл	R=0,28,p=0,05		R=-0,44,p=0,003
мір 1b, пг/мл		R=0,34,p=0,03	

Результаты показателей группы здоровых лиц и группы АС не представлены в связи с отсутствием выявленных достоверных взаимосвязей.

Таким образом, в группах больных ССД, РА и в группе бессимптомного атеросклероза была выявлена положительная коррелятивная взаимосвязь АДМА и цитокинового звена иммунитета. При анализе спектра цитокинов, ассоциированных с АДМА, было установлено, что у пациентов РА, ССД и группы бессимптомного атеросклероза имеется взаимосвязь с уровнем ИЛ 6, который является патогенетически важным при данных заболеваниях. При РА также определялась связь с ИЛ 17, который является альтернативным ТНФ - медиатором, вовлеченным в процесс суставной деструкции. Выявленные взаимосвязи АДМА и Мср 1 и Мір 1 b в группах ССД, РА и группы бессимптомного атеросклероза можно объяснить тем, что эти молекулы являются медиаторами, оказывающими большое влияние на патогенез атеросклероза. Характер взаимосвязи различался: в группе РЗ, чем выше цитокины, тем выше уровень АДМА, а в группе бессимптомного атеросклероза - наоборот. Можно предполагать, что только высокоинтенсивный (high-grade) воспалительный процесс приводит к нарастанию уровня АДМА (у больных РЗ). У больных бессимптомным атеросклерозом характер взаимоотношений между цитокинами и АДМА был иной. Возможно, данный факт можно объяснить, способностью АДМА подавлять продукцию провоспалительных цитокинов.

### 3.8.10 Взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина и аутоантител

При анализе АДМА и аутоантител, специфичных для конкретного РЗ, были выявлены тенденции к наличию взаимосвязи: РФ и анти ССР при РА, антител к SCL70 и антицентромерных аутоантител при ССД, но данные взаимосвязи не достигли степени статистической достоверности. Однако, при объединении групп оказалось, что имеется взаимосвязь уровня АДМА с АНФ ( $R=0,31, p=0,001$ ), уровня АДМА и РФ ( $R=0,41, p=0,0006$ ), АДМА и антикардиолипидных антител класса IgM ( $R=0,32, p=0,0004$ ). Это может свидетельствовать о том, что некоторые аутоантитела могут оказывать негативное влияние на состояние эндотелия, и данный эффект не является нозоспецифичным. Вероятнее всего, то, что связь выявлялась только на больших когортах можно объяснить тем, что эффект аутоантител несколько слабее, чем эффект цитокинов.

### 3.8.11 Взаимосвязь асимметричного диметиларгинина с факторами сердечно-сосудистого риска

С целью выявления влияния уровня АДМА на факторы сердечно-сосудистого риска, был проведен корреляционный анализ, по результатам которого выявлено:

- 1) в группе ССД обнаружены взаимосвязи АДМА с возрастом ( $r=0,47$ ), ОТ/ОБ ( $r=0,31$ ), СРБ ( $r=0,37$ ), количеством факторов риска ССЗ ( $r=0,31$ ), 10-летним Фрамингемским риском ССЗ ( $r=0,49$ );
- 2) в группе РА выявлены ассоциации АДМА с возрастом ( $r=0,46$ ), ИМТ ( $r=0,33$ ), 10-летним Фрамингемским риском ССЗ ( $r=0,44$ );
- 3) у больных АС выявлены корреляции АДМА с возрастом ( $r=0,39$ ), 10-летним Фрамингемским риском ССЗ ( $r=0,43$ );
- 4) в группе бессимптомного атеросклероза выявлены взаимосвязи АДМА с возрастом ( $r=0,43$ ), 10-летним Фрамингемским риском ССЗ ( $r=0,32$ );

Таким образом, наиболее универсальными оказались взаимосвязи АДМА с возрастом и с расчетным показателем Фрамингемского сердечно-сосудистого риска.

### **3.8.12 Взаимосвязь асимметричного диметиларгинина с болезнью - специфическими факторами риска**

При сопоставлении уровня АДМА с различными показателями активности заболевания, а также с длительностью заболевания, нами выявлены некоторые взаимосвязи. У больных ССД уровень АДМА был ассоциирован с индексом Валентини ( $r=0,34$ ,  $p=0,01$ ), в группе больных РА была выявлена связь АДМА с активностью заболевания, оцениваемого с помощью балльного индекса DAS28 ( $r=0,35$ ,  $p=0,01$ ), а у пациентов АС обнаружена корреляция между АДМА и индексом BASMI ( $r=0,32$ ,  $p=0,01$ ).

Таким образом, АДМА оказалась взаимосвязанной, с одной стороны, с некоторыми клиническими индексами, характеризующими активность РЗ, а с другой стороны с исследуемыми цитокинами, как лабораторными маркерами иммуновоспалительного процесса.

### **3.8.13 Взаимосвязь асимметричного диметиларгинина с различными метаболическими нарушениями**

Нами проведен анализ взаимосвязи АДМА с некоторыми метаболическими показателями. По результатам выявлены следующие корреляции: в группе ССД выявлена связь АДМА с уровнями мочевой кислоты ( $r=0,38$ ,  $p=0,006$ ) и триглицеридов ( $r=0,28$ ,  $p=0,04$ ), в группе АС выявлена взаимосвязь АДМА с уровнем глюкозы ( $r=0,51$ ,  $p=0,002$ ), в группе РА были обнаружены взаимосвязи АДМА с уровнем инсулина ( $r=0,36$ ,  $p=0,02$ ), а также с индексом инсулинорезистентности НОМА ( $r=0,35$ ,  $p=0,03$ ).

В заключении, можно сделать вывод о том, что в первую очередь уровень АДМА взаимосвязан с активностью заболевания. Суммируя полученные данные, можно также предположить, что АДМА является одним из важнейших повреждающих медиаторов сосудистой стенки у больных РЗ.

### **3.8.14 Многомерный анализ асимметричного диметиларгинина**

Для подтверждения того факта, что различие уровня АДМА в исследуемых группах объясняется особенностями иммунопатологического процесса, а не влиянием традиционных факторов СС-риска (пол, возраст, ИМТ, скорость клубочковой фильтрации, САД, холестерин, глюкоза, НОМА-индекс), мы провели многомерный статистический анализ. Нами была построена общая линейная модель, в которой в качестве зависимой переменной выбран уровень АДМА. Выбор переменной обусловлен полученными нами, данными о том, что именно АДМА

наилучшим образом отражает показатели эндотелиальной дисфункции. В качестве количественных предикторов был выбран расчетный 10-летний Фрамингемский сердечно - сосудистый риск, уровень холестерина, глюкозы, СРБ, НОМА-индекс и СКФ. Расчетный показатель Фрамингемского 10-летнего сердечно-сосудистого риска включает в себя влияние пола, возраста, ИМТ и отражает суммарное влияние ТФР. Повышение уровней холестерина и глюкозы относятся к важнейшим традиционным факторам СС-риска, в связи, с чем их вклад был проанализирован отдельно. Как известно, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) также относится к традиционным факторам риска, кроме того, учитывая, что основной путь выведения АДМА ренальный, а нами выявлены различия в уровнях СКФ, мы сделали поправку на значение данного показателя (adjustment). Повышение уровня СРБ является фактором риска сердечно - сосудистых заболеваний, но также характеризует активность иммуновоспалительного процесса. В последние годы большое значение придается Номатиндексу инсулинорезистентности, как фактору СС-риска, в связи, с чем данный показатель также был выбран нами для проведения анализа. Для качественных предикторов выбрана принадлежность больного к нозологической группе. Перед проведением ГЛМ-анализа в связи с ненормальным типом распределения данных был применен метод Бокса-Кокса. Выстроенная модель характеризовалась значениями множественного  $R=0,60$ , множественного  $R^2=0,36$ , скорректированного  $R^2=0,60$ , SS модели 0,81, df -10, MS модели 0,08, SS остатков 1,44, df 143, MS остатков 0,01, F (8,12),  $p=0,00$ . Взаимосвязь анализируемых факторов с уровнем АДМА представлена в Таблице 16.

Таблица 16 - Взаимосвязь 10-летнего Фрамингемского сердечно-сосудистого риска, скорости клубочковой фильтрации, холестерина, СРБ, глюкозы, индекса Номат и принадлежности к нозологической группе с уровнем АДМА

	SS	Degr. of	MS	F	p
Intercept	0,00	1,00	0,00	0,00	0,93
10-year risk BMI	0,07	1,00	0,07	6,91	0,00
Скорость клубочковой фильтрации	0,00	1,00	0,00	0,78	0,37
Холестерин	0,00	1,00	0,00	0,07	0,77
СРБ	0,04	1,00	0,04	4,61	0,03
НОМА IR	0,04	1,00	0,04	4,74	0,03
Глюкоза	0,00	1,00	0,00	0,61	0,43
Диагноз	0,44	4,00	0,11	11,04	0,00
Error	1,44	143,0	0,01		

Таким образом, мы выявили значимые взаимосвязи 10-летнего сердечно-сосудистого Фрамингемского риска, СРБ, индекса Нома. Наиболее значимой оказалась ассоциация АДМА с диагнозом. Необходимо отметить, что уровень глюкозы не оказывал достоверного влияния на АДМА, однако выявлена взаимосвязь расчетного индекса инсулинорезистентности НОМА с уровнем АДМА.

