

СУБКЛИНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Маслянский А. Л.¹, Звартау Н. Э.¹, Колесова Е. П.¹, Козленок А. В.¹, Васильева Е. Ю.¹, Мазуров В. И.¹, Конради А. О.¹, Шляхто Е. В.¹

Цель. Обследование больных различными ревматологическими заболеваниями и изучение у них маркеров субклинического поражения органов-мишеней (сердца, сосудов и почек), с последующим анализом их взаимосвязи с уровнем АДМА.

Материал и методы. В исследование было включено 162 больных РЗ (РА, ССД, АС), 63 пациента без ревматологической патологии с наличием более чем 2 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и 10 здоровых добровольцев. Все пациенты были осмотрены ревматологом и кардиологом, проводился сбор анамнеза, общий осмотр с определением антропометрических параметров. Из лабораторных тестов были выполнены следующие: оценка уровня креатинина, глюкозы, общего холестерина, С-реактивного белка (СРБ), АДМА. Расчет показателей скорости клубочковой фильтрации осуществлялся по формуле MDRD. Функциональное обследование включало в себя Эхо-КГ, ультразвуковое исследование сонных артерий и определение сосудистой жесткости. Обработка данных проводилась с использованием пакетов программ Statistika 8.0 (StatSoft Inc., USA), и Prism 5 for Windows, version 5.03, GraphPad Software, Inc., USA).

Результаты. При анализе субклинического поражения органов мишеней выявлено, что как у пациентов с РЗ, так и у пациентов группы сравнения показатели, характеризующие скорость распространения пульсовой волны, скорость клубочковой фильтрации, гипертрофию левого желудочка не выходили за пределы нормальных значений. Основные изменения коснулись толщины комплекса интима-медиа, которое было наибольшим при ревматоидном артрите, а начальное поражение почек оказалось характерной особенностью больных системной склеродермией. В этих же подгруппах уровни АДМА были наиболее высокими и коррелировали с исследуемыми параметрами так же, как и в группе сравнения у пациентов с более выраженными проявлениями атеросклеротического процесса.

Заключение. Наиболее ранним проявлением субклинического поражения органов-мишеней у больных ревматологическими заболеваниями является ремоделирование сосудистой стенки. АДМА может служить медиатором прогрессирования атеросклеротического процесса, как при ревматологических заболеваниях, так и у больных с комбинацией традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Российский кардиологический журнал 2015, 5 (121): 93–100
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-93-100>

Ключевые слова: ревматологические заболевания, скорость распространения пульсовой волны, скорость клубочковой фильтрации, гипертрофия левого желудочка, комплекс интима-медиа, АДМА.

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Маслянский А. Л. — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ ревматологии, Звартау Н. Э. — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ патогенеза и лечения артериальной гипертензии Центра, Колесова Е. П.* — научный сотрудник НИЛ эпидемиологии артериальной гипертензии Центра, Козленок А. В. — к.м.н., заведующий НИО физиологии кровообращения Центра, Васильева Е. Ю. — заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией Центра, Мазуров В. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, главный ученый секретарь Президиума СЗО РАМН, заведующий НИЛ ревматологии, Конради А. О. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Центра, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, директор Центра, Президент РКО.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 doctorkat82@mail.ru

АДМА — асимметричный диметиларгинин, АС — анкилозирующий спондилоартрит, ИМТ — индекс массы тела, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа, ППТ — площадь поверхности тела, РЗ — ревматологические заболевания, РА — ревматоидный артрит, СКВ — системная красная волчанка, ССД — системная склеродермия, СРБ — С-реактивный белок, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ТФР — традиционные факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 24.01.2015

Рецензия получена 29.01.2015

Принята к публикации 05.02.2015

SUBCLINICAL CARDIOVASCULAR SYSTEM INVOLVEMENT IN RHEUMATIC DISEASES

Maslyansky A. L.¹, Zvartau N. E.¹, Kolesova E. P.¹, Kozlyonok A. V.¹, Vasilyeva E. Yu.¹, Mazurov V. I.¹, Konradi A. O.¹, Shlyakhto E. V.¹

Aim. Assessment of patients with different rheumatic diseases and studying of markers of subclinical course of involvement of target organs (the heart, vessels, kidneys), with consequent analysis of their relation to the level of ADMA.

Material and methods. Totally 162 patients included in the study, with RD (RA, SSD, AS), 63 without rheumatic pathology with more than 2 factors of cardiovascular risk, and 10 healthy volunteers. All patients were examined by rheumatologist and cardiologist, the anamnesis was collected and physical examination with anthropometry. Of laboratory tests we performed creatinine measurement, glucose, total cholesterol, C-reactive protein (C-RP), ADMA. Estimated glomerular filtration rate was calculated by MDRD equation. Functional assessment included Echocardiography, ultrasound visualization of carotid arteries and vessel stiffness evaluation. Data processing was done using the software Statistika 8.0 (StatSoft Inc., USA), and Prism 5 for Windows, version 5.03, GraphPad Software, Inc., USA).

