

# Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в комплексном лечении ревматоидного артрита

Комарова Е.Б., Ребров Б.А., Князева А.К.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск  
91045, Луганск, Квартал 50-летия Обороны Луганска, 1г

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) обладают противовоспалительными, антипролиферативными свойствами и могут влиять на процессы ангиогенеза через снижение эффектов ангиотензина II (АТII). Применение иАПФ в комплексной терапии ревматоидного артрита (РА) может быть эффективно и для контроля активности заболевания, и для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель исследования** — оценка эффективности иАПФ в комплексной терапии РА.

**Пациенты и методы.** Обследовано 84 больных РА с наличием эндотелиальной дисфункции, средний возраст — 40,12±10,2 года, средняя длительность РА — 4,22±3,43 года. У всех пациентов содержание АТII в крови составляло 9 нг/мл. С помощью иммуноферментного анализа определяли уровень фактора некроза опухоли α (ФНОα; «Вектор-Бест», Россия), молекул межклеточной адгезии (ICAM-1; Diacclone, Франция), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и АТII (Diagnostic, Канада). Для оценки васкуляризации синовиальной оболочки (СО) выполняли УЗИ суставов кисти с доплером на аппарате ESAOTE MyLAB 40.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 43 пациента, которым была назначена стандартная терапия РА, согласно протоколам лечения ревматических заболеваний, во 2-ю группу — 41 пациент, получавший стандартную терапию с добавлением иАПФ 2,5–5 мг/сут.

**Результаты.** Применение иАПФ в комплексной терапии больных РА в течение 12 мес приводило к улучшению показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, снижению концентрации ICAM-1 в крови, уменьшению интенсивности ангиогенеза в СО и уровня VEGF в крови на 39%, более существенному снижению уровня СРБ, ФНОα и индекса активности DAS28 на 1,2 балла по сравнению с таковыми на фоне стандартной терапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; эндотелиальная дисфункция; ангиогенез; активность заболевания.

**Контакты:** Елена Борисовна Комарова; [elbelcom@ua.fm](mailto:elbelcom@ua.fm)

**Для ссылки:** Комарова ЕБ, Ребров БА, Князева АК. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в комплексном лечении ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2017;11(3):72–76.

## *An angiotensin-converting enzyme inhibitor in the combination treatment of rheumatoid arthritis*

*Komarova E.B., Rebrov B.A., Knyazeva A.K.*

*Saint Luke Lugansk State Medical University, Lugansk  
1g, 50 Years of Lugansk Defense Quarter, Lugansk 91045*

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have anti-inflammatory and antiproliferative properties and can affect the processes of angiogenesis, by reducing the effects of angiotensin II (ATII). The use of ACE inhibitors in the combination therapy of rheumatoid arthritis (RA) can be also effective for monitoring disease activity and for reducing a cardiovascular risk.

**Objective:** to evaluate the efficacy of an ACE inhibitor in the combination therapy of RA.

**Patients and methods.** Eighty-four patients with RA and endothelial dysfunction were examined; the mean age was 40.12±10.2 years; the mean disease duration was 4.22±3.43 years. All the patients had a blood level of ATII of >9 pg/ml. Enzyme immunoassay was used to measure the levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α) (Vector-Best, Russia), intercellular adhesion molecules 1 (ICAM-1) (Diacclone, France), vascular endothelial growth factor (VEGF) and ATII (Diagnostic, Canada). Wrist ultrasonography using the Doppler ultrasound apparatus ESAOTE MyLAB40 was carried out to assess synovial vascularization.

The patients were divided into two groups. Group 1 included 43 patients who were assigned to receive standard therapy for RA according to the rheumatic disease treatment protocols; Group 2 comprised 41 patients who received the standard therapy plus ACE inhibitors 2.5–5 mg/day.

**Results.** The use of ACE inhibitors in the 12-month combination therapy of RA patients led to an improvement in the endothelial regulation of vascular tone, to a decrease in the blood concentration of ICAM-1, to a reduction in the intensity of synovial angiogenesis and in the blood level of VEGF by 39%, and a more significant drop in the levels of CRP and TNF-? and in DAS28 by 1.2 scores as compared to those in the standard therapy.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; angiotensin-converting enzyme inhibitor; endothelial dysfunction; angiogenesis; disease activity.