Для выявления различий в уровне АДМА после проведения поправки на уровни холестерина, глюкозы, СРБ, Нома-IR, СКФ, 10-летнего сердечно-сосудистого риска, было проведено апостериорное сравнение с использованием метода Turkey. Данные анализа отражены в Таблице 17.

Таблица 17 - Апостериорное сравнение АДМА по методу Turkey

	ССД	БА	АС	РА	Здоровые лица
ССД		0,00	0,00	0,9	0,00
БА	0,00		0,95	0,04	0,00
АС	0,00	0,95		0,00	0,00
РА	0,99	0,04	0,00		0,00
Здоровые лица	0,00	0,00	0,00	0,00	

Различия средних показателей АДМА (подвергнутых Бокс-Кокс трансформации) между группами ССД, РА, АС, группой здоровых лиц и группой бессимптомного атеросклероза, скорректированных по уровням холестерина, глюкозы, Нома IR, СРБ, а также 10-летнему сердечно - сосудистому риску, представлены на Рисунке 9.

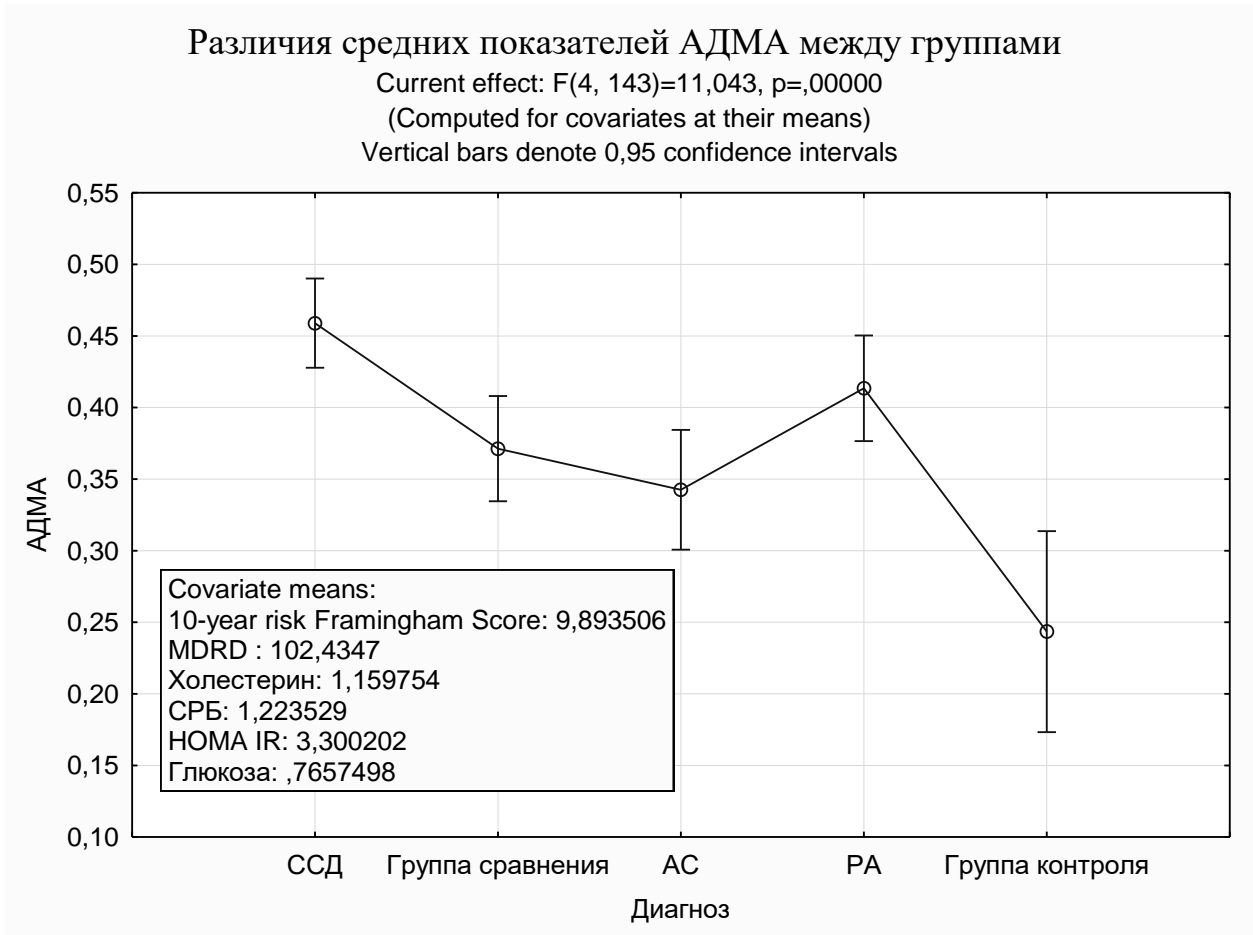


Рисунок 9 - Различия средних показателей АДМА (подвергнутых Бокс-Кокс трансформации) между группами ССД, РА, АС, группой бессимптомного атеросклероза и группой здоровых лиц с использованием метода Turkey\*

\*Группа сравнения - группа бессимптомного атеросклероза

\*Группа контроля - группа здоровых доноров крови.

Таким образом, после проведения корректировки по уровням холестерина, глюкозы, НОМА-IR, СРБ, а также 10-летнему сердечно - сосудистому риску по Фрамингемской шкале, наибольшие уровни АДМА были выявлены в группе ССД.

#### ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования

Воспалительные ревматологические заболевания ассоциированы с повышением сердечно - сосудистой смертности. Так, по данным различных авторов, среди причин смерти у больных РЗ преобладают сердечно - сосудистые катастрофы (ОИМ, ОНМК), связанные с ускоренным развитием атеросклероза у этих больных. [10, 3, 14, 135, 189, 185].

В настоящее время накоплены данные о ведущей роли воспалительного процесса в развитии сердечно - сосудистых осложнений. Ревматологические заболевания являются универсальной моделью влияния воспалительного процесса на сосудистую стенку. Имеются данные о влиянии системного воспалительного процесса на раннее развитие и ускоренный темп атеросклероза, приводящего к тромбозам артериального русла. Такое влияние обусловлено влиянием различных цитокинов и хемокинов в воспалительной реакции [4]. Патогенетические особенности воспалительного процесса различны при РЗ (диффузные болезни соединительной ткани, РА, спондилоартропатии). По данному патогенетическому механизму выделяют аутоиммунные (РА, ССД) и аутовоспалительные заболевания (АС).

Для оценки влияния различий в структуре характеристик иммуновоспалительного процесса у больных РЗ и спектра ТФР нами были сформированы следующие группы:

Группа 1: 50 больных системной склеродермией,

Группа 2: 40 больных ревматоидным артритом,

Группа 3: 40 больных анкилозирующим спондилоартритом.

Группа сравнения включала 50 пациентов, имеющих 3 и более факторов риска ССЗ (курение, гипергликемия натощак, гиперлипидемия, ожирение, отягощенная наследственность по сердечно - сосудистым заболеваниям) и признаками бессимптомного атеросклероза (утолщение КИМ $>$ 0,9 или атеросклеротические бляшки в сонных артериях), без клинических признаков ИБС, возраст от 40 до 60 лет. Группа контроля была представлена 10 здоровыми донорами крови, имеющих не более 2-х факторов риска ССЗ.

По структуре факторов риска сердечно - сосудистых заболеваний у больных бессимптомным атеросклерозом в отсутствии ревматологических \ аутоиммунных заболеваний выявлено наибольшее количество и выраженность классических факторов риска ССЗ. Так, у больных ССД и АС выявлено по 2 фактора риска ССЗ, у больных РА-1 фактор, у больных группы сравнения - по 3 фактора риска.

В группе здоровых лиц было выявлено наименьшее количество больных с отягощенной наследственностью по ССЗ. У больных ССД в структуре ТФР преобладал пол и наследственность по ССЗ, также в этой группе было выявлено наибольшее количество взаимосвязей ТФР. Так, у них был выявлен широкий спектр ТФР, ассоциированных с

параметрами ремоделирования: мочевая кислота, ИМТ, общий холестерин, триглицериды, что можно объяснить использованием низких доз ГКС в схеме терапии у этих больных, которые в свою очередь оказывают неблагоприятное метаболическое действие. У больных РА наиболее существенные взаимосвязи выявлены с ИМТ, индексом ОТ \ОБ и курением. У больных АС выявлены взаимосвязи уровня глюкозы, мочевой кислоты и СРБ, а также ИМТ, индекса ОТ \ОБ и курения.

Также, нами были выявлены различия в частоте курения между больными ССД, РА и АС. Более частая встречаемость курения в группе АС можно объяснить большим количеством мужчин молодого возраста в данной группе. Также интересно, что в этой группе прослеживалась более отчетливая взаимосвязь курения с жесткостью сосудистой стенки. По данным других авторов, было показано, что курение взаимосвязано с возникновением АС, а также была выявлена взаимосвязь курения и плохого функционального исхода АС [44, 77].

Можно предполагать, что более тесные ассоциации традиционных факторов риска и ремоделирования сосудистой стенки у больных РЗ объяснялись «сенсibiliзирующим» влиянием воспаления на сосудистую стенку у больных РЗ. Наиболее универсальные ассоциации показателей ремоделирования и ТФР прослеживались для возраста, а также для уровня САД. Данные факторы риска имели наиболее частую встречаемость. Таким образом, более значимое повреждение эндотелия, а также тяжелый атеросклеротический процесс у больных РЗ не объяснялся различием ТФР.

