tial adherence to treatment in gastroenterological patients. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. – Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):134-141. (In Russ.)]. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-134-141

11. Николаев Н. А., Скирденко Ю. П., Балабанова А. А., Горбенко А. В., Андреев К. А. [и др.]. Шкала количественной оценки приверженности лечению «КОП-25»: актуализация формулировок, конструктная и факторная валидность и мера согласия. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2021;17(6):845-852. [Nikolaev N. A., Skirdenko Yu. P., Balabanova A. A., Gorbenko A. V., Andreev K. A. [et al.]. The scale of quantitative assessment adherence to treatment «QAA-25»: updating of formulations, constructive and factor validity and a measure of consent. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. – Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):845-852. (In Russ.)]. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-12-12
12. Николаев Н. А., Скирденко Ю. П., Павлинова Е. Б., Андреев К. А., Горбенко А. В. [и др.]. Опросник количественной оценки приверженности лечению: модификация для подростков 15–17 лет, валидизация и оценка надежности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022;67(5):72-77. [Nikolaev N. A., Skirdenko Yu. P., Pavlinova E. B., Andreev K. A., Gorbenko A. V. [et al.]. Questionnaire for quantitative assessment of treatment adherence: modification for adolescents aged 15–17 years, validation, and reliability assessment. *Rossiyskiy vestnik Perinatologii i Pediatrii. – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2022;67(5):72-77. (In Russ.)]. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-72-77
13. Николаев Н. А., Скирденко Ю. П., Андреев К. А., Горбенко А. В., Павлинова Е. Б. [и др.]. Специализированная анкета системы опросников КОП-25 для оценки потенциальной приверженности лечению подростков 12–14 лет: надежность и внутренняя устойчивость. *Педиатрическая фармакология.* 2023;20(5):420-426. [Nikolaev N. A., Skirdenko Yu. P., Andreev K. A., Gorbenko A. V., Pavlinova E. B. [et al.]. Specialized questionnaire of the QAA-25 questionnaire system for assessing the potential adherence to treatment of adolescents aged 12–14 years: reliability and internal stability. *Pediatricheskaya farmakologiya. – Pediatric Pharmacology.* 2023;20(5):420-426. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2616

Поступила 18.12.2023

УДК 616.15:616.379-008.64
DOI – https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19002
ISSN – 2073-8137

Сравнительный анализ биомаркеров сосудистых поражений при кардиоваскулярной, метаболической и иммуновоспалительной патологии

А. Р. Бабаева [1], М. А. Осадчук [2], К. С. Солоденкова [2], А. А. Тарасов [1]

[1] Волгоградский государственный медицинский университет, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

Comparative analysis of vascular lesion biomarkers in cardiovascular, metabolic and immuno-inflammatory pathologies

Babaeva A. R. [1], Osadchuk M. A. [2], Solodenkova K. S. [2], Tarasov A. A. [1]

[1] Volgograd State Medical University, Russian Federation
[2] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

С целью определения патогенетической роли и диагностической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД), системного воспаления (СВ) и аутоиммунитета при сердечно-сосудистой, метаболической и иммуновоспалительной патологии проведено определение эндотелина-1 (ЭТ), фактора Виллебранда (фВ), эндотелиальной NO-синтазы (eNOs), ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, антител к компонентам соединительной ткани в крови 160 пациентов с ХИБС, 132 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), 94 пациентов с ожирением (О)/метаболическим синдромом (МС), 124 пациентов с ревматоидным артритом (РА), 60 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и 40 практически здоровых лиц методом ИФА. Установлено, что в сыворотке крови пациентов с ХИБС, СД 2 типа и О/МС уровень исследованных биомаркеров не достигает значений, характерных для РА, но достоверно превышает соответствующие показатели у пациентов с АГ и практически здоровых лиц. Полученные результаты подтверждают роль иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при атеросклерозе и метаболических нарушениях и могут быть использованы в клинической практике.

