

Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями

А. Л. Маслянский, Н. Э. Звартау, Е. П. Колесова, Э. Н. Безкишский, И. А. Шевчук, Е. Ю. Васильева, В. И. Мазуров, А. О. Конради

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Маслянский Алексей Леонидович,
ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: esc_4@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
01.02.15. и принята к печати 20.04.15.*

Резюме

Актуальность. Известно, что одной из лидирующих причин смертности у пациентов с ревматологической патологией являются сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения. В связи с высокой актуальностью этой проблемы ученые различных стран в последние десятилетия изучают причины возникновения и быстрого прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний среди ревматологических пациентов. Одним из самых распространенных процессов, протекающих у данной когорты, является атеросклероз. Исследования последних лет показали, что традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний играют далеко не ведущую роль в столь агрессивном характере атеросклеротического процесса. В связи с этим интересен поиск других факторов. Особого внимания заслуживает воспаление, которое характерно как для ревматологических заболеваний, так и для развития атеросклеротического поражения. Поэтому интерес представляет изучение ассоциации маркеров воспаления с изменением эндотелиальной функции как одного из ранних предикторов атеросклеротического процесса у больных ревматологическими заболеваниями. **Цель исследования** — изучить функциональное состояние эндотелия с использованием различных маркеров у больных системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД), анкилозирующим спондилоартритом (АС) и ревматоидным артритом (РА) в зависимости от типа ревматологического заболевания. **Материалы и методы.** В исследование было включено 213 больных РЗ, 63 пациента без ревматологической патологии с наличием более чем 2 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и 10 здоровых добровольцев. У всех пациентов определялись маркеры эндотелиальной дисфункции [гомоцистеин, асимметричный диметиларгинин (АДМА), эндотелин 1–21; молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа — vascular cell **adhesion** molecule 1, 1sVCAM-1; молекула межклеточной адгезии 1-го типа — intercellular **adhesion** molecule 1, sICAM-1] и индекс реактивной гиперемии (EndoPat 2000, Itamar Medical). **Результаты.** Профиль маркеров ЭД отличается при различных ревматологических заболеваниях, однако наиболее информативным показателем является уровень АДМА, особенно при подтипах, важным аспектом патогенеза которых является наличие аутоантител (СКВ, РА, ССД).

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, ревматологические заболевания, индекс реактивной гиперемии, асимметричный диметиларгинин, АДМА, эндотелин 1–21, адгезионные молекулы, sICAM-1, sVCAM-1, гомоцистеин.

Для цитирования: Маслянский А. Л., Звартау Н. Э., Колесова Е. П., Безкишкий Э. Н., Шевчук И. А., Васильева Е. Ю., Мазуров В. И., Конради А. О. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):168–180.

Endothelial function in patients with rheumatologic diseases

A. L. Maslyanskiy, N. E. Zvartau, E. P. Kolesova,
E. N. Bezkishky, I. A. Shevchuk, E. Yu. Vasilieva,
V. I. Mazurov, A. O. Konradi

Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksey L. Maslyanskiy,
Federal North-West Medical Research
Centre, 2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: esc_4@mail.ru

Received 01 February 2015;
accepted 20 April 2015.

Abstract

Background. Cardiovascular diseases and their complications occupy one of the leading positions among causes of death in patients with rheumatologic diseases (RD), though the precise underlying mechanisms explaining fast progression of cardiovascular diseases are unknown. Early onset and high progression rate of atherosclerosis are the most common features, which cannot be fully explained by traditional cardiovascular risk factors. Inflammation, which is present in all RD and is involved in the pathogenesis of atherosclerosis, may contribute to the development of cardiovascular complications. Evaluation of the association between inflammation and endothelial dysfunction (an early predictor of atherosclerosis) may facilitate the understanding this mechanism. **The objective** of our study was to assess endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), ankylosing spondylitis (AS) and rheumatoid arthritis (RA) and to evaluate the significance of various markers of endothelial dysfunction (ED), depending on the type of RD. **Design and methods.** The study enrolled 213 patients with various RD, 63 patients with ≥ 2 cardiovascular risk factors without RD and 10 healthy volunteers. Markers of endothelial dysfunction — homocysteine, asymmetric dimethylarginine (ADMA), endothelin 1–21, vascular cell **adhesion** molecule 1, sVCAM-1; intercellular **adhesion** molecule 1, sICAM-1 — and reactive hyperemia index (EndoPat 2000, Itamar Medical) were assessed in all patients. **Results.** The profile of ED markers differs in various RD, however, the most universal indicator is the ADMA level, especially in autoimmune RD with circulating autoantibodies (SLE, RA, SSc).

Key words: endothelial dysfunction, rheumatic diseases, reactive hyperemia index, asymmetric dimethylarginine, ADMA, endothelin 1–21, adhesion molecules, sICAM-1, sVCAM-1, homocysteine.

For citation: Maslyanskiy AL, Zvartau NE, Kolesova EP, Bezkishky EN, Shevchuk IA, Vasilieva EYu, Mazurov VI, Konradi AO. Endothelial function in patients with rheumatologic diseases. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):168–180.

Введение

В настоящее время убедительно доказано, что уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных ревматологическими заболеваниями (РЗ) значительно превышает популяционный. Высокая частота кардиоваскулярных ослож-

нений при большинстве РЗ — системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии (ССД), анкилозирующем спондилоартрите (АС), ревматоидном артрите (РА) — позволяет считать поражение сердечно-сосудистой системы одним из универсальных системных проявлений воспалительных РЗ.

В то же время существующие представления о поражении сердца у больных РЗ не позволяют объяснить феномен высокой сердечно-сосудистой смертности, так как структурные изменения миокарда, перикарда или клапанное поражение часто выявляются только при эхокардиографии и редко сопровождаются гемодинамическими нарушениями.

