Роль медиаторов воспаления в формировании атеросклеротического поражения крупных артерий у больных системной склеродермией

Маслянский А. Л.[1], Колесова Е. П.[1], Козленок А. В.[1], Васильева Е. Ю.[1], Пенин И. Н.[1], Ротарь О. П.[1], Лазарева Н. М.[2], Лапин С. В.[2], Сысоев К. А.[2], Солнцев В. Н.[2], Баженов А. Н.[1], Конради А. О.[1]

[1]ФГБУ "Федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова" Минздрава России. Санкт-Петербург, Россия; [2]Научно-методический центр по молекулярной медицине Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Санкт-Петербург, Россия

Цель. Определить частоту выявления атеросклероза, уточнить характер атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных системной склеродермией (ССД), выявить основные факторы, влияющие на данный процесс.

Материал и методы. Обследованы 38 больных ССД. Определяли показатели сосудистой жесткости на участке сонная артерия — бедренная артерия, инструментальные и лабораторные характеристики функции эндотелия, морфологию сонных артерий, показатели липидного спектра, глюкозы, мочевой кислоты, N-терминального мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), спектр антинуклеарных аутоантител, концентрацию цитокинов и хемокинов в сыворотке крови.

Результаты. Повышение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) зафиксировано у 79% (n=30/38) обследованных больных ССД. У одного из обследованных пациентов выявлена окклюзия сонной артерии в области бифуркации. Различная степень стенозирования просвета артерии (20-70%) — у 52,6% (n=20/38) больных. Определена взаимосвязь между ТКИМ и отдельными классическими факторами риска (ФР) атеросклероза (возрастом, уровнем гликемии). Среди неклассических ФР, обнаружена взаимосвязь между ТКИМ и уровнями асимметричного диметиларгинина, растворимой формой молекулы адгезии эндотелия сосудов (sVCAM), мочевой кислоты, NT-proBNP, аутоантителами к белкам центромер. При множественном регрессионном анализе наиболее информативными предикторами ТКИМ оказались возраст больных, уровни мочевой кислоты, sVCAM, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, интерлейкин-1.

Заключение. У больных ССД в генезе атеросклероза определенный удельный вес принадлежит неклассическим ФР, в первую очередь медиаторам воспаления, а также характерным для ССД метаболическим нарушениям (урикемия). Это может указывать на существование особого сочетания патогенетических механизмов поражения артериальной стенки у больных ССД, и может претендовать на повторную оценку состояния ТКИМ у больных ССД, с использованием большей выборки пациентов и дополнительных методов исследования.

Ключевые слова: атеросклероз, системная склеродермия, воспаление, цитокины, хемокины, васкулопатия, урикемия.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(3): 4–11
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-4-11

Поступила 30/10-2014
Принята к публикации 29/01-2015

Inflammatory mediators role in atherosclerotic lesion development in the large arteries in patients with systemic sclerodermia

Maslyansky A. L.[1], Kolesova E. P.[1], Kozlenok A. V.[1], Vasilieva E. Yu.[1], Penin I. N.[1], Rotar O. P.[1], Lazareva N. M.[2], Lapin S. V.[2], Sysoev K. A.[2], Solntsev V. N.[2], Bazhenov A. N.[1], Konradi A. O.[1]

[1]FSBI "Federal Medical Research Ceter n.a. V. A. Almazov" of the Healthcare Ministry. Saint-Petersburg, Russia; [2]Scientifically-Methodological Center for Molecular Medicine of Saint-Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov. Saint-Petersburg, Russia

Aim. To evaluate the prevalence of atherosclerosis, to define the type of atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries in patients with systemic sclerodermia (SSD); to reveal the main factors influencing that process.

Material and methods. Totally 38 patients with SSD studied. We measured vessel stiffness on the area between carotid and femoral arteries; instrumental and laboratory characteristics of endothelial function, morphology of carotid arteries, lipid profile parameters, as glucose, uric acid, N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP), antinuclear autoantibodies spectrum, cytokines concentration and chemokines of serum.