Ключевые слова: ХИБС, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, ожирение, ревматоидный артрит, маркеры эндотелиальной дисфункции, провоспалительные цитокины, антитела к компонентам соединительной ткани

This analysis was carried out in term to assess the pathogenic role of endothelial dysfunction, systemic inflammation and autoimmunity in cardiovascular, metabolic and immune inflammatory disorders specific biomarkers: endothelin-1, von Willebrand factor, endothelial NO-synthase, TNF-α, IL-1, IL-6 and antibodies to connective tissue components were investigated in 160 patients with CIHD, 132 patients with type 2 diabetes, 94 pts with obesity and/or metabolic syndrome, 124 rheumatoid arthritis pts, 94 AH pts and 40 healthy persons by ELISA. It has been established that the levels of the studied biomarkers in the blood serum of patients with CIHD, type 2 diabetes and O/MS does not reach the values characteristic of RA, but significantly exceed the corresponding values in patients with AH and healthy individuals. The results are obtained the confirm role of immune inflammation in the development of vascular lesions in atherosclerosis and metabolic disorders and are useful in clinical practice for diagnostic purposes.

Keywords: stable coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, obesity, rheumatoid arthritis, markers of endothelial dysfunction, pro-inflammatory cytokines, antibodies to connective tissue components

Для цитирования: Бабаева А. Р., Осадчук М. А., Солоденкова К. С., Тарасов А. А. Сравнительный анализ биомаркеров сосудистых поражений при кардиоваскулярной, метаболической и иммуновоспалительной патологии. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2024;19(1):9-14. DOI – https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19002

For citation: Babaeva A. R., Osadchuk M. A., Solodenkova K. S., Tarasov A. A. Comparative analysis of vascular lesion biomarkers in cardiovascular, metabolic and immuno-inflammatory pathologies. *Medical News of North Caucasus.* 2024;19(1):9-14. DOI – https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19002 (In Russ.)

АГ – артериальная гипертензия
АС – анкилозирующий спондилит
ГК – гиалуроновая кислота
ЗЛ – здоровые лица
ИЛ-1 – интерлейкин 1
ИЛ-6 – интерлейкин 6
ИФА – иммуноферментный анализ
К – коллаген
КВР – кардиоваскулярный риск
МС – метаболический синдром
О – ожирение
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПсА – псориатический артрит
РА – ревматоидный артрит
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СВ – системное воспаление
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
фВ – фактор Виллебранда
ФК – функциональный класс
ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа
ФР – факторы риска
ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца
ХС – хондроитин сульфат
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭТ-1 – эндотелин-1
eNOs – эндотелиальная NO-синтаза
HbA1c – гликозилированный гемоглобин

Сердечно-сосудистая патология определяет демографическую ситуацию в РФ и мире. В структуре смертности ССЗ занимают центральное место, достигая 50–56 % в различных регионах РФ [1–3]. Наряду с ССЗ уровня неинфекционной пандемии достигли метаболические расстройства, прежде всего сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение (О) и метаболический синдром (МС) [4, 5]. Согласно современным национальным и международным рекомендациям по профилактике ССЗ, аутоиммунные ревматические заболевания рассматриваются как независимые факторы риска (ФР) ССЗ, что вполне закономерно с учетом роли системного воспаления в патогенезе атеросклероза [6, 7]. Как известно, сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти пациентов с ревматическими заболеваниями [8–10], при этом частота обнаружения различных ССЗ и их осложнений у больных ревматоидным артритом (РА) в 2–3,96 раза выше, чем в общей популяции [11, 12].

Результаты эпидемиологических исследований и реальная клиническая практика говорят о том, что наиболее частой коморбидной патологией является сочетание ССЗ с метаболическими болезнями, а также с хроническими иммуновоспалительными процессами, что обусловлено не только их высокой распространенностью, но и общими факторами риска и механизмами развития указанной патологии. Вместе с тем корректная оценка кардиоваскулярного риска (КВР) у коморбидного пациента затруднена ввиду сочетанного воздействия различных факторов и патологических состояний на механизмы развития или обострения ССЗ [13, 14]. К числу активно изучаемых предикторов ССЗ, наряду с современными методами визуализации сосудистых поражений, относятся маркеры системного воспаления (СВ) и эндотелиальной дисфункции (ЭД), которые демонстрируют связь с развитием кардиоваскулярных событий [15, 16]. Однако, несмотря на имеющуюся серьезную доказательную базу роли СВ в атерогенезе, на сегодняшний день циркулирующие биомаркеры СВ и ЭД не внесены в действующие клинические рекомендации в качестве реклассификаторов КВР. В связи с этим нам представляется весьма актуальным дальнейшее исследование патогенетической роли и клинического значения биомаркеров СВ и ЭД при заболеваниях, характеризующихся высоким и очень высоким КВР, в частности уточнение вклада механизмов СВ в патогенез сосудистых поражений при ангиопатиях различного генеза.