Results. Analyzing subclinical involvement of target organs in it found that, as in RD, in the comparison group patients the parameters of the pulse wave velocity, glomerular filtration rate, left ventricle hypertrophy were not out of normal range.

The main changes affected intima-media complex thickness, that was the highest in rheumatoid arthritis, and the beginning renal disease was characteristic for systemic sclerodermia patients. These same subgroups of ADMA were the highest and correlated with the studied parameters the same way as in the group of patients with more prominent atherosclerotic disease.

Conclusion. The earliest sign of subclinical involvement of target organs in rheumatic diseases is remodeling of vessel wall. ADMA can be a mediator of atherosclerosis progression in rheumatic diseases as in patients with the combination of traditional risk factors of cardiovascular diseases.

Russ J Cardiol 2015, 5 (121): 93–100
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-05-93-100>

Key words: rheumatic diseases, pulse wave velocity, glomerular filtration rate, left ventricle hypertrophy, intima-media complex, ADMA

FSBI Federal Medical Research Center n.a. V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia.

Хорошо известно, что больные ревматологическими заболеваниями (РЗ) — такими, как системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), анкилозирующий спондилоартрит (АС), ревматоидный артрит (РА), характеризуются значительно более высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с показателями в общей популяции [1]. Было показано, что больные РЗ характеризуются более быстрым прогрессированием атеросклеротического процесса и высокой частотой тромбозов, что не может быть в полной мере объяснено влиянием традиционных факторов риска кардиоваскулярной патологии [2, 3]. Поэтому рядом авторов было высказано предположение о роли воспаления как связующего звена между РЗ и атеросклерозом, поражением органов-мишеней, где посредником выступают медиаторы воспаления и провоспалительные цитокины [4]. В то же время, профиль воспалительных маркеров различается в зависимости от типа РЗ, что может проявиться в особенностях поражения органов-мишеней, однако данное предположение ранее практически не исследовалось. Еще одним очень интересным аспектом является оценка взаимосвязи поражения органов-мишеней с уровнем асимметричного диметиларгинина (АДМА), так как ранее мы продемонстрировали, что при различных РЗ он является наиболее информативным показателем состояния эндотелиальной функции (раннего предиктора развития атеросклеротического процесса). Обнаруживалась взаимосвязь между сывороточной концентрацией ряда медиаторов воспаления (tpr-1b, il-6, ifn γ , С-реактивный белок) и АДМА [5].

В связи с этим, целью настоящего исследования было изучение маркеров субклинического поражения органов-мишеней (сердца, сосудов и почек), с последующим анализом их взаимосвязи с уровнем АДМА.

Материал и методы

Дизайн и исследуемые группы. За период 2010-2013гг на базе 2-х ревматологических стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области (ревматологические отделения ФМИЦ им. В.А. Алмазова и Ленинградской областной клинической больницы), а также поликлиники ФМИЦ им. В.А. Алмазова было обследовано 225 больных, которых распределили в три исследуемые группы.

Основную группу составили больные воспалительными ревматологическими заболеваниями: РА, ССД, АС. Для исключения влияния традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний была сформирована группа сравнения.

В группу сравнения включали пациентов в возрасте от 25 до 70 лет с несколькими традиционными факторами риска (артериальная гипертензия, нару-

шение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, дислипидемия, курение, возраст, мужской пол и т.д.).

Группа контроля включала в себя 10 клинически здоровых лиц, у которых имело место не более 1 фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Группа включала 5 женщин и 5 мужчин, медиана возраста составила 25 (21-30) лет.

Критериями невключения в основную группу и группу сравнения были: ишемическая болезнь сердца, аритмии, инфаркт и инсульт в анамнезе, атеросклеротическое поражение периферических артерий нижних конечностей, почечная и печеночная недостаточность и другие тяжелые сопутствующие заболевания, которые могли бы оказать влияние на исследуемые параметры. Дополнительным критерием невключения для больных РЗ были указания на использование в анамнезе любых генно-инженерных биологических препаратов.

Все пациенты были осмотрены ревматологом и кардиологом с целью верификации/исключения ревматологической патологии, оценки активности РЗ, выявления сердечно-сосудистых факторов риска.

Верификация ревматологического диагноза осуществлялась для больных ССД в соответствии с критериями ARA/ACR 1980г, для больных АС — в соответствии с модифицированными (Нью-Йоркскими) критериями 1984г, для больных РА — в соответствии с классификационными критериями ACR 2010 года.

Оценка активности и степени тяжести ревматологических заболеваний, в соответствии с рекомендациями ведущих отечественных и зарубежных ревматологических ассоциаций, проводилась с использованием композитных индексов, количественно оценивающих активность заболевания, степень и характер вовлечения внутренних органов, выраженность функциональных нарушений.