Results. The increase of intima-media thickness (IMT) was found in 79% (n=30/38) of the patients studied with SSD. In one of the patients there was occluded carotid artery. Different level of arterial stenosis (20-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Тел./факс: +7 (921) 647 45 30
e-mail: doctorkat82@mail.ru

[Маслянский А. Л. — к.м.н., с.н.с. НИЛ ревматологии, Колесова Е. П.* — н.с. НИЛ эпидемиологии артериальной гипертензии, Козленок А. В. — к.м.н. заведующий НИО физиологии кровообращения, Васильева Е. Ю. — заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией, Пенин И. Н. — врач ревматолог отделения ревматологии ЛОКБ, заочный аспирант, Ротарь О. П. — к.м.н., заведующая НИЛ эпидемиологии артериальной гипертензии, Лазарева Н. М. — н.с. НИЛ диагностики аутоиммунных заболеваний, Лапин С. В. — к.м.н., заведующий НИЛ диагностики аутоиммунных заболеваний, Сысоев К. А. — к.м.н., с.н.с. НИЛ иммунологии, Солнцев В. Н. — к.м.н., с.н.с., НИЛ математического моделирования, Баженов А. Н. — д.м.н., заведующий научным отделом, в.н.с. НИЛ ревматологии, Конради А. О. — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе].

70%) — in 52,6% (n=20/38) of patients. We also measured relation of IMT and several classic risk factors (RF) of atherosclerosis (age, glyciemia level). Among non-classical risk factors there was relation of IMT and levels of asymmetrical dimethyl arginine (ADMA), soluble adhesion endothelium molecule (sVCAM), uric acid, NT-proBNP, autoantibodies to centromeres proteines. In multiple regression analysis the most informative predictors of IMT were age, uric acid, sVCAM, granulocytic colony-stimulating factor (G-CSF) and interleucine-1 (IL-1).

Conclusion. In SSD patients atherosclerosis develops partially through non-classic factors influence, primarily inflammatory mediators and common for SSD metabolic disruptions (uricemia). This can point on the specific interrelation of pathogenetic mechanisms of arterial wall involvement in SSD, and might require repeated assessment of IMT in SSD, using larger patients selection and additional investigation methods.

Key words: atherosclerosis, systemic sclerodermia, inflammation, cytokines, chemokines, vasculopathy, uricemia.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(3): 4–11
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-3-4-11

АД — артериальное давление, АДМА — асимметричный диметиларгинин, ИР — интерквартильный размах, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССД — системная склеродермия, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, AI — индекс аугментации, AIx75 — индекс аугментации, корректированный по частоте сердечных сокращений 75 уд/мин, CAM — клеточные адгезионные молекулы, G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IFNγ — интерферон γ, IL — интерлейкин, MCP1 — макрофагальный хемотаксический белок-1, MIP1β — макрофагальный воспалительный белок β, NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пептид, RHI — индекс реактивной гиперемии, s-E-selectin — растворимый эндотелиальный селектин, sICAM-1 — молекула межклеточной адгезии-1, sVCAM1 — растворимая форма молекулы адгезии эндотелия сосудов 1-го типа, TGFβ — трансформирующий фактор роста β,TNFα — фактор некроза опухоли α.

Системная склеродермия (ССД) — диффузное заболевание соединительной ткани, при котором одной из основных мишеней патологического процесса становятся сосуды микроциркуляторного русла [1]. Вовлечение сосудов более крупного калибра, включая артерии малого диаметра конечностей и внутренних органов, отмечается у многих больных, но его значение изучено существенно меньше. В то же время, удельный вес смертности больных ССД от сердечно-сосудистых осложнений неуклонно нарастает. Это определяет актуальность исследования состояния крупных артерий при ССД [2].

Морфологические изменения сосудов при ССД включают в себя пролиферацию интимы, эндотелиальных и гладкомышечных клеток, деструкцию внутренней эластической пластинки, а также трансмуральную инфильтрацию сосудистой стенки. Хотя эти изменения имеют определенное сходство с атеросклеротическим процессом, его уникальные черты позволяют ряду авторов трактовать ССД как облитерирующую васкулопатию [3].

Основной причиной сосудистых изменений являются иммунные нарушения, в т.ч. продукция антител к эндотелию и других разновидностей аутоантител, активность цитотоксических лимфоцитов, а также влияние ряда цитокинов (интерлейкин 6 (IL-6), фактор некроза опухоли α (TNFα), трансформирующий фактор роста β (TGFβ), IL-17) [4].

В настоящее время существуют многочисленные доказательства взаимосвязи между активностью воспалительного процесса и распространенностью субклинического атеросклероза у больных различными ревматическими заболеваниями, прежде всего ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Однако при ССД наличие такой взаимосвязи мало изучено.