Цель исследования: проведение сравнительного анализа количественного содержания маркеров ЭД, циркулирующих медиаторов воспаления и антител к компонентам основного вещества соединительной ткани в крови больных с хронической ИБС (ХИБС), РА, СД 2 типа, О и/или МС в сравнении с контрольными группами здоровых лиц (ЗЛ) и пациентов с АГ.

Материал и методы. В исследование включено 160 пациентов с верифицированным диагнозом ХИБС (85 мужчин и 75 женщин, средний возраст 59,5±4,4 года), 132 пациента с СД 2 типа (58 мужчин и 74 женщины, средний возраст 58,4±5,8 года), 124 пациента с достоверным РА (27 мужчин и 97 женщин, средний возраст 52,9±6,1 года), 94 пациента с О и/или МС – группа О/МС (40 мужчин и 54 женщины, средний возраст 54,8±6,3 года), 60 пациентов с АГ (32 мужчины и 28 женщин, средний возраст 48,6±5,2 года) и 40 практически ЗЛ (22 мужчины и 18 женщин, средний возраст 46,4±4,1 года). Критерии включения: возраст 18–80 лет; верифицированный диагноз ХИБС, СД 2 типа, РА, ожирения и/или метаболического синдрома, АГ; письменное информированное согласие. Критерии исключения: острые сосудистые события (ОКС, ОНМК), операции, травмы последние 3 месяца; осложненная диабетическая ретинопатия (тромбоз сосудов сетчатки, отслойка сетчатки, гемофтальм); плохой контроль СД (HbA1c>9 %); аллергические или аутоиммунные заболевания (кроме РА); обострение хронических воспалительных заболеваний; тяжелая сердечная недостаточность ФК IV (≥14 баллов по ШОКС); хроническая болезнь почек 5 стадии (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2); онкопатология; активная форма туберкулеза; алкоголизм, прием психоактивных веществ; значительные изменения в результатах лабораторно-инструментальных обследований неясного генеза (лихорадка, анемия и пр.); отказ пациента продолжать дальнейшее участие в исследовании; отсутствие/потеря связи с пациентом либо смерть пациента, не связанная с сердечно-сосудистой патологией. В группу ХИБС включали пациентов со стенокардией напряжения ФК 1–3, ишемической кардиомиопатией и ХСН ФК I–III. Первичный набор материала был проведен в амбулаторном звене учреждений здравоохранения в соответствии с основным диагнозом, указанным в медицинской документации. Диагноз верифицировали согласно действующим на период набора клинического материала Национальным и Европейским рекомендациям по ведению пациентов с определенной нозологией (ИБС, СД, О/МС, РА, АГ).

Специальное лабораторное обследование пациентов включало количественное определение ключевых маркеров ЭД (фактора Виллебранда (фВ), эндотелина-1 (ЭТ-1), эндотелиальной NO-синтазы (eNOs), маркеров системного воспаления (провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), аутоантител к компонентам основного вещества соединительной ткани (гиалуроновой кислоте (ГК), хондроитин-сульфату (ХС), коллагену (К)). Указанные биомаркеры определяли в сыворотке крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью стандартизированных тест-систем зарубежного (Biomedica, Technoclone, Австрия; R&DSystems, Великобритания) и отечественного («Вектор-Бест», Новосибирск, РФ; ООО НПО «Иммунотекс», Ставрополь, РФ) производства.