В связи с этим особого внимания заслуживают исследования последних лет, которые показали, что ведущей причиной снижения продолжительности жизни при РЗ являются сердечно-сосудистые осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромбозами. С одной стороны, это можно объяснить большей частотой традиционных факторов риска (ТФР), прежде всего дислипидемии, которая встречается у подавляющего большинства пациентов с РЗ. Однако, с другой стороны, после исключения всех ТФР вероятность развития атеротромбоза остается повышенной, что дает основание предположить ведущую роль факторов, обусловленных самим заболеванием и принимающих участие в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Поэтому неудивительно, что на сегодняшний день наиболее привлекательной является гипотеза о роли воспаления как связующего звена между РЗ и атеросклерозом, который характеризуется быстрым прогрессированием у ревматологических больных, где посредником выступают медиаторы воспаления и провоспалительные цитокины.

Одним из ранних предикторов развития атеросклеротического процесса является эндотелиальная дисфункция (ЭД). По данным разных авторов, она присутствует у больных РА, СКВ, ССД, а также у больных АС, хотя в отношении последней группы пациентов результаты исследований немногочисленны. Изучение и понимание причин ЭД при РЗ представляется перспективным, так как позволит выявить механизмы быстро прогрессирующего атеросклеротического процесса, а следовательно, и высокой сердечно-сосудистой смертности, тем более что у ревматологических больных изменение функции эндотелия представляет собой уникальный «перекресток» патогенетических путей, с одной стороны, определяющих прогрессирование иммунновоспалительного процесса (траффик иммуннокомпетентных клеток в органы-мишени, антигенпрезентирующая функция и продукция цитокинов активированными эндотелиоцитами), с другой, приводящих к ускоренному прогрессированию атеросклероза и повышению риска его осложнений (снижение антитромбогенного потенциала эндотелиальной выстилки, субэндотелиальная аккумуляция окисленных липопротеинов низкой плотности, пенистых клеток, клеток воспаления).

Целью настоящей работы было оценить особенности функции эндотелия при различных РЗ. Наша гипотеза состояла в том, что у ревматологических больных могут быть нарушены разнообразные функции эндотелия, при этом значимость различных маркеров ЭД может зависеть от типа РЗ. Поэтому мы включали пациентов с СКВ, ССД, АС, РА и оценивали не только NO-продуцирующую функцию (эндотелийзависимая вазодилатация), но и маркеры, в большей степени характеризующие процессы активации эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных цитокинов (растворимые формы адгезионных молекул: молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа — vascular cell adhesion molecule 1, 1sVCAM-1; молекулы межклеточной адгезии 1-го типа — intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), маркеры, отражающие токсические влияния на эндотелий — гомоцистеин и асимметричный диметиларгинин (АДМА), а также эндотелин 1–21 — преимущественно локальный регуляторный (вазоконстрикторный) фактор, продуцируемый эндотелием в условиях выраженной гипоксии.

Материалы и методы

Исследуемые группы

За период с 2010 по 2013 год на базе двух ревматологических стационаров Санкт-Петербурга и Ленинградской области (ревматологические отделения ФГБУ «СЗФМИЦ» и Ленинградской областной клинической больницы), а также поликлиники ФГБУ «СЗФМИЦ» было обследовано 286 больных, которые распределялись в три исследуемые группы.

Основную группу составили больные аутоиммунными ревматологическими заболеваниями: РА, ССД, СКВ, АС. Для исключения влияния ТФР сердечно-сосудистых заболеваний были сформированы группа сравнения и группа контроля.

В группу сравнения включались пациенты в возрасте от 25 до 70 лет с несколькими ТФР (артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, курение, возраст, мужской пол и так далее).

Критериями невключения в основную группу и группу сравнения были:

- наличие ишемической болезни сердца, аритмий, инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе;
- наличие атеросклеротического поражения периферических артерий нижних конечностей;
- наличие почечной и печеночной недостаточности и других тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли бы оказать влияние на исследуемые параметры.

Дополнительным критерием невключения для больных РЗ были указания на использование в анамнезе любых биологических препаратов.

Группа контроля состояла из 10 человек, клинически здоровых, не более чем с одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

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 1980 года, для больных АС — в соответствии с модифицированными (Нью-Йоркскими) критериями 1984 года, для больных СКВ — согласно пересмотренным критериям ACR 1997 года, для больных РА — в соответствии с классификационными критериями ACR 2010 года.

Оценка активности и степени тяжести РЗ, 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 подсчитывались 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 [8, 9].

У больных РА активность суставного синдрома была оценена с помощью индекса DAS28, у больных СКВ активность заболевания оценивалась с помощью шкал SLEDAI-2K (Systemic lupus erythematosus disease activity index) и Eclam (European Consensus Lupus Activity Measurement Index), также оценивался индекс повреждения (SLICC) — (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus).

Оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний

Для оценки наличия сердечно-сосудистых факторов риска проводились: сбор анамнеза, общий осмотр с определением антропометрических параметров — роста, веса, индекса массы тела по Кетле

(ИМТ, кг/м²); ожирение определялось при ИМТ ≥ 30 кг/м², абдоминальное ожирение диагностировалось при окружности талии ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин), уровня артериального давления (в соответствии с рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии 2007 года). Уровни глюкозы, общего холестерина, С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) определялись с использованием автоматического анализатора «Arhitect 8000» (Abbot, США) с помощью коммерческого набора реагентов. Кардиоваскулярный риск рассчитывался с помощью Фрамингемской шкалы.

Оценка функционального состояния эндотелия

Оценка функционального состояния эндотелия (индекса реактивной гиперемии) проводилась с использованием аппаратного обеспечения EndoPat 2000 (Израиль). За нижнюю границу нормы индекса реактивной гиперемии при нормальной эндотелиальной функции было выбрано значение 1,67, которое было определено Bonetti и соавторами (2004) при сравнении метода EndoPAT с катетеризацией коронарных артерий, которая является золотым стандартом определения эндотелиальной дисфункции [11]. Индекс меньше 1,67 говорит о наличии эндотелиальной дисфункции, индекс от 1,67 до 2 является серой зоной, а индекс больше 2 обозначает отсутствие эндотелиальной дисфункции. При использовании границы нормы индекса реактивной гиперемии в 1,67 чувствительность EndoPAT™ составляет 82%, а специфичность — 77%.