Было показано, что существенное влияние на процессы атерогенеза оказывают медиаторы воспалительного процесса: цитокины, аутоантитела, адгезионные молекулы. При ССД отмечается значимое повышение уровня растворимых адгезионных молекул сыворотки: прежде всего растворимая форма молекулы адгезии эндотелия сосудов 1-го типа (sVCAM1), молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM1), растворимый эндотелиальный селектин (s-E-selectin), что отражает процесс активации эндотелия в ходе воспаления. Некоторыми авторами указывалось на существование прямой взаимосвязи между сывороточными уровнями адгезионных молекул и эластическими характеристиками стенок крупных артерий [1].

Помимо адгезионных молекул, у больных ССД отмечается повышение широкого спектра растворимых маркеров эндотелиальной дисфункции, среди которых можно отметить, прежде всего, асимметричный диметиларгинин (АДМА) в связи с его непосредственным участием в механизмах повреждения сосудистой стенки, связанной с ингибированием синтеза оксида азота [15].

Современные неинвазивные методы исследования сосудов у больных ССД выявляют присущие им нарушение процессов эндотелий-зависимой вазодилатации и повышение сосудистой жесткости [12].

Имеются данные о существовании взаимосвязи между спектром и степенью повышения адгезионных молекул и характером изменения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) при некоторых ревматических и воспалительных заболеваниях, но не при ССД.

Целью исследования явилась оценка частоты атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у больных ССД и выявление основных факторов, влияющих на данный процесс.

Материал и методы

Обследованы 38 больных ССД. В процессе верификации диагноза использовались классификационные критерии Американской ревматологической коллегии 1980г. Средний возраст пациентов составил 53,5 (49,5-57,4) лет, длительность заболевания от момента появления синдрома Рейно — 7,9 (5,7-10,1) лет. Среди больных данной группы преобладали женщины — 95% (n=36/38).

Выделение клинических форм заболевания осуществлялось на основе классификации, разработанной

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ССД

Показатели	Количество больных (n=38)	В % к общему количеству
Клиническая форма:		
Диффузная	15	39,5
Лимитированная	18	47,4
Перекрестная форма	5	13,1
Вариант течения:		
Острое	1	2,7
Подострое	3	7,9
Хроническое	34	89,5
Серопозитивность по антинуклеарным антителам (АНА)	38	100
Индекс активности заболевания Валентини:		
≥3 (высокая активность)	24	63,2
≤3 (низкая активность)	14	36,8

Таблица 2

Характеристика антропометрических показателей, жесткости сосудистой стенки и дисфункции эндотелия у больных ССД (n=38)

Параметр	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Вес тела, кг	26,13	22,54	29,34
ОТ/ОБ	0,82	0,77	0,89
Систолическое АД, мм рт.ст.	121	110	137
Диастолическое АД, мм рт.ст.	76	70	90
RHI EndoPat	1,43	0,93	1,76
AI • 75 EndoPat	23,5	11,5	37
AI Sphygmocor	30	16	38
СРПВ Sphygmocor	7,95	6,6	9,7

Примечание: ОТ/ОБ — отношение окружности талии и бедер.

LeRoy, в модификации (включая перекрестную форму). Клинические характеристики больных ССД представлены в таблице 1.

Терапию низкими дозами глюкокортикоидов получали 20 (52,6%) пациентов, Д-пеницилламином — 15 (39,5%), метотрексатом — 16 (42,1%), циклофосфаном — 17 (44,7%), микофенолатом мофетила — 1 (2,6%). Части пациентов проводилась комбинированная терапия. Анамнестические указания на прием глюкокортикоидов в дозе >10 мг в пересчете на преднизолон, являлись критерием исключения из исследования. Также в исследование не были включены больные, имеющие выраженную сопутствующую сердечно-сосудистую патологию: указания на перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелую артериальную гипертензию, сахарный диабет.

Определение показателей сосудистой жесткости на участке сонная артерия-бедренная артерия проводилось методом аппланационой тонометрии на аппарате SphygmoCor PWX AtCorMedical, (Australia), в соответствии с рекомендациями производителя оборудования. Оценивались 2 параметра: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации (AI), корректированный по ЧСС — 75 уд/мин (AI • 75). Расчет анализируемых показателей выполняли автоматически с использованием встроенного программного обеспечения. Исследование эндотелиальной дисфункции проводилось с помощью аппарата EndoPat 2000 Itamar Medical (Israel), в соответствии с рекомендациями производителя оборудования. Оценивали индекс реактивной гиперемии (RHI) и AI.

Морфология сонных артерий, в т.ч. ТКИМ, а также допплерографические показатели кровотока оценивались на ультразвуковом аппарате Vivid 7 Dimension (General Electric, USA) в соответствии с протоколом Американского Общества Эхокардиографии. Оценивали обе сонные артерии, в результате в расчет брали наибольшее значение ТКИМ, а также учитывалось наличие атеросклеротических бляшек.