Результат оценки маркеров субклинического атеросклероза в группах больных АС, РА, ССД и группе лиц с бессимптомным атеросклерозом.

При сравнении групп были выявлены следующие особенности:

1. Эндотелиальная дисфункция.

При оценке индекса реактивной гиперемии, в порядке нарастания тяжести поражения, обследуемые группы расположились следующим образом: Группа контроля – АС – РА - группа бессимптомного атеросклероза - ССД.

Наиболее значимые изменения обнаружены в группе ССД 1,46 (1-1,84). Достоверные различия выявлены между ССД и остальными группами больных. Максимальное количество больных с  $RNI < 1,6$ , т. е с признаками эндотелиальной дисфункции также было выявлено в группе ССД (50% больных). По-видимому, наибольшее поражение эндотелиальной функции у больных ССД связано с особенностями патогенеза данного заболевания.

Наши результаты отличались от ранее представленных, что может быть связано как с методикой определения, так и с тем, что в нашем исследовании принимали участие пациенты с РЗ, получающие патогенетическую противовоспалительную терапию.



Эндотелиальная дисфункция является сложным явлением, включающим в себя как структурно-функциональные изменения, так и некоторые лабораторные изменения. При анализе биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции, обследуемые группы различались. Так, уровень ICAM- был наибольшим у больных ССД, в сравнении с пациентами РА и АС, а также группой сравнения и группой здоровых лиц, что можно объяснить тем, что уровень данного маркера при ССД является одним из показателей активности заболевания, в частности он взаимосвязан с тяжестью кожного поражения. Уровень VCAM оказался повышен у больных АС, и, в меньшей степени, у больных РА. Уровень АДМА оказался самым высоким в группах ССД и РА, и достоверно отличался от такового в группах АС и здоровых лиц. На повышение уровня АДМА у больных ССД могла влиять специфика поражения органов-мишеней при данном заболевании (развитие хронической почечной недостаточности и легочной гипертензии и ЛГ). Наиболее информативным маркером оказался АДМА, который коррелировал с наибольшим количеством маркеров сердечно-сосудистого поражения. Так, несколькими авторами были проведены исследования, показавшие роль АДМА в патогенезе атеросклероза при системных воспалительных заболеваниях. Даже при отсутствии клинических проявлений и факторов риска ИБС, у больных РА, псориатическим артритом и АС были выявлены высокие уровни АДМА. [179, 187, 165, 43, 167, 116]. Также известно, что АДМА ассоциирован с различными структурно- функциональными показателями субклинического поражения сосудов у больных РЗ, что доказывает его роль в развитии эндотелиальной дисфункции и раннего атеросклероза. Так, значимые взаимосвязи были показаны между уровнем АДМА и ТКИМ, а также между АДМА и резервом коронарного кровотока у больных РА и псориатическим артритом. [180, 187, 43].

Таким образом, более тяжелое нарушение функции эндотелия обнаружено в группе РЗ, в особенности, у пациентов ССД, что подтверждает влияние воспалительного процесса на эндотелий. Это согласуется с данными некоторых авторов. Так, был сделан вывод о том, что эндотелиальная дисфункция (определенная как снижение эндотелий - зависимой вазодилатации) является ключевым механизмом развития атеросклероза у больных ССД [48]. Также известно несколько исследований, в которых оценивали этот показатель у больных ССД. Lekakis и другие оценили его у 12 больных ССД с синдромом Рейно и обнаружили более низкие значения по сравнению с контрольной группой ( $3,6 \pm 7\%$  против  $11,9 \pm 4,6\%$ ) [125, 188].

## 2. Сосудистая жесткость.

Нами были выявлены следующие уровни СРПВ (Me): ССД-7,3 м\с, РА-7,5 м\с, АС-6,6 м\с, Группа бессимптомного атеросклероза-7,9 м\с, Группа контроля-6,1 м\с.

Таким образом, наибольшее повышение СРПВ среди больных РЗ было выявлено у больных ССД и РА, также данные значения СРПВ достоверно не различались от группы сравнения. По-видимому, это было связано с наибольшим количеством факторов риска в группе сравнения. Также необходимо отметить, что среди всех показателей сосудистой жесткости наиболее важным оказался СРПВ. Наши данные соотносятся с данными других авторов. Так, по данным Provan и соавт., выявлено повышение СРПВ по сосудам эластического типа у 26,3% больных РА, а также была обнаружена взаимосвязь СРПВ с возрастом, уровнем холестерина и АГ. Также, группа исследователей под руководством Н.С.Повасарис обследовали 52 больных РА и оценили у них СРПВ исходно и через 1 год наблюдения. В результате были выявлены взаимосвязи СРПВ с возрастом, АГ, уровнем СС-риска по Фрамингемской шкале, функциональным классом РА, СОЭ и СРБ. Степень повышения СРПВ через год коррелировала с тяжестью и активностью РА [25].

### 3. ТИМ.

По нашим данным, результаты измерения ТИМ сонных артерий оказались следующими (Me): ССД-1,1 мм, РА 1,1 мм, АС 0,8 мм, группа сравнения 1,0 мм, группа контроля 0,65 мм.

Хотя средние значения КИМ не отличались, но более тяжелое поражение КИМ было характерно для группы ССД. Данный факт соотносится с результатами других авторов и может быть отражать более агрессивное течение атеросклеротического процесса у РА и ССД [121, 154, 96, 69, 173, 86, 72]. Также можно сделать вывод о том, что более тяжелое атеросклеротическое поражение сосудистой стенки у больных РА и ССД соотносилось с более выраженной эндотелиальной дисфункцией в этих группах, несмотря на то, что наибольшее количество факторов риска ССЗ было выявлено в группе сравнения. Нами была выявлена взаимосвязь АДМА с показателями ремоделирования сосудистой стенки в данных группах.

Также, нами были оценены взаимосвязи субклинических маркеров поражения сосудистой стенки с нетрадиционными факторами риска, в частности, было оценено влияние болезнь - специфических факторов. Так, у больных ССД были выявлены взаимосвязи RHI с формой, длительностью заболевания, счетом Роднана, а также ИА с индексом Валентини. В группе РА были выявлены взаимосвязи RHI с приемом ГКС, наличием экстраскелетномышечных проявлений и DAS 28. В группе АС были выявлены взаимосвязи ИА с индексами BASMI, BASFI, BASDAI. Также были выявлены взаимосвязи RHI и СРПВ с наличием экстраскелетномышечных проявлений. Таким образом, можно сделать вывод о том, что ведущую роль в развитии субклинического поражения сосудистой стенки играла тяжесть и активность РЗ. Наши данные не противоречат данным других авторов. Так, по данным нескольких авторов была выявлена взаимосвязь ТИМ с традиционными факторами развития

сердечно - сосудистых заболеваний, с тяжестью и длительностью заболевания, а также с приемом ГКС у больных РА [60, 73, 121, 154, 122]. В исследовании Vaudo и соавт. была выявлена взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и воспалительного статуса у больных РА [197]. Также, по результатам исследования других авторов была выявлена взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с уровнем РФ [74].

В ряде исследований было описано повышение жесткости сосудистой стенки у больных РА, а также выявлена взаимосвязь между сосудистой жесткостью и длительностью РА, а также со специфическими индексами активности РА [163, 120, 42]. В связи с выраженным снижением физической активности у больных АС, было проведено исследование, выявившее взаимосвязь снижения физической активности с повышением сердечно - сосудистого риска у больных АС [204].

Взаимосвязь медиаторов иммуновоспалительного процесса и поражения сердечно - сосудистой системы у больных РЗ.

Нами было выявлено сходство цитокиновых спектров у больных с множественными сердечно - сосудистыми факторами риска и больных РЗ, что можно объяснить тем, что атеросклероз также является иммунозависимым заболеванием. Подтверждением этому может служить то, что нами было выявлено повышение уровней MCP и Mir1  $\beta$  у пациентов ССД, однако у больных бессимптомным атеросклерозом уровень данных медиаторов также оказался значимо повышен. Вместе с тем, абсолютные значения уровней mcp-1 и Mir1  $\beta$  у больных РЗ и бессимптомным атеросклерозом оказались сравнимыми. Имеющиеся литературные данные указывают на роль Mscp и Mir 1  $\beta$  в атеросклеротическом процессе (формировании бляшек). Данный факт также был подтвержден в нашем исследовании. Так, нами были выявлены взаимосвязи показателей сосудистой жесткости и эндотелиальной дисфункции, а также уровней триглицеридов и ЛПВП с MCP и Mir 1 $\beta$ .

Абсолютные значения провоспалительных цитокинов у пациентов группы РА и ССД оказались наибольшими, что соотносилось с более тяжелым характером поражения сосудистой стенки в данной группе. Этот факт не противоречит представлениям о структуре воспалительного процесса у больных РЗ. Что не противоречит данным литературы. Так, известно, что в начальных стадиях патогенеза атеросклероза большую роль играет иммунное воспаление артерий [98,128]. Также, по некоторым данным современных авторов, воспаление играет роль на всех стадиях атеросклеротического процесса. В свою очередь, в развитии воспаления принимают участие различные цитокины и хемокины [127,160,158].

В ходе многомерного анализа СРПВ с цитокинами и традиционными факторами риска было выявлено, что наиболее значимыми оказались цитокины 7 и 8, 10-летний сердечно -

сосудистый риск, индекс НОМА. Показатели СРБ, ИЛ 10, 4, 17,  $IFN\gamma$  не достигли уровня значимости, однако входили в модель.