Математическую обработку результатов проводили методами параметрического и непараметрического анализа с учетом характера распределения исследованных показателей. При нормальном распределении использовали средние арифметические величины (M) и среднюю ошибку (m), для оценки различий между выборками – t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$. В отсутствие нормального распределения использовали следующие непараметрические критерии: медиана (Me, 25-й и 75-й перцентили), U-критерий Манна – Уитни для оценки различий между выборками, образованными абсолютными числовыми значениями [17].

Результаты и обсуждение. Результаты количественного определения уровней эндотелина-1, фВ и eNOs в основных и контрольных группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Маркеры эндотелиальной дисфункции в группах пациентов с хронической ИБС, сахарным диабетом 2 типа, ожирением/метаболическим синдромом, ревматоидным артритом, артериальной гипертензией и контроля, Me (межквартильный интервал)

Группа	ЭТ-1, фмоль/мл	фВ, ед/мл	eNOs, пг/мл
ХИБС	5,04 (1,12; 5,95)*, **	3,76 (1,05; 4,42)*	218,3 (174,5; 248,4)*, **
СД2	4,73 (1,39; 5,67)*, **	5,38 (2,78; 8,51)*, **, ***	239,1 (178,7; 319,2)*, **
О/МС	2,42 (0,61; 3,21)*	1,91 (0,88; 2,45)	284,6 (201,9; 358,7)*
РА	4,56 (1,44; 5,35)*, **	6,11 (2,47; 7,64)*, **, ***	198,3 (174,2; 238,3)*, **
АГ	1,56 (0,78; 2,99)	1,14 (0,79; 2,48)	315,6 (221,4; 391,5)
Контроль	0,64 (0,21; 0,92)	1,28 (0,49; 1,68)	396,0 (288,2; 439,5)

Примечание: ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца, СД2 – сахарный диабет 2 типа, О – ожирение, МС – метаболический синдром, РА – ревматоидный артрит, АГ – артериальная гипертензия, ЭТ-1 – эндотелин-1, фВ – фактор Виллебранда, eNOs – эндотелиальная NO-синтаза;

* – $p<0,05$ в сравнении с контрольной группой, U-критерий;

** – $p<0,05$ в сравнении с группой АГ, U-критерий;

*** – $p<0,05$ в сравнении с группой О/МС, U-критерий.

Как следует из приведенных данных, в группах пациентов с манифестной ИБС, СД 2 типа, О/МС, РА имело место достоверное повышение уровня циркулирующих маркеров ЭД: ЭТ-1 и фВ при достоверном снижении уровня eNOs в сравнении с группами пациентов с АГ и контрольных лиц. При этом обращал на себя внимание тот факт, что в группах с СД 2 типа и РА выраженность указанных сдвигов была наибольшей с достоверной разницей по отдельным маркерам ЭД между группами ХИБС, СД 2 типа и РА, с одной стороны, и группой О/МС – с другой. Уровень ЭТ-1 при О/МС, в свою очередь, был достоверно выше этого показателя в контрольной группе. Что касается пациентов с РА, то показатели ЭТ-1 и eNOs в этой группе приближались к значениям у пациентов с ИБС, а показатель фВ – к аналогичному в группе СД 2 типа. Достоверных отличий между тремя группами: ИБС, СД 2 типа и РА – по анализируемым маркерам ЭД не получено, что говорит о сопоставимом по выраженности нарушении функции эндотелия при указанных патологических процессах.

Результаты количественного определения ключевых провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 в основных и контрольных группах обследуемых лиц приведены в таблице 2.

Наиболее высоким уровень всех исследованных цитокинов оказался в группе РА, что вполне согласуется с патогенезом этого заболевания, относящегося к системным иммуно-воспалительным процессам. По сравнению с группой контроля и группой АГ превышение медианы было 5–6-кратным, а по показателям у отдельных пациентов это превышение достигало 20–30-кратных референсных значений. Кроме того, показатели цитокинов в группе РА достоверно превышали значения в группах ИБС, СД 2 типа и О/МС ($p<0,05$), особенно выраженной оказалась разница по уровню ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 между группами РА и О/МС, по уровню ФНО-α – между группами РА и ИБС, а также по уровню ИЛ-6 – между группами РА, ИБС и СД 2 типа.