Показатели липидного спектра, глюкозы и мочевой кислоты, N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP), С-реактивный белок (СРБ) были определены натощак с использованием автоматического анализатора Hitachi-902 (Japan). Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполнялся по формуле MDRD.

В исследуемой группе больных определялись следующие серологические иммунологические показатели. Антинуклеарный фактор методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата эпителиоидной клеточной линии аденокарциномы гортани человека Hep-2, а также панель антител к рекомбинантным антигенам: Scl-70, CENP A, CENP B, RP11, RP155, фибрилларин, NOR90, Th/To, PM-Scl100, PM-Scl75, Ku, PDGFR, Ro-52 методом иммуноблоттинга, Euroimmun, (Germany).

Концентрация маркеров эндотелиальной дисфункции исследовалась методом иммуноферментного анализа, с помощью тест-системы производства Axis Shield Diagnostics Ltd (Norway) для гомоцистеина, Immunodiagnostik (Germany) для АДМА, “Biomedica Medizinprodukte GmbH” (Austria) для эндотелина 1-21, “Bender MedSystems” (Austria) для определения уровней sVCAM1 и sICAM1.

Оценка концентрации цитокинов и хемокинов в сыворотке была выполнена с использованием xMAP (17-plex) технологии на анализаторе BioPlex-200 (Bio-Rad, USA). Была оценена концентрация IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерферона γ (IFN-γ), макрофагального хемотаксического белка-1 (MCP-1\MCAF), MD-1β, TNF-α.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 8.0 (StatSoft, USA). В связи с непараметрическим характером распределения исследуемых показателей, для описания данных использовали медиану с интерквартильным размахом (ИР) (25-ый, 75-ый процентили). Для проведения корреляционного анализа был использован метод ранговой корреляции Спирмена. Для выявления значимости факторов и их сочетаний, влияющих на ТКИМ, был использован метод многоуровневой регрессии и парциальных корреляций.

Таблица 3

Данные исследования биохимических параметров, сывороточных маркеров дисфункции эндотелия и цитокинового спектра у больных ССД (n=38)

Параметр	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Лейкоциты, 10^9/л	6,6	5,3	8,4
Тромбоциты, 10^{11}/л	226	187	279
Мочевая кислота, ммоль/л	299	240,5	375
Глюкоза, ммоль/л	4,9	4,47	5,38
Общий холестерин, ммоль/л	5,49	4,52	6,29
Триглицериды, ммоль/л	1,49	1	1,83
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,23	1,05	1,5
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,65	2,55	4,3
NT-proBNP, нг/мл	154,3	37,15	370,5
СКФ, мл/ мин	85,55	75,4	96,9
Молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM1), нг/мл	933,75	527,5	1738,5
Молекулы межклеточной адгезии-1(sICAM1), нг/мл	357	288	445
Гомоцистеин, мкмоль/л	15,9	7,5	20,08
Эндотелин 1-21, фмоль/мл	0,85	0,33	3,26
АДМА, мкмоль/литр	0,68	0,56	0,78
IL1, пг/мл	1,16	0,76	1,66
IL2, пг/мл	0,5	0,33	0,84
IL4, пг/мл	0,48	0	2,03
IL5, пг/мл	2,43	1,65	2,89
IL6, пг/мл	6,50	0	18,97
IL7, пг/мл	12,69	9,57	21,34
IL8, пг/мл	17,55	13,08	27,67
IL10, пг/мл	1,16	0,84	1,56
IL12, пг/мл	9,44	0	20,32
IL13, пг/мл	2,06	1,52	2,81
IL17, пг/мл	16,86	0	43,27
gCSF, пг/мл	5,17	0	10,1
gmCSF, пг/мл	0,59	0,34	0,92
IFNγ, пг/мл	3,15	0	80,88
mcp1, пг/мл	91,79	43,19	284,93
mip 1β, пг/мл	191,7	101,7	288,56
TNFα, пг/мл	8,1	4,56	21,64

Таблица 4

Взаимосвязь традиционных ФР, клинико-лабораторных характеристик заболевания и ТКИМ по данным корреляционного анализа

Параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	t (n-2)	p-уровень
ТКИМ и возраст	0,45	3,085	0,004
ТКИМ и глюкоза	0,40	2,627	0,01
ТКИМ и систолическое АД	0,33	1,946	0,06
ТКИМ И триглицериды	0,29	1,812	0,08
ТКИМ и СКФ	-0,49	-3,019	0,005
ТКИМ и мочевая кислота	0,42	2,745	0,01
ТКИМ и sVCAM1	0,41	2,725	0,01
ТКИМ и АДМА	0,34	2,213	0,03
ТКИМ и NT-proBNP	0,46	4,205	0,004
ТКИМ и аутоантитела к белку центромер А	0,32	2,072	0,045

Результаты

Антропометрические характеристики обследованных больных, данные исследования жесткости артериальной стенки представлены в таблице 2.