В настоящее время известно, что АДМА является неклассическим медиатором воспаления. При проведении многомерного анализа, нами было подтверждено, что больные РЗ характеризуются повышением уровня АДМА. В результате анализа средних показателей АДМА (подвергнутых Бокс-Кокс трансформации) между группами ССД, РА, АС, группой здоровых лиц и сравнения, скорректированных по уровням холестерина, глюкозы, НОМА-IR индексу, СРБ, а также 10-летнему сердечно - сосудистому риску по Фрамингемской шкале, нами было выявлено, что наибольшие уровни АДМА оказались в группах ССД и РА.

В последние годы были проведены несколько исследований, показавших роль АДМА в патогенезе атеросклероза при системных воспалительных заболеваниях. При анализе некоторых исследований последних лет была показана роль АДМА в патогенезе атеросклероза при системных воспалительных заболеваниях. Так, даже при отсутствии клинических проявлений и факторов риска ИБС, у больных РА, псориатическим артритом и АС были выявлены высокие уровни АДМА. [179, 187, 165, 43, 168, 116]. В нашем исследовании были выявлены взаимосвязи АДМА и  $Mcp\ 1$  и  $mir\ 1\ b$  в группах ССД, РА и группы сравнения, что можно объяснить тем, что эти молекулы являются медиаторами, оказывающими большое влияние на патогенез атеросклероза. По данным литературы, одними авторами высказывается мнение о том, что имеется взаимосвязь АДМА с некоторыми метаболическими параметрами с одной стороны, а другие группы авторов приводят доказательства о взаимосвязи между АДМА и параметрами активности заболевания. АДМА наилучшим образом соотносится как с классическими факторами риска, так и с болезнью - специфическими факторами риска. Так, некоторые исследователи показали, что в группе лиц с бессимптомной гиперхолестеринемией уровень АДМА был в 2 раза выше, чем в группе с нормальным уровнем холестерина, а также была выявлена взаимосвязь АДМА с ЛПНП [54]. В другом исследовании основными факторами, определяющими АДМА, были возраст, уровень АД и инсулинорезистентность [144]. В результате проведенного нами анализа взаимосвязи АДМА с некоторыми метаболическими показателями, были выявлены следующие корреляции: в группе ССД выявлена связь АДМА с уровнями мочевой кислоты и триглицеридов, в группе АС выявлена взаимосвязь АДМА с уровнем глюкозы, в группе РА были обнаружены взаимосвязи АДМА с уровнем инсулина, а также с индексом инсулинорезистентности НОМА.

Также, в результате проведения многомерного статистического анализа, мы выявили значимые взаимосвязи 10-летнего сердечно-сосудистого Фрамингемского риска, СРБ, индекса НОМА-IR с уровнем АДМА. Наиболее значимой оказалась ассоциация АДМА с диагнозом.

При анализе полученных нами данных взаимосвязи АДМА и болезнь - специфических факторов, можно предположить, что в первую очередь уровень АДМА взаимосвязан с активностью заболевания. Так, нами выявлены следующие взаимосвязи: у больных ССД уровень АДМА был ассоциирован с индексом Валентини, в группе больных РА была выявлена связь АДМА с активностью заболевания, оцениваемого с помощью балльного индекса DAS28, а у пациентов АС обнаружена корреляция между АДМА и индексом BASMI. По данным литературы, стало известно, что АДМА взаимосвязан с некоторыми болезнь-специфическими факторами, такими, как аутоантитела. Так, нарастание уровня АДМА было взаимосвязано с антиССР-антителами у пациентов с ранним РА [118]. Также, нами было показано, что в группах больных ССД, РА и в группе сравнения была выявлена положительная коррелятивная взаимосвязь АДМА и цитокинового звена иммунитета. АДМА более выражено коррелировала со структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки. Так, нами выявлена однонаправленная взаимосвязь между ключевыми характеристиками сосудистой стенки, отражающих процессы ремоделирования (СРПВ, ТКИМ) и АДМА у пациентов РЗ, причем данная взаимосвязь становилась еще более значимой при пулировании групп больных РЗ между собой. Наши данные не противоречат данным других авторов. Так, значимые взаимосвязи были показаны между уровнем АДМА и ТКИМ, а также между АДМА и резервом коронарного кровотока у больных РА и псориатическим артритом [180, 187, 43].

### Выводы

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

### **Практические рекомендации**

Пациенты с ревматологическими заболеваниями находятся в группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и при их обследовании целесообразно выполнять исследование субклинического поражения сосудов.

При всех РЗ целесообразно выполнение УЗИ сонных артерий, у пациентов со склеродермией показано тестирование сосудодвигательной функции эндотелия.

Исследование показателей сосудистой жесткости у больных с РЗ целесообразно проводить в соответствии со стандартными показаниями, поскольку наличие РЗ не ассоциировано с повышением скорости распространения пульсовой волны.

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

**Список сокращений**

IFN- $\alpha$ - интерферон альфа  
ICAM, VCAM-молекулы клеточной адгезии  
MCP-1- моноцитарный хемоаттрактантный белок  
НОМА-IR-индекс инсулинорезистентности  
MIP- 1b- макрофагальный белок воспаления  
АГ - артериальная гипертензия  
АД - артериальное давление  
АДМА - асимметричный диметиларгинин  
АНФ - антинуклеарный фактор  
АС - анкилозирующий спондилоартрит  
АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду  
БА – бессимптомный атеросклероз  
ГКС - глюкокортикостероиды  
ИБС - ишемическая болезнь сердца  
ИЛ-интерлейкин  
ИМТ - индекс массы тела  
КИМ- комплекс интима-медиа  
ЛПВП-липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП-липопротеиды низкой плотности  
НПВС - нестероидные противовоспалительные средства  
ОБ - объём бёдер  
ОТ - объём талии  
РА - ревматоидный артрит  
РЗ-ревматологические заболевания  
РФ-ревматоидный фактор  
СД-сахарный диабет  
СРБ-С-реактивный белок  
СРПВ-скорость распространения пульсовой волны  
ССД-системная склеродермия  
ССЗ – сердечно - сосудистые заболевания  
ТГЦ - триглицериды  
ТИМ - толщина интима-медиа  
ФНО- $\alpha$ -фактор некроза опухоли альфа  
ЭКГ-электрокардиограмма



**Список литературы**

1. Вдовченко, Л.В. Анализ причин смерти у больных ревматоидным артритом. / Л.В.Вдовченко, В.В. Марасаев //Научн-практ ревматол.- 2001.-3.-С.22.
2. Волков, А.В. Особенности клинических проявлений и течения системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни. / А.В. Волков, М.Н. Старовойтова, Н.Г. Гусева// Тер арх.- 2004.-5.-С. 7-11.
3. Демина, А.Б. Анализ структуры летальных исходов и причин смерти при ревматических заболеваниях в Москве. / А.Б.Демина, С.Г.Раденска-Лоповок, О.М. Фоломеева и др.// Научно-практ ревматол.- 2004.-2.-С.25-31.
4. Дряженкова, И. В. Поражение сердечно - сосудистой системы при ревматических заболеваниях/ И. В. Дряженкова// Кардиология.- 2005.-45.-С.98-104.
5. Ершова, О. Б. Роль цитокинов в развитии сердечно - сосудистых заболеваний и остеопороза (обзор литературы ). / О. Б. Ершова, К. Ю. Белова, И. В. Новикова и др. // Остеопороз и остеопатии.-2011.-3.-С. 34-9.
6. Запорожец, Т.С. Особенности иммунного и цитокинового статуса у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей / Т.С. Запорожец, К.В. Майстровский, В.Г. Раповка и др. // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т.10, №3. – С. 68-75.
7. Каратеев, А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. / А.Е.Каратеев, Н.Н.Яхно, Л.Б.Лазебник // Клинические рекомендации.-2009.-С.168.
8. Каратеев, Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения/ Д.Е.Каратеев // Научно-практ ревматол.- 2004.-1.-С.8-13
9. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб: Фолиант.- 2008. – С.552.
10. Комаров, В.Т. Характеристика причин смертности при ревматоидном артрите.// В.Т.Комаров, О.В.Девина, Т.С.Воеводина // Научно-практ ревматол.- 2003.-2.-С.46.
11. Купавцева, О.А. Иммунологические маркеры сосудистой патологии при ревматических заболеваниях (РЗ)/ О.А.Купавцева, Т.А.Рязанцева, С.М.Иванова // Научно-практ ревматол.- 2002.-4.-С.102.
12. Лутай, М.И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М.И. Лутай, И.П. Голикова, С.И. Деяк, и др. // Украин. мед. журн. – 2006. – № 2. – С. 80-83.
13. Насонов, Е. Л. Ревматология - Клинические рекомендации/ Е. Л. Насонов.- 2008г.