Таблица 2

Уровни провоспалительных цитокинов в группах пациентов с хронической ИБС, сахарным диабетом 2 типа, ожирением/метаболическим синдромом, ревматоидным артритом, артериальной гипертензией и контроля, Me (межквартильный интервал)

Группа	ФНО-α, пг/мл	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
ХИБС	26,52 (8,4; 52,7)*, **	89,7 (51,6; 128,3)*	27,62 (4,9; 30,4)*, **
СД2	41,56 (12,2; 53,8)*, **	164,1 (92,6; 209,3)*, **, ***	28,98 (11,8; 39,7)*, **
О/МС	22,12 (11,9; 25,7)*	50,92 (21,4; 87,5)*, **	14,53 (6,7; 29,5)
РА	66,71 (14,3; 72,5)*, **, ***	192,6 (94,3; 239,8)*, **, ***	75,36 (41,3; 115,2)*, **, ***
АГ	15,38 (6,8; 23,4)	36,82 (19,8; 51,3)	9,35 (4,4; 12,6)
Контроль	11,24 (6,2; 13,9)	28,61 (16,4; 37,7)	10,38 (5,4; 16,8)

Примечание: ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца, СД2 – сахарный диабет 2 типа, О – ожирение, МС – метаболический синдром, РА – ревматоидный артрит, АГ – артериальная гипертензия, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-1β – интерлейкин 1 бета, ИЛ-6 – интерлейкин 6;

* – $p<0,05$ в сравнении с контрольной группой, U-критерий;

** – $p<0,05$ в сравнении с АГ, U-критерий;

*** – $p<0,05$ в сравнении с группой ИБС, СД2 либо О/МС, U-критерий.

При анализе показателей в группе ИБС установлено, что по всем трем цитокинам было достоверное повышение по сравнению с группами АГ и здоровых лиц. Наряду с этим в группе ИБС уровень ИЛ-1β и ИЛ-6 также оказался достоверно выше, чем в группе О/МС, тогда как по сравнению с группой СД 2 типа различий по уровню ИЛ-6 не выявлено. Более того, значения ФНО-α и ИЛ-1β при ИБС оказались достоверно ниже, чем в группе пациентов с СД 2 типа. Что касается группы СД 2 типа, то, как и при ИБС, значения всех трех цитокинов были достоверно повышены по сравнению с группами АГ и ЗЛ. Кроме того, в этой группе было более чем 3-кратное превышение уровня ИЛ-1β и почти 2-кратное превышение ФНО-α и ИЛ-6 по сравнению с группой О/МС. При этом в группе О/МС обнаружено достоверное повышение двух показателей: ФНО-α, ИЛ-1β по сравнению с группой АГ и ЗЛ, хотя уровни этих цитокинов были существенно ниже, чем при СД 2 типа и ИБС.

С учетом наличия признаков системного иммуно-опосредованного воспаления не только при аутоиммунном заболевании – РА, но и при коронарном атеросклерозе, метаболических нарушениях (СД, О, МС) мы провели определение антител к антигенам соединительной ткани: хондроитин сульфату – ХС (комплекс Х-4-С и Х-6-С), коллагену – К (комплекс коллагена 1 и 3 типов), гиалуроновой кислоте – ГК. Результаты определения аутоантител к указанным компонентам соединительной ткани (анти-К, анти-ХС, анти-ГК) в основных и контрольных группах представлены в таблице 3.