Среднее значение ТКИМ составило 1,1 (1,0-1,3) мм. Увеличение ТКИМ (> 0,9 мм) зафиксировано у 79% (n=30/38) обследованных больных ССД. У одного из обследованных пациентов была выяв-

Таблица 5

Переменные, использованные в качестве предикторов ТКИМ при проведении многоуровневой регрессии

Оцениваемый параметр (n=38)	Коэффициент-B	Стандартная ошибка-B	p-уровень
Интерцепт	2,96	0,78	0,06
pIL6	-0,98	0,17	0,02
pMIP1b	-1,71	0,30	0,03
pГомоцистеин	2,80	0,53	0,03
pIL8	0,91	0,18	0,03
pIL10	-2,21	0,44	0,03
pАДМА	-13,18	2,76	0,04
pgmCSF	8,57	1,81	0,04
pMCP1	0,46	0,10	0,04
pNT-proBNP	0,85	0,18	0,04
psVCAM1	0,34	0,07	0,04
pTNFα	0,69	0,16	0,05
pIL4	-0,64	0,15	0,05
pЭндотелин1-21	-0,50	0,13	0,06
pIL13	-0,55	0,15	0,07
Липопротеиды высокой плотности	-1,41	0,41	0,07
pIL17	0,17	0,05	0,08
pIL7	0,24	0,07	0,08
pgCSF	0,15	0,04	0,08
psICAM1	-0,56	0,19	0,09
СКФ	-0,009	0,003	0,09
pIL1	-0,41	0,14	0,105
Общий холестерин	0,909	0,35	0,12
Длительность заболевания	-0,014	0,005	0,12
ОТ/ОБ	-1,21	0,52	0,14
Липопротеиды низкой плотности	-0,75	0,33	0,15
Возраст	-0,014	0,006	0,15
pIL2	-0,43	0,202	0,16
pIFNg	-0,08	0,04	0,17
pIL5	-0,51	0,33	0,26
pIL12	0,08	0,06	0,28
Индекс Валентини	0,04	0,03	0,305
Глюкоза	-0,03	0,05	0,55
Тромбоциты	0	0,001	0,59
Мочевая кислота	0	0	0,71
Лейкоциты	0,01	0,02	0,73

Примечание: ОТ/ОБ — отношение окружности талии и бедер.

лена окклюзия сонной артерии в области бифуркации. Различная степень стенозирования просвета артерии (20-70%) была отмечена у 52,6% (n=20/38) больных.

Результаты исследований липидного спектра, гликемии, СКФ, содержания мочевой кислоты и NT-proBNP, а также изученных спектров цитокинов, хемокинов и сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции представлены в таблице 3.

Корреляционный анализ позволил выявить положительную взаимосвязь между ТКИМ у обследованных больных ССД и некоторыми традиционными факторами риска (ФР) атеросклероза: возрастом, уровнем гликемии, 10-летним расчетным Фремингемским индексом риска кардиоваскулярных событий. Обнаружена тенденция к ассоциации ТКИМ и уровня систолического артериального давления (АД), а также уровня триглицеридов, но не других оцениваемых показателей липидограммы. При этом взаимосвязь между ТКИМ и индексом массы тела отсутствовала.

Была определена положительная коррелятивная взаимосвязь между уровнями sVCAM и АДМА, как маркеров, отражающих процессы активации/повреждения эндотелия, и характеристиками стенки артерии. Наблюдалась значимая положительная взаимосвязь между уровнем одного из ССД-специфических аутоантител — к центромерному белку А (анти