14. Насонов, Е.Л. Патогенетическое и клиническое обоснование применения статинов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме./ Е.Л.Насонов // Клиническая фармакология и терапия.-2004.-13.-С.82-89.
15. Насонов, Е.Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа. / Е.Л.Насонов // Рус мед журн.- 2001.-9.-С.280-284.
16. Насонов, Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. / Е.Л.Насонов // Вестн. РАМН.- 2003.- 7.-С. 6–10.
17. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. / Е.Л.Насонов // Тер арх.- 2004.-5.-С.5-7.
18. Насонова, В.А. Ревматические болезни в России в начале XXI века./ В.А.Насонова, О.М.Фоломеева, Ш.Ф.Эрдес // Научно-практ ревматол.- 2003.-1.-С.6-10.
19. Никитина, Н.М. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом./ Н.М.Никитина, А.П.Ребров // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.- 2009.-5.- С.67-70.
20. Никитина, Н.М. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом./ Н.М.Никитина, А.П.Ребров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2009.-3.-С.67–70.
21. Новикова, Д.С. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом./ Д.С.Новикова, Т.В.Попкова, Э.С. Мач, и др.// Науч-практич ревматол.- 2009.-5.-С.38–48.
22. Новикова, Д.С. Роль антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) в развитии атеросклеротического поражения сосудов при ревматоидном артрите./ Д.С.Новикова, Т.В.Попкова, Е.Н. Александрова и др. // Сб. матер. V съезда ревматологов России.- 2009.С.57.
23. Оганов Р.Г. Вклад сердечно - сосудистых заболеваний в здоровье населения России./ Р.Г.Оганов, Г.Я. Масленникова // Сердце.- 2003.-2.-С.58-61.
24. Палеев, Ф.Н. Изменение интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца / Ф.Н. Палеев, И.С. Абудеева, О.В. Москалец, и др. // Кардиология. – 2010. – № 2. – С. 69-72.
25. Повасарис, Н.С. Эластические свойства сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом и динамика уровней артериального давления. / Н.С. Повасарис, Е.В. Петрова, Е.Е. Мясоедова, и др.// Научно-практическая ревматология.- 2010.- № 6.-С. 50-54.

26. Попкова, Т.В. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы./ Т.В.Попкова, Д.С.Новикова, Е.Л.Насонов.// Болезни сердца и сосудов.- 2001.-1.
27. Попкова, Т.В. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите./ Т.В.Попкова, Д.С.Новикова, А.А Новиков. и др.// Науч. - практич. ревматол.- 2007.- 5.-С. 4–10.
28. Попкова, Т.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите. / Т.В.Попкова, Д.С.Новикова, В.В. Писарев и др.// Науч-практич ревматол.- 2009.-3.-С.4–11.
29. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013.// Российский кардиологический журнал. - 2014.- 1 (105).-С. 7-94.
30. Старовойтова, М.Н. Анализ причин смерти больных системной склеродермией (ССД)/ М.Н.Старовойтова, Н.Г.Гусева // Научно-практ ревматол.- 2001.-3.-С. 110.
31. Тамгина, Т.Ф. Диастолическая дисфункция сердца у больных системной склеродермией при различных стадиях синдрома Рейно./ Т.Ф.Тамгина, Л.К.Козлова, В.В.Багирова // Научно-практ ревматол.- 2001.-3.-С.112.
32. Фоломеева, О.М Заболеваемость населения России ревматическими болезнями в 2001-2002 гг./ О.М.Фоломеева, И.А.Тарасова, Т.В.Дубинина, и др.// Научно-практ ревматол.- 2004.-2.-С 4-7.
33. Хаитов, Р.М. Норма и патология: учебник / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатъева, И.Г. Сидорович – М.: Медицина, 2010. – 752 с.
34. Храмцова, Н.А. Функциональное состояние сосудов при ревматоидном артрите./ Н.А.Храмцова, Н.В.Земляничкина, Е.В.Трухина // Сибирский медицинский журнал.- 2009.- 3. С. 59-61.
35. Чинцов, Р.П. Эхокардиографическое исследование поражения сердца у больных системной склеродермией./ Р.П.Чинцов, С.И.Мартышов, Т.В. Русинова и др.// Научно-практ ревматол .-2002.-2.-С.50.
36. Шальнова, С.А. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль./ С.А.Шальнова, А.Д.Деев, О.В.Вихирева, и др. //Профилактика заболевания и укрепление здоровья.- 2001.-2.-С.3-7.
37. Юбицкая, Н.С. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук, К.К. Ходосова // Тер. архив. – 2009. – № 11. – С. 59-63

38. Якушева, В.А. Влияние системных проявлений ревматоидного артрита и его продолжительности на течение ишемической болезни сердца. / В.А.Якушева, В.И.Мазуров // Научно-практ ревматол.- 2003.-2.-С.117.
39. Aharna, Guin. Subclinical Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction in Patients with Early Rheumatoid Arthritis as Evidenced by Measurement of Carotid Intima-Media Thickness and Flow-Mediated Vasodilatation: An Observational Study./ Guin Aharna, Chatterjee Maitrayee Adhikari, Chakraborty Sumit, et al.// Semin Arthritis Rheum.- 2013.-43.-P.48-54.
40. Akram, MR. Angiographically proven coronary artery disease in scleroderma./ M.R. Akram, C.E. Handler, M. Williams, et al.// Rheumatology (Oxford).- 2006.-45.-P.1395–8.
41. Alves, MG. Cardiac alterations in ankylosing spondylitis./ M.G. Alves, J. Espirito-Santo, M.V. Queiroz, et al.// Angiology.- 1988.-39.-P.567-71.
42. Arosio, E. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. / E. Arosio, S. De Marchi, A. Rigoni, et al. // J Hypertens. - 2007.-25.-P.1273–8.
43. Atzeni, F. Coronary flow reserve and asymmetric dimethylarginine levels: New measurements for identifying subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. / F. Atzeni, P. Sarzi-Puttini, S. Sitia, et al. // J. Rheumatol. - 2011. - 38.-P. 1661–1664.
44. Aaverns, HL. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. / H.L. Aaverns, J. Oxtoby, H.G. Taylor, et al. // Scand J Rheumatol. - 1996. - 25.-P.138-42.
45. Aversa, A The penile vasculature in systemic sclerosis: a duplex ultrasound study./ A. Aversa, M. Proietti, R. Bruzziches, et al./ J Sex Med.- 2006.-3.-P.554–8.
46. Balkau, B. The DECODE Study: diabetes epidemiology—collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. / B. Balkau. // Diabetes Metab.- 2000.-26.-P.282–6.
47. Baoge Qu. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. / Qu Baoge, Qu Tao // Cardiovascular Ultrasound.- 2015.- 46.-P.41-4.
48. Belch, JJ. Macrovascular disease in systemic sclerosis: the tip of an iceberg? / J.J. Belch, S. McSwiggan, C. Lau.// Rheumatology (Oxford).- 2008.-47(Suppl 5).-v16.P.7.
49. Bergfeldt, L. Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system: Prevalence among 223 pacemaker-treated men. / L. Bergfeldt, O. Edhag, L. Vedin, H. Vallin.// Am J Med- 1982.- 73.-P. 187-91.
50. Bergfeldt, L. Complete heart block-another HLA B27 associated disease manifestation./ L. Bergfeldt, E Möller.// Tissue Antigens.- 1983.-21.-P.385-90.
51. Bergfeldt, L. HLA B27-associated rheumatic diseases with severe cardiac bradyarrhythmias: clinical features and prevalence in 223 men with permanent pacemakers. / L. Bergfeldt.// Am J Med.- 1983.-75.-P.210-5.

52. Bergfeldt, L. HLA-B27: an important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities./ L. Bergfeldt, P. Insulander, D. Lindblom, et al. //Am J Med.- 1988.-85.-P.12-18.
53. Bergfeldt, L. HLA-B27-Associated cardiac disease. / L Bergfeldt.// Ann Intern Med.- 1997.- 127.-P.621-9.
54. Böger, RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. / R.H. Böger, S.M. Bode-Böger, A. Szuba, et al. //Circulation. -1998.-98.-P.1842-7.
55. Böger, RH. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia./ R.H. Böger, S.M. Bode-Böger, K. Sydow. //Arterioscler Thromb Vasc Biol. -2000.-20.-P.1557-64.
56. Borba, EF. Lipoprotein profile in limited systemic sclerosis/ E.F. Borba, C.T. Borges, E. Bonfa.//Rheumatol Int.- 2005.-25.-P.379–83.
57. Brewerton, DA. The myocardium in ankylosing spondylitis: a clinical, echocardiographic, and histopathological study/ D.A. Brewerton, D.G. Gibson, D.H. Goddard, et al. //Lancet.- 1987.- P.995-8.
58. 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.- 64.-P. 1362–1365.
59. Callahan, L.F. Mortality in the rheumatic diseases/ L.F. Callahan, T. Pincus.// Arthr Care Res.- 1995.-Vol 8.-P.229-241.
60. Carotti, M. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness./ M. Carotti, F. Salaffi, M. Mangiacotti, et al. // Reumatismo.- 2007.-59.-P.38–49.
61. Cesari, M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. / M. Cesari, B.W. Penninx, A.B. Newman, et al.// Circulation.- 2003.- 108.-P. 2317-22.
62. Chedraui, P. Angiogenesis, inflammation and endothelial function in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. / P. Chedraui, G.S. Escobar, F.R. Perez-Lopez, et al.// Maturitas. -2014.- 77.-P. 370-4.
63. Chen, S. Emerging role of IL-17 in atherosclerosis / S. Chen, T. R. Crother, M. Arditì // J. Innate Immun. – 2010. – Vol. 2, № 4. – P. 325-333