Таблица 3

Уровни антител к компонентам соединительной ткани у пациентов с хронической ИБС, сахарным диабетом 2 типа, ожирением/метаболическим синдромом, ревматоидным артритом, артериальной гипертензией и контроля, Me (межквартильный интервал)

Группа	Анти-К, мкг/мл	Анти-ХС, ед.	Анти-ГК, ед.
ХИБС	0,27 (0,19; 0,38)*, **	2,18 (1,15; 2,91)**	2,93 (1,92; 4,03)**
СД	0,36 (0,22; 0,43)*, **	2,53 (1,88; 3,07)*, **	3,28 (2,09; 3,96)*, **
О/МС	0,19 (0,11; 0,29)	1,99 (1,54; 2,68)**	2,20 (1,07; 3,62)**
РА	0,48 (0,29; 0,52)*, **, ***	4,68 (1,87; 4,95)*, **, ***	4,19 (1,38; 4,56)*, **, ***
АГ	0,17 (0,11; 0,28)	1,19 (1,05; 1,84)	2,02 (0,78; 2,63)
Контроль	0,13 (0,09; 0,19)	1,26 (1,14; 1,97)	1,95 (0,44; 2,37)

Примечание: ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца, СД2 – сахарный диабет 2 типа, О – ожирение, МС – метаболический синдром, РА – ревматоидный артрит, АГ – артериальная гипертензия, анти-К – антитела к коллагену, анти-ХС – антитела к хондроитин сульфату, анти-ГК – антитела к гиалуроновой кислоте;

* – $p<0,05$ в сравнении с контрольной группой, U-критерий;

** – $p<0,05$ в сравнении с АГ, U-критерий;

*** – $p<0,05$ в сравнении с ИБС, СД2 и/или О/МС, U-критерий.

Как следует из полученных данных, во всех основных группах уровни антител к компонентам соединительной ткани оказались существенно выше, чем в группах сравнения АГ и ЗЛ. По всем трем показателям разница с группами контроля оказалась достоверной, за исключением антител к К в группе О/МС, в которой этот показатель был сопоставим с таковым в группах АГ и ЗЛ. Самым высоким оказался уровень антител в группе РА: по всем трем показателям он достоверно превышал значения в группах О/МС, ИБС, а по двум (анти-К и анти-ГК) – показатели в группе СД 2 типа. Наряду с этим анти-ХС в группе СД 2 типа достоверно не отличались от уровня у больных РА, что является косвенным признаком тяжести поражения основного вещества соединительной ткани при СД 2 типа. В группе ИБС уровень анти-К и анти-ХС оказался достоверно выше, чем в группе О/МС, но без достоверной разницы с группой СД 2 типа. В свою очередь, исследованный спектр антител в группе СД 2 типа оказался достоверно выше, чем у лиц с О и/или МС. Хотя в группе О/МС уровень антител ко всем трем антигенам был ниже, чем в группе СД 2 типа, а анти-К и анти-ХС ниже, чем в группе ИБС. Два маркера: анти-ХС и анти-ГК превыси-

ли референсные значения, определенные для группы контроля.

Полученные результаты подтверждают тот факт, что низкоинтенсивное системное воспаление ассоциировано с продукцией антител, направленных против структурных компонентов соединительной ткани, в том числе входящих в состав сосудистой стенки. Указанный феномен позволяет обсуждать патогенетическую роль противотканевых антител разных специфичностей в развитии сосудистых поражений при ИБС, СД 2 типа, О и МС. Что касается существенного превышения уровня аутоантител при РА, то эта особенность может быть объяснена наличием персистирующего воспаления, сопровождающегося разнообразными аутоиммунными реакциями [18, 19]. В значительной степени это может быть отнесено к сердечно-сосудистой системе, поражение которой наблюдается при различных иммуновоспалительных заболеваниях, включая ревматические процессы, при которых имеет место прогрессирующий мультифокальный атеросклероз [10, 18–20].

Данные ряда морфологических, иммунологических и клинических исследований свидетельствуют о том, что при атеросклерозе и аутоиммунных заболеваниях существует сходный профиль активации системного и местного иммунитета [21]. При атеросклерозе разной локализации, как и при иммуноопосредованной патологии, происходит миграция иммунокомпетентных клеток в очаг локального воспаления, активация Т-клеток и В-клеток, пролиферация тучных клеток, гиперпродукция флогогенных агентов: провоспалительных цитокинов, их растворимых рецепторов, металлопротеаз, молекул адгезии, хемокинов. Эти результаты в полной мере подтверждают обоснованность современной концепции атерогенеза, которая рассматривает развитие и прогрессирование этого процесса в связи с хроническим системным воспалением низкой интенсивности [22]. В ходе экспериментальных исследований была доказана роль разных типов В-клеток в развитии атеросклероза: выделены антиатерогенные (В1) и проатерогенные (В2) субтипы В-клеток [20].

