

## Ангиотензины и ревматоидный артрит

Савушкина Н.М., Галушко Е.А., Демидова Н.В., Гордеев А.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522

**Контакты:** Наталья Михайловна Савушкина;  
[savushkinanm@mail.ru](mailto:savushkinanm@mail.ru)

**Contact:** Natalia Savushkina;  
[savushkinanm@mail.ru](mailto:savushkinanm@mail.ru)

Поступила 12.03.18



**Савушкина Н.М.** – младший научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



**Галушко Е.А.** – ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



**Демидова Н.В.** – научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



**Гордеев А.В.** – профессор, зав. лабораторией ранних артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

В настоящее время хорошо изучена роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы и поддержании водно-электролитного гомеостаза. Однако за последние десятилетия были идентифицированы новые компоненты РАС, позволяющие предполагать более широкий спектр ее потенциального воздействия на организм. Принципиально важной для ревматологов является возможность воздействовать на воспаление, в том числе и ревматоидное, посредством блокады образования ангиотензина (АТ) II с помощью эффектов АТ I–7 и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также подавления процессов ангиогенеза, в первую очередь, за счет снижения выработки эндотелиального фактора роста. Органопротективный и противовоспалительный потенциал лекарственных препаратов, уменьшающих выработку АТ, доказанный в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, позволяет рассматривать их как ангиотропные средства первого ряда у пациентов с ревматоидным артритом, особенно при наличии сопутствующей артериальной гипертензии и/или нефропатии.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензиновая система; ангиотензины; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; блокаторы ангиотензиновых рецепторов; воспаление; ревматоидный артрит.

**Для ссылки:** Савушкина НМ, Галушко ЕА, Демидова НВ, Гордеев АВ. Ангиотензины и ревматоидный артрит. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):753-759.

### ANGIOTENSINS AND RHEUMATOID ARTHRITIS Savushkina N.M., Galushko E.A., Demidova N.V., Gordeev A.V.

At present, the role of the renin-angiotensin system (RAS) in regulating the cardiovascular system and maintaining water and electrolyte homeostasis has been well studied. However, over the past decades, new components of the RAS have been identified, suggesting a wider range of its potential effects on the body. It is of fundamental importance for rheumatologists to affect inflammation, including rheumatoid inflammation, through blockade of angiotensin (AT) II formation via the effects of AT I–7 and angiotensin-converting enzyme inhibitors, as well as through suppression of angiogenesis, primarily by reducing the production of endothelial growth factor. The organ-protective and anti-inflammatory potential of drugs that reduce the production of AT, which has been proven in *in vitro* and *in vivo* experiments, allows us to consider them as first-line angiotropic agents in patients with rheumatoid arthritis, especially in the presence of concomitant hypertension and/or nephropathy.

**Keywords:** renin-angiotensin system; angiotensins; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin receptor blockers; inflammation; rheumatoid arthritis.

**For reference:** Savushkina NM, Galushko EA, Demidova NV, Gordeev AV. Angiotensins and rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(6):753-759 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-753-759

В настоящее время широко известно, что ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, сопровождающееся прогрессирующей деструкцией суставов, поражением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний [1, 2].

Пациенты с РА имеют значительно более высокий риск смертности по сравнению с общей популяцией, что во многом обусловлено развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и патологии почек [3–5]. При этом сочетание кардиоваскулярной и почечной патологии способствует более быстрому прогрессу

сированию как ССЗ, с одной стороны, так и хронической болезни почек (ХБП) – с другой. Этот феномен получил название «кардиоренальный континуум» [6]. Список препаратов с различными механизмами действия для лечения РА пополняется с каждым годом и включает нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, базисные противовоспалительные препараты и генно-инженерные биологические препараты. Однако, рассматривая пациента с РА с позиций мультиморбидности, необходимо искать дополнительные пути воздействия на патогенез РА, в том числе с акцентом на предупреждение развития изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек.

В связи с этим крайне интересным и перспективным представляется воздействие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС). РАС играет ключевую роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы и поддержании водно-электролитного гомеостаза. Блокада РАС как терапевтическая стратегия лечения гипертензии и родственных ССЗ хорошо известна. Центральным звеном РАС является ангиотензин (АТ) II, который представляет собой октапептид, классически известный как сердечно-сосудистый медиатор, основная роль которого заключается в регуляции кровяного давления и поддержании гомеостаза организма. АТ II образуется из АТ I, являющегося продуктом гидролиза ангиотензиногена, под влиянием ренина и в основном зависит от воздействия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), широко представленного во многих тканях, включая эндотелий. В дополнение к АТ II, формируются и другие биологически активные конечные продукты, в том числе АТ III, АТ IV и АТ 1–7 [7]. Кроме того, два других пептида, АТ А и аламандин, могут быть сформированы путем замены аспарагина на аланин в процессе, включающем декарбоксилирование радикала аспартата. Формирование аламандина также может произойти и в результате гидролиза АТ А под действием АПФ 2 [8–10]. Рисунок иллюстрирует текущее представление о функционировании каскадной РАС.