64. Choe, JY. 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.-75.-P.548–53.
65. Chung, CP. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. / C.P. Chung, A. Oeser, P. Raggi, et al. // *Arthritis Rheum*.- 2005.-52.-P.3045–53.
66. Coman, Tanasescu. Vascular disease in rheumatoid arthritis: From subclinical lesions to cardiovascular risk / Coman Tanasescu, Ciprian Jurcut, Ruxandra Jurcut, et al. // *European Journal of Internal Medicine*.-2009.-20.-P. 348–354.
67. D'Agostino, RB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R.B. D'Agostino Sr, et al // *Circulation*.-2008.- 117 (6).-P. 743-53.
68. Dawson, JK. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. / J.K. Dawson, N.G. Goodson, D.R. Graham, M.P. Lynch. // *Rheumatology*.- 2000.-39.-P.1320–5.
69. Daza, L. Common carotid intima-media thickness and von Willebrand factor serum levels in rheumatoid arthritis female patients without cardiovascular risk factors. / L. Daza, M. Aguirre, M. Jimenez, et al. // *Clin Rheumatol*.- 2007.-26.-P.533-7.
70. Del Rincon, I. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. / I. Del Rincon, K. Williams, M. Stern et al.// *Arthritis Rheum*.- 2003.- 48 (7).-P. 1833–40.
71. Del Rincon, I. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. / I. Del Rincon, K. Williams, M. Stern et al.// *Arthritis Rheum* 2001.- 44.-P. 2737–45.
72. del Rincon, I. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. / I. del Rincon, O'Leary, G.L. Freeman, et al.// *Atherosclerosis*.- 2007.-195.-P.354-60.
73. del Rincón, I. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. / I. del Rincón, G.L. Freeman, R.W. Haas, DH O'Leary, et al. // *Arthritis Rheum*.- 2005.-52.-P.3413–23.
74. Dessein, PH. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. / P.H. Dessein, B.I. Joffe, S. Singh // *Arthritis Res Ther*.- 2005.-7.-P. 634–43.
75. Dessein, PH. Influence of nonclassical cardiovascular risk factors on the accuracy of predicting subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. / P.H. Dessein, G.R. Norton, A.J. Woodiwiss et al. // *J Rheumatol*.- 2007.-34.-P.943–51.

76. Divecha, H. Cardiovascular risk parameters inmenwith ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation./ H. Divecha, N. Sattar, A. Rumley, et al // Clin Sci.- 2005.-109.P.171–6.
77. Doran, MF. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis./ M.F. Doran, S. Brophy, K. Mackay, et al.// J Rheumatol.- 2003.-30.-P.316-20.
78. 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, S.F. Lo ,et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 119, № 10. – P. 1424-1432.
79. Ershler, WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists./ Ershler W.B. // J Am Geriatr Soc. - 1993.- 41.-P. 176-81.
80. Fischer, LM. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. / L.M. Fischer, R.G. Schlienger, C Matter et al.// Am J Cardiol.- 2004.-93.-P.198–200.
81. Floege J. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. / J. Floege, M. Ketteler. // Nephrol Dial Transplant.- 20041.-19(Suppl. 5).-P. 59-66.
82. Gabriel, SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis./ SE. Gabriel //Am J Med .-2008.-121.-P.9-14.
83. Genta, MS. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. / M.S. Genta, R.M. Genta, C. Gabay.// Semin Arthritis Rheum.- 2006.-36.-P.88–98.
84. Gonzalez, A. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients?/ A. Gonzalez, H. Maradit Kremers, C.S. Crowson, et al. // Ann Rheum Dis.- 2008.-67.-P.64–9.
85. Gonzalez-Juanatey, C. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease./ C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, A. Testa et al. // Medicine (Baltimore).- 2003.- 82.-P. 407–13.
86. 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, et al. // Semin Arthritis Rheum.- 2009.-38.-P.366-71.
87. 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.-114.-P.647–52.

88. Gonzalez-Juanatey, C. Short-term adalimumab therapy improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab./ C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, A.S. Andrade, et al.// *Clin Exp Rheumatol.*- 2006.-24.-P. 309-12.
89. 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-Fillooy, et al.// *Medicine (Baltimore).*- 2009.-88.-P.358–65.
90. Gould, BA. Myocardial dysfunction in ankylosing spondylitis. / B.A. Gould, J. Turner, D.H. Keeling, et al. // *Ann Rheum Dis.*- 1992.-51.-P.227-32.
91. Grundy, S.M. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.
92. Guzik, TJ. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. / T.J. Guzik, N.E. Hoch, K.A. Brown, et al. // *J Exp Med.*- 2007.- 204.-P. 2449-2460.
93. Giles, JT. Subclinical atherosclerosis in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity./ J.T. Giles, M. Szklo, W. Post, et al.// *Reumatismo.*- 2005.-57.-P.16-21.
94. Hafstrom, I. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis—a randomized study./ I. Hafstrom, M. Rohani, S. Deneberg, et al.// *J Rheumatol.*- 2007.-34.-P.1810-6.
95. Han, C. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis./ C.Han, D.W.Robinson, M.V.Hackett et al.// *J Rheumatol.*- 2006.-33.-P.2167–72.
96. Hannawi, S. Inflammation predicts accelerated brachial arterial wall changes in patients with recentonset rheumatoid arthritis./ S. Hannawi, T.H. Marwick, R.Thomas // *Arthritis Res Ther.*- 2009.-11.-P.51.
97. Hansel, S. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. / S. Hansel, G. Lassig, F. Pistrosch, J.Passauer // *Atherosclerosis.*- 2003.-170.-P.177–80.
98. Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease./ G.K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. -P. 1685—1695
99. Heeschen, C. Serum level of antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patient with acute coronary syndromes. / C. Heeschen, S. Dimmeler, C.W. Hamm , et al. // *Circulation.* -2003.- 107.-P. 2109-14.



100. Ho, M. Macrovascular disease and systemic sclerosis./ M .Ho, D .Veale, C. Eastmond, et al.// *Ann Rheum Dis.*- 2000.-59.-P.39–43.
- 101.Hollan, I. Spondyloarthritis: a strong predictor of early coronary artery bypass grafting./ I. Hollan, K. Saatvedt, S.M. Almdahl, et al. // *Scand J Rheumatol* .-2008.-37.-P.18–22.
- 102.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.-106.-P.2184-7.
- 103.Indulekha, K. High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105)/. K. Indulekha, J. Surendar, V.Mohan // *Journal of diabetes science and technology.* -2011.- 5.- 982-8.
- 104.Inoue, T. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease./ T. Inoue, H. Komoda, M. Nonaka, et al// *Int J Cardiol.*- 2008.- 124.-P.319–325.
- 105.J.-Y., Choe. No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls./ J.-Y. Choe, M.-Y. Lee, I. Rheemet al. // *Joint Bone Spine.*-2008.-75.-P.548–553.
- 106.Jacobsson, L.T. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis./ L.T.Jacobsson, C.Turesson, A.Gulfe et al.// *J Rheumatol.*- 2005.-32.-P. 1213–8.
- 107.Janina, W. Cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: assessment of several traditional risk parameters and a German risk score model. /Janina Willers , Andreas Hahn. // *Rheumatology International.* -2012.-32.-P. 3741-3749.
- 108.Jialal, I. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherosclerosis?/ I. Jialal, S. Devaraj, S.K.Venugopal // *Hypertension.*- 2004.-44.-P.6–11.
- 109.Jonsson, SW. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis./ S.W. Jonsson, C. Backman, O. Johnson, et al.// *J Rheumatol.*- 2001.-28.- P.2597–602.
- 110.Joven, J. High density lipoprotein cholesterol subfractions and apoprotein A-I in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis./ J. Joven, J. Rubiés-Prat, M.R .Ras, et al.// *Arthritis Rheum.*- 1984.-27.-P.1199-2000.
- 111.Jurcut, C. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: from mechanisms of atherosclerosis to therapeutic approach./ C. Jurcut, R. Jurcut, C. Tanasescu.// *Rom J Intern Med.*- 2004.-42.- P.659–69.

- 112.Kahan, A. Cardiac complications of systemic sclerosis./ A. Kahan, G. Coghlan, V.McLaughlin // *Rheumatology (Oxford)*.- 2009.-48(Suppl 3).-P.45–8.
- 113.Kampus, P. Augmentation index and carotid intima-media thickness are differently related to age, C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein. / P .Kampus, J. Kals, T .Ristimae, et al. // *J Hypertens*.- 2007.-25.-P.819-25.
- 114.Kao, AH. Subclinical coronary artery calcification and relationship to disease duration in women with rheumatoid arthritis./ A.H. Kao, S. Krishnaswami, A. Cunningham, et al. // *J Rheumatol* .-2008.-35.-P.61–9.
- 115.Kearney, PM. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials./ P.M. Kearney, C. Baigent, J. Godwin, et al.// *BMJ*.- 2006.-332.-P.1302–8.
- 116.Kemény-Beke, Á. Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: Association with other clinical and laboratory parameters./ Kemény-Á.Beke, R.Gesztelyi, N.Bodnár, et al.// *Joint Bone Spine*.- 2011.- 78.-P. 184–187.
- 117.Kesse-Guyot E. Associations between dietary patterns and arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and atherosclerosis. / E. Kesse-Guyot, A.C. Vergnaud, L. Fezeu, et al. // *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. -2010-17.-P.718-24.
- 118.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.- 34.-P. 1502–1505.
- 119.Kielstein, J.T. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension./ J.T.Kielstein, S.M.Bode-Böger, G.Hesse, et al.// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*.- 2005.- 25-P. 1414–1418.
- 120.Klocke, R. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis./ R. Klocke, J.R. Cockcroft, G.J. Taylor, et al.// *Ann Rheum Dis*.- 2003.-62.-P.414–8.
- 121.Kumeda, Y. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. / Y. Kumeda, M. Inaba, H. Goto, et al. // *Arthritis Rheum* 2002.-46.-P.1489–97.
- 122.La Montagna, G. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis./ G. La Montagna, F. Cacciapuoti, R. Buono, et al. // *Diab Vasc Dis Res*.- 2007.-4.-P.130–5.
- 123.Lautermann, D. Ankylosing spondylitis–cardiac manifestations./ D. Lautermann, J.Braun // *Clin Exp Rheumatol*.- 2002.-20.-P.5-11.