**Contact:** Elena Borisovna Komarova; [elbelcom@ua.fm](mailto:elbelcom@ua.fm)

**For reference:** Komarova EB, Rebrov BA, Knyazeva AK. An angiotensin-converting enzyme inhibitor in the combination treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):72–76.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2017-3-72-76>

Ревматоидный артрит (РА) – воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом периферических суставов и поражением внутренних органов. Уровень смертности среди пациентов, страдающих РА, в 2 раза выше, чем в общей популяции, вследствие развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. При этом повышенный риск развития ССЗ у больных РА лишь отчасти обусловлен традиционными факторами и в основном связан с воспалением [2]. Одним из общих звеньев патогенеза ССЗ и РА является эндотелиальная дисфункция (ЭД), вызванная аутоиммунным воспалительным процессом, ЭД ведет к повреждению эндотелия сосудов и прогрессированию болезни с развитием висцеральной патологии [3]. На современном этапе, кроме инструментальной диагностики, для выявления ЭД [4] используют также определение биомаркеров ЭД, в частности молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) [5].

Важнейшей чертой РА является образование паннуса – гипертрофированной синовиальной оболочки (СО), в которой идет активный процесс ангиогенеза [6]. УЗИ суставов с доплером используется для визуализации ангиогенеза в синовии суставов [7]; сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) стимулирует процессы ангиогенеза, которые, в свою очередь, увеличивают инфильтрацию и гиперплазию СО, рост массы паннуса [8, 9].

Ангиотензин II (АТII) не только участвует в патогенезе ЭД за счет вазоконстрикторного эффекта, но и обладает мощными провоспалительными и ремоделирующими свойствами, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ),

Таблица 1. Характеристика больных РА, включенных в исследование ( $n=84$ )

Характеристика больных	Показатель
Пол, n (%): женщины мужчины	72 (86) 12 (14)
Возраст, годы	40,12±10,2
Длительность РА, годы	4,22±3,43
РФ+, n (%)	56 (66)
АЦЦП+, n (%)	69 (82)
Стадия РА по Штейнбрюккеру, n (%): I II III IV	27 (32) 30 (36) 18 (21) 9 (11)
DAS28, баллы	5,6±1,2
Базисная терапия, n (%): MT ЛЕФ СУЛЬФ	69 (82) 21 (25) 9 (11)
ГК, n (%)	39 (46)

**Примечание.** РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; MT – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; СУЛЬФ – сульфасалазин; ГК – глюкокортикоиды.

интерлейкина 6 (ИЛ6), а также молекул адгезии (ICAM-1) и ростовых факторов (VEGF) [10, 11], которые играют важную роль в развитии ангиогенеза при РА [7, 12] и ЭД [5]. Блокирование эффектов АТII на моделях животных приводило к снижению уровня ICAM-1, молекул сосудистой адгезии 1 (VCAM-1), ФНО $\alpha$  и СРБ, уменьшению ЭД, а применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) *in vivo* и *in vitro* на культурах клеток вызывало антицитокиновый и противовоспалительный эффект [10, 13, 14].

Использование иАПФ в комплексной терапии РА может быть эффективно и для контроля активности заболевания, и для снижения риска развития ССЗ, что является перспективной и актуальной задачей современной ревматологии.

**Цель** исследования – изучение эффективности иАПФ рамирипа в комплексной терапии РА.

**Пациенты и методы.** Обследовано 84 больных РА (диагноз верифицирован в соответствии с критериями ACR/EULAR, 2010), находившихся в ревматологическом отделении Луганской республиканской клинической больницы. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Среди обследованных преобладали женщины (86%), большинство пациентов были позитивны по РФ и АЦЦП, имели высокую степень активности РА с различными рентгенологическими стадиями. 82% больных получали в качестве базисной терапии MT, 14% – комбинированную базисную терапию MT + ЛЕФ и практически половина пациентов, учитывая высокую активность РА, – метилпреднизолон в дозе 4–8 мг/сут.