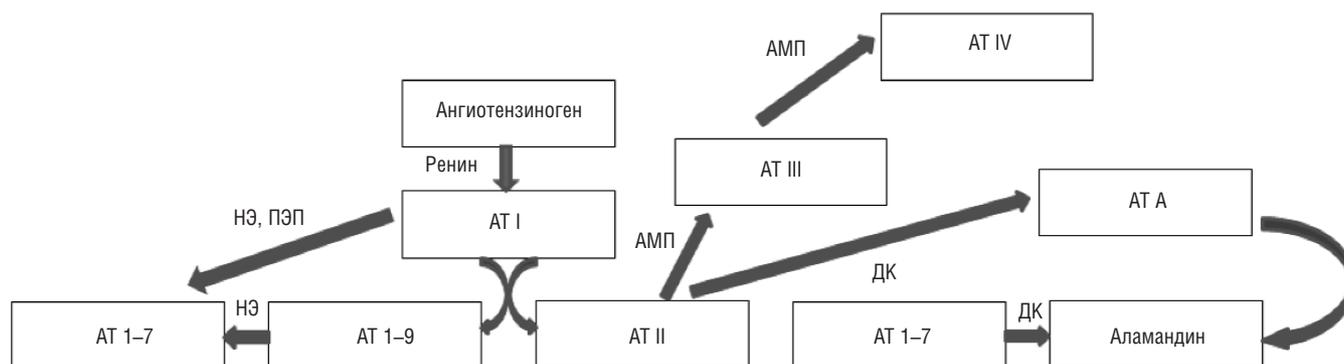
Поразительное сходство в патогенезе РА и атеросклероза позволило отдельным авторам выдвинуть гипотезу о том, что системное воспаление играет важную роль в развитии ССЗ у пациентов с РА [11]. Так, Н.М. Kremers и соавт. [12] показали, что риск ССЗ увеличивается на ранней стадии РА, а абсолютный риск ССЗ у пациентов с РА аналогичен таковому у лиц без аутоиммунных ревматических заболеваний, которые на 5–10 лет старше. Все это способствовало проведению исследований по разработке эффек-

тивных подходов к сокращению риска развития ССЗ при РА. В связи с этим препараты, воздействующие на ангиотензиновый путь, особенно на АТ II и его рецепторы, могли бы стать реальным подспорьем в лечении не только коморбидных ССЗ, но и РА.

АТ II имеет два основных подтипа рецепторов: рецепторы АТ II типа 1 (АТР1) и рецепторы АТ II типа 2 (АТР2) [13]. Рецепторы АТ II присутствуют на лимфоцитах и макрофагах [14]. АТР II оказывает как провоспалительное, так и прострессовое действие в основном за счет стимуляции АТР1 [15]. Известно, что блокаторы АТР1 обладают прямым и непрямым противовоспалительным действием [16]. Хотя накопленные к настоящему времени данные о роли АТР2 все еще несколько противоречивы, большинство авторов придерживаются концепции антипролиферативного, противовоспалительного и антифибротического эффектов АТР2 [17, 18]. Анализ литературы, проведенный R. Widdor и соавт. [19], также подтверждает противовоспалительное действие АТР2, что опосредованно является причиной некоторых терапевтических эффектов, наблюдаемых во время блокады АТР1.

Хотя АТ II известен прежде всего своей ролью в регуляции кровообращения, он также может рассматриваться в качестве мощного провоспалительного медиатора, действующего посредством стимуляции АТР1 [15]. Так, повышенная концентрация АТ II увеличивает проницаемость сосудов, стимулируя производство простагландинов и эндотелиального фактора роста (ЭФР), который инициирует воспалительные реакции [20]. АТ II активизирует молекулы адгезии, такие как Р-селектин, молекулы межклеточной адгезии 1-го типа и молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа, на сосудистых эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры [21, 22]. АТ II также способен усиливать экспрессию моноцитов, хемоаттрактантного белка 1-го типа, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина 6 (ИЛ6) и ИЛ8, которые являются мощными хемоаттрактантами и активаторами нейтрофилов [23]. Кроме того, АТ II повышает уровень такого маркера острого воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), с помощью АТР1-опосредованного образования активных форм кислорода и активации ядерного фактора-каппа В (NF- $\kappa$ B) [24]. Все вышеописанное явилось опорной базой для проведения дальнейших испытаний лекарственных препаратов, блокирующих АПФ и АТР1, *in vitro* и *in vivo*.

На модели адьювантного артрита было проведено тестирование возможности применения лозартана [25].