- 124.Lee, KK. Insulin resistance independently predicts the progression of coronary artery calcification. / K.K. Lee, S.P. Fortmann, J.M. Fair, et al.// *Am Heart J.*- 2009.-157.-P.939–45.
- 125.Lekakis, J. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. / J. Lekakis, M. Mavrikakis, C. Papamichael, et al. // *Am Heart J.*- 1998.-136.-P.905–12.
- 126.Liang, KP. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. / K.P. Liang, K.V. Liang, E.L. Matteson, et al.// *Arthritis Rheum.*- 2006.-54.-P.642–8.
- 127.Libby, P. Inflammation and atherosclerosis. / P. Libby, P. Ridker, A.Maseri // *Circulation.* - 2002.- 105.-P. 1135-43.
- 128.Libby, P. Inflammation in atherosclerosis./ P. Libby // *Nature.*-2002.- Vol. 420. - P. 868-874.
- 129.Lippi, G. Lipoprotein [a] and the lipid profile in patients with systemic sclerosis. / G. Lippi, P. Caramaschi, M. Montagnana, et al. // *Clin Chim Acta.*- 2006.-364.-P.345–8.
- 130.Lu, TM. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. / T.M. Lu, Y.A. Ding, S.J. Lin, et al.// *Eur Heart J.*- 2003.-24.-P.1912-19.
- 131.Mahmoud, F. Lymphocyte subpopulations in pregnancy complicated by hypertension./ F. Mahmoud, A. Omu, H. Abul et al. // *J Obstet Gynaecol.*- 2003.- 23.-P. 20-26.
- 132.Maki-Petaja, KM. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy./ K.M. Maki-Petaja, F.C. Hall, A.D. Booth, et al. // *Circulation.*- 2006.-12.-P.114-118.
- 133.Malesci, D. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. / D. Malesci, A. Niglio, G.A. Mennillo, et al. // *Clin Rheumatol.*- 2007.-26.-P.710–4.
- 134.Mallat, Z. The role of transforming growth factor beta in atherosclerosis: novel insights and future perspectives / Z. Mallat, A. Tedgui // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2002. – Vol. 13, № 5. – P. 523-529
- 135.Manzi, S. Systemic lupus erythematosus, a model for atherogenesis?/ S.Manzi // *Rheumatology.*-2000.-39.-P. 353-359.
- 136.Márcio, Mossmann. HOMA-IR is associated with significant angiographic coronary artery disease in non-diabetic, non-obese individuals: a cross-sectional study./ Mossmann et al. // *Diabetol Metab Syndr.*-2015.- 7.-P.100.
- 137.Masi, AT. Determinants of significantly lower serum total cholesterol levels in ankylosing spondylitis patients than age-, gender-, and medical service-matched control patients: results of multivariate analysis./ A.T. Masi, J.C. Aldag, P.C. Mohan. // *Arthritis Rheum.*- 1999.- 42(Suppl.).-P.300.

- 138.Masi, AT. Significantly lower serum triglyceride levels in ankylosing spondylitis patients than age-, gender-, and medical service-matched controls: results of multivariate analysis./ A.T. Masi, J.C. Aldag, P.C.Mohan // *Arthritis Rheum.*- 2000.-43(Suppl.).-P.102.
- 139.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.-47.-P.1203–7.
- 140.Matthews, DR. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. / D.R. Matthews et al.// *Diabetologia.*- 1985.- 28 (7).-P. 412-419.
- 141.Matthiesen, L. Immunology of preeclampsia. / L Matthiesen, G Berg, JErnerudh et al.// *Chem Immunol Allergy.*- 2005.- 89.-P.49-61.
- 142.McEniery, CM. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study./ C.M. McEniery, M. Spratt, M. Munnery, et al. // *Hypertension.*- 2010.-56.-P.36-43.
- 143.McGettigan, P. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. / P McGettigan, D.Henry // *JAMA.*- 2006.-296.-P.1633–44.
- 144.Miyazaki, H. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis./ H Miyazaki, H Matsuoka, JP Cooke, et al. // *Circulation.*- 1999.-99.-P.1141-6.
- 145.Nagyhegyi, G. Cardiac and cardiopulmonary disorders in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. / G. Nagyhegyi, I. Nadas, F. Banyai, et al. // *Clin Exp Rheumatol.* - 1988.-6.-P.17-26.
- 146.Naranjo, A. QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. / A.Naranjo, T.Sokka, M.A. Descalzo et al.// *Arthr Res Ther.*- 2008.-1.-P.30.
- 147.Ng, WF. Takayasu's arteritis: a cause of prolonged arterial stiffness./ W.F. Ng, F Fantin, C Ng, et al. // *Rheumatology (Oxford).*- 2006.-45.-P.741-5.
- 148.O'Neill, TW. The heart in ankylosing spondylitis. / T.W. O'Neill, B Bresnihan. // *Ann Rheum Dis*- 1992.-51.-P.705-6.
- 149.P, Soltész P. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment/ G.Soltész, H.Kerekes, Dér et al.// *Autoimmunity Reviews.*- 2011.-10.-P. 416–425.
- 150.Päivä, H. Plasma concentrations of asymmetric-dimethylarginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy./ H. Päivä, T. Lehtimäki, J. Laakso, et al.// *Metabolism.* -2003.-52.-P.303-7.

151. Pamuk, ON. Role of insulin resistance in increased frequency of atherosclerosis detected by carotid ultrasonography in rheumatoid arthritis. / O.N. Pamuk, E. Unlü, N.Cakir // *J Rheumatol.*- 2006.-33.-P.2447–52.
152. Panoulas, V.F. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis./ V.F.Panoulas, K.M.J.Douglas, H.J. Milionis et al. // *Rheumatology.*- 2007.-46.-P.1477–82.
153. Papadakis, JA. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNFalpha treatment: correlation with disease activity./ J.A. Papadakis, P.I. Sidiropoulos, S.A. Karvounaris, et al.// *Clin Exp Rheumatol.*- 2009.-27.-P.292–8.
154. Park, YB. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound./Park Y.B., Ahn C.W., Choi H.K., et al.// *Arthritis Rheum.*- 2002.-46.-P.1714–9.
155. Pestka, S. Interleukin-10 and related cytokines and receptors./ S. Pestka, C.D. Krause, D .Sarkar, et al.// *Annu Rev Immunol.*- 2004.- 22.-P. 929-79.
156. Peters, MJ. Relations between autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein, inflammation, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis./ M.J. Peters, V.P. van Halm, M.T. Nurmohamed, et al.// *J Rheumatol.*- 2008.-35.- 1495-9.
157. Radford, EP. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy./ E.P. Radford, R. Doll, P.G. Smith.// *N. Engl J Med.*- 1977.-11.-P.572–6.
158. Ramos, AM. Inflammatory markers of cardiovascular disease in the elderly. /A.M. Ramos, L.C. Pellanda, I. Gus, V.L.Portal // *Arq Bras Cardiol.*-2009.- 92.-P.221-8.
159. Ribeiro, P. Left ventricular function in patients with ankylosing spondylitis and Reiter's disease./ P. Ribeiro, K.D. Morley, L.M. Shapiro, et al. // *Eur Heart J.*- 1984.-5.-P.419-20.
160. Ridker, PM. C-reactive protein, inflammation and cardiovascular disease — Clinical Update. / P.M.Ridker // *Tex Heart Inst J.*- 2005.- 32.-P. 384-6.
161. Ridker, PM. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. / P.M. Ridker, M. Cushman, M.J. Stampfer, et al.// *N Engl J Med.*- 1997.-336.-P.973–9.
162. Ridker, PM. Prospective study of Creactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women./ P.M. Ridker, J.E. Buring, Shih Jet al.// *Circulation.*- 1998.- 98.-P.731–3.
163. Roman, MJ. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases./ M.J. Roman, R.B. Devereux, J.E. Schwartz, et al. // *Hypertension.*- 2005.-46.-P.194–9.
164. Rossner, S. Further studies on serum lipoproteins in connective tissue diseases./ S.Rossner // *Atherosclerosis.*- 1978.-31.-P.93-9.