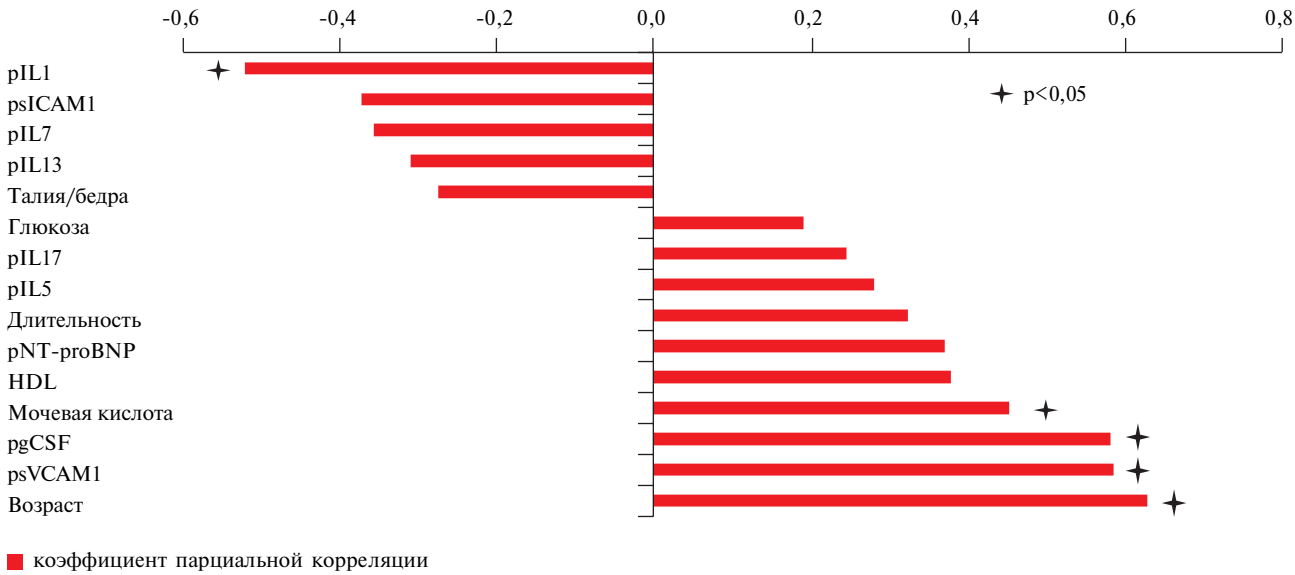

Рис. 1 Изолированное влияние традиционных ФР атеросклероза и некоторых маркеров воспаления на ТКИМ у больных ССД.

CENT A) и распространенностью субклинического атеросклероза. Данные корреляционного анализа представлены в таблице 4.

Не было выявлено значимых взаимосвязей между показателями жесткости сосудистой стенки (AIx75, СРПВ), функции эндотелия, лабораторными и клиническими показателями, характеризующими активность заболевания (индекс Валентини, СРБ, уровни исследованных цитокинов и хемокинов) и ТКИМ. В целом, по результатам корреляционного анализа складывается впечатление о существенном влиянии на морфологию сосудистой стенки как некоторых традиционных ФР атеросклероза, так и ряда параметров, характеризующих течение ССД.

На основании предварительного анализа парных корреляций и внутренней структуры данных были отобраны показатели, для которых можно было ожидать более сильное совместное влияние на итоговое значение ТКИМ, затем был выполнен многоуровневый регрессионный анализ. Перечень переменных, использованных в качестве предикторов, и характеристики полученной модели представлены в таблице 5. Для проведения расчетов уровни IL, хемокинов, а также адгезионных молекул, АДМА, гомоцистеина и эндотелина 1-21 были использованы в виде натуральных логарифмов. Скорректированный R^2 полученной модели составил 0,914 при $p<0,07$.

После исключения незначимых факторов (метод forward stepwise), в модели осталось 15 переменных, среди которых значимыми оказались возраст, psVCAM1, pG-CSF, IL-1β и мочевая кислота. Характеристики полученной модели представлены в таблице 6. Скорректированный R^2 полученной модели составил 0,722 при $p=0,00002$.

Таблица 6

Параметры, наиболее информативные в качестве предикторов ТКИМ при построении модели

Оцениваемый параметр	Коэффициент-B	Стандартная ошибка-B	p-уровень
Интерцепт	0,486	0,534	0,372
Возраст	0,009	0,002	0,001
psVCAM1	0,284	0,084	0,002
pgCSF	0,157	0,047	0,002
pIL1	-0,481	0,167	0,008
Мочевая кислота	0,0007	0,0003	0,026
HDL	0,107	0,056	0,069
psICAM1	-0,341	0,180	0,072
pNT-proBNP	0,102	0,054	0,075
pIL7	-0,105	0,059	0,087
Длительность заболевания	0,006	0,003	0,124
pIL13	-0,169	0,111	0,141
pIL5	0,274	0,199	0,182
ОТ/ОБ	-0,703	0,525	0,194
pIL17	0,037	0,032	0,252
Глюкоза	0,037	0,040	0,375

Примечание: ОТ/ОБ — отношение окружности талии и бедер, HDL — липопротеины низкой плотности.