Для оценки уровней маркеров эндотелиальной функции использовался метод иммуноферментного анализа. Были использованы коммерческие тест-системы: Axis Shield Diagnostics Ltd. (Норвегия) для определения уровня гомоцистеина, Immunodiagnostik (Германия) — для исследования уровня АДМА, Biomedica Medizinprodukte GmbH (Австрия) — для детекции эндотелина 1–21, Bender MedSystems (Австрия) — для изучения уровней sICAM1 и sVCAM1. Все тест-системы использовались в соответствии с рекомендациями изготовителя.

Статистическая обработка данных

В связи с тем, что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, для описания данных были использованы медианы (Me) с интерквартильным размахом (Iq25–Iq75). Анализ качественных сравнений проводился с помощью таблиц сопряженности, использовался двухсторонний критерий Фишера. Для проведения множественных

сравнений количественных признаков использован критерий Краскелла-Уоллиса. Апостериорные сравнения (post hoc) выполнены с помощью теста Данна. Корреляционный анализ проводился с вычислением непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена — r .

С целью выявления многомерных взаимосвязей использован GLM-анализ (общая линейная модель, general linear models). Перед проведением анализа

переменные, характеризующиеся ненормальным распределением, подвергнуты процедуре преобразования Бокса-Кокса.

Результаты

Характеристика исследуемых групп

В исследование было включено 213 больных РЗ, 63 пациента без ревматологической патологии с наличием более чем 2 факторов риска

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Параметр	ССД (n = 67)	АС (n = 46)	РА (n = 49)	СКВ (n = 51)	Группа сравне- ния (n = 63)	Кон- троль (n = 10)	Значение p
	1	2	3	4	5	6	
Пол мужской/ женский	3/64	32/14	7/42	3/48	23/40	5/5*	$p < 0,01$ при сравнении: 1 подгруппы с 5, 2 и 6 подгруппами; 2 — с 3, 4 и 5; 3 — с 5 и 6
Возраст, лет	53 (42–60)	37 (32–48)	55 (48–59)	36 (27–45)	51 (44–56)	25 (21–30)	$p < 0,01$ при сравнении 1 подгруппы с 2, 4 и 5 подгруппами
Длительность ревматологического заболевания, годы	5 (3–9)	7 (4–12)	7 (4–13)	5 (3–12)			$p > 0,05$
Курящие/некурящие, %	14/67	23/46	13/49	10/51	13/63	4/10	$p < 0,01$ при сравнении 2 подгруппы с 1, 4 и 5 подгруппами
Артериальная гипертензия да/нет, %	33/67	21/46	21/49	19/51	32/63	0/10	$p > 0,05$ при сравнении 1–5 подгрупп
Индекс массы тела (кг/м ²)	24,2 (21,2– 27,5)	24,8 (22,4– 27,5)	25,4 (23,1– 28,3)	23,6 (20,9– 26,6)	28,9 (26,0– 32,5)		$p < 0,01$ при сравнении 5 подгруппы с 1–4 подгруппами
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,3– 6,3)	4,7 (3,6– 5,3)	5,1 (4,6– 6,0)	5,1 (4,5–6,0)	5,3 (4,4–6,0)		$p < 0,01$ при сравнении 5 подгруппы с 1–4 подгруппами
Уровень глюкозы, ммоль/л	4,8 (4,4– 5,2)	5,1 (4,8– 5,4)	4,8 (4,5– 5,1)	4,6 (4,4–4,8)	5,4 (5,0–5,7)		$p < 0,01$ при сравнении 5 подгруппы с 1–4 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)	2,2 (1–6,7)	7,4 (5,3–9,9)		$p < 0,01$ при сравнении 4 подгруппы с 1, 2, 3 и 5 подгруппами

Примечание: ССД — системная склеродермия; АС — анкилозирующий спондилоартрит; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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

Примечание: AC — анкилозирующий спондилоартрит; СКВ — системная красная волчанка; РА — ревматоидный артрит; РФ+ — ревматоидный фактор; АЦЦП+ — антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду.

сердечно-сосудистых заболеваний и 10 здоровых добровольцев. Общая характеристика представлена в таблице 1.

Ожидаемо, что подгруппа AC состояла преимущественно из молодых мужчин, в то время как в других подгруппах преобладали пациенты женского пола и более старшего возраста. Больные AC, РА, ССД и группы сравнения были сопоставимы по 10-летнему фрамингемскому кардиоваскулярному риску, хотя профиль факторов риска у больных данных подгрупп существенно различался (большая частота ожирения, повышения уровня общего холестерина и глюкозы в группе сравнения). У больных СКВ суммарный показатель кардиоваскулярного риска оказался значимо меньше.

Основные характеристики больных РЗ представлены в таблице 2.

Таким образом, когорты ревматологических пациентов составили преимущественно больные с высокой и средней степенями активности иммуновоспалительного процесса.

Оценка эндотелиальной функции

Результаты оценки различных показателей эндотелиальной функции представлены на рисунке 1.

1. При проведении множественных сравнений методом ANOVA Краскелла-Уоллиса с посттестовой коррекцией Данна было показано, что группа

больных ССД характеризуется существенно более низкими значениями индекса RHI в сравнении с больными РА ($p < 0,001$) и AC ($p < 0,0001$).

2. У больных ССД индекс RHI оказался значимо ниже в сравнении с лицами из группы со множественными факторами риска ($p < 0,001$) и из группы контроля ($p < 0,001$). У больных РА индекс RHI существенно уступал значениям в контрольной группе ($p < 0,05$).