- 165.Sandoo, A. Lack of association between asymmetric dimethylarginine and in vivo microvascular or macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis./ A.Sandoo, T.Dimitroulas, J.J.Veldhuijzen van Zanten, et al.// Clin. Exp. Rheumatol.- 2012.- 30.-P. 388–396.
- 166.Saremi, A. Association between IL-6 and the extent of Coronary Atherosclerosis in The Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) / A. Saremi, R.J. Anderson, P. Luo ,et al. // Atherosclerosis. – 2009, № 2. –Vol. 203, № 2. – P. 610-614.
- 167.Sari, I. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis./ I. Sari, T .Okan, H. Akar, et al. // Rheumatology.- 2006.-45.-P.283–6.
- 168.Sari, I. Increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with ankylosing spondylitis./ I.Sari, L.KebapcILar, A.Alacacioglu, et al. //Intern. Med.- 2009.- 48.-P. 1363–1368.
- 169.Seaberg, EC. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003./ EC Seaberg, A Munoz, M Lu, et al.// AIDS.- 2005.- 19.-P.953-960.
- 170.Senzaki, H. Arterial hemodynamics in patients after Kawasaki disease./ H. Senzaki, C.H. Chen, H Ishido, et al. // Circulation.- 2005.-26.-P.211-25.
- 171.Sherer, Y. Early atherosclerosis and autoantibodies to heat-shock proteins and oxidized LDL in systemic sclerosis. / Y. Sherer, M.M. Cerinic, F. Bartoli, et al. //Ann NY Acad Sci.- 2007.- 1108.-P.259–67.
- 172.Shoenfeld, Y. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases./ Y. Shoenfeld, R. Gerli, A. Doria, et al.// Circulation.- 2005.-112.-P. 3337–47.
- 173.Singh, H. Correlation of intima-media thickness (as a marker of atherosclerosis) with activity and duration of rheumatoid arthritis using carotid ultrasound. / H. Singh, M. Goyal, J. Sen, et al. // J Indian Acad Clin Med.- 2011.-12.-P.15-20.
- 174.Skoro-Sajer, N. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / N.Skoro-Sajer, F.Mittermayer, A.Panzenboeck, et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2007.- 176.-P. 1154–1160.
- 175.Sodergren, A. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima-media thickness./ A. Sodergren, K. Karp, K. Boman, et al. // Arthritis Res Ther.- 2010.-12.-P.158.
- 176.Solomon, DH. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. / D.H. Solomon, E.W. Karlson, E.B. Rimm, et al.// Circulation 2003.-107.-P.1303–7.
- 177.Stein, J.H. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of

- Echocardiography Carotid Intima–Media Thickness / J.H. Stein, C.E. Korcarz, T. Hurst et al. // Journal of American Society Echocardiography. – 2008. – Vol. 21. – № 2. – P. 93–111.
178. Stühlinger, MC. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. / M.C. Stühlinger, F. Abbasi, J.W. Chu, et al. // JAMA.- 2002.-287.-P.1420-6.
179. 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.- 56.-P. 809–819.
180. Surdacki, A. Plasma asymmetric dimethylarginine is related to anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis of short duration. / A.Surdacki, J.Martens-Lobenhoffer, A.Wloch, et al. // Metabolism.- 2009.- 58.-P. 316–318.
181. Sylvain, M. Review Spondyloarthropathies: An independent cardiovascular risk factor?/ Sylvain Mathieua, Pascal Motreffb, Martin Soubrier.// Joint Bone Spine.-2010.-77.-P. 542–545.
182. Szucs, G. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis—relevance for prevention of vascular complications./ G. Szucs, O. Timar, Z. Szekanecz, et al. // Rheumatology (Oxford) .-2007.-46.-P.759–62.
183. Taleb, S. Interleukin-17: friend or foe in atherosclerosis / S. Taleb, A. Tedgui, Z. Mallat // Current Opinion in lipidology. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 404- 408.
184. Tarek, el G. Coronary angiographic findings in asymptomatic systemic sclerosis./Tarek el G, A.E. Yasser, T.Gheita // Clin Rheumatol.- 2006.-25.-P.487–90.
185. Trager, J. Mortality and cause of death in systemic lupus erythematosus./ J.Trager, M.Ward // Curr Opin Rheumatol.- 2001.-13.-P.345-351.
186. Turesson, C. Increased stiffness of the abdominal aorta in women with rheumatoid arthritis./ C. Turesson, L. Jacobsson, A.A. Ryden, et al.// Rheumatology (Oxford).- 2005.-22.-P.44-9.
187. Turiel, M. Non invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: A case-control study of early rheumatoid arthritis patients. / M.Turiel, F.Atzeni, L.Tomasoni, et al. //Rheumatology(Oxford).- 2009.- 48.-P. 834–839.
188. Udi, Nussinovitch. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: Myth or reality./ Udi Nussinovitch a, Yehuda Shoenfeld.// Autoimmunity Reviews.- 2011.- 10.-P. 259–266.
189. Urowitz, M. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus.// M. Urowitz, D.Gladman, I.Bruce // Curr Opin Rheumatol.- 2000.-2.-P.19-23.

190. 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. // *Hypertension*.– 2012. – Vol. 30. – № 3. – P. 445–448.
191. Van Doornum, S. Accelerated atherosclerosis. An Extraarticular feature of rheumatoid arthritis./ S.Van Doornum, G.McColl, I.P. Wick // *Arthr Rheum.*- 2002.-46.-P.862-873.
192. van Eijk, IC. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitisvan./ I.C. Eijk, M.K. de Vries, J.H. Levels, et al.// *Arthritis Rheum.*- 2009.-60.-P.1324–30.
193. Van Eijk, IC. Vascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade./ I.C. van Eijk, M.J. Peters, E.H. Serné, et al.// *Ann Rheum Dis.*- 2009.-68.-P.362–6.
194. Van Exel, E. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus Study./ E. van Exel, J. Gussekloo, A.J. de Craen, et al. // *Diabetes.*- 2002.- 51.-P. 1088-92.
195. Van Halm, VP. 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,-65.-P.1473–7.
196. Van Snick, J. Interleukin-6: an overview./ J.Van Snick // *Annu Rev Immunol.* -1990.- 8.-P. 253-78.
197. 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.-63.-P.31–5.
198. Vinsonneau, U. Cardiovascular disease in patients with spondyloarthropathies./ U. Vinsonneau, A. Brondex, J. Mansourati, et al. // *Joint Bone Spine.*- 2008.-75.-P.18–21.
199. von Vietinghoff, S. . Interleukin 17 in vascular inflammation./ S. von Vietinghoff, K.Ley // *Cytokine Growth Factor Rev.*- 2010.-21(6).-P. 463-9.
200. Wallberg-Jonsson, S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden./ S. Wallberg-Jonsson, M.L. Ohman, SR.Dahlqvist // *J Rheumatol.*- 1997.-24.-P.445–51.
201. Wallberg-Jonsson, S. Increased arterial stiffness and indication of endothelial dysfunction in long-standing rheumatoid arthritis. / S. Wallberg-Jonsson, K. Caidahl, N. Klintland, et al.// *Scand J Rheumatol.*- 2008.-37.-P.1-7.
202. Wang, C.H. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle./ C.H.Wang, S.H.Li, R.D. Weisel et al.// *Circulation.*- 2003.-107.-P. 1783–90.



203. Wang, X.L. Circulating transforming growth factor beta and coronary artery disease / X. L. Wang, S.X. Liu, D.E. WILcken // *Cardiovasc. Res.* – 1998. – Vol. 37, № 3. – P. 829-830.
204. Ward, MM. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis./ M.M.Ward // *J Rheumatol.*- 2002.-29.-P.1420-5.
205. Warrington, KJ . Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study./ K.J. Warrington, P.D. Kent, R.L. Frye, et al. // *Arthritis Res Ther.* -2005.- № 7.- P. 984 – 991.
206. Weiss, TW. Components of the interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness. / T.W. Weiss, H .Arnesen, I.Seljeflot // *Metabolism: clinical and experimental.* -2013.- 62.- P.1008-13.
207. William, S. Insulin Resistance is Associated with Increased Concentrations of NT-pro-BNP in Rheumatoid Arthritis: IL-6 as a Potential Mediator. / S.William Bradham, J.Michelle,et al.// *Inflammation.*- 2014.-37.-P. 801–808.
208. Yamagami, H. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. / H. Yamagami, K.Kitagawa, Y. Nagai, H. Hougaku, et al.// *Stroke.*- 2004.-35 (3).-P. 677-81
209. Yasmin. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. / C.M. Yasmin, McEniery, S. Wallace, et al. // *ArteriosclerThromb Vasc Biol.*- 2004.-24.-P.969-74.
210. Yasmin. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. /Yasmin, S. Wallace, C.M. McEniery, et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*- 2005.-25.-P.372.
211. Youssef, W. Cardiac, ocular, and renal manifestations of seronegative spondyloarthropathies/ W. Youssef, AS.Russell // *Curr Opin Rheumatol.*- 1990.-2.-P.582-5.
212. Yu, XJ. Increase of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in serum of high cholesterol fed rabbits. / XJ. Yu, YJ. Li, Y.Xiong // *Life Sci.*- 1994.-54.-P.753-8.
213. Yildirim, A. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. / A. Yildirim, S. Aksoyek, M. Calguneri, et al.// *Clin Rheumatol.*- 2002.-21.-P.129-34.
214. Zinger, H. Atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases—mechanisms and clinical findings./ H. Zinger, Y. Sherer, Y..Shoenfeld // *Clin Rev Allergy Immunol.*- 2009.-37.-P. 20–8.
215. Zoccali, C. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. / C. Zoccali, F.A. Benedetto, R. Maas, et al.// *J. Am. Soc. Nephrol.* -2002.-13.-P. 490-96.

- 216.Zoccali, C. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study/ C. Zoccali, S. Bode-Böger, F. Mallamaci, et al.// Lancet.- 2001.-358.- P.2113-17.