Обсуждаемая парадигма атерогенеза, развивающегося по законам низкоинтенсивного иммунного воспаления, открывает перспективу применения иммуномодулирующей терапии для профилактики и лечения атеросклероз-ассоциированных процессов, и прежде всего ИБС. В последние годы растет число сообщений о влиянии иммунодепрессантов, таких как метотрексат, антицитокиновые биологические агенты (блокаторы ИЛ-1, ИЛ-6 и др.), на течение и манифестацию коронарного атеросклероза. Подавляющее большинство работ посвящено изучению эффективности этих препаратов в профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц с ревматическими заболеваниями [23, 24]. Наряду с этим проводятся исследования по применению иммунодепрессантов у лиц без доказанной иммуновоспалительной патологии [25]. Открывающиеся горизонты коррекции кардиоваскулярного риска позволяют рассматривать пациентов из категории очень высокого либо экстремально высокого риска, особенно при наличии клинически значимой коморбидности, как наиболее вероятных кандидатов на терапию с применением иммунодепрессантов.

Заключение. Необходимо подчеркнуть, что полученные результаты подтверждают существенный вклад иммунного воспаления в развитие широкого спектра заболеваний, не относящихся к иммуновоспалительным процессам, включая ХИБС, СД 2 типа, ожирение и метаболический синдром. Обнаруженные сдвиги со стороны маркеров дисфункции эндотелия и системного воспаления, а также гуморального иммунного ответа позволяют предполагать, что нарушенная функция эндотелия ассоциирована либо является следствием низкоинтенсивного иммунного воспаления, развивающегося в сосудистой стенке. С практической точки зрения полученные нами данные представляют интерес в связи с возможностью их использования с диагностической и прогностической целью.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Глущенко В. А., Ирклиенко Е. К. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения. *Медицина и организация здравоохранения.* 2019;4(1):56-60. [Glushchenko V. A., Irklienko E. K. Cardiovascular morbidity is one of the most important public health problems. *Medicina i organizacija zdravoohranenija. – Medicine and health care organization.* 2019;4(1):56-60. (In Russ.)].
2. Российский статистический ежегодник 2021. Москва: Стат. сб./Росстат, 2021. [Russian statistical yearbook 2021. Moscow: Stat. sb./Rosstat, 2021. (In Russ.)].
3. Белялов Ф. И. Клинические рекомендации по кардиологии и коморбидным болезням. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Belialov F. I. Clinical guidelines for cardiology and comorbid diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. (In Russ.)].
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (10-й выпуск). *Сахарный диабет.* 2021;24(прил.1). [Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayorov A. Yu. Standards of specialized diabetes care. *Saharnyj diabet. – Diabetes mellitus.* 2021;24(suppl.1). (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/DM12802
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А., Мазурина Н. В., Андреева Е. Н. [и др.]. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм.* 2021;18(1):5-99. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Melnichenko G. A., Mazurina N. V., Andreeva E. N. [et al.]. Interdisciplinary clinical guidelines «Treatment of obesity and comorbid diseases». *Ozhirenie i metabolism. – Obesity and metabolism.* 2021;18(1):5-99. (In Russ.)]. https://doi.org/10.14341/omet12714
6. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.)]. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4076
7. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal.* 2021;42(34):3227-3337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484
8. Насонова Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Nasonova E. L. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. (In Russ.)].
9. Bryant R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;361:k1036. https://doi.org/10.1136/bmj.k1036