У всех больных исследована эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса (методика Целермайера–Сёренсена, 1992) и выявлена ЭД: уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) до <10%, эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) до <15%, коэффициента чувствительности эндотелия к напряжению сдвига (К) до <0,59 [4]. Среднее значение ЭЗВД у обследованных составило 9,2±2,3%, ЭНВД – 13,9±2,9%, К – 0,37±0,21. В исследование вошли пациенты преимущественно с высоким уровнем АТII в крови (9 пг/мл). У всех пациентов с помощью иммуноферментного анализа определяли маркер ЭД – ICAM-1, маркер ангиогенеза – VEGF; маркеры активности воспалительного процесса – СРБ, ФНО $\alpha$ . Использовали исследовательские наборы: для оценки уровня ФНО $\alpha$  – «Вектор-Бест» (Россия), ICAM-1 – Diaclone (Франция), VEGF и АТII – Diagnostic (Канада).

Для изучения степени васкуляризации СО суставов кисти проводили доплеровское исследование в цветном и энергетическом режимах на ультразвуковом аппарате ESAOTE MyLAB 40 (Нидерланды, 2008) с линейным датчиком 7,5 L70. Для удобства оценки васкуляризации поперечные сканы разделяли на три равных сегмента (радиальный, медиальный и ульнарный). Использовали методику М. Нау и соавт. [15], включающую 3-балльную шкалу оценки: 0 – отсутствие визуализации паннуса/цветных сигналов на полученном изображении в анализируемой области; 1 – незначительная визуализация паннуса и/или единичные цветные сигналы; 2 – умеренная визуализация паннуса или умеренное количество цветных сигналов; 3 – максимальная визуализация паннуса и/или высокая плотность цветных сигналов.

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Динамика показателей ЭД после лечения в исследуемых группах, Me (LQ; UQ)

Показатель	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=41)		U	p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
ЭЗВД, %	9,3 (8,7; 9,7)	9,4 (9,1; 10,7)	9,2 (8,6; 10,3)	11,3 (9,7; 11,8)*	3,6	< 0,001
ЭНВД, %	14,1 (13,6; 15,5)	14,3 (13,3; 16,6)	14,2 (13,6; 15,6)	17,4 (16,1; 17,9)*	2,29	0,02
K	0,38 (0,29; 0,47)	0,4 (0,34; 0,68)	0,36 (0,28; 0,59)	0,68 (0,5; 0,74)*	2,53	0,01
ICAM-1, пг/мл	8,2 (7,8; 10,1)	8,3 (7,1; 9,3)	8,03 (7,5; 10,1)	6,7 (5,6; 7,34)*	4,48	< 0,001
VEGF, пг/мл	457 (324; 579)	472 (290; 567)	498 (341; 636)	305 (191; 389)*	4,03	0,002

**Примечание.** \* – здесь и в табл. 4: различия достоверны ( $p < 0,05$ ) после лечения в пределах одной группы по критерию W.

Таблица 3. Оценка васкуляризации СО при УЗИ суставов до и после лечения в исследуемых группах, n (%)

Оценка васкуляризации СО, баллы	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=41)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
0	5 (11,6)	10 (23,3)	4 (9,8)	18 (43,9)*
1	9 (20,9)	11 (25,6)	7 (17,1)	10 (24,4)
2	17 (39,5)	12 (27,8)	14 (34,1)	6 (14,6)
3	12 (27,9)	10 (23,3)	16 (39)	7 (17,1)*

**Примечание.** \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении показателей до и после лечения в пределах одной группы по критерию  $\chi^2$ .