Соответственно, у больных ССД подсчитывали кожный счет Роднана и индекс активности болезни Валентини, у больных АС были использованы: суммарный показатель самочувствия пациентов (индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), метрологический индекс BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), позволяющий проводить количественную оценку подвижности позвоночника, и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), оценивающий функциональную способность пациента с помощью 10 визуальных аналоговых шкал.

У больных РА активность суставного синдрома была оценена с помощью индекса DAS28.

Оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для оценки наличия сердечно-сосудистых факторов риска проводились: сбор анамнеза, общий осмотр с определением антропометрических параметров [рост, вес, индекс массы тела по Кетле (ИМТ, кг/м²); ожирение определялось при ИМТ ≥ 30 кг/м², абдоми-

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых групп

Параметр	ССД	АС	РА	Группа сравнения	Значение р
	(n=67)	(n=46)	(n=49)	(n=63)	
	1	2	3	4	
Пол мужской/женский	3/64	32/14	7/42	23/40	р<0,0001 при сравнении 2 подгруппы с 1, 3 и 4 подгруппами; р<0,0001 при сравнении 4 и 1 подгруппы р<0,001 при сравнении 4 и 3 подгруппы
Возраст, лет	53 (42-60)	37 (32-48)	55 (48-59)	51 (44-56)	р<0,0001 при сравнении 2 подгруппы с 1 и 3 подгруппами; р<0,001 в сравнении с 4 подгруппой
Длительность ревматологического заболевания, лет	5 (3-9)	7 (4-12)	7 (4-13)	НП	р>0,05 для всех групп
Курение, да/нет	14/67	23/46	13/49	13/63	р<0,05 при сравнении подгруппы 2 и 3 р<0,01 при сравнении подгруппы 2 и 1, 4
Артериальная гипертензия да/нет	33/67	21/46	21/49	32/63	р>0,05
Индекс массы тела (кг/м ²)	24,2 (21,2-27,5)	24,8 (22,4-27,5)	25,4 (23,1-28,3)	28,9 (26,0-32,5)	р<0,0001 при сравнении 4 подгруппы с 1 и 2 подгруппами, р<0,001 в сравнении с 3 подгруппой
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,3-6,3)	4,7 (3,6-5,3)	5,1 (4,6-6,0)	5,3 (4,4-6,0)	р<0,05 при сравнении 2 подгруппы с 1, р<0,01 в сравнении с 4 подгруппами
Уровень глюкозы, исследованной натощак, ммоль/л	4,8 (4,4-5,2)	5,1 (4,8-5,4)	4,8 (4,5-5,1)	5,4 (5,0-5,7)	р<0,0001 при сравнении 4 подгруппы с 1 и 3 подгруппами
10-летний сердечно-сосудистый риск (Framingham score)	7,2 (2,9-14,3)	6,2 (3,5-13,5)	8,2 (3,3-24,2)	7,4 (5,3-9,9)	р>0,05

Сокращения: АС — анкилозирующий спондилоартрит, РА — ревматоидный артрит, ССД — системная склеродермия.

нальное ожирение диагностировалось при окружности талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см — у женщин, уровня артериального давления (в соответствии с рекомендациями 2007г Европейского общества по артериальной гипертензии). Уровни креатинина, глюкозы, общего холестерина, С-реактивного белка (СРБ) определялись с использованием автоматического анализатора Abbot "Arhitect 8000", с помощью коммерческого набора реагентов. Кардиоваскулярный риск рассчитывался с помощью Фрамингемской шкалы.

Оценка субклинического поражения органов-мишеней. Толщину стенок левого желудочка (ЛЖ) и размеры полости определяли с помощью ЭхоКГ из парастернальной позиции длинной оси ЛЖ. Измерения проводили в М-режиме при ультразвуковом луче параллельном короткой оси ЛЖ. Все измерения осуществляли на протяжении не менее трех сердечных циклов, а затем усредняли. Массу миокарда вычисляли на основании показателей длины и толщины по короткой оси из парастернального доступа по формуле R. Devereux и N. Reichek (1977); индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение массы миокарда/ППТ, где ППТ — площадь поверхности тела, определяемая по формуле D. Dubois (1975).

Определение показателей сосудистой жесткости на участке сонная артерия-бедренная артерия прово-

дили методом аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor PwX AtCorMedical, (Australia) в соответствии с рекомендациями производителя оборудования. Оценивали два параметра: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации, скорректированный по ЧСС — 75 ударов в минуту (AIx 75). Расчет анализируемых показателей выполнялся автоматически с использованием встроенного программного обеспечения.

Оценка морфологии сонных артерий, в том числе толщины комплекса интима-медиа (КИМ), а также доплерографических показателей кровотока проводилась на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (General Electric, USA) в соответствии с протоколом Американского Общества Эхокардиографии.

Расчет показателей скорости клубочковой фильтрации осуществляли по формуле MDRD.