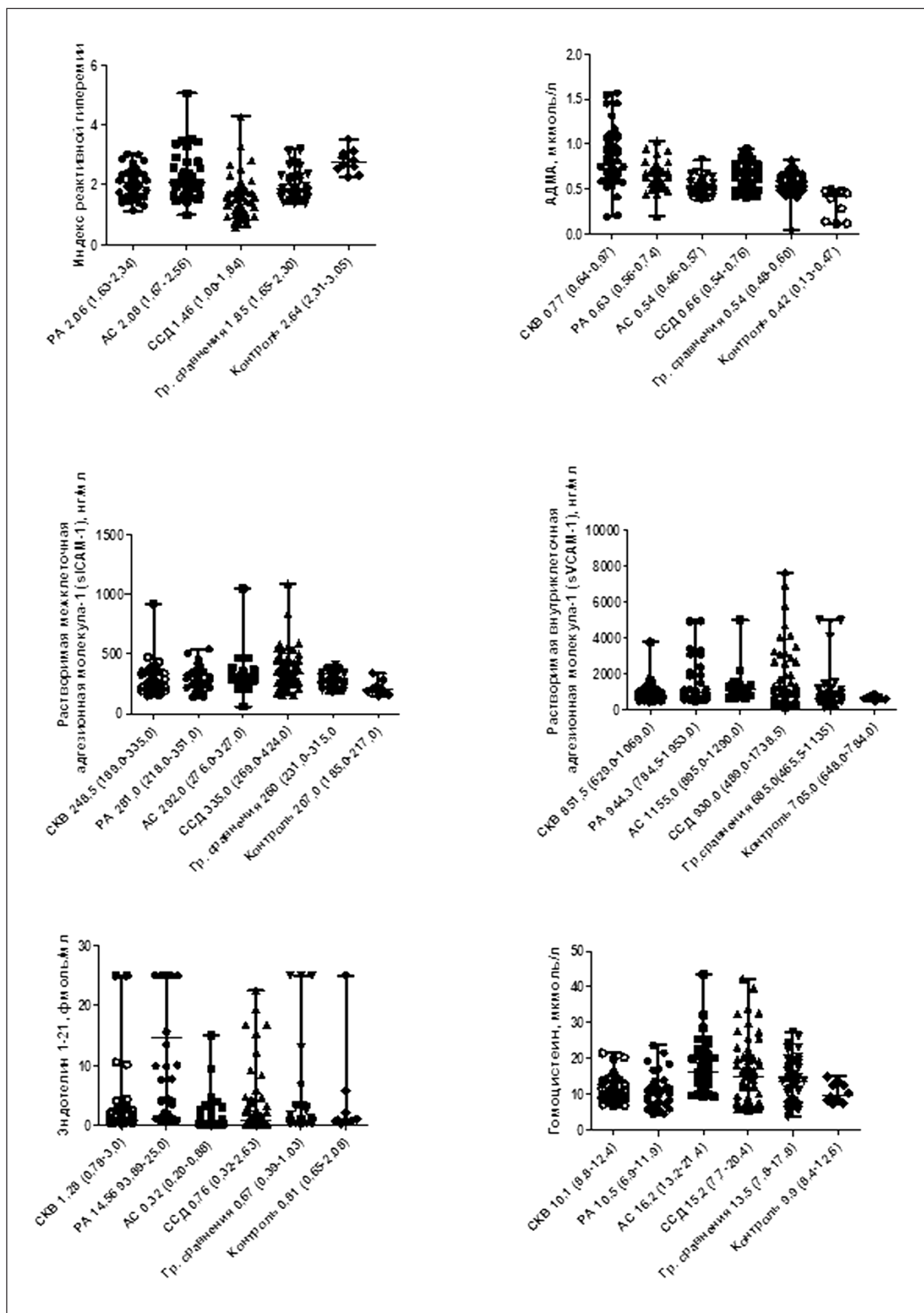
3. Выявить значимых различий между группами больных AC, РА и больными с множественными ТФР кардиоваскулярной патологии не удалось.

АДМА

1. У больных СКВ значение АДМА оказалось наибольшим, превысив таковое у пациентов с ССД ($p < 0,05$), РА ($p < 0,05$) и AC ($p < 0,0001$). У больных ССД оно не отличалось от показателей у больных РА, но значимо превышало его у больных AC ($p < 0,0001$). У больных РА, как и при ССД, уровень АДМА значимо превысил таковой при AC ($p < 0,001$).

2. У больных СКВ, ССД и РА уровни АДМА значимо превышали показатели у лиц с множественными классическими факторами риска и группой контроля (для больных СКВ $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$; для больных ССД $p < 0,001$ и $p < 0,0001$, для больных РА $p < 0,05$ и $p < 0,0001$ соответственно).

Рисунок 1. Результаты оценки эндотелиальной функции в исследуемых группах



Примечание: РА — ревматоидный артрит; АС — анкилозирующий спондилоартрит; ССД — системная склеродермия; Гр. сравнения — пациенты без ревматологических заболеваний, но с 2 и более факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний; СКВ — системная красная волчанка.

Различия в уровнях АДМА между больными АС, лицами с множественными ТФР и группой контроля оказались статистически незначимыми.

3. Была выявлена тенденция к обнаружению более высокого уровня АДМА в группе лиц с множественными ТФР кардиоваскулярной патологии в сравнении со здоровыми донорами (группа контроля) при $p = 0,1$. Таким образом, уровни АДМА оказались наибольшими в подгруппах больных РЗ (СКВ, РА, ССД), важным аспектом патогенеза которых является наличие аутоантител.

sICAM-1

1. У больных ССД уровни *sICAM-1* значимо превышали таковые у больных РА ($p < 0,05$) и больных СКВ ($p < 0,0001$), однако не отличались от показателей у больных АС.

2. У больных ССД уровни *sICAM* существенно превышали значения у больных с множественными ТФР кардиоваскулярной патологии ($p < 0,001$) и у лиц контрольной группы ($p < 0,0001$). У больных АС *sICAM-1* также оказался повышен в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$), но не лиц с ТФР.

sVCAM-1

1. Нам не удалось выявить значимых различий уровней *sVCAM-1* между больными РЗ.

2. У больных АС и РА уровни *sVCAM-1* существенно показатели у лиц с множественными ТФР кардиоваскулярной патологии ($p < 0,0001$ и $p < 0,05$ соответственно). У больных АС отмечена тенденция к более высокому уровню *sVCAM-1* в сравнении с пациентами из группы контроля ($p = 0,1$). Другие различия с контрольной группой были незначимы.

Гомоцистеин

1. У больных ССД и АС уровни гомоцистеина существенно превышали таковые у больных РА ($p < 0,05$ и $p = 0,0001$). Также у больных АС выявлено повышение уровня гомоцистеина в сравнении с больными СКВ ($p = 0,0001$).