10. Peluso R., Caso F., Tasso M., Ambrosino P., Di Minno M. N. D. [et al.]. Cardiovascular Risk Markers and Major Adverse Cardiovascular Events in Psoriatic Arthritis Patients. *Rev. Recent. Clin. Trials.* 2018;13(3):199-209. https://doi.org/10.2174/1574887113666180314105511
11. Baena-Díez J. M., Garcia-Gil M., Comas-Cufí M., Ramos R., Prieto-Alhambra D. [et al.]. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart.* 2018;104(2):119-126. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311279
12. Фомичева О. А., Попкова Т. В., Круглый Л. Б., Герасимова Е. В., Новикова Д. С. [и др.]. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите. *Кардиология.* 2021;61(1):12-21. [Fomicheva O. A., Popkova T. V., Krugly L. B., Gerasimova E. V., Novikova D. S. [et al.]. Factors of progression and development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Kardiologija. – Cardiology.* 2021;61(1):12-21. (In Russ.)]. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.1.n1331
13. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care.* 2022;45(suppl.1):S46-S59. https://doi.org/10.2337/dc22-S004
14. Чазова И. А., Шестакова М. В., Жернакова Ю. В. Маркова Т. Н., Мазурина Н. В. [и др.]. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. *Системные гипертензии.* 2020;17(1):7-45. [Chazova I. E., Shestakova M. V., Zhernakova Y. V., Markova T. N., Mazurina N. V. [et al.]. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Sistemnye gipertenzii. – Sustemic Hypertension* 2020;17(1):7-45. (In Russ.)]. https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.1.200051
15. Агарков Н. М., Маркелова Е. А., Маркелов М. Ю., Коняев Д. А., Лутай Ю. А. Цитокиновый профиль пожилых больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией. *Клиническая геронтология.* 2020;26(5-6):5-10. [Agarkov N. M., Markelova E. A., Markelov M. Yu., Konyaev D. A., Lutai Yu. A. Cytokine profile of elderly patients with metabolic syndrome and arterial hypertension. *Klinicheskaja gerontologija. – Clinical Gerontology.* 2020;26(5-6):5-10. (In Russ.)]. https://doi.org/10.26347/1607-2499202005-06005-010
16. Edsfeldt A., Grufman H., Asciutto G., Nitulescu M., Persson A. [et al.]. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):443-449. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.019
17. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа Сфера, 2002. [Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. Moscow: Media Sfera, 2002. (In Russ.)].
18. Drosos G. C., Vedder D., Houben E., Boekel L., Atzeni F. [et al.]. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2022;81(6):768-779. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221733
19. England B. R., Thiele G. M., Anderson D. R., Mikuls T. R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. Review. *BMJ.* 2018;361:k1036. https://doi.org/10.1136/bmj.k1036
20. Edsfeldt A., Grufman H., Asciutto G., Nitulescu M., Persson A. [et al.]. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):443-449. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.019
21. Medina G., Vera-Lastra O., Peralta-Amaro A. L., Jiménez-Arellano M. P., Saavedra M. A. [et al.]. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases Review. *Pharmacol. Res.* 2018;133:277-288. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.009
22. Battineni G., Sagaro G. G., Chintalapudi N., Amenta F., Tomassoni D., Tayebati S. K. Impact of Obesity-Induced Inflammation on Cardiovascular Diseases (CVD). *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(9):4798. https://doi.org/10.3390/ijms22094798
23. Pirola L., Ferraz J. C. Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and obesity Review. *World J. Biol. Chem.* 2017;8(2):120-128. https://doi.org/10.4331/wjbc.v8.i2.120
24. Baena-Díez J. M., Garcia-Gil M., Comas-Cufí M., Ramos R., Prieto-Alhambra D. [et al.]. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart.* 2018;104(2):119-126. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311279
25. Haghighatdoost F., Gholami A., Hariri M. Effect of resistant starch type 2 on inflammatory mediators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement. Ther. Med.* 2021;56:102597. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102597

Поступила 15.06.2023

Сведения об авторах:

Бабаева Аида Руфатовна**,** доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии;
тел.: +79053929400; e-mail: arbabaeva@list.ru; https://orcid.org/0000-0002-7588-8089

Осадчук Михаил Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии;
тел.: +79160712626; e-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-0485-6802

Солоденкова Карина Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры;
тел.: +79099424546; e-mail: ksolodenkova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3131-5737

Тарасов Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии;
тел.: +7(8442)385005; e-mail: anantarasov@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-1409-9895