Уровень АДМА определяли методом иммуноферментного анализа в образцах сыворотки крови больных с помощью тест-системы производства Immunodiagnostik (Германия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Статистическая обработка данных. Обработку данных проводили с использованием пакетов программ Statistika 8.0 (StatSoft Inc., USA), и Prism 5 for Windows, version 5,03, GraphPad Software, Inc., USA). В связи с тем, что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, для описания данных была

Таблица 2

Основные показатели субклинического поражения органов-мишеней в исследуемых группах

Параметр	ССД	АС	РА	Группа сравнения	Значение p
	1	2	3	4	
Скорость распространения пульсовой волны, м/с	7,35 (6,3-9,4)	6,6 (6,2-7,6)	7,6 (6,7-9,5)	7,8 (7,1-8,9)	p<0,05 при сравнении 2 подгруппы с 3 и 4 подгруппами
Индекс аугментации 75, Sphugmosor	27 (21-36)	14 (3-23)	31 (25-36)	24 (17-34)	p<0,05 при сравнении 2 подгруппы с 1, 3 и 4 подгруппами p<0,05 при сравнении 3 и 4 подгруппы
Индекс аугментации 75, EndoPat	23 (11-37)	-5,5 (-15-10)	14,5 (8,5-23,5)	12 (4-25)	p<0,001 при сравнении 2 подгруппы с 1,3 и 4 подгруппами
Индекс массы миокарда левого желудочка	95,0 (75-109)	95,0 (80-110)	95,5 (85-108)	93,5 (83-111)	p>0,05
Толщина комплекса интима-медиа	1,1 (1,00-1,30)	0,80 (0,60-0,99)	1,20 (0,87-1,80)	1,00 (0,80-1,20)	p<0,05 при сравнении 2 подгруппы с 1,3 и 4
КИМ >1,3 — % больных	10/38 26,3%	3/30 10,0%	9/31 29,0%	10/61 16,4%	p>0,05
КИМ >1,5 — % больных	1/38	2/30	9/31	2/61	p<0,05 при сравнении 3 и 1, p<0,001 при сравнении 3 и 4 подгруппы
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин (MDRD)	90,4 (75,6-106,8)	104,8 (88,8-123,2)	103,6 (90,9-108,5)	102,8 (96,9-115,4)	p<0,001 при сравнении 1 подгруппы со 2 и 4 подгруппами

Сокращение: КИМ — комплекс интима-медиа.

использована медиана (Me) с интерквартильным размахом (Iq25-Iq75). Анализ качественных сравнений выполнен с помощью таблиц сопряженности с использованием 2^x-стороннего критерия Фишера. Для проведения множественных сравнений количественных признаков применен критерий Краскелла-Уоллиса. Апостериорные сравнения (post hoc) выполнены с помощью теста Данна (Dunns). Корреляционный анализ проводился с вычислением непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена r.

С целью выявления многомерных взаимосвязей использован метод множественной регрессии (общая регрессионная модель, ГРМ). Перед проведением данного анализа переменные, характеризующиеся ненормальным характером распределения, нормализованы методом бокс-кокс трансформации.

Результаты

Характеристика исследуемых групп. В исследование было включено 162 больных РЗ и 63 пациента без ревматологической патологии с наличием более чем 2 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и 10 здоровых добровольцев. Общая характеристика групп с учетом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний представлена в таблице 1.

Профиль традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний различался у обследованных больных АС, РА, ССД и группы сравнения, однако интегральный показатель — 10-летний риск кардиоваскулярных событий, оцененный с помощью Фрамингемской шкалы, оказался сопоставимым.

Результаты оценки состояния органов-мишеней у больных РА, АС, ССД, СКВ и в группах сравнения и контроля представлены в таблице 2.

При оценке профиля субклинического поражения органов-мишеней оказалось, что как у пациентов с РЗ, так и у пациентов группы сравнения, показатели, характеризующие скорость распространения пульсовой волны, скорость клубочковой фильтрации, гипертрофию левого желудочка не выходили за пределы нормальных значений.

Основные изменения коснулись раннего маркера атеросклеротического процесса — толщины КИМ, при этом наибольшее поражение сосудистой стенки (увеличение жесткости и КИМ) было выявлено у больных РА и в меньшей степени — у больных ССД.

У больных АС состояние сосудистой стенки было даже лучше, чем в группе сравнения, что подтверждалось и по данным оценки КИМ. Выраженность гипертрофии левого желудочка в исследуемых группах не отличалась.

В то же время начальное поражение почек оказалось характерной особенностью больных ССД. Наиболее вероятно это обусловлено болезнью-специфическими факторами и ассоциировано с диффузной формой данного заболевания. Исследуемые параметры не различались в подгруппах по полу и возрасту, наличию артериальной гипертензии и такого фактора риска как курение.