2. У больных АС показатели гомоцистеина были существенно по сравнению с лицами с множественными факторами риска кардиоваскулярной патологии ($p < 0,05$) и со здоровыми лицами группы контроля ($p < 0,05$). Другие различия оказались незначимыми.

Эндотелин 1–21

1. У больных РА содержание эндотелина 1–21 оказалось достоверно существенно больше, чем у больных СКВ ($p < 0,001$), ССД ($p < 0,0001$) и АС ($p < 0,0001$). У больных СКВ содержание эндоте-

лина 1–21 значимо превысило таковое у больных АС ($p < 0,0001$).

2. У больных РА содержание эндотелина 1–21 значимо превышало таковое у лиц с множественными классическими факторами риска кардиоваскулярной патологии ($p = 0,0001$), а также здоровых лиц группы контроля (тенденция при $p < 0,1$).

Таким образом, из маркеров дисфункции эндотелия для больных ССД наибольшее значение имели RNI, *sICAM*, АДМА и гомоцистеин, для больных СКВ — АДМА и эндотелин 1–21, для РА — АДМА, *sVCAM-1* и эндотелин 1–21, а для АС — *sICAM*, *sVCAM-1* и гомоцистеин. Обращают на себя внимание три аспекта:

- различный профиль маркеров ЭД при различных РЗ;
- малая значимость «золотого стандарта» — RNI — для оценки эндотелиальной функции при большинстве РЗ;
- значимое повышение уровня АДМА при всех РЗ (СКВ, РА, ССД), важным звеном патогенеза которых является наличие аутоантител, в то время как профиль других маркеров различался.

Так как известно, что на уровень АДМА могут оказывать влияние и ТФР, проводился ГЛМ-анализ с коррекцией по классическим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, по которым группы исходно различались между собой. Результаты показали, что даже после исключения влияния традиционных факторов риска (возраст, пол) уровень АДМА у больных СКВ, ССД и РА значимо превышает таковой у лиц группы сравнения и контроля ($F(5,246) = 18,121$; $p = 0,000001$).

На следующем этапе анализа мы решили оценить, существует ли ассоциация между маркерами ЭД и клинической активностью РЗ.

Оказалось, что у больных ССД уровни АДМА и *sICAM* не только выше, чем в группах сравнения и контроля, но и отмечается их взаимосвязь с клинической активностью заболевания: уровень АДМА был ассоциирован со значениями индекса активности Валентини ($r = 0,28$, $p = 0,02$), а уровень *sICAM* — с показателем распространенности поражения кожи у больных ССД, оцениваемым по каждому счету Роднана ($r = 0,2753$, $p = 0,040$), индексом активности Валентини ($r = 0,2855$, $p = 0,0292$) и СОЭ ($r = 0,2817$, $p = 0,0230$).

Схожая картина наблюдалась и у пациентов с РА: более высокие уровни АДМА коррелировали с уровнем СРБ ($r = 0,3055$, $p = 0,051$), числом припухших суставов ($r = 0,3425$, $p = 0,04$), определялась тенденция к ассоциации с композитным индексом активности DAS28 ($r = 0,2988$, $p = 0,064$), хотя

взаимосвязи уровня АДМА и композитного индекса активности DAS28 выявить не удалось ($r = 0,2222$, $p = 0,1737$). Высокий уровень эндотелина 1–21 был ассоциирован с числом припухших суставов ($r = 0,3702$, $p = 0,04$).

Интересно, что более высокие уровни АДМА и эндотелина 1–21 у больных СКВ не коррелировали с композитными индексами, характеризующими активность заболевания, а были ассоциированы преимущественно с острофазовыми показателями: АДМА — с уровнем СРБ ($r = 0,2972$, $p = 0,0360$), эндотелин 1–21 — со значением СОЭ ($r = 0,3334$, $p = 0,030$). Это было справедливо и для sICAM, который коррелировал со значением СОЭ ($r = 0,3606$, $p = 0,018$) и СРБ ($r = 0,3513$, $p = 0,022$). С клинической активностью заболевания были ассоциированы уровни sVCAM-1 — с индексами активности SLEDAI ($r = 0,2802$, $p = 0,070$) и ECLAM ($r = 0,2933$, $p = 0,062$), а также уровни гомоцистеина — индексы SLEDAI ($r = 0,2737$, $p = 0,054$) и ECLAM ($r = 0,2792$, $p = 0,049$).

У больных АС более высокий уровень sICAM-1 также был ассоциирован только с острофазовыми показателями, а не с композитными индексами клинической активности (СРБ: $r = 0,3107$, $p = 0,051$). В то же время АДМА, уровень которого был наименьшим в данной подгруппе по сравнению с пациентами с другими РЗ, был ассоциирован с индексом BASMI, характеризующим выраженность ограничения подвижности позвоночника, обусловленного заболеванием ($r = 0,4343$, $p = 0,0018$); была выявлена тенденция к корреляции с композитным индексом активности BASDAI ($r = 0,2627$, $p = 0,1101$), а также связь с уровнем СРБ ($r = 0,3107$, $p = 0,050$).

Обсуждение

ЭД считается одним из наиболее ранних патогенетических событий, определяющих возникновение и прогрессирование атеросклеротического процесса, который лежит в основе высокой сердечно-сосудистой смертности больных РЗ.

Одним из очень интересных результатов настоящего исследования было то, что «золотой стандарт» оценки эндотелиальной функции (индекс реактивной гиперемии) при РЗ оказался достаточно малоинформативным и позволил определить наличие ЭД преимущественно только в подгруппе ССД. В остальных подгруппах различий в индексе реактивной гиперемии у больных РЗ и пациентов с множественными факторами риска выявлено не было, хотя следует отметить, что у больных АС эндотелиальная функция была даже лучше, чем в группе сравнения. Последний факт представляет интерес, так как данные литературы по оценке

ЭД именно у больных АС крайне противоречивы: некоторые исследователи получали положительные результаты, в то время как в других работах не удавалось выявить значимых различий между больными АС и контрольной группой, тщательно подобранной по возрасту, полу и структуре факторов риска.