Все пациенты методом случайной выборки были распределены на две группы: 1-я группа – 43 пациента, которым назначали стандартную базисную терапию РА в соответствии с протоколами лечения ревматических заболеваний, 2-я группа – 41 пациент, получавший в течение 12 мес комплексное лечение, которое включало стандартную терапию с добавлением иАПФ рамиприла 2,5–5 мг/сут. Начальная доза рамиприла составляла 2,5 мг/сут на протяжении недели, потом дозу увеличивали до 5 мг/сут под контролем артериального давления [16]. Пациенты 1-й и 2-й групп статистически не отличались по всем исследуемым показателям до лечения и составу базисной терапии.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено этическим комитетом ГУ «Луганский государственный медицинский университет», ЛНР. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных результатов проводили в системе Statistica, версия 8.0 (StatSoft, USA). Использовали непараметрические методы: медиана (Me), нижний и верхний квартили (LQ; UQ), тест Манна–Уитни (U), критерий Вилкоксона (W),  $\chi^2$ . Достоверным считался результат при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Как показал анализ динамики показателей ЭД после лечения (табл. 2), у пациентов 1-й группы они имели тенденцию к снижению, но не достигали статистической достоверности: ЭЗВД ( $W=1,68$ ,  $p=0,09$ ), ЭНВД ( $W=0,36$ ,  $p=0,7$ ), K ( $W=0,97$ ,  $p=0,33$ ), ICAM-1 ( $W=1,62$ ,  $p=0,11$ ) и VEGF ( $W=0,72$ ,  $p=0,47$ ); тогда как у больных 2-й группы все показатели достоверно улучшились: ЭЗВД ( $W=4,22$ ,  $p < 0,001$ ), ЭНВД ( $W=4,37$ ,  $p < 0,001$ ), K ( $W=4,17$ ,

$p < 0,001$ ), ICAM-1 ( $W=4,93$ ,  $p < 0,001$ ) и VEGF ( $W=5,16$ ,  $p < 0,001$ ). Таким образом, сравнение показателей ЭД после лечения в двух исследуемых группах выявило достоверное их улучшение во 2-й группе по сравнению с 1-й группой ( $p < 0,05$ ).

Оценка васкуляризации СО суставов по шкале М. Нау и соавт. [15] после лечения изменилась в обеих группах (табл. 3) за счет уменьшения числа больных с оценкой 2–3 балла и увеличения числа пациентов с оценкой 0 баллов. При этом только во 2-й группе после лечения наблюдались статистически достоверное увеличение числа пациентов с оценкой 0 баллов ( $\chi^2=10,5$ ,  $p=0,001$ ) и уменьшение числа больных с гиперваскуляризацией СО с оценкой 3 балла ( $\chi^2=3,89$ ,  $p=0,04$ ). Показатели после лечения в двух сравниваемых группах статистически не отличались, хотя прослеживалась тенденция к большему снижению балльной оценки васкуляризации СО во 2-й группе.

Положительная динамика маркеров иммунновоспалительной активности РА после лечения прослеживалась в обеих группах (табл. 4), однако сила прироста была статистически более значимой во 2-й группе. Так, сравнение показателей до и после лечения в 1-й группе выявило достоверное снижение уровня маркеров активности РА: СРБ ( $W=3,88$ ,  $p < 0,001$ ), ФНО $\alpha$  ( $W=4,73$ ,  $p < 0,001$ ), DAS28 ( $W=5,63$ ,  $p < 0,001$ ); во 2-й группе эти показатели составили: СРБ ( $W=4,37$ ,  $p < 0,001$ ), ФНО $\alpha$  ( $W=5,23$ ,  $p < 0,001$ ), DAS28 ( $W=5,78$ ,  $p < 0,001$ ). Уровень АТII достоверно снижался только во 2-й группе ( $W=5,01$ ,  $p < 0,001$ ). Сравнение изменений маркеров активности РА после лечения у пациентов 1-й и 2-й групп показало статистически более выраженную положительную динамику DAS28 во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что DAS28 во 2-й группе снизился более чем на 1,2 балла, а в 1-й группе – на 0,65 балла.

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 4. Динамика маркеров иммунновоспалительной активности РА после лечения в исследуемых группах, Me (LQ; UQ)

Показатель	1-я группа (n=43)		2-я группа (n=41)		U	p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
СРБ, мг/мл	43 (21,2; 62)	24 (12,5; 36)*	46 (35,7; 60)	19,6 (12; 24)*	1,63	0,10
ФНО $\alpha$ , пг/мл	1,9 (1,4; 2,87)	1,74 (1,25; 2,6)*	2,09 (1,6; 2,8)	1,67 (1,3; 1,9)*	1,34	0,18
АТII, пг/мл	20,1 (15,4; 23,8)	20,1 (15,3; 22,8)	19,6 (13,7; 24,8)	9,5 (6,8; 12,6)*	5,19	<0,001
DAS28, баллы	5,34 (4,62; 5,8)	4,69 (4,06; 5,35)*	5,26 (4,48; 5,66)	4,03 (3,81; 4,67)*	3,51	0,001

Таким образом, использование рамиприла в комплексной терапии РА приводило к улучшению показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, способствовало снижению концентрации ICAM-1 в крови, уменьшению интенсивности ангиогенеза в СО и уровня VEGF в крови на 39%; более существенному снижению уровня СРБ, ФНО $\alpha$  по сравнению с таковыми при стандартной терапии. Комплексная терапия позволила снизить DAS28 на 1,2 балла, что по критериям эффективности лечения РА EULAR считается удовлетворительным.