Результаты оценки уровня АДМА у больных исследованных групп представлены на рисунке 1.

Среди больных РЗ наиболее высокими значениями АДМА характеризовались пациенты ССД и РА.

В данных подгруппах уровни АДМА значимо не различались, однако значительно превышали таковой у пациентов групп сравнения и контроля, а также АС ($p < 0,0001$).

У больных АС уровень АДМА не отличался от такового в группе сравнения. Имелась тенденция к повышению уровня АДМА у больных АС в сравнении с лицами контрольной группы, не достигшая уровня значимости. Наконец, у лиц группы сравнения уровень АДМА значимо превысил таковой контрольной группы ($p < 0,05$).

Таким образом, уровни АДМА оказались наибольшими в подгруппах больных ревматологическими заболеваниями (РА, ССД), важным аспектом патогенеза которых является наличие аутоантител.

При проведении корреляционного анализа у больных как РЗ, так и в группе сравнения, определялась взаимосвязь показателей поражения органов-мишеней с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая возраст, индекс массы тела, уровни холестерина и глюкозы, артериальную гипертензию. Интересно, что толщина КИМ — единственный показатель, который выходил за пределы нормальных значений, у больных РЗ также ассоциировался и с уровнем АДМА ($r = 0,35$, $p = 0,033$ при ССД; $r = 0,39$, $p = 0,0427$ при РА, при котором также определялась и взаимосвязь с СРПВ: $r = 0,52$, $p = 0,0000$; $r = 0,58$, $p = 0,0014$ при АС).

В группе сравнения ассоциации показателей субклинического поражения органов-мишеней с уровнем АДМА не отмечалось ($r = 0,19$, $p = 0,1617$). Однако, при попытке проанализировать уровни АДМА у данной категории пациентов после предварительного разделения данной группы на лиц с нормальным и измененным КИМ, удалось выявить наличие такой взаимосвязи именно у пациентов с более выраженным атеросклеротическим процессом.

Ассоциация между уровнем АДМА и толщиной КИМ у лиц группы сравнения, у которых КИМ превышал 0,8 мм, составила: $r = 0,40$, $p = 0,0106$. Данные корреляционного анализа представлены на рисунке 2.

Данная группа пациентов была достоверно старше, чем больные группы сравнения с нормальными характеристиками КИМ (соответственно, 52,5 (46,0-57,0) и 42,8 (37,0-53,0) $p < 0,05$).

Таким образом, складывается впечатление о существенном влиянии уровня АДМА, наряду с традиционными факторами риска, на поражение органов-мишеней (в первую очередь — на процессы ремоделирования сосудистой стенки) у больных РЗ, а также лиц группы сравнения, характеризующихся более тяжелым течением атеросклеротического процесса.

На основании предварительного анализа парных корреляций и анализа структуры данных были отобраны показатели, для которых можно было ожидать более сильное совместное влияние на параметры

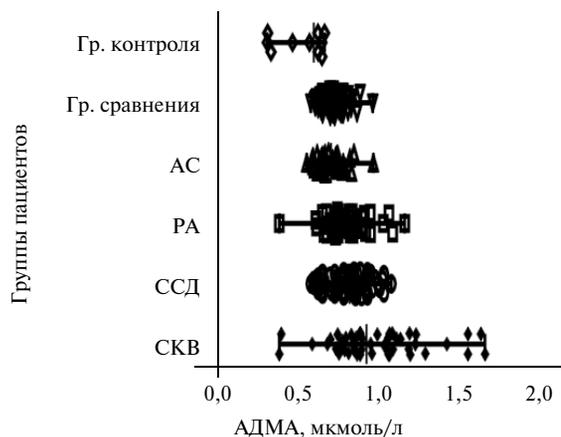


Рис. 1. Уровни АДМА у больных различными ревматологическими заболеваниями, в группах сравнения и контроля.

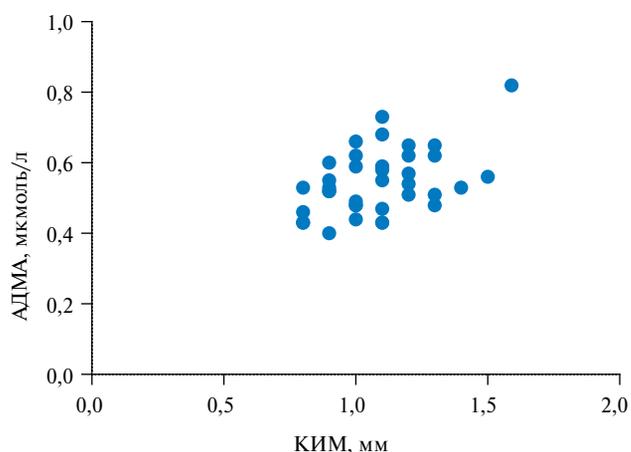


Рис. 2. Взаимосвязь уровня АДМА и толщины КИМ у лиц с пограничными и измененными характеристиками комплекса интима-медиа.