Для оценки изолированного влияния рассматриваемых показателей на выраженность субклинического атеросклероза (ТКИМ) нами были рассчитаны коэффициенты парциальных корреляций. Полученные результаты графически представлены на рисунке 1.

Обсуждение

Были выполнены поиск и оценка значимости факторов, влияющих на ТКИМ у 38 больных ССД.

При этом структура ФР, ассоциированных с повышением ТКИМ в исследовании, в целом соответствовала общепринятым представлениям об их роли в патогенезе атеросклеротического поражения. Возраст больных является одним из основных немодифицируемых факторов оценки кардиоваскулярного риска, включенных как в Фремингемскую шкалу, так и в более современную Европейскую шкалу суммарного сердечно-сосудистого риска SCORE (**S**ystematic **CO**ronary **R**isk **E**valuation) [5].

Гиперурикемия, по данным Фремингемского исследования, не была отнесена к числу независимых ФР атеросклероза (оцениваемого по частоте кардиоваскулярных событий), поскольку ее эффекты зависели от наличия артериальной гипертензии [6]. В то же время, по данным систематического обзора и мета-анализа данных, включавшего 26 исследований с участием в общей сложности 402 997 пациентов, удалось показать, что гиперурикемия увеличивает частоту возникновения новых случаев коронарной болезни сердца независимо от наличия традиционных ФР [7]. Ранее было показано, что у больных другими диффузными заболеваниями соединительной ткани, в частности системной красной волчанкой, на фоне гиперурикемии отмечается ускоренное прогрессирование атеросклероза [8]. Однако у больных ССД подобных сопоставлений ранее не проводилось. Удалось показать значимое независимое влияние уровня мочевой кислоты на ТКИМ у больных ССД. При этом, средние значения и медиана мочевой кислоты у обследованной группы больных формально находились в пределах нормальных значений и не достигали точки насыщения.

Системное воспаление, маркерами которого являются, в т.ч. и растворимые формы клеточных адгезионных молекул (CAM), также относится к числу неклассических факторов кардиоваскулярного риска. Ранее было показано, что среди клеточных адгезионных молекул (sICAM, sVCAM), s-E-selectin ведущая роль в патогенезе атеросклеротического поражения принадлежит sVCAM. Повышение уровня этой молекулы, но не sICAM, ассоциировалось с повышением смертности от кардиоваскулярных причин у больных коронарной болезнью сердца [9]. Более того, подавление экспрессии sVCAM на животных моделях приводило к подавлению процесса атерогенеза. У больных ССД наблюдалась слабая достоверная положительная коррелятивная взаимосвязь между уровнем sICAM сыворотки, но не sVCAM, и индексом активности заболевания Валентини (r=0,28 p=0,03). С другой стороны, при многомерном регрессионном анализе уровень sVCAM, но не других адгезионных молекул, был ассоциирован с увеличением ТКИМ. Это позволило предположить, что у больных ССД повышение сывороточного уровня sVCAM в большей степени отражает текущие процессы ремоделирования сосудистой стенки и в меньшей степени — активность других органных проявлений ССД.

В настоящее время описаны проатерогенные эффекты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF). Следует отметить, что на животных моделях атеросклероза проатерогенный эффект G-CSF существенно зависел от метаболических особенностей выбранной модели (был максимально выраженным на фоне гиперлипидемии) [9, 10]. Можно предполагать, что присущие больным ССД метаболические особенности создают оптимальные условия для реализации проатерогенных эффектов данного цитокина.

Интерлейкин 1β — классический провоспалительный цитокин, традиционно рассматриваемый в качестве проатерогенного фактора [11]. В многочисленных исследованиях была установлена его способность активировать экспрессию эндотелиоцитами адгезионных молекул, стимулировать гладкомышечные клетки и макрофаги. Выполнены экспериментальные работы на животных моделях, подтверждающие проатерогенные эффекты IL-1β. Однако, по-видимому, как и для других цитокинов, проатерогенный эффект IL-1β также не является абсолютным, и зависит как от стадии патологического процесса, так и от метаболического и цитокинового окружения. Можно предполагать, что в основе полученных данных о существовании отрицательной взаимосвязи между уровнями IL-1β и ТКИМ у больных ССД могут лежать уникальные для данного заболевания иммунологические особенности.