Довольно неожиданным результатом было то, что при оценке лабораторных маркеров ЭД наиболее информативным показателем был АДМА, хотя следует отметить, что ранее другие исследователи сообщали о повышении данного показателя у больных РА, СКВ, ССД, АС, но без анализа совместно с другими циркулирующими маркерами ЭД. Повышение уровня АДМА было наиболее выраженным в подгруппах больных ССД, РА и СКВ и сохраняло свою значимость даже после введения поправки на классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, для которых известно о наличии ассоциации с уровнем АДМА. Важно отметить, что повышение данного маркера регистрировалось при РЗ, особенностями которых являются участие в иммунопатогенезе β -клеток и продукция болезнеспецифических аутоантител. В то же время больные АС не отличались от лиц с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, хотя значения АДМА были существенно выше по сравнению с контролем.

Можно предположить, что выявленное по данным оценки индекса реактивной гиперемии и уровня АДМА менее выраженное нарушение функции эндотелия у больных АС согласуется с представлением о более низком показателе сердечно-сосудистой смертности при АС по сравнению с некоторыми другими РЗ [20].

С учетом существенной гетерогенности РЗ в отношении основных иммунопатогенетических механизмов, спектра преимущественно поражаемых органов-мишеней, характера применяемой терапии можно было предполагать выявление различной структуры патологических проявлений РЗ, связанных с повышением уровня АДМА у больных различными нозологическими формами. Данное предположение оправдалось. Так, у больных ССД была отмечена взаимосвязь уровней АДМА с композитными и биохимическими параметрами активности заболевания: значениями индекса активности Валентини, уровнем давления в легочной артерии, СРБ и СОЭ. У больных АС наблюдалась взаимосвязь между уровнем АДМА и индексом BASMI, характеризующим выраженность ограничения подвижности позвоночника, и СРБ; у больных РА — с отдельными лабораторными и клиническими параметрами, характеризующими актив-

ность иммуновоспалительного процесса (уровнем СРБ и числом припухших суставов, хотя значимой взаимосвязи между АДМА и композитным индексом активности DAS28 продемонстрировать не удалось). У больных СКВ уровни АДМА были ассоциированы со значениями СРБ и СОЭ. В то же время результаты опубликованных к настоящему времени работ, посвященных оценке взаимосвязи между уровнем АДМА и основными характеристиками иммуновоспалительного процесса у больных РЗ, в целом могут быть оценены как неоднозначные. Так, польскими авторами при обследовании группы из 20 больных ранним РА удалось выявить взаимосвязь между уровнем АДМА и специфическими для данного заболевания аутоантителами к циклическому цитруллинированному пептиду, но не с оцениваемыми параметрами активности — индексом DAS28 и СРБ. Группе британских исследователей, обследовавших 67 пациентов с длительно текущим РА, также не удалось показать существование взаимосвязи между уровнем АДМА и оцениваемыми параметрами активности заболевания: СРБ, СОЭ, DAS28, хотя активность заболевания была сравнительно низкой. Возможно, это имеет значение, так как другой группе польских исследователей удалось выявить взаимосвязь между уровнем АДМА и такими показателями, как DAS28, СРБ и уровень фибриногена у 46 больных РА, характеризовавшихся высокой активностью заболевания. Еще одной исследовательской группе при обследовании 29 больных РА в сравнении с 29 лицами контрольной группы удалось выявить значимое различие уровня АДМА у больных РА с высокой активностью заболевания ($DAS28 > 5,1$) в сравнении с пациентами с низкой активностью заболевания ($DAS28 < 5,1$) в пользу первой из групп, хотя корреляции между уровнями АДМА и параметрами активности РА не было. Ранее были получены данные о выявлении взаимосвязи между уровнем АДМА и повышением давления в легочной артерии у больных ССД. Исследования, выполненные у 39 больных ССД, указывают на существование значимой ассоциации между уровнями АДМА и маркерами ремоделирования соединительнотканного матрикса — сывороточной концентрации тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1. Это может косвенно указывать на связь между АДМА и активностью иммуновоспалительного процесса у больных ССД. Однако исследований, посвященных оценке этого предположения, в доступной литературе не встречается. При оценке уровней АДМА в сопоставлении с параметрами активности и тяжести течения АС одна из групп исследователей выявила положительную ассоциацию между уровнями АДМА и СОЭ и от-

рицательную — с подвижностью грудной клетки при дыхании, но связи с индексами BASMI, BASFI, BASDAI и уровнем СРБ выявлено не было. При оценке параметров активности АС и взаимосвязи с уровнем АДМА у 30 больных (из 78 пациентов) с наиболее высокими показателями активности заболевания (кандидатов на терапию биологическими препаратами) уровень АДМА значимо коррелировал с индексом активности BASDAI. При оценке 107 больных СКВ была выявлена взаимосвязь между уровнем АДМА и композитным индексом оценки активности СКВ SLEDAI, индексом повреждения SDI и уровнем аутоантител к двухцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК). Сходные данные были получены египетскими исследователями при анализе группы, включавшей 45 больных. Была выявлена положительная ассоциация между уровнем АДМА и значениями индекса SLEDAI, уровнем аутоантител к двухцепочечной ДНК, СОЭ и отрицательная — с С3 компонентом комплемента. Хотя имеющиеся разночтения между результатами исследований достаточно существенны, вероятно, они преимущественно могут быть объяснены различиями в критериях включения больных, преобладанием больных с различной длительностью заболевания и/или активности в различных когортах и малым объемом выборки. В целом имеющиеся данные согласуются с представлением о наличии взаимосвязи между уровнем АДМА и активностью воспалительного процесса у больных РЗ. Так как ведущая роль в механизмах инициации, хронизации и прогрессирования иммуновоспалительного процесса у больных РЗ принадлежит цитокинам, мы планируем сопоставить уровни основных провоспалительных цитокинов и АДМА у обследованных больных РЗ.