Сокращения: АДМА — асимметричный диметиларгинин, КИМ — комплекс интима-медиа.

ремоделирования сосудистой стенки. При оценке влияния традиционных факторов риска и АДМА на толщину КИМ у больных РЗ в модель ($R = 0,731612$, $R^2 = 0,535255$, скорректированный $R^2 = 0,486335$, $F(8,76) = 10,941351$, $p < 0,000001$) были включены возраст, общий холестерин, уровень глюкозы, индекс массы тела и АДМА. В качестве ковариат были использованы пол, курение и диагноз. Наиболее значимыми оказались возраст, уровень АДМА, курение, а также взаимодействие факторов диагноза и пола. Для исключения незначимых переменных была проведена процедура forward stepwise — наиболее значимыми факторами, влияющими на толщину КИМ у больных РЗ, оставались возраст ($p = 0,000001$) и уровень АДМА ($p = 0,028281$).

Сходные результаты были получены и при оценке влияния факторов риска и уровня АДМА на показатели СРПВ — в модели ($R = 0,670922$, $R^2 = 0,450137$, скорректированный $R^2 = 0,410861$, $F(8,112) = 11,460917$, $p < 0,000001$), аналогичный набор предиктивных пере-

менных и ковариат, наиболее значимыми факторами также оказались возраст, уровни АДМА, а также факторы взаимодействия диагноза РЗ и курения, а также пола. После удаления незначимых переменных независимое влияние возраста сохранялось ($p=0,0000001$), тогда как уровень значимости АДМА ($p=0,056$), взаимодействия диагноза РЗ и курения ($p=0,054$), диагноза РЗ и пола сохранились лишь на пограничном уровне значимости.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что наиболее ранним и характерным проявлением субклинического поражения органов-мишеней у больных аутоиммунными РЗ является ремоделирование сосудистой стенки, что может приводить к ускоренному прогрессированию атеросклеротического процесса и, возможно, обусловлено сочетанным влиянием традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, медиаторов воспалительного процесса и болезнь-специфических факторов на сосудистую стенку. Другими авторами также отмечались изменения эластических свойств артериальной стенки, функционального состояния эндотелия, морфологического состояния стенки каротидной артерии у больных РА, АС, СКВ, ССД [6]. Хотя в некоторых исследованиях, в первую очередь у пациентов ССД [7], это не подтвердилось, что пытались объяснить преобладанием противовоспалительных/профиброгенных цитокинов в цитокиновом спектре этих больных.

Мета-анализ 60 исследований (6864 пациентов), посвященный оценке состояния комплекса интимамедиа у больных основными типами РЗ [8] позволил подтвердить большую распространенность субклинического атеросклеротического процесса у больных РА, СКВ и ССД в сравнении с контролем.

Характеристика структурных свойств стенок крупных артерий у больных АС до настоящего времени остается недостаточно изученной. В нескольких сравнительно недавних исследованиях было показано более существенное увеличение толщины КИМ у больных АС по сравнению с сопоставимой по возрасту и полу группой контроля [9].

В нашем исследовании нам не удалось продемонстрировать существенных различий эластических характеристик сосудистой стенки больных РЗ и группой сравнения. Это можно объяснить различиями в профиле традиционных факторов риска (прежде всего, возраста), поскольку, по данным многофакторного анализа, именно этот ФР оказывал наиболее значимое влияние как на состояние КИМ, так и на СРПВ. Однако указанные различия не могли объяснить достоверно большую выраженность атеросклеротического процесса в каротидных артериях больных РА в сравнении с пациентами ССД и группы сравнения, несмотря на отсутствие значимых возрастных отличий.

Таким образом, более выраженные признаки ремоделирования артериальной стенки среди исследованных групп больных РЗ отмечены у больных РА, в меньшей степени — ССД, тогда как больные АС характеризовались лучшей сохранностью эластических свойств артерий и КИМ, нежели больные другими вариантами РЗ и лица контрольной группы. Помимо более молодого возраста этих больных, можно обсуждать обнаруженные у больных АС особенности цитокинового/хемокинового спектра (меньший уровень продукции проатерогенных $тср-1$, $тпг-1b$, $ил-1$, $ил-6$) [12]. Кроме того, аутовоспалительная природа АС, отсутствие при данном заболевании аутоантител также сужает возможный спектр проатерогенных медиаторов воспаления, потенциально участвующих в повреждении сосудистой стенки у больных данным заболеванием.