Каскадные реакции РАС. АПФ-Р – рецепторы АПФ, АМП – аминокептидаза, ДК – декарбоксидаза, НЭ – нейтральная эндопептидаза (неприлизин), ПЭП – пролилэндопептидаза

Лечение антагонистами рецепторов АТ II уменьшало степень выраженности воспаления суставов и повреждения тканей. Кроме того, применение лозартана снижало образование новых нейтрофилов, гиперноцицепцию и продукцию провоспалительных цитокинов наряду с уменьшением выраженности процессов свертывания крови и адгезии лейкоцитов. R. Refaat и соавт. [26] также обнаружили, что применение только одного лозартана уменьшает выраженность воспалительного процесса и оказывает благоприятный терапевтический эффект на течение артрита. Противовоспалительные эффекты лозартана были более выражены при комбинированном лечении с метотрексатом. Комбинированная терапия значительно улучшала гистологическую картину костей запястья и печени, снижала уровень СРБ, а также ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , ЭФР, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Исследование показало, что лозартан достоверно повышает эффективность терапии метотрексатом у крыс с адьювантным артритом без признаков токсичности. Более того, лозартан может уменьшить гепатотоксичность метотрексата. Терапевтический эффект, индуцированный лозартаном у крыс с адьювантным артритом *in vivo*, коррелировал с повышением экспрессии АТР2 и пониженной экспрессией АТР1 [27]. Кроме того, внутрисуставные инъекции агонистов АТР2 (CGP42112) крысам с адьювантным артритом достоверно уменьшили степень его выраженности. *In vitro* CGP42112 эффективно ингибировал хемотаксис ИЛ1-стимулированных моноцитов крыс адьювантным артритом, снижал в них экспрессию АТР1 и активировал АТР2. В этом исследовании убедительно показано, что повышение экспрессии АТР2 может быть дополнительным механизмом, посредством которого лозартан оказывает терапевтический эффект у крыс с адьювантным артритом.

В нескольких работах были показаны положительные эффекты блокаторов АТР и ингибиторов АПФ на моделях артрита у животных [28, 29]. Было продемонстрировано, что нетиольный ингибитор АПФ квинаприл обладает значительными противовоспалительными свойствами, достаточными для профилактики и подавления выраженного артрита, индуцированного коллагеном [30]. Подавление артрита с помощью квинаприла может быть связано с уменьшением продукции ФНО $\alpha$  в суставах. Блокатор АТР омлесартан в эксперименте подавлял развитие тяжелого артрита и разрушение суставов даже тогда, когда он вводился уже после начала заболевания. Авторы показали, что омлесартан может в значительной степени уменьшать пролиферацию лимфоцитов и продукцию интерферона  $\gamma$  у мышей, иммунизированных овальбумином или коллагеном II типа [31]. У крыс с адьювантным артритом инфузии АТ II сопровождались гипертонической реакцией, эндотелиальной дисфункцией и сосудистой гипертрофией [32]. Кроме того, увеличение экспрессии АТР1 и АПФ, вызванное воздействием АТ II у крыс с адьювантным артритом, было значительно более выраженным, чем в контроле. Как лозартан, так и ирбесартан уменьшали уровень супероксида, экспрессию и активность НАДФН-оксидаз, а также уменьшали эндотелиальную дисфункцию при антиген-индуцированном артритом. Однако ни лозартан, ни ирбесартан не влияли на клиническую выраженность адьювантно-го артрита и массу тела у крыс.

Как упоминалось ранее, одним из возможных механизмов воздействия блокаторов АТР на снижение актив-

ности РА является ингибирование процессов ангиогенеза посредством снижения выработки ЭФР. Роль ангиогенеза в патогенезе РА широко известна [33, 34]. Возникая в синовиальной оболочке уже на самых ранних стадиях РА, новая сеть кровеносных сосудов не только способствует лейкоцитарной инфильтрации и образованию паннуса, но и поддерживает развитие синовита посредством поступления дополнительных порций кислорода и питательных веществ к воспаленной синовиальной оболочке [35, 36]. Одним из специфических факторов роста, обнаруженных в синовиальной оболочке при РА, является ЭФР, продуцируемый различными типами клеток (макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и т. д.) [37]. При РА отмечена повышенная секреция ЭФР клетками синовиальной оболочки, наряду с увеличением его содержания в сыворотке крови и синовиальной жидкости, по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с остеоартритом. Увеличение концентрации ЭФР в синовиальной жидкости и сыворотке крови является хорошо известным характерным признаком ревматоидного синовита на ранних стадиях болезни [33–34, 38–39]. Повышая проницаемость сосудов, ЭФР увеличивает секрецию синовиальной жидкости и, тем самым, припухлость суставов [40]. ЭФР может выступать и в качестве прямого провоспалительного медиатора при РА, а также снижать апоптоз синовиоцитов, что способствует синовиальной гиперплазии [41]. Все вышеописанное не оставляет сомнений в значимом вкладе данного фактора роста в патогенез ревматоидного воспаления. Единичные описания снижения экспрессии ЭФР под действием ингибиторов АПФ и блокаторов АТР в основном относятся к пациентам с онкологическими заболеваниями [42]. S. Kim и соавт. [43] сообщают, что комбинация лозартана и гемцитабина улучшает выживаемость крыс с ортотопическим раком поджелудочной железы за счет уменьшения экспрессии ЭФР и подавления распространения раковых клеток. A. Y.-A. Park и соавт. [44] показали, что сочетанное применение блокатора АТР1 лозартана и агониста АТР2 (CGP42112A) синергически уменьшало выживание клеток рака яичника, что было сопряжено с понижением концентрации ЭФР. Вышеизложенное может служить обоснованием применения блокаторов АТР при РА не только в рамках терапии коморбидной патологии (сердечно-сосудистой и нефрологической), но и в качестве препаратов, воздействующих на патогенез основного заболевания.