Можно предположить, что вазотоксические и проатерогенные эффекты АДМА зависят как от концентрации данной молекулы, так и от времени воздействия ее на сосудистую стенку, и реализуются в контексте влияния других проатерогенных факторов, как воспалительной, так и невоспалительной природы. Ранее, на примере проспективного наблюдения за когортой пациентов с хронической почечной недостаточностью — реципиентов аллотрансплантата почки, было показано, что независимый проатерогенный эффект повышения АДМА становится значимым лишь после 25 месяцев мониторинга. С этой точки зрения представляется более вероятным выявить эффекты АДМА в когорте длительно болеющих у 78 пациентов, характеризующихся высокой активностью заболевания, с ТФР, сопоставимых с факторами риска в реальной популяции (дан-

ные условия, согласно нашему предположению, делают сосудистую стенку более уязвимой), и, по возможности, не получавших на предыдущих этапах лечения мощную противовоспалительную терапию. Мы полагаем, что именно эти характеристики изучаемых нами больных РЗ позволили выявить проатерогенные эффекты повышенных концентраций АДМА.

Что касается других циркулирующих маркеров эндотелиальной дисфункции, то они оказались менее унитарными для ревматологических больных по сравнению с АДМА, и их профиль различался в зависимости от типа РЗ. Для больных ССД наибольшее значение имели индекс реактивной гиперемии, гомоцистеин и уровень sICAM, который был ассоциирован с основными показателями активности — кожным счетом Роднана и индексом активности Валентини; а для РА — sVCAM-1 и эндотелин 1–21. Согласно опубликованным данным, у больных РА уровни sICAM-1 и sVCAM-1 коррелируют с острофазовыми маркерами, то есть повышены исходно и снижаются на фоне лечения, что отразилось и в нашем исследовании в виде корреляции с уровнем СРБ. Высокий уровень эндотелина 1–21 ассоциирован с числом припухших суставов, что согласуется с некоторыми исследованиями, в которых была показана ассоциация показателя с параметрами суставного синдрома (индекс DAS28) и уровнем васкулоэндотелиального ростового фактора (VEGF). Мы полагаем, что у больных РА повышение уровня эндотелина может отражать процессы ишемии/неоваскуляризации, идущие в тканях паннуса, чем и обусловлены выявленные взаимосвязи данного маркера с параметрами активности суставного синдрома. У больных СКВ отмечалось выраженное повышение эндотелина 1–21, однако он был ассоциирован только с острофазовыми показателями. В то же время менее выраженное повышение уровня sVCAM-1 коррелировало с индексами активности заболевания — SLEDAI и ECLAM. Так как sVCAM-1 и sICAM-1 могут синтезироваться широким спектром клеток, среди которых можно отметить гладкомышечные клетки и моноциты, они не являются абсолютно эндотелиоспецифичными. Ранее было показано, что sVCAM-1 (но не sICAM-1) способен преимущественно экспрессироваться тканями атеросклеротической бляшки. Данный факт может быть соотнесен с обнаружением негативной прогностической значимости sVCAM-1 у больных СКВ. При обследовании 208 больных СКВ было выявлено, что только базальный уровень sVCAM-1, в отличие от других исследованных маркеров дисфункции эндотелия (гомоцистеин, фактор фон Виллебранда,

цистатин С, провоспалительные цитокины), предсказывал повышение кардиоваскулярной смертности. Согласно данным литературы, при изучении 69 больных СКВ sVCAM-1 был ассоциирован с активностью заболевания.

Таким образом, согласно имеющимся данным, уровни sVCAM-1 могут быть вовлечены в патогенез поражения сосудистой стенки у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани. У больных АС отмечались высокие уровни sICAM, sVCAM-1 и гомоцистеина, и из них только для уровня sICAM была найдена ассоциация с острофазовыми показателями, но не с композитными индексами клинической активности. Отдельно следует отметить уровни гомоцистеина, так как в литературе описано их повышение как у больных АС, так и у лиц с РА и СКВ, и ССД [34, 35]. В нашем исследовании наибольшее повышение уровня гомоцистеина было выявлено у больных АС, несколько меньшее — у больных ССД, и они существенно превышали показатели у больных РА. Известно, что на уровни гомоцистеина оказывает негативное влияние терапия антагонистами фолиевой кислоты (сульфасалазин, метотрексат), тогда как прием фолиевой кислоты приводит к уменьшению выраженности гипергомоцистеинемии. Учитывая, что всем больным РА терапия метотрексатом проводилась в комбинации с низкими дозами фолиевой кислоты, тогда как 35/46 больных АС получали терапию сульфасалазином без сопровождения фолатами, это могло объяснить причину наблюдаемых межгрупповых различий.

Выводы

Таким образом, результаты исследования показали, что наиболее информативным показателем ЭД при РЗ является уровень АДМА, особенно при подтипах, важным аспектом патогенеза которых является наличие аутоантител (СКВ, РА, ССД).

Профиль маркеров ЭД отличается у разных РЗ (ССД — RHI, sICAM, АДМА и гомоцистеин; СКВ — АДМА и эндотелин 1–21; РА — АДМА, sVCAM-1 и эндотелин 1–21; АС — sICAM, sVCAM-1 и гомоцистеин). Выраженность повышения уровня различных маркеров не всегда коррелирует с клинической активностью заболевания, хотя часто ассоциирована с уровнем острофазовых показателей.