Оценка функционального состояния почек выявила снижение клубочковой фильтрации у больных ССД в сравнении с больными АС и ТФР. У больных ССД могут наблюдаться различные по механизмам возникновения поражения почек, наиболее значимыми из которых являются истинный склеродермический почечный криз и интерстициальный нефрит и, в редких случаях, развитие гломерулонефрита, ассоциированного с продукцией антинейтрофильных цитоплазматических антител. У наших пациентов данные варианты поражения были исключены. В то же время известно, что у больных ССД отмечается повышенное отложение интерстициального фибриллярного коллагена в почечной ткани, которое является проявлением хронической васкулопатии сосудов почек, приводит к снижению перфузии кортикального слоя и может протекать в отсутствие лабораторных и клинических признаков поражения почек. В итоге, до 50% больных ССД характеризуются сниженными показателями значений клубочковой фильтрации в сравнении с контролем. Данный параметр коррелировал с основными факторами риска (индекс массы тела, уровень глюкозы, уровень холестерина), что позволило нам предположить усугубление свойственной ССД васкулопатии сосудов почек под влиянием ТФР.

Что касается других показателей субклинического поражения органов-мишеней, то нам не удалось выявить различий между исследуемыми группами, тем более что большинство из них не выходило за пределы нормальных значений.

Очень интересными представляются полученные результаты по взаимосвязи толщины КИМ с уровнем АДМА у больных РЗ.

АДМА представляет особый интерес в связи с широким спектром биологической активности, присущей данной молекуле. В экспериментальных и клинических условиях было показано повышение уровней АДМА на фоне иммунной активации/текущего воспалительного процесса. Больные широким спек-

ром ревматологических заболеваний (РА, СКВ, ССД, АС) характеризуются повышением уровня АДМА в сыворотке. Исследователями также ранее было выявлено независимое и значимое влияние уровней хемокинов и цитокинов: *mip-1b*, *il-6*, *ifn γ* , а также СРБ на уровень АДМА [5]. С другой стороны, АДМА обладает свойствами медиатора воспаления, стимулируя адгезию лимфоцитов и продукцию хемокинов. АДМА характеризуется также широким спектром вазотоксических эффектов, которые включают в себя ингибирование NO-синтазы, способность приводить к изменению фенотипа эндотелиальных клеток (ускоренное старение), вызывать дисфункцию тромбоцитов, усиливать пролиферацию гладкомышечных клеток меди. Это позволяет рассматривать АДМА не просто как маркер, но и как медиатор эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистой стенки.

Возможность использования уровня АДМА как раннего маркера атеросклеротического процесса была продемонстрирована в одном из исследований 202 здоровых лиц в возрасте от 45 до 70 лет. У 80 из них был выявлен субклинический каротидный атеросклероз, и данная подгруппа характеризовалась достоверно более высоким уровнем АДМА. Более того, у лиц с обнаруженными атеросклеротическими изменениями каротидных артерий уровень АДМА коррелировал с толщиной КИМ [10].

Наши данные оказались достаточно близкими к результатам приведенных выше авторов. Хотя в целом у лиц группы сравнения (с множественными ТФР) отсутствовала взаимосвязь между уровнем АДМА и толщиной КИМ, однако она могла быть выявлена при субанализе пациентов ($n=41$) с наиболее выраженными изменениями каротидных артерий. Мы полагаем, что, учитывая аутоиммунный компонент патогенеза атеросклероза, именно у этой когорты больных, с более распространенным и быстро прогрессирующим процессом, имеются предпосылки для влияния медиаторов воспаления на уровень АДМА. Исследования, посвященные взаимосвязи уровня АДМА и ремоделированию сосудистой стенки при РЗ достаточно противоречивы, и в основном проводились у больных РА и АС. При обследовании 30 пациентов с длительно текущим активным РА без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний была установлена взаимосвязь между толщиной КИМ и отношением АДМА/аргинин [11]. В то же время, в других исследованиях у больных РА не было выявлено ассоциации АДМА и толщины КИМ, АДМА и эндотелиальной дисфункции, жесткости сосудистой стенки [13]. Группе итальянских исследователей не удалось выявить каких-либо связей между уровнем АДМА и маркерами субклинического атеросклероза — толщиной КИМ, СРВП, параметрами эндотелий-зависимой вазодилатации у 17 больных АС. Однако, нельзя не отметить особенности данного исследования, кото-

рые могли повлиять на полученные результаты: исключение больных с ТРФ, достаточная длительность заболевания до момента включения (114 ± 108 месяцев), использование у значительной части пациентов биологической терапии, и низкая активность заболевания — средние значения индекса BASDAI составили $2,7\pm 2,8$ баллов [14]. Хотя другие исследователи у 61 больного АС также не выявили взаимосвязи между уровнем АДМА и толщиной КИМ, параметрами эндотелиальной функции. В то же время, половина из них получала терапию ингибиторами TNF α [15].