Позитивное воздействие ингибирования АТ на течение РА, накопленное в экспериментальных моделях, побудило исследователей применить данную группу препаратов в реальной клинической практике с целью уточнения их влияния на активность РА. Действительно, увеличение экспрессии АТР1 в синовиальной оболочке пациентов с РА уже было описано ранее [45, 46]. Было высказано предположение, что локально образованный АТ II действует на АТР синовиальной оболочки и вызывает ее гиперплазию. Y. Kawakami и соавт. [47] обнаружили экспрессию АТР1 и АТР2 в суставных хондроцитах у пациентов с РА и показали, что ИЛ1 способен ее регулировать. Повышенная активность АПФ была продемонстрирована в моноцитах крови, ревматоидных узелках и синовиальной оболочке пациентов с РА [48–51]. Увеличение уровня АПФ в тканях пациентов с артритом, а также способность ингибиторов АПФ снижать содержание NF- $\kappa$ B и воспалительных цитокинов, таких как ФНО $\alpha$  и ИЛ1 $\beta$ , свидетельству-

ют о том, что терапия тканеспецифическими ингибиторами АПФ может быть полезна при артрите [52]. M.F. Martin и соавт. [53] отмечали положительный клинический эффект каптоприла в небольшом открытом исследовании с участием 15 пациентов с активным РА, которые наблюдались в течение 48 нед. У 10 из них отмечалось улучшение всех клинических симптомов, включая уменьшение числа болезненных и припухших суставов, а также достоверное снижение уровня СРБ на 24-й и 48-й неделях. Однако клинический эффект каптоприла связывали с наличием в его составе тилоловой группы, которая была аналогична таковой у иммунодепрессанта пенициллина, а не с ингибированием АПФ. В открытом исследовании при использовании нетилолового ингибитора АПФ пентоприла клинического улучшения у пациентов с РА не наблюдалось, хотя уровень СРБ значительно снижался в течение 16 нед [54]. Однако отсутствие значимых различий в этой работе могло быть обусловлено слишком маленькой выборкой больных. В небольшом рандомизированном двойном слепом исследовании 11 пациентов принимали ингибиторы АПФ (рамиприл 10 мг/сут в течение 8 нед) в дополнение к текущему противовоспалительному лечению РА. Были показаны заметное улучшение эндотелиальной функции и уменьшение концентрации ФНО $\alpha$  и растворимого CD40 в плазме. Рамиприл не влиял на уровни других параметров воспаления, таких как СРБ, ИЛ1, ИЛ6, миелопероксидазы и СОЭ [55].

В настоящее время проведено мало исследований, посвященных изучению противовоспалительной активности блокаторов АТР. Тем не менее было обнаружено, что терапия антагонистом АТР1 лозартаном ассоциируется со значительным снижением таких ключевых показателей воспалительной активности, как СОЭ и СРБ, у пациентов с РА [56]. Функциональная связь между СРБ и АТ II была продемонстрирована ранее. Кроме того, *in vitro* лозартан обеспечивал дозозависимое подавление продукции ФНО $\alpha$  в воспаленной синовию у пациентов с РА [46].

Действие РАС оказалось более сложным, чем считалось первоначально. В связи с этим недавняя идентификация новых компонентов РАС, в том числе АТ 1–7, АТ 1–9 и аламандина, открыла новые возможности лечения не только сердечно-сосудистых, но и целого ряда других заболеваний, патогенетически не связанных с функционированием сердечно-сосудистой системы. АТ 1–7 может также представлять собой потенциальную терапевтическую мишень для воздействия на патогенез РА и других воспалительных заболеваний суставов. В проведенных экспериментах использовали две модели артрита: в первом случае он был индуцирован у мышей, во втором — у крыс. Введение этим животным непептидного аналога АТ 1–7 (AVE099) привело к уменьшению воспалительных изменений по данным гистологического исследования синовиальной оболочки коленного сустава. На фоне лечения отмечалось также снижение накопления нейтрофилов и выработки провоспалительных цитокинов [57].

Как описывалось ранее, РА является хроническим заболеванием, поражающим различные системы органов, включая почки [58]. Почечная патология при РА может быть вызвана как самой болезнью, так и лекарственными средствами, используемыми при ее лечении [59]. Так, препараты золота и пенициллина, применявшиеся в прошлом, вызывают вторичную мембранную нефропатию (МН) [60]. Болезнь почек при РА обычно протекает бес-

симптомно и обнаруживается только при проведении лабораторного обследования. РА может поражать все компоненты почки, включая клубочек, канальцы, интерстиций и кровеносные сосуды. Основными вариантами поражения почек при РА являются гломерулонефрит (ГН), амилоидоз и тубулоинтерстициальный нефрит (ТН). МН и ТН обычно обусловлены побочным действием препаратов, но могут быть и проявлением самой болезни. M. Nakano и соавт. [61] выявили МН у 49 из 158 (31%), а A. Yoshida и соавт. [62] — у 16 из 31 пациента с РА (51,6%). Патогенез МН является сложным. По-видимому, РА может предрасполагать к развитию МН, а отдельные лекарственные препараты способны индуцировать ее возникновение. Наиболее распространенными факторами риска развития вторичного амилоидоза являются продолжительность РА и активность воспалительного процесса. Наличие других сопутствующих заболеваний, таких как гипертонзия и атеросклероз, также влияет на течение и прогноз заболевания почек. По результатам проведенных E. Pathan и V. Joshi аутопсий, доля пациентов с почечной недостаточностью варьировала от 9 до 27% [63]. M. Laakso и соавт. [64] наблюдали 500 мужчин и 500 женщин с РА в течение 10 лет. За время наблюдения 31 пациент умер от амилоидоза, а 42 человека — от других почечных заболеваний, включая хроническую почечную недостаточность и почечные инфекции.

На сегодняшний день уже имеются данные о возможном участии РАС в развитии воспалительных процессов в различных органах, включая печень [65], почки [66] и мозг [67–69], а также в патогенезе бронхиальной астмы [70] и болевого синдрома воспалительного характера [71, 72]. Все эти процессы ассоциированы с функционированием тканевого звена РАС, представленного в органах-мишенях и, по сути, являющегося системой регуляции, которая обеспечивает тоническое медленное действие на структуры и функции органов. Именно тканевое звено РАС ответственно за развитие органных поражений. Так, хроническая активация тканевой РАС в почках сопровождается дисфункцией эндотелия капилляров клубочков и нарушением проницаемости их стенки, уменьшением площади фильтрационной поверхности, прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации и развитием ХБП [73, 74]. Блокаторы АТР и АТ 1–7 также были предложены в качестве препаратов, препятствующих развитию воспаления. АТ II является истинным цитокином, который регулирует клеточный рост, воспаление и фиброз в почках. Его воздействие способствует развитию воспаления в почках либо самостоятельно, либо в сочетании с окислительным стрессом [75]. Результаты отдельных экспериментов показали, что лозартан предотвратил прогрессирование воспаления почек за счет снижения активности АТ II [76, 77]. АТ II способствует тубулоинтерстициальному воспалению и фиброзу. Этот эффект опосредуется повышенной экспрессией гена *TGF- $\beta$ 1* и его белка в канальцах и клубочках [78, 79]. Кроме того, АТ II является одним из ключевых медиаторов гипертонической и диабетической нефропатии. Он оказывает повреждающее действие на почки, вызывая появление в клубочках моноцитов и макрофагов, усиление воспалительного ответа в клетках проксимальных трубочек и их дальнейшее фибрирование [75, 80]. Вероятно, это связано с увеличением активности АПФ и, в свою очередь, с образованием АТ II [81]. Недавно V.K. Gounder и соавт.

[82] сообщили о противовоспалительном эффекте омлесартана за счет ингибирования рецепторов АТР 1. В настоящее время имеется большое количество данных, свидетельствующих о том, что блокаторы АТР защищают почку от гломерулосклероза за счет снижения локального уровня АТ II [83]. Например, у мышей с дефицитом генов блокаторов АТР чаще развивался гломерулосклероз и быстрее — повреждение почек [84]. Кроме того, введение АТ 1–7 ослабляло развитие гломерулонефрита в эксперименте за счет снижения продуцирования провоспалительных медиаторов [85].

Клинический эффект блокады РАС может быть связан с воздействием на сердечно-сосудистую систему, а также воспалительные и иммунные механизмы. Блокаторы АТР и ингибиторы АПФ продемонстрировали снижение заболеваемости и смертности пациентов с гипертензией, ишемической болезнью сердца и почечной недостаточностью [86]. РА ассоциирован с повышенным риском развития ССЗ, а гипертензия является одним из основных модифицируемых факторов риска ССЗ и с высокой частотой встречается у пациентов с РА [87]. Хотя конкретных прямых доказательств вклада гипертензии в прогрессирование РА нет, можно предположить, что раннее выявление и активное лечение последней у паци-

ентов с РА должны стать частью комплексной терапии этого заболевания. Использование блокаторов АТР и ингибиторов АПФ может обеспечивать двойной терапевтический эффект: органопротективный и противовоспалительный. Хотя они не могут заменить традиционные базисные противовоспалительные препараты, доказанный противовоспалительный и мощный антипролиферативный потенциал позволяет рассматривать их как ангиотропные препараты первого ряда у пациентов с РА. Целесообразность их назначения больным РА без сопутствующих артериальной гипертензии и/или нефропатии требует дальнейшего изучения, как в эксперименте, так и в реальной клинической практике.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023-38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389:2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with RA: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1690-7. doi: 10.1002/art.24092
- Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:253-61. doi: 10.1016/j.acvd.2010.03.007
- Вайсман ДШ, Сороская ВН, Никитина ЕС. Анализ смертности от болезней костно-мышечной системы по первоначальной и множественным причинам у жителей Тульской области. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):616-20 [Vaysman DSh, Sorotskaya VN, Nikitina ES. Analysis of mortality from musculoskeletal diseases as underlying and multiple causes in the residents of the Tula Region. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):616-20 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-616-20
- Шутов АМ, Серов ВА. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? Клиническая нефрология. 2010;2(1):44-8 [Shutov AM, Serov VA. Cardiorenal continuum or cardiorenal syndrome? *Klinicheskaya Nefrologiya*. 2010;2(1):44-8 (In Russ.)].
- Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: targets for ophthalmological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:439-65. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105610
- Lautner RQ, Vilella DC, Fraga-Silva RA, et al. Discovery and characterization of alamandine: a novel component of the renin-angiotensin system. *Circ Res*. 2013 Apr 12;112(8):1104-11. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301077
- Vilella DC, Passos-Silva DG, Santos RA. Alamandine: a new member of the angiotensin family. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014 Mar; 23(2):130-4. doi: 10.1097/01.mnh.0000441052.44406.92
- Etelvino GM, Peluso AA, Santos RA. New components of the renin-angiotensin system: alamandine and the MAS-related G protein-coupled receptor D. *Curr Hypertens Rep*. 2014 Jun;16(6):433. doi: 10.1007/s11906-014-0433-0
- Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008;121:S21-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.014
- Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population based cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2268-74. doi: 10.1002/art.23650
- Bataller R, Gines P, Nicolas JM, et al. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. This article is protected by copyright. All rights reserved. *Gastroenterology*. 2000;118:1149-56. doi: 10.1016/S0016-5085(00)70368-4
- Nataraj C, Oliverio MI, Mannon RB, et al. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *J Clin Invest*. 1999;104:1693-701. doi: 10.1172/JCI17451
- Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29:367-74. doi: 10.1016/j.tips.2008.05.003
- Dagenais NJ, Jamali F. Protective effects of angiotensin II interruption: evidence for antiinflammatory actions. *Pharmacotherapy*. 2005;25:1213-29. doi: 10.1592/phco.2005.25.9.1213
- Steckelings UM, Kaschina E, Unger T. The AT2 receptor — a matter of love and hate. *Peptides*. 2005;26:1401-9. doi: 10.1016/j.peptides.2005.03.010
- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, et al. International Union of Pharmacology: XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52:415-72.
- Widdop R, Jones E, Hannan R, Gaspari T. Angiotensin AT2 receptors: cardiovascular hope or hype? *Br J Pharmacol*. 2003;140:809-24. doi: 10.1038/sj.bjp.0705448
- Williams B, Baker AQ, Gallacher B, Lodwick D. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 1995;25:913-7. doi: 10.1161/01.HYP.25.5.913
- Alvarez A, Cerda-Nicolas M, Naim Abu Nabah Y, et al. Direct evidence of leukocyte adhesion in arterioles by angiotensin II. *Blood*. 2004;104:402-8. doi: 10.1182/blood-2003-08-2974

22. Piqueras L, Kubes P, Alvarez A, et al. Angiotensin II induces leukocyte-endothelial cell interactions in vivo via AT(1) and AT(2) receptor-mediated P-selectin upregulation. *Circulation*. 2000;102:2118-23. doi: 10.1161/01.CIR.102.17.2118
23. Nobuhiko A, Suganuma E, Babaev VR, et al. Angiotensin II amplifies macrophage-driven atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:2143-8. doi: 10.1161/01.ATV.0000145607.03879.e0
24. Han C, Liu J, Liu X, Li M. Angiotensin II induces C-reactive protein expression Accepted through ERK1/2 and JNK signaling in human aortic cells. *Atherosclerosis*. 2010;212:206-12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.020
25. Silveira KD, Coelho FM, Vieira AT, et al. Mechanisms of the anti-inflammatory actions of the angiotensin type 1 receptor antagonist losartan in experimental models of arthritis. *Peptides*. 2013 Aug;46:53-63. doi: 10.1016/j.peptides.2013.05.012
26. Refaat R, Salama M, Abdel Meguid E, et al. Evaluation of the effect of losartan and methotrexate combined therapy in adjuvant-induced arthritis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2013 Jan 5;698(1-3):421-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.10.024
27. Wang D, Hu S, Zhu J, et al. Angiotensin II type 2 receptor correlates with therapeutic effects of losartan in rats with adjuvant-induced arthritis. *J Cell Mol Med*. 2013 Dec;17(12):1577-87. doi: 10.1111/jcmm.12128
28. Agha AM, Mansour M. Effects of captopril on interleukin-6, leukotriene B(4), and oxidative stress markers in serum and inflammatory exudate of arthritic rats: evidence of anti-inflammatory activity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000 Oct 15;168(2):123-30. doi: 10.1006/taap.2000.8985
29. Caspritz G, Alpermann HG, Schleyerbach R. Influence of the new angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on several models of acute inflammation and the adjuvant arthritis in the rat. *Arzneimittelforschung*. 1986 Nov;36(11):1605-8.
30. Dalbeth N, Edwards J, Fairchild S, et al. The non-thiol angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril suppresses inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jan;44(1):24-31. doi: 10.1093/rheumatology/keh398
31. Sagawa K, Nagatani K, Komagata Y, Yamamoto K. Angiotensin receptor blockers suppress antigen-specific T cell responses and ameliorate collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum*. 2005 Jun;52(6):1920-8. doi: 10.1002/art.21040
32. Sakuta T, Morita Y, Satoh M, et al. Involvement of the renin-angiotensin system in the development of vascular damage in a rat model of arthritis: effect of angiotensin receptor blockers. *Arthritis Rheum*. 2010 May;62(5):1319-28. doi: 10.1002/art.27384
33. 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
34. Clavel G, Boissier MC. Angiogenesis Markers in Rheumatoid Arthritis. *Future Rheumatol*. 2008;3(2):153-9. doi: 10.2217/17460816.3.2.153
35. Paleolog EM. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int J Exp Pathol*. 2009 Jun;90(3):249-61. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00640.x
36. Vreju F, Ciurea M, Rosu A, et al. Power Doppler sonography, a non-invasive method of assessment of the synovial inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):637-43.
37. Schroeder M, Viezens L, Fuhrhop I, et al. Angiogenic growth factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 Feb;33(2):523-7. doi: 10.1007/s00296-011-2210-6
38. Malemud CJ. Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2007 Jan;375(1-2):10-9. doi: 10.1016/j.cca.2006.06.033
39. Rueda B, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Nevot MA, et al. Analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF) functional variants in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol*. 2005 Aug;66(8):864-8. doi: 10.1016/j.humimm.2005.05.004
40. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):71-82 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatropova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1420
41. Yoo SA, Kwok SK, Kim WU. Proinflammatory role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: prospects for therapeutic intervention. *Mediators Inflamm*. 2008;2008:129873. doi: 10.1155/2008/129873
42. Napoleone E, Cutrone A, Cugino D, et al. Inhibition of the renin-angiotensin system downregulates tissue factor and vascular endothelial growth factor in human breast carcinoma cells. *Thromb Res*. 2012 Jun;129(6):736-42. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.047
43. Kim S, Toyokawa H, Yamao J, et al. Antitumor effect of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan for orthotopic rat pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2014 Aug;43(6):886-90. doi: 10.1097/MPA.0000000000000125
44. Park YA, Choi CH, Do IG, et al. Dual targeting of angiotensin receptors (AGTR1 and AGTR2) in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2014 Oct;135(1):108-17. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.06.031
45. Walsh DA, Suzuki T, Knock GA, et al. AT1 receptor characteristics of angiotensin analogue binding in human synovium. *Br J Pharmacol*. 1994 Jun;112(2):435-42. doi: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb13091.x
46. Price A, Lockhart JC, Ferrell WR, et al. Angiotensin II type 1 receptor as a novel therapeutic target in rheumatoid arthritis: in vivo analyses in rodent models of arthritis and ex vivo analyses in human inflammatory synovitis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):441-7. doi: 10.1002/art.22335
47. Kawakami Y, Matsuo K, Murata M, et al. Expression of angiotensin II receptor-1 in human articular chondrocytes. *Arthritis*. 2012;2012:648537. doi: 10.1155/2012/648537
48. Goto M, Fujisawa M, Yamada A, et al. Spontaneous release of angiotensin converting enzyme and interleukin 1 beta from peripheral blood monocytes from patients with rheumatoid arthritis under a serum free condition. *Ann Rheum Dis*. 1990 Mar;49(3):172-6. doi: 10.1136/ard.49.3.172
49. Goto M, Sasano M, Fuzisawa M, et al. Constitutive production of angiotensin converting enzyme from rheumatoid nodule cells under serum free conditions. *Ann Rheum Dis*. 1992 Jun;51(6):741-2. doi: 10.1136/ard.51.6.741
50. Veale D, Yanni G, Bresnihan B, FitzGerald O. Production of angiotensin converting enzyme by rheumatoid synovial membrane. *Ann Rheum Dis*. 1992 Apr;51(4):476-80. doi: 10.1136/ard.51.4.476
51. Walsh DA, Catravas J, Wharton J. Angiotensin converting enzyme in human synovium: increased stromal [(125)I]351A binding in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Feb;59(2):125-31. doi: 10.1136/ard.59.2.125
52. Fukuzawa M, Satoh J, Sagara M, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors suppress production of tumor necrosis factor-alpha in vitro and in vivo. *Immunopharmacology*. 1997 Apr;36(1):49-55. doi: 10.1016/S0162-3109(96)00160-9
53. Martin MF, Surrall KE, McKenna F, et al. Captopril: a new treatment for rheumatoid arthritis? *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1325-8. doi: 10.1016/S0140-6736(84)91821-X
54. Bird HA, Le Gallez P, Dixon JS, et al. A clinical and biochemical assessment of a nonthiol ACE inhibitor (pentopril; CGS-13945) in active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1990 May;17(5):603-8.
55. Flammer AJ, Sudano I, Hermann F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2008 Apr 29;117(17):2262-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734384

56. Perry ME, Chee MM, Ferrell WR, et al. Angiotensin receptor blockers reduce erythrocyte sedimentation rate levels in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Nov;67(11):1646-7. doi: 10.1136/ard.2007.082917
57. Da Silveira KD, Coelho FM, Vieira AT, et al. Anti-inflammatory effects of the activation of the angiotensin-(1-7) receptor, MAS, in experimental models of arthritis. *J Immunol*. 2010 Nov 1;185(9):5569-76. doi: 10.4049/jimmunol.1000314
58. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903-11. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06075-5
59. Boers M. Renal disorders in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20:57-68. doi: 10.1016/0049-0172(90)90095-W
60. Ramirez G, Lambert R, Bloomer HA. Renal pathology in patients with rheumatoid arthritis. *Nephron*. 1981;28:124-6. doi: 10.1159/000182132
61. Nakano M, Ueno M, Nishi S, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol*. 1998;50:154-60.
62. Yoshida A, Morozumi K, Suganuma T, et al. Clinicopathological study of nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. *Ryumachi*. 1991;31:14-21.
63. Pathan E, Joshi VR. Rheumatoid arthritis and the kidney. *J Assoc Physicians Ind*. 2004;52:488-94.
64. Laakso M, Mutru O, Isomäki H, Koota K. Mortality from amyloidosis and renal diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1986;45:663-7. doi: 10.1136/ard.45.8.663
65. Santos SH, Andrade JM, Fernandes LR, et al. Oral angiotensin-(1-7) prevented obesity and hepatic inflammation by inhibition of resistin/TLR4/MAPK/NFκB in rats fed with high-fat diet. *Peptides*. 2013 Aug;46:47-52. doi: 10.1016/j.peptides.2013.05.010
66. Mori J, Patel VB, Ramprasad T, et al. Angiotensin 1-7 mediates renoprotection against diabetic nephropathy by reducing oxidative stress, inflammation and lipotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Apr 15;306(8):812-21. doi: 10.1152/ajprenal.00655.2013
67. Benicky J, Sanchez-Lemus E, Honda M, et al. Angiotensin II AT1 receptor blockade ameliorates brain inflammation. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Mar;36(4):857-70. doi: 10.1038/npp.2010.225
68. Saavedra JM. Angiotensin II AT(1) receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Nov;123(10):567-90. doi: 10.1042/CS20120078
69. Villapol S, Saavedra JM. Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. *Am J Hypertens*. 2015 Mar;28(3):289-99. doi: 10.1093/ajh/hpu197
70. El-Hashim AZ, Renno WM, Raghupathy R, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits allergic inflammation, via the MAS1 receptor, through suppression of ERK1/2- and NF-κB-dependent pathways. *Br J Pharmacol*. 2012 Jul;166(6):1964-76. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01905.x
71. Costa AC, Romero TR, Pacheco DF, et al. Participation of AT1 and Mas receptors in the modulation of inflammatory pain. *Peptides*. 2014 Nov;61:17-22. doi: 10.1016/j.peptides.2014.08.010
72. Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet*. 2014 May 10;383(9929):1637-47. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62337-5
73. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm*. 2007 Oct;13(8 Suppl B):9-20. doi: 10.18553/jmcp.2007.13.s8-b.9
74. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006 Jul;86(3):747-803. doi: 10.1152/physrev.00036.2005
75. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Ruperez M, et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Mar;15(2):159-66. doi: 10.1097/01.mnh.0000203190.34643.d4
76. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005 Dec 10;366(9502):2026-33. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67814-2
77. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jul;48(1):8-20. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.04.077
78. Wolf G. Link between angiotensin II and TGF-beta in the kidney. *Miner Electrolyte Metab*. 1998;24(2-3):174-80. doi: 10.1159/000057367
79. Yoo KH, Thornhill BA, Wolