

Ранняя диагностика атеросклероза и оптимизация профилактики поражения сердечно-сосудистой системы при склеродермии у детей

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0001

© Ю.С. Богомолова, Г.В. Санталова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для цитирования: Богомолова Юлия Сергеевна – ORCID 0009-0000-8825-9815, Санталова Галина Владимировна – ORCID 0000-0002-6078-2361. Ранняя диагностика атеросклероза и оптимизация профилактики поражения сердечно-сосудистой системы при склеродермии у детей. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2024;3(56):5–13. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0001.

Абстракт

Склеродермия является очень важной медико-социальной проблемой. Отмечается рост данного заболевания среди всех возрастных групп. Авторы представили сведения о результатах целого ряда исследований, которые свидетельствуют об изменении липидного профиля больных склеродермией, принимающем атерогенный характер. В связи с этим основное внимание уделено механизмам атеросклеротического процесса, способствующим формированию разного рода осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при данной патологии. Сделана попытка подробного описания патогенеза сосудистых нарушений. Большое внимание отведено роли эндотелиальной дисфункции, имеющей весьма значимое место при склеродермии. Обращено внимание на окислительный стресс, лежащий в основе сосудистых нарушений, как на важное патогенетическое звено не только атеросклероза, но и склеродермии, что объединяет эти заболевания. Дисфункция эндотелия, выявляемая как при склеродермии, так и при других ревматических заболеваниях, может формироваться уже на ранних стадиях болезни и представлять угрозу в отношении сердечно-сосудистой патологии, даже такой как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. В обзоре представлены сведения о роли хронического воспаления при ревматических заболеваниях в образовании атеросклеротических бляшек. Рассматривается связь патогенеза основных компонентов метаболического синдрома и формирования дисфункции эндотелия, обуславливающей стимуляцию фиброобразования. Анализ представленных сведений об атерогенных сдвигах при склеродермии позволяет сделать вывод о необходимости настороженности врачей в отношении возможных сердечно-сосудистых рисков уже на ранних этапах заболевания.

Ключевые слова: склеродермия, атеросклероз, дислипидемия, сердечно-сосудистые осложнения.

Early diagnosis of atherosclerosis and optimization of prevention of damage to the cardiovascular system in scleroderma in children

Yu.S. Bogomolova, G.V. Santalova

«Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Samara, Russia

For citation: Bogomolova Yuliya Sergeevna – ORCID 0009-0000-8825-9815, Santalova Galina Vladimirovna – ORCID 0000-0002-6078-2361. Early diagnosis of atherosclerosis and optimization of prevention of damage to the cardiovascular system in scleroderma in children. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;3(56):5–13. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.03.0001.

Abstract.

Scleroderma is a very important medical and social problem. There is an increase in this disease among all age groups. The authors presented information on the results of a number of studies that indicate a change in the lipid profile of patients with scleroderma, which takes on an atherogenic character. In this regard, the main attention is paid to the mechanisms of the atherosclerotic process, contributing to the formation of various complications from the cardiovascular system in this pathology. An attempt has been made to describe in detail the pathogenesis of vascular disorders. Much attention is paid to the role of endothelial dysfunction, which has a very significant place in scleroderma. Attention is drawn to oxidative stress, which underlies vascular disorders, as an important pathogenetic link not only of atherosclerosis, but also of scleroderma, which unites these diseases. Endothelial dysfunction, detected both in scleroderma and other rheumatic diseases, can form already in the early stages of the disease and pose a threat to cardiovascular pathology, even such as myocardial infarction, acute cerebrovascular accident. The review provides information on the role of chronic inflammation in rheumatic diseases in the formation of atherosclerotic plaques. The connection between the pathogenesis of the main components of the metabolic syndrome and the formation of endothelial dysfunction, which causes the stimulation of fibrosis, is considered. An analysis of the presented information on atherogenic shifts in scleroderma allows us to conclude that doctors need to be wary of possible cardiovascular risks already in the early stages of the disease.

Keywords: Scleroderma, atherosclerosis, dyslipidemia, cardiovascular events.

Received/Поступила: 11.03.2024

Review received/Рецензия получена: 13.03.2024

Accepted/Принята в печать: 01.07.2024

Склеродермия относится к редким заболеваниям соединительной ткани. В основе лежат аутоиммунные нарушения, васкулопатия и фиброз. Склеродермия встречается в любом возрасте, даже у детей раннего возраста, но чаще среди женщин (соотношение женщин и мужчин – 7:1) после 40 лет. Смертельные исходы регистрируются в 1,4-5,4 случая на 1 млн населения в год [1]. Отмечается тенденция к распространению болезней соединительной ткани, к которым относится и склеродермия. Так, если в РФ в 2020 г. число взрослых больных составляло 17 360,5 тыс., человек, в 2021 г. – 17 667,7 тыс., то в 2022 г. – 18 864,1 тыс. человек [2]. К сожалению, такая же тенденция наблюдается и среди детей

и подростков: в 2020 г. среди детей от 0 до 14 лет зарегистрировано 604,7 тыс. случаев склеродермии, в 2021 г. – 644,2 тыс., в 2022 г. – 660,0 тыс. случаев [3].

Выделяют системную (ССД) и локализованную склеродермию. При системной склеродермии поражается не только кожа, но и костно-суставная система, внутренние органы (легкие, сердце, почки, пищеварительный тракт), сосуды с характерным дебютом в виде синдрома Рейно. Эта форма отличается прогрессирующим характером течения. Для локализованной склеродермии характерен фиброз и отсутствие органной патологии[4].

Этиология данного заболевания остается окончательно неизвестной. Генетические факторы рассматриваются как предрасполагающие к развитию склеродермии и обуславливающие особенности ее течения [5].

Основным патогенетическим звеном ССД является нарушение процессов микроциркуляции, которое носит генерализованный характер.

В результате усиленной выработки антител и активации клеточного иммунитета происходит повреждение эндотелия сосудистой стенки. Это характеризует начало патологического процесса при данном заболевании. Поражение на уровне микроциркуляторного русла сопровождается образованием микротромбов за счет активации тромбоцитарной коагуляции; гиперплазией интимы мелких артериол, приводящей к стенозированию просвета сосудов, развитию тканевой гипоксии. В результате формируется хроническая ишемия пораженных органов [6].

Представляют интерес результаты исследований, свидетельствующих о том, что при склеродермии изменяется липидный профиль, принимающий атерогенный характер, возникает субклиническое течение атеросклероза, чаще, чем в общей популяции, наблюдается метаболический синдром; отмечается и повышенный риск поражения сердечно-сосудистой системы [7]. Известно, что разные типы гиперлипидемии могут быть факторами сердечно-сосудистого риска в результате нарушения пассивно-эластических качеств артерий, возникновения атером и повышения артериального давления [8-10]. Имеются сведения о летальных исходах при склеродермии, связанных с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленными атеросклеротическим процессом [11]. Вызывает интерес возможность субклинического течения атеросклероза при склеродермии, на фоне которого также возможны случаи фатальных сердечно-сосудистых осложнений [12]. Эти факты объясняют необходимость осторожности в отношении атеросклероза и поражения коронарных сосудов при склеродермии у пациентов любого возраста [13-15].

Цель обзора – представить сведения об атерогенных процессах при склеродермии для их ранней диагностики и оптимизации профилактики поражения сердечно-сосудистой системы у детей.

Для достижения поставленной цели был проведен анализ 48 источников иностранной литературы и 15 публикаций отечественных авторов.

Патогенез сосудистых нарушений при склеродермии

При склеродермии происходят морфологические изменения в интимах сосудов, эндотелиальных и гладкомышечных клетках в виде пролиферации.

Кроме этого, отмечается деструкция внутренней эластической пластинки и трансмуральная инфильтрация сосудистой стенки [16]. Обычная гистология позволяет визуализировать патофизиологические изменения при склеродермии. Сначала возникает отек эндотелиальных клеток, далее образуется лимфогистиоцитарный воспалительный инфильтрат вокруг пораженных сосудов. Следующим этапом происходит плотное отложение внеклеточного матрикса с активированными миофибробластами и гомогенизированными пучками коллагена. Данные изменения приводят к повышенной экспрессии белков адгезии и цитокинов, которые активируют моноциты для последующей их адгезии к поверхности эндотелия, что имеет схожесть с патогенезом атеросклероза. Такой процесс, как увеличение активности и агрегации тромбоцитов, высвобождение из них гранул веществ с проатерогенными и провоспалительными свойствами, облегчает проникновение моноцитов в субэндотелий. Проатерогенный эффект на фоне обозначенных реакций обеспечивается усиленным проникновением липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в интиму; воспалительная реакция в сосудистой стенке – взаимодействием ЛНП с протеогликанами, способствующим образованию окисленных форм, которые и поддерживают эту реакцию в сосудистой стенке за счет токсических свойств [17]. При склеродермии происходит полная потеря капилляров, в результате повреждающего действия хронической гипоксии и воздействия активных форм кислорода. У 43% пациентов помимо трансформации микроциркуляторного русла происходят изменения сосудов среднего калибра, которые являются результатом атеросклероза [18]. Рабочей группой J.P. Ioannidis проводился метаанализ, на основании которого были получены сведения о летальных исходах от сердечно-сосудистых осложнений при системной склеродермии, причиной чего был прогрессирующий атеросклероз. Частота таких исходов составила 28% от общего количества смертельных исходов при данной форме заболевания [11]. Весьма значимой представляется роль растворимых адгезионных молекул сыворотки в плане их влияния на метаболизм самого эндотелия. Их уровень значительно повышается при склеродермии [19, 20]. Молекулы клеточной адгезии – это гетерогенная группа белков (селектины, интегрины, кадгерины, иммуноглобулиноподобные белки, протеогликаны), обладающих многообразными функциями:

- обеспечение механического взаимодействия клеток друг с другом, обеспечение взаимодействия клеток с компонентами внеклеточного матрикса,
- участие во взаимодействии форменных элементов крови с эндотелиальными клетками (например, ICAM-1 и VCAM участвуют в процессе адгезии моноцитов к эндотелию),
- влияние на метаболизм самого эндотелия [21].

Можно выделить наиболее значимые молекулы клеточной адгезии с учетом их участия в процессе воспаления и активации эндотелия: растворимый эндотелиальный селектин (s-E-selectin), растворимая форма молекулы адгезии эндотелия сосудов 1-го типа (sVCAM-1), молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) [22]. В физиологических условиях не происходит экспрессии молекулы адгезии эндотелиальными клетками. В частности, такие молекулы как ICAM-1 и VCAM-1 могут или не выявляться, или отсутствовать. Только под воздействием факторов, активирующих эндотелий, к которым относятся и провоспалительные цитокины, концентрация этих молекул увеличивается на поверхности эндотелиальных клеток [23-25]. По данным Yamamoto T, et al., при склеродермии значительно повышается активность, ИЛ-1, ИЛ-4 и ФНО-альфа, под воздействием которых усиливается синтез ICAM-1, VCAM и E-селектина [19, 20]. Расположение молекул несколько разное. Так, ICAM-1 локализуется на поверхности и фибробластов и эндотелиальных клеток; VCAM-1 – только на поверхности эндотелиальных клеток. При изучении уровня VCAM-1, было отмечено, что он повышается в зависимости от формы склеродермии: на 25% – при ограниченной склеродермии и на 19% – при распространенной [19, 20]. Среди клеточных адгезионных молекул ведущая роль в патогенезе атеросклеротического поражения принадлежит sVCAM. Повышение уровня данной молекулы имело прямую корреляцию с повышением смертности от сердечно-сосудистых причин у больных коронарной болезнью сердца [26]. При склеродермии также снижается выработка эндотелием NO, в результате чего происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8). Известно, что NO при нормальном уровне способен подавлять индуцируемую цитокинами активацию эндотелиальных клеток, адгезию моноцитов и высвобождение эндотелиальными клетками ИЛ-6 и ИЛ-8. ИЛ-6 оказывает значимое влияние на метаболизм липидов, снижая концентрацию аполипопротеидов A1, A2, B, уровень ХС за счет уменьшения концентрации ХС ЛВП и ХС ЛНП, повышения уровня ТГ [27, 28]. Известно, что летальность от сердечно-сосудистых событий повышается на 2%, при снижении уровня ХС ЛВП – на 1% [29] и отмечается положительная корреляция сниженного уровня ХС ЛВП с активностью воспаления [30]. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует экспрессию рецепторов к липопротеидам очень низкой плотности в тканях разных органов, например в тканях сердца, печени, жировой ткани [27, 28]. Снижение уровня NO приводит к вазоконстрикции и усилению агрегации тромбоцитов; эндотелиальные клетки становятся более восприимчивыми к окислительному повреждению [31]. Таким образом, формирующийся окислительный стресс лежит в основе сосудистых нарушений не только при АС, но и при склеродермии, что является важным

патогенетическим звеном, объединяющим эти заболевания. Окислительный стресс – это процесс, при котором происходит дисбаланс между образованием активных форм кислорода (АФК) и активностью антиоксидантных систем организма в сторону увеличения окисленных форм кислорода [32-34]. При этом известно, что синтез АФК относится к очень важному процессу в патогенезе склеродермии [35], т.к. их избыточное количество может приводить к повреждению эндотелиальных клеток, повышенной активации тромбоцитов, в результате которой происходит более интенсивная выработка молекул адгезии или секреция провоспалительных и профиброгенных цитокинов, таких как TGF- β . В условиях избыточного образования кислородных радикалов повреждается структура клеток, усиливается пролиферация фибробластов кожи, синтез коллагена. Логично предположить, что при этом создаются условия, в которых фибробласты приобретают профибротические свойства, в частности, при склеродермии [35]. Уровень АФК может увеличиваться под воздействием некоторых провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , роль которых при склеродермии уже рассматривалась [33, 34]. Формирование атеросклеротических бляшек под воздействием АФК происходит на фоне индукции ими пролиферации гладкомышечных клеток стенок сосудов и апоптоза эндотелиальных клеток [33, 34]. TGF- β и опосредованные действием TGF- β медиаторы индуцируют синтез эндотелиальными клетками эндотелина-1 (ЭТ-1), что является еще одним фактом, свидетельствующим об эндотелиальной дисфункции при склеродермии. При этом происходит выраженная вазоконстрикция, нарушение эластичности сосудов за счет сокращения и пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов: усиливается процесс фиброобразования. Генез васкулопатий при нарушении в системе ЭТ-1 созвучен с таковым при АС [36-38]. Следует учитывать, что дисфункция эндотелия, выявляемая при ревматических болезнях (РБ), формируется уже на ранних стадиях заболевания независимо и наличия факторов риска сердечно-сосудистой патологии [39]. В патогенезе склеродермии важное значение отводят повышению различных растворимых маркеров эндотелиальной дисфункции, среди которых особенно выделяют асимметричный диметиларгинин (АДМА), т.к. он принимает участие в процессах повреждения сосудистой стенки. Реализация такого повреждения связана с ингибированием синтеза NO [40]. Еще одним важным влиянием АДМА на сосудистую стенку и эндотелий можно назвать увеличение экспрессии адгезионных молекул, адгезию лейкоцитов и индукцию провоспалительных цитокинов [41, 42].

С повышением сывороточной концентрации АДМА связаны и нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, увеличение толщины комплекса интима-медиа, риск развития инсульта, инфаркта

миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [43, 44]. У пациентов с ревматологическими заболеваниями субклинические формы атеросклероза (эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), увеличение уровня коронарного кальция, тенденция к повышению индекса атерогенности, повышение риска метаболического синдрома) выявляются гораздо чаще, чем в общей популяции [45, 46]. Субклиническим считается бессимптомное атеросклеротическое поражение, когда формирование атеросклеротических бляшек находится на начальной стадии и степень сужения кровеносных сосудов не достигает гемодинамической значимости. Тем не менее дестабилизация асимптомных, гемодинамически не значимых атеросклеротических бляшек (АСБ) может стать причиной инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения или даже внезапной смерти. Поскольку в реальной клинической практике оценка стабильности АСБ затруднена, необходимо учитывать сам факт наличия субклинического течения атеросклеротического процесса в стратификации риска больных [47]. Любое хроническое воспаление, даже при его субклиническом течении, играет важную роль в патогенезе атеросклероза на всех стадиях его развития [48]. Высокую частоту атеросклеротических изменений при склеродермии отмечают Hettema ME, et al.: поражение сонных артерий – у 40%, эндотелиальная дисфункция – у 76,4% пациентов [49]. Участие воспаления в образовании АСБ подтверждается повышением таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, белки теплового шока. Уязвимые атеросклеротические бляшки, которые имеют значительное липидное ядро, обилие макрофагов и тонкую фиброзную покрышку, становятся мишенью воспаления [50]. В результатах проводимых проспективных когортных исследований (более 50) приведены сведения о взаимосвязи между повышенным С-реактивным белком и будущим риском сердечно-сосудистых катастроф [51]. СРБ стимулирует продукцию цитокинов и молекул адгезии, оказывает прямое проатерогенное действие на сосудистую стенку [52]. СРБ при склеродермии отражает выраженность иммуновоспалительного процесса, а также имеет корреляцию с маркерами Т-клеточной активации, и рассматривается в качестве показателя активности болезни и фактора кардиоваскулярного риска [52]. Хроническое воспаление, как составляющая часть ревматических заболеваний, может приводить к ускорению образования АСБ как через прямое воздействие на стенки, так и косвенно, путем влияния на липидный профиль.

Метаболический синдром при склеродермии

В настоящее время метаболический синдром (МС) является актуальной проблемой и включает

в себя комплекс состояний, характеризующихся общими звеньями патогенеза. К МС относят: увеличение массы висцерального жира, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, гиперинсулинемию, нарушение углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию [53, 54]. Висцеральная жировая ткань обладает выраженной нейрогуморальной активностью [55]. На ряду с активацией симпатoadrenalовой системы под ее влиянием происходит выработка большого количества биологически активных веществ, воспалительных маркеров, а также активных форм кислорода. Развивается инсулинорезистентность, происходит активация ренин-ангиотензиновой системы, что в конечном итоге приводит к формированию дисфункции эндотелия, нарушению кровотока на уровне микроциркуляторного русла с развитием воспалительных сдвигов, которые приводят к стимуляции фиброобразования. Таким образом, данные звенья патогенеза не только лежат в основе поражения сердечно-сосудистой системы, но и определяют другую коморбидную патологию, включая заболевания кожи, в частности склеродермию [55, 56]. Фактор некроза опухоли- α , окислительный стресс – провоспалительные маркеры, принимающие участие в патогенезе не только метаболического синдрома, но и многих аутоиммунных и воспалительных заболеваний кожи (например псориаза, склеродермии) [56]. Таким образом, можно говорить о наличии общих звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний кожи и МС [51]. МС, как известно, кроме висцерального ожирения характеризуется и артериальной гипертензией. У 52,3% пациентов со склеродермией встречается артериальная гипертензия. Имеется прямая корреляция между повышением среднесуточного АД, индексами нагрузки давлением, недостаточной степенью ночного снижения АД и степенью активности заболевания у пациентов со склеродермией [57]. Важной причиной неблагоприятного прогноза ССЗ является увеличенное систолическое АД. К возникновению артериальной гипертензии приводит увеличение артериальной жесткости, что проявляется утолщением КИМ. Эти процессы приводят к сужению просвета артерий, эндотелиальной дисфункции, а также к гиперплазии гладкомышечных клеток, увеличению количества коллагена и снижению содержания эластина [58]. Также компонентом МС является гиперинсулинемия, на фоне которой повышается активность симпатoadrenalовой системы (САС) и вызванное катехоламинами усиленное образование свободных радикалов, повышается продукция эндотелием эндотелина-1, тромбксана А-2, обладающих вазоконстрикторным действием, снижается синтез оксида азота и простациклина, оказывающих сосудорасширяющее действие. Инсулин стимулирует локальную ренин-ангиотензиновую систему сосудов, вызывая тем самым рост и пролиферацию гладкомышечных

клеток, способствуя развитию процессов ремоделирования, которые включают гипертрофию мышечной оболочки сосудов, уменьшение внутреннего диаметра. Перечисленные изменения являются факторами нарушения микроциркуляции и стабилизации повышенного уровня АД [59].

Обсуждение

Согласно современным представлениям, отмечается тенденция к росту числа больных разного возраста, страдающих склеродермией. Это заболевание, подобно таким серьезным патологиям, как СД 2 типа, хроническая болезнь почек, гипотиреоз и др., может сопровождаться развитием дислипидемии. Атерогенный профиль липидного обмена у больных склеродермией является угрозой развития сердечных заболеваний, приводящих в ряде случаев даже к смертельному исходу. Этот факт объясняет необходимость настороженности врачей, особенно педиатров, ревматологов и детских кардиологов в отношении атеросклероза. В литературе представлено достаточно сведений, свидетельствующих об общности патогенетических механизмов развития атеросклероза и склеродермии, использование которых позволит существенным образом снизить вероятность возникновения кардиоваскулярных осложнений. Вместе с тем отсутствие стратификации детей и подростков со склеродермией по возможному развитию атеросклероза с учетом факторов риска затрудняет его раннюю диагностику.

Заключение

Таким образом, существует ассоциация склеродермии с повышенным сердечно-сосудистым риском. Важно своевременно выявлять предикторы атеросклеротических проявлений. Проведено много исследований [5, 12, 45, 46, 49], доказывающих связь склеродермии с развитием гипертонической болезни, ОИМ и другими патологиями сердечно-сосудистой системы. Но мало работ, которые изучают васкулопатию и липидный спектр у детей со склеродермией и взаимосвязь между данными процессами и рисками ССЗ. Профилактика ССЗ на раннем этапе позволит избежать фатальных ССО во взрослом возрасте.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список литературы / References

1. Penin IN. Features of damage to the microcirculatory bed in systemic scleroderma: diss... c.m.s. St. Petersburg, 2021. In Russian. (Пенин И.Н. Особенности поражения микроциркуляторного русла при системной склеродермии: дисс. к.м.н. СПб, 2021).
2. Morbidity of the population by main classes, groups and individual diseases / SM Okladnikov, SYu Nikitina, GA Alexandrova, RR Akhmetzyanova eds. In: Healthcare in Russia 2023: stat. coll. M.: Rosstat, 2023. P. 69-70. In Russian. (Заболееваемость населения по основным классам, группам и отдельным болезням. / под ред. С.М. Окладникова, С.Ю. Никитиной, Г.А. Александровой, Р.Р. Ахметзяновой. В кн.: Здоровоохранение в России 2023: стат. сб. М.: Росстат, 2023. С. 32-33.)
3. The state of health of children aged 0-14 years / SM Okladnikov, SYu Nikitina, GA Alexandrova, RR Akhmetzyanova eds. In: Healthcare in Russia 2023: stat. coll. M.: Rosstat, 2023. P. 69-70. In Russian. (Состояние здоровья детей в возрасте 0-14 лет / под ред. С.М. Окладникова, С.Ю. Никитиной, Г.А. Александровой, Р.Р. Ахметзяновой. В кн.: Здоровоохранение в России 2023: стат. сб. М.: Росстат, 2023. С. 69-70).
4. Clunie G, Wilkinson N, Nikiphorou E, Jadon D. Systemic scleroderma and related diseases. In: Rheumatology. The Oxford Handbook. AM Lila ed. M.: GEOTAR-Media, 2022. P. 610-611. In Russian. (Клуни Г., Уилкинсон Н., Никифору Е., Джейдон Д. Системная склеродермия и связанные заболевания. В кн.: редактор. Ревматология. Оксфордский справочник / под ред. А.М. Лилы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. С. 610-611).
5. Mazurov VI. Systemic scleroderma. In: Diffuse connective tissue diseases: a guide for doctors. M.: SIMK, 2011. 248 p. In Russian. (Мазуров В.И. Системная склеродермия. В кн.: Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей. М.: Специальное издательство медицинских книг (СИМК), 2011. 248 с.).
6. Herrick AL. Raynaud's phenomenon. J Scleroderma Relat Dis. 2019;4(2):89-101. doi: 10.1177/2397198319826467.
7. Peralta-Amaro AL, Cruz-Domínguez MP, Olvera-Acevedo A, Vera-Lastra OL. Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in system sclerosis. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53(4):476-483.

8. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(9):2070-2075. doi: 10.1161/01.atv.20.9.2070.
9. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, Mullen MJ, Donald AE, Seymour CA, Deanfield JE. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: a population-based study. *Circulation.* 2000;101(13):1533-1538. doi: 10.1161/01.cir.101.13.1533.
10. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Lacorte JM, Clement K, Bonnet D, et al. Influence of polymorphisms in candidate genes on early vascular alterations in obese children. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(1):10-18. doi: 10.1016/j.acvd.2009.10.001.
11. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger Jr TA, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118(1):2-10. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.04.031.
12. Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):188-193. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202007.
13. Toth PP, Shaya GE, Leucker TM, Jones SR, Marthin SS. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;32(4):181-194. doi: 10.1016/j.tcm.2021.04.002.
14. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med.* 2009;122(1 Suppl):S3-S14. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.10.013.
15. Koskinas K, Chatzizisis Y, Baker A, Papafaklis MI, Coskun AU, Jarolim P, et al. Synergistic effect of local endothelial shear stress and systemic hypercholesterolemia on coronary atherosclerotic plaque progression and composition in pigs. *Int J Cardiol.* 2013;169(6):394-401. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.021.
16. Muller-Ladner U, Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1902026. doi: 10.1183/13993003.02026-2019.
17. Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(41):3175-3181. doi: 10.1093/eurheartj/ehb351.
18. Tartar DM, Chung L, Fiorentino D. Clinical significance of autoantibodies in dermatomyositis and systemic sclerosis. *Clin Dermatol.* 2018;36(4):508-524. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.008.
19. Ito T, Miura T, Mori T, Yamamoto T. Pediatric-onset solitary morphea profunda. *Int J Dermatol.* 2021;60(3):e116-e117. doi: 10.1111/ijd.15078.
20. Asano Y, Fujimoto M, Isbikawa O, Sato S, Ibn H, Jinnin M, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. *J Dermatol.* 2018;45(7):755-780. doi: 10.1111/1346-8138.14161.
21. Moskalets OV. Cell adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in infectious pathology. *RMJ.* 2018;2:21-25. In Russian. (Москалец О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. *PMJ.* 2018;2:21-25. doi: 10.17238/PMJ1609-1175.2018.2.21-25).
22. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Rev Pathol.* 2011;6:509-537. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130312.
23. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592(7855):524-533. doi: 10.1038/s41586-021-03392-8.
24. Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis. *Acta Physiol Scand.* 2001;173(1):35-43. doi: 10.1046/j.1365-201X.2001.00882.x.
25. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Ann Rev Immunol.* 2009;27:165-197. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132620.
26. Elsbamy HA, Ibrahim SE, Farouk HM, Moustafa AA, Aly IM, Osman WM. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: new insights. *Eur J Dermatol.* 2011;21(5):686-690. doi: 10.1684/ejd.2011.1423.
27. Antipova VN, Goncharova LN. Atherosclerosis and cardiovascular risk in rheumatic diseases. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal.* 2018;3:8-13. In Russian. (Антипова В.Н., Гончарова Л.Н. Атеросклероз и кардиоваскулярный риск при ревматических заболеваниях. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2018;3:8-13. doi: 10.23648/UMBJ.2018.31.17210).
28. George MJ, Kleveland O, Garcia-Hernandez J, Palmén J, Hingorani AD, Casas JP, et al. Novel Insights Into the Effects of Interleukin 6 Antagonism in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Employing the SOMAscan Proteomics Platform. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(12):e015628. doi: 10.1161/JAHA.119.015628.
29. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1301-1308. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204715.
30. Udachkina HV, Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, Markelova EI, Lukina GV, et al. Calcification of coronary arteries in early rheumatoid arthritis prior to anti-rheumatic therapy. *Rheumatol Int.* 2018;38(2):211-217. doi: 10.1007/s00296-017-3860-9.

31. Berk BC, Abe JI, Min W, Surapisitchat J, Yan C. Endothelial atheroprotective and anti-inflammatory mechanisms. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;947:93-111. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03932.x.
32. Yang X, Li Y, Li Y, Ren X, Zhang X, Hu D, et al. Oxidative stress-mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies. *Frontiers Physiol*. 2017;23(8):600. doi: 10.3389/fphys.2017.00600.
33. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular Pharmacology*. 2018;100:1-19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
34. Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel insights in the metabolic syndrome-induced oxidative stress and inflammation-mediated atherosclerosis. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(1):4-14. doi: 10.2174/1573403X13666171009112250.
35. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Lucchetti M, Spadoni T, Sambo P, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;22,354(25):2667-2676. doi: 10.1056/NEJMoa052955.
36. Shi-Wen X, Racanelli M, Ali A, Simon A, Quesnel K, Stratton RJ, Leask A. Verteporfin inhibits the persistent fibrotic phenotype of lesional scleroderma dermal fibroblasts. *J Cell Commun Signal*. 2021;15(1):71-80. doi: 10.1007/s12079-020-00596-x.
37. Starovoitova MN, Desinova OV. Therapy of digital ulcers in patients with systemic scleroderma. *Scientific and practical rheumatology*. 2018;56(6):777-781. In Russian. (Старовойтова М.Н., Десинова О.В. Терапия дигитальных язв у больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):777-781. doi: 10.14412/1995-4484-2018-777-781).
38. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(1):101474. doi: 10.1016/j.berh.2019.101474.
39. Shevchenko AV, Prokofiev VF, Korolev MA, Omelchenko VO, Kononenkov VI. Polymorphism of genes of endothelial dysfunction, coactivators of mitochondrial biogenesis and plasminogen-plasmin system in the development of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. *Scientific and practical rheumatology*. 2018;56(1):55-59. In Russian. (Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф., Королев М.А., Омельченко В.О., Кононенко В.И. Полиморфизм генов эндотелиальной дисфункции, коактиваторов митохондриального биогенеза и плазминоген-плазминовой системы в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 6(1):55-59).
40. Yuan Q, Bai YP, Shi RZ, Liu SY, Chen XM, Chen L, et al. Regulation of endothelial progenitor cell differentiation and function by dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 in an asymmetric dimethylarginine-independent manner. *Cell Biol Int*. 2014;38(9):1013-1022. doi: 10.1002/cbin.10288.
41. Siervo M, Corander M, Stranges S, Bluck L. Post-challenge hyperglycaemia, nitric oxide production and endothelial dysfunction: the putative role of asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(1):1-10. doi: 10.1016/j.numecd.2010.10.003.
42. Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, Antonopoulos A, Warrick N, Van-Assche T, et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1142-1150. doi: 10.1093/eurheartj/ehp061.
43. Surdacki A, Martens-Lobenboffer J, Wloch A, Gluszek P, Rakowski T, Dubiel JS, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine is related to anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis of short duration. *Metabolism*. 2009;58(3):316-318. doi: 10.1016/j.metabol.2008.10.002.
44. Maslyansky AL, Zvartau NE, Kolesova EP, Kozlenok AV, Vasilyeva IM, Mazurov VI, et al. Subclinical Damage of the Cardiovascular System in Patients with Rheumatological Diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;5(121):93-100. In Russian. (Маслянский А.Л., Звартау Н.Э., Колесова Е.П., Козленок А.В., Васильева Е.Ю., Мазуров В.И. и др. Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматологическими заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2015;5(121):93-100. doi: 10.15829/1560-4071-2015-05-93-100).
45. Dessein PH, Solomon A, Hollan I. Metabolic abnormalities in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(5):901-915. doi: 10.1016/j.berh.2016.10.001.
46. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, Fragiadaki K, Kitas GD, Sfikakis PP. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):934-939. doi: 10.1093/rheumatology/kew506.
47. Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, Sergienko IV, Drapkina OM, Semenova AE, Urazalina SZh. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012;11(3):82-86. In Russian. (Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А., Сергиенко И.В., Драпкина О.М., Семенова А.Е., Уразалина С.Ж. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):82-86. doi: 10.15829/1728-8800-2012-3-82-86).
48. Szekanecz Z, Besenyei T, Szentpetery A, Koch AE. VAngiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(3):299-306. doi: 10.1097/BOR.0b013e328337c95a.

49. Hetteema ME, Bootsma H, Kallenbrg CGM. *Macrovascular disease and atherosclerosis in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(5):578-583. doi: 10.1093/rheumatology/ken078.
50. Spançlı LG, Bonanno E, Sanjorgi G, Mauriello A. *Role of inflammation in atherosclerosis. J Nucl Med*. 2007;48(11):1800-1815. doi: 10.2967/jnumed.107.038661.
51. Shapiro MD, Fazio S. *From Lipids to Inflammation: New Approaches to Reducing Atherosclerotic Risk. Circ Res*. 2016;118(4):732-749. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306471.
52. Barnes EV, Narain S, Naranjo A, Shuster J, Segal MS, Sobel ES, et al. *High sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus: relation to disease activity, clinical presentation and implications for cardiovascular risk. Lupus*. 2005;14(8):576-582. doi: 10.1191/0961203305lu2157oa.
53. Poroshina LA. *Optimization of treatment of focal scleroderma associated with metabolic syndrome. Health and environmental issues*. 2023;20(2):59-64. In Russian. (Порошина Л.А. Оптимизация лечения очаговой склеродермии, ассоциированной с метаболическим синдромом. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(2):59-64). doi: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-08).
54. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. *Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215-225. doi: 10.1177/1753944717711379.
55. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou CK, Challengomas D, Punjabi N, Punjabi S, et al. *Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:9. doi: 10.1186/s13098-018-0311-z.
56. Czarnowicki T, Gonzalez J, Bonifacio KM, Sbemer A, Xiangyu P, Krueger JG, et al. *Diverse activation and differentiation of multiple B-cell subsets in patients with atopic dermatitis but not in patients with psoriasis. J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):118-129.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.027.
57. Shilkina NP, Yunonin HER, Butusova SV, Mikhailova EV, Vinogradov AA. *Endothelial Damage And Daily Blood Pressure Profile In Rheumatoid Arthritis. Therapeutic Archive*. 2019;81(5):89-95. In Russian. (Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Бутусова С.В., Михайлова Э.В., Виноградов А.А. Повреждение эндотелия и суточный профиль артериального давления при ревматоидном артрите. Терапевтический архив. 2019;81(5):89-95). doi: 10.26442/00403660.2019.05.000052.
58. Novikova DS, Popkova TV, Gerasimov AN, Volkova AV, Nasonov EL. *The relationship of cardiovascular risk factors with arterial wall rigidity in women with high rheumatoid arthritis activity. Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2012;8(6):756-765. In Russian. (Новикова Д.С., Попкова Т.В., Герасимов А.Н., Волкова А.В., Насонов Е.Л. Взаимосвязь кардиоваскулярных факторов риска с ригидностью артериальной стенки у женщин с высокой активностью ревматоидного артрита. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012;8(6):756-765).
59. Ginzburg EB, Sosnova EA. *Lipid peroxidation and the development of metabolic syndrome. Archive of Obstetrics and Gynecology n.a. VF Snegirev*. 2015;2(4):36-37. In Russian. (Гинзбург Е.Б., Соснова Е.А. Перекисное окисление липидов и развитие метаболического синдрома. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015;2(4):36-37).