**Обсуждение.** Несмотря на успехи, достигнутые в последние годы, лечение РА остается сложной задачей. Даже в условиях внедрения в клиническую практику новых высокоэффективных методов терапии, в частности генно-инженерных биологических препаратов, позволяющих существенно замедлить темпы прогрессирования поражения суставов, не всегда удается улучшить качество жизни больных. В ряде случаев именно тяжелое течение сопутствующей патологии становится причиной инвалидизации или преждевременной смерти пациентов [17]. Изучение перекрестных звеньев патогенеза РА и сопутствующей патологии, разработка коррекции выявленных нарушений являются перспективными направлениями современной ревматологии.

Включение иАПФ в комплексную терапию РА позволяет уменьшить выработку АТII, обладающего вазоконстрикторными, провоспалительными, пролиферативными эффектами [10, 11]. Это, в свою очередь, приводит к снижению экспрессии провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$ , инициирующего каскад реакций аутоиммунного воспаления и способствующего хронизации заболевания [18]. Уменьшение уровня СРБ сопровождается снижением не только активности аутоиммунного воспаления (положительная динамика индекса DAS28), но и сосудистого поражения эндотелия [10, 13]. В нашем исследовании индекс активности РА DAS28 при применении стандартной терапии снижался на 0,65 балла, а при использовании комплексной терапии,

включающей иАПФ, — более чем на 1,2 балла, что по критериям эффективности лечения EULAR считается удовлетворительным. Применение иАПФ уменьшает эффекты АТII и способствует улучшению показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, снижению концентрации ICAM-1 в крови, уменьшая риск развития висцеральных осложнений при РА [5]. Показано также, что экспрессия ICAM-1 происходит при активации воспалительных цитокинов, тесно коррелирует с синовиальным воспалением при РА [12]. Комплексная терапия РА с использованием иАПФ приводила к значительному снижению уровня маркера ангиогенеза VEGF [7, 8]. VEGF может стимулировать инфильтрацию и гиперплазию СО, рост массы паннуса и образование костно-хрящевых эрозий [19]. В нашем исследовании снижение уровня VEGF в крови и уменьшение интенсивности васкуляризации СО суставов при УЗИ наблюдалось на фоне комплексной терапии. Ранее установлено, что у больных РА, несмотря на базисную терапию, относительно высокой остается сывороточная концентрация VEGF и лечение инфликсимабом сопровождается ее заметным снижением, но не нормализацией [7]. Количественная оценка васкуляризации СО в суставах у больных РА может коррелировать с показателями СОЭ, СРБ и DAS28, однако клиническая активность больше соотносится с уровнем VEGF и именно наличие активного ангиогенеза в СО способствует быстрому развитию костно-деструктивных изменений при РА [20].

Применение иАПФ в комплексной терапии РА может быть эффективно и для контроля активности заболевания и снижения риска развития коморбидной патологии.

**Выводы.** В нашем исследовании при применении иАПФ в комплексной терапии РА в течение 12 мес наблюдалось более выраженное по сравнению со стандартной базисной терапией улучшение показателей эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса, снижение концентрации ICAM-1, VEGF, СРБ, ФНО $\alpha$ , оценки васкуляризации СО и индекса DAS28 (на 1,2 балла).