Причины противоречивых результатов предыдущих исследований не вполне ясны. Учитывая, что, по нашим данным, повышение уровня АДМА является практически универсальной характеристикой больных РЗ, могут обсуждаться методологические аспекты (разные методы оценки сосудистой жесткости или эндотелиальной функции), особенности выборки, а также фармакотерапия. В настоящее исследование включались пациенты без предшествующей биологической терапии, которая, возможно, может оказывать влияние на исследуемые параметры. Поэтому в дальнейшем мы планируем провести оценку динамики показателей субклинического поражения органов-мишеней, уровня АДМА и маркеров активности заболевания на фоне патогенетически обусловленной терапии РЗ. При проведении множественной регрессии, оценивающей влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и АДМА на параметры ремоделирования сосудистой стенки, было выявлено, что независимыми предикторами толщины КИМ у больных РЗ оставались возраст и уровень АДМА, что указывает на возможность использования АДМА как раннего маркера атеросклеротического процесса у больных РЗ.

Заключение

1. Наиболее ранними проявлениями субклинического поражения органов-мишеней у больных ревматологическими заболеваниями является ремоделирование сосудистой стенки, которое, прежде всего, проявляется увеличением толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий.

2. Повышение уровня АДМА, наряду с традиционными факторами риска кардиоваскулярной патологии, является независимым предиктором ремоделирования сосудистой стенки у больных ревматологическими заболеваниями.

3. У больных с множественными ТФР и нормальными значениями КИМ (ранняя стадия субклинического атеросклероза) уровни АДМА не коррелируют с толщиной КИМ, однако такая корреляция присутствует в группе пациентов со значимым утолщением КИМ — что указывает на роль АДМА как медиатора неблагоприятного течения атеросклероза и в данной группе больных, возможно с подключением воспалительных механизмов.

Литература

- Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, et al. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Can J Cardiol*, 2011; 27(2): 174-82.
- Rebrov AP, Gajdukova IZ., Poddubnyj DA. Cardiovascular pathology in patients with ankylosing spondylitis. *Scientific and Practical Rheumatology* 2012; (2): 100-5. Russian (Ребров, А.П., Гайдукова И.З., Поддубный Д.А. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология* 2012; (2): 100-5).
- Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, et al. Relationship between cardiovascular risk factors and arterial wall rigidity in womans with hight activity of rheumatoid arthrits. *Rational pharmacotherapy in cardiology*, 2012; 8(6): 756-65. Russian (Новикова, Д.С., Т.В. Попкова, А.Н. Герасимов, и др. Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2012; 8(6): 756-65).
- Frostegard J. Rheumatic diseases: insights into inflammation and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010; 30(5): 892-3.
- Chen XM, Hu CP, Li YJ, et al. Cardiovascular risk in autoimmune disorders: role of asymmetric dimethylarginine. *Eur J Pharmacol*, 2012; 696(1-3): 5-11.
- Soltesz P, Kerekes G, Der H, et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev*, 2011; 10(7): 416-25.
- Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: myth or reality. *Autoimmun Rev*, 2011; 10(5): 259-66.
- Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, et al. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010; 30(5): 1014-26.
- Gupta N, Saigal R, Goyal L, et al. Carotid intima media thickness as a marker of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *Int J Rheumatol*, 2014; ID 839135, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/839135>.
- Riccioni G, Bucciarelli V, Scotti L, et al. Relationship between asymmetric dimethylarginine and asymptomatic carotid atherosclerosis. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2010. 24(3): 351-8.
- Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, et al. Elevated plasma asymmetric dimethyl-L-arginine levels are linked to endothelial progenitor cell depletion and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2007; 56(3): 809-19.
- Masljanskij AL, Penin IN, Cheshuina MD, et al. General patterns of cytokines and chemokines production in patients with chronic inflammatory diseases, inflammatory arthropathy and atherosclerosis. *Cytokines and Inflammation* 2014; 13, 3: 9-21. Russian (Маслянский А.Л., Пенин И.Н., Чешуина М.Д., и др. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом. *Цитокины и воспаление* 2014; 13, 3: 9-21).
- Sandoo AT, Dimitroulas JJ, van Zanten V, et al. Lack of association between asymmetric dimethylarginine and in vivo microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2012; 30(3): 388-96.
- Erre GL, Sanna P, Zinellu A, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*, 2011; 30(1): 21-7.
- Kemeny-Beke A, Gesztelyi R, Bodnar N, et al. Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: association with other clinical and laboratory parameters. *Joint Bone Spine*, 2011; 78(2): 184-7.

Уважаемые коллеги,

Обращаем ваше внимание на следующую информацию:

С 2015г вводятся изменения в условия публикации статей в журнале “Российский кардиологический журнал”. При получении положительного ответа от редакции журнала о том, что статья принята в редакционный портфель, авторам необходимо предоставить электронную копию квитанции о подписке (годовой) одного (любого) из членов авторского коллектива на бумажное издание журнала. Авторам или авторским коллективам из стран СНГ требуется подтверждение подписки (годовой) на электронную версию журнала. Данное требование не распространяется на статьи аспирантов, если автор один, о чем должно быть указано в направительном письме.

Информацию о видах подписки можно найти здесь: <http://roscardio.ru/ru/subscription.html>