При корреляционном анализе также было показано существование взаимосвязи между особым клинико-иммунологическим субтипом ССД, а именно выявлением аутоантител к белку центромер А, и ТКИМ. В связи с качественным характером данной переменной она не могла быть использована при проведении многоуровневого регрессионного анализа. Ранее группа итальянских исследователей сообщала о наличии взаимосвязи между выявлением аутоантител данного семейства и более выраженным повышением жесткости сосудистой стенки, оцениваемой по СРПВ, а также большей длительности заболевания у больных ССД [12].

С другой стороны, не удалось выявить достоверную взаимосвязь между исследуемыми параметрами сосудистой жесткости и ТКИМ. Вероятно, это может быть объяснено тем, что у больных ССД повышение жесткости сосудистой стенки, прежде всего, патогенетически определяется самим диффузным заболеванием соединительной ткани, и коррелирует с тяжестью и прогнозом иммуновоспалительного процесса, как это было показано ранее некоторыми исследователями [13].

Одним из слабых мест данного исследования явилось отсутствие учета влияния иммуносупрессивных/цитостатических препаратов на течение атеросклеротического процесса, что было связано с высокой степенью гетерогенности такой терапии и малым размером оцениваемых групп больных.

Ранее было показано уменьшение СРПВ и AI у больных ССД через 6 мес. после проведения сочетанной иммуносупрессивной терапии, включавшей генно-инженерные биологические препараты (ритуксимаб) в комбинации с циклофосфамидом [14]. Этот факт также соответствует представлениям о существенном удельном вкладе именно воспалительных, потенциально обратимых изменений в процессы ремоделирования артериальной стенки у больных ССД.

Учитывая, что у всех пациентов, несмотря на проводимую терапию, сохранялась значимая, неконтролируемая активность аутоиммунного/иммуновоспалительного процесса, послужившая поводом для настоящей госпитализации, попытка оценки влияния факторов воспаления на течение атеросклеротического процесса представлялась, тем не менее, оправданной.

Суммируя полученные результаты, можно предполагать, что у больных ССД в генезе атеросклероза существенный удельный вес принадлежит нетрадиционным ФР атерогенеза, в первую очередь медиаторам воспаления, а также характерным метаболическим нарушениям (урикемия). Это может указывать на существование особых патогенетических механизмов поражения артериальной стенки у данной когорты больных и может претендовать на повторную оценку ТКИМ у больных ССД, с использованием большей выборки пациентов и дополнительных методов исследования.

Литература

1. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. Annu Rev Pathol 2011; 6: 509-37.
2. Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis 2013; 72(7): 1188-93.
3. Muller-Ladner U, Distler O, Ibba-Manneschi L, et al. Mechanisms of vascular damage in systemic sclerosis. Autoimmunity 2009; 42(7): 587-95.
4. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite AE. Vascular involvement in systemic sclerosis (scleroderma). J Inflamm Res 2011; 4: 105-25.
5. Pencina MJ, D'Agostino RB, Larson MG, et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. Circulation 2009; 119(24): 3078-84.
6. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999; 131(1): 7-13.
7. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62(2): 170-80.
8. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, et al. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2009; 36(10): 2204-11.
9. Elshamy HA, Ibrahim SE, Farouk HM, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: new insights. Eur J Dermatol 2011; 21(5): 686-90.
10. Hu Z, Zhang J, Guan A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor promotes atherosclerosis in high-fat diet rabbits. Int J Mol Sci 2013; 14(3): 4805-16.
11. Ait-Oufella H, Taleb S, Mallat Z, et al. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011; 31(5): 969-79.
12. Colaci M, Giuggioli D, Manfredi A, et al. Aortic pulse wave velocity measurement in systemic sclerosis patients. Reumatismo 2012; 64(6): 360-7.
13. Constans J, Germain C, Gosse P, et al. Arterial stiffness predicts severe progression in systemic sclerosis: the ERAMS study. J Hypertens 2007; 25(9): 1900-6.
14. Maslyanskiy AL, Kolesova EP, Penin IN, et al. The impact of anti-B cell therapy on the rigidity of the vascular wall in patients with systemic scleroderma. Arterial hypertension 2013; 19(3): 212-20. Russian (Маслянский А. Л., Колесова Е. П., Пенин И. Н. и др. Влияние анти В-клеточной терапии на жесткость сосудистой стенки у больных системной склеродермией. Артериальная гипертензия 2013; 19(3): 212-20).
15. Chen XM, Hu CP, Li YJ, et al. Cardiovascular risk in autoimmune disorders: role of asymmetric dimethylarginine. Eur J Pharmacol 2012; 696(3): 5-11.