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 345 с. [Nasonov EL. *Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: clinical guidelines]. 2<sup>nd</sup> ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 345 p.].  
2. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2013;7(3):25–32. [Udachkina EV,

Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):25–32. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2013-7  
3. Глазун ЛО, Оттева ЭН, Зеленева НВ. Особенности изменений сосудистого русла у больных ревматоидным артритом, взаимосвязь изменений с функциональным состоянием эндотелия. Ультразвуко-

вая и функциональная диагностика. 2009;(2):102–10. [Glazun LO, Otteva EN, Zeleneva NV. Peculiarities of changes in the vascular bed in patients with rheumatoid arthritis, the relationship of changes with the functional state of endothelium. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2009;(2):102–10. (In Russ)].  
4. Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. Ультразвуковая оценка состояния периферической артериальной системы в норме и при патоло-

- гии. Методическое руководство. Москва; 2005. 40 с. [Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ul'trazvukovaya otsenka sostoyaniya perifericheskoy arterial'noy sistemy v norme i pri patologii. Metodicheskoe rukovodstvo* [Ultrasound assessment of the peripheral arterial system in health and disease. Methodological guidance]. Moscow; 2005. 40 p.]
5. Foster W, Shantsila E, Carruthers D, et al. Circulating endothelial cells and rheumatoid arthritis: relationship with plasma markers of endothelial damage/dysfunction. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Mar;48(3): 285-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken486.
6. Жебрун ДА, Маслянский АЛ, Титов АГ и др. Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015; 53(1):58-62. [Zhebrun DA, Maslyanskii AL, Titov AG, et al. Levels of angiogenesis-regulatory chemokines in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):58-62. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-58-62
7. Taylor PC. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jun;44(6): 721-8. Epub 2005 Jan 11. doi:10.1093/rheumatology/keh524.
8. Марченко ЖС, Лукина ГВ. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2005;43(1):57-60. [Marchenko ZhS, Lukina GV. Role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(1):57-60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-558.
9. Tsutsumi Y, Losordo DW. Double face of VEGF. *Circulation*. 2005 Aug 30;112(9): 1248-50. doi: 10.1161/CIRCULATION.105.566166
10. Соловьев АГ, Резников ЛЛ, Назаров ПГ, Dinarello CA. Провоспалительные цитокининдуцирующие свойства ангиотензина II и механизм антицитокиновых эффектов ингибитора ангиотензинпревращающего фермента каптоприла. Цитокины и воспаление. 2006;5(3):40-5. [Solov'ev AG, Reznikov LL, Nazarov PG, Dinarello CA. Cytokineinduced proinflammatory properties of angiotensin II and the mechanism of anti-cytokine effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril. *Tsitokiny i vospalenie*. 2006;5(3):40-5. (In Russ.)].
11. Montecucco F, Pende A, Mach F. The renin-angiotensin system modulates inflammatory processes in atherosclerosis: evidence from basic research and clinical studies. *Mediators Inflamm*. 2009;2009: 752406. doi: 10.1155/2009/752406.
12. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, et al. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Sep;61(9):804-9.
13. Tsuneki H, Tokai E, Suzuki T, et al. Protective effects of coenzyme Q10 against angiotensin II-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2013 Feb 15;701(1-3):218-27. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.027.
14. Jacobi J, Maas R, Cordasic N, et al. Role of asymmetric dimethylarginine for angiotensin II-induced target organ damage in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Feb;294(2):H1058-66
15. Hau M, Schultz H, Tony HP, et al. Evaluation of pannus and vascularization of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis by high-resolution ultrasound (multidimensional linear array). *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2303-8. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2303::AID-AR7>3.0.CO.
16. Lü ders S, Schrader J, Berger J, et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens*. 2008 Jul;26(7):1487-96. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282ff8864.
17. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Романова ТА, Ребров АП. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения. Современная ревматология. 2015;9(1):39-43. [Nikitina NM, Afanas'ev IA, Romanova TA, Rebrov AP. Specific features of comorbidity in rheumatoid arthritis patients in different follow-up years. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1): 39-43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-39-41
18. Pattacini L, Casali B, Boiardi L, et al. Angiotensin II protects fibroblast-like synoviocytes from apoptosis via the AT1-NF-kappaB pathway. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Aug;46(8):1252-7. doi: 10.1093/rheumatology/kem092
19. Clavel G, Bessis N, Lemeiter D, et al. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction. *Clin Immunol*. 2007 Aug;124(2):158-64. doi: 10.1016/j.clim.2007.04.014.
20. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, et al. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 May;50(5):962-5. doi: 10.1093/rheumatology/keq415.

Поступила 28.05.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.