Для лучшего понимания механизмов воздействия на функцию эндотелия планируется сопоставить уровни болезнеспесифичных провоспалительных цитокинов, аутоантител с маркерами ЭД у обследованных больных РЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest
 Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic inflammatory diseases and cardiovascular risk: a systematic review. *Can J Cardiol.* 2011;27(2):174–182.
- Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation.* 2005;112(21):3337–3347.
- Doria A, Pauletto P. The heart in systemic autoimmune diseases. Amsterdam, London. Elsevier; 2004. 260 p.
- Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation.* 2001;104(16):1887–1893.
- Frostegard J. Rheumatic diseases: insights into inflammation and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(5):892–893.
- Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: vascular rheumatology. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):224.
- Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581–590.
- Bijlsma JWJ. EULAR compendium on rheumatic diseases. London: Br Med J Publishing; 2009.
- Hudson M, Steele R, Baron M. Update on indices of disease activity in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37(2):93–98.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25(6):1105–1187.
- Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11):2137–2141.
- Dunn OJ. Multiple contrasts using rank sums. *Technometrics.* 1964;5:241–252.
- Bodnar N, Kerekes G, Seres I, Paragh G, Kappelmayer J, Nemethne ZG et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2011;38(4):723–729.
- Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(3):283–286.
- Erre GL, Sanna P, Zinellu A, Ponchiotti A, Fenu P, Sotgia S et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol.* 2011;30(1):21–27.
- Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, de Portu S, Delfino L, Bodini BD et al. Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(7):834–839.
- Bultink IE, Teerlink T, Heijst JA, Dijkman B, Voskuyl A. Raised plasma levels of asymmetric dimethylarginine are associated with cardiovascular events, disease activity, and organ damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1362–1365.
- Kemeny-Beke A, Gesztelyi R, Bodnar N, Zsuga J, Kerekes G, Zsuga M et al. Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: association with other clinical and laboratory parameters. *Joint Bone Spine.* 2011;78(2):184–187.
- Sobczak A, Goniewicz ML, Szoltysek-Boldys I. ADMA and SDMA levels in healthy men exposed to tobacco smoke. *Atherosclerosis.* 2009;205(2):357–359.
- Siervo M, Bluck LJ. In vivo nitric oxide synthesis, insulin sensitivity, and asymmetric dimethylarginine in obese subjects without and with metabolic syndrome. *Metabolism.* 2012;61(5):680–688.
- Kaprove RE, Little AH, Graham DC, Rosen P. Ankylosing spondylitis: survival in men with and without radiotherapy. *Arthritis Rheum.* 1980;23(1):57–61.
- Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(3):174–176.
- Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, Glusko P, Rakowski T, Dubiel E et al. Plasma asymmetric dimethylarginine is related to anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis of short duration. *Metabolism.* 2009;58(3):316–318.
- Dimitroulas T, Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJ, Smith J, Hodson J, Metsios G, et al. Predictors of asymmetric dimethylarginine levels in patients with rheumatoid arthritis: the role of insulin resistance. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(3):176–181.
- Kwasny-Krochin B, Glusko P, Undas A. Plasma asymmetric dimethylarginine in active rheumatoid arthritis: links with oxidative stress and inflammation. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(6):270–276.
- Klimek E, Skalska A, Kwasny-Krochin B, Surdacki A, Sulicka J, Korkosz M et al. Differential associations of inflammatory and endothelial biomarkers with disease activity in rheumatoid arthritis of short duration. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:681–635.
- Blaise S, Maas R, Trocme C, Kom G, Roustit M, Carpentier P et al. Correlation of biomarkers of endothelium dysfunction and matrix remodeling in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36(5):984–988.
- Korkosz M, Gasowski J, Surdacki A, Leszczyński P, Katarzyna Pawlak-Bus, Sławomir Jeka et al. Disparate effects of anti-TNF-alpha therapies on measures of disease activity and mediators of endothelial damage in ankylosing spondylitis. *Pharmacol Rep.* 2013;65(4):891–897.
- Cobanoglu AK, Gungor O, Kircelli F, Altunel E, Asci G, Ozbek S et al. Role of asymmetric dimethylarginine in the progression of carotid atherosclerosis in renal transplant patients. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(5):1463–1469.
- Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S. Serum soluble adhesion molecules sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin in patients with systemic rheumatoid arthritis. *Pol Merkur Lekarski.* 2004;17(100):353–356.
- Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S, Ciolkiewicz M. A study on vascular endothelial growth factor and endothelin-1 in patients with extra-articular involvement of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2006;25(3):314–319.
- Constans J, Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2006;368(1–2):33–47.
- Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, Pettersson S, Moller S, Fei GZ et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2): R46.
- Pizarro S, Monarrez Espino J, Ruiz A, Jara LJ, Nava A, Riebeling-Navarro C. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 indicates SLE disease activity and specific organ involvement. *Rev Alerg Mex.* 2007;54(6):189–195.

35. Wei JC, Jan MS, Yu CT, Huang YC, Yang CC, Tsou HK et al. Plasma homocysteine status in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(5):739–742.

36. Caramaschi P, Martinelli N, Biasi D, Carletto A, Faccini G, Volpe A et al. Homocysteine plasma concentration is related to severity of lung impairment in scleroderma. *J Rheumatol.* 2003;30(2):298–304.

Информация об авторах:

Маслянский Алексей Леонидович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Звартау Надежда Эдвиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и лечения артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Колесова Екатерина Павловна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Безкицкий Эдуард Николаевич — ведущий научный сотрудник ЗАО «Северо-Западный Центр доказательной медицины»;

Шевчук Игорь Андреевич — ведущий научный сотрудник ЗАО «Северо-Западный Центр доказательной медицины»;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Мазуров Вадим Иванович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный ученый секретарь Президиума Северо-Западного отделения РАН, заведующий научно-исследовательской лабораторией ревматологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России.

Author information:

Aleksey L. Maslyanskiy, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department for Rheumatology, Federal North-West Medical Research Centre;

Nadezhda E. Zvartau, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Hypertension Pathogenesis and Management, Research Department for Hypertension, Federal North-West Medical Research Centre;

Ekaterina P. Kolesova, MD, Researcher, Laboratory of Epidemiology of Hypertension, Research Department for Hypertension, Federal North-West Medical Research Centre;

Eduard N. Bezkishky, MD, Senior Researcher, North-Western Centre of Evidence-Based Medicine;

Igor A. Shevchuk, MD, Senior Researcher, North-Western Centre of Evidence-Based Medicine;

Elena Yu. Vasilieva, Head, Clinical and Diagnostic Laboratory, Federal North-West Medical Research Centre;

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Honoured Scientists of Russian Federation, Principal Academic Secretary of the Presidium of North-West Department of Russian Academy of Sciences, Head, Research Laboratory of Rheumatology, Federal North-West Medical Research Centre;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, MDSc, Professor, Deputy Director General, Head, Research Department for Hypertension, Federal North-West Medical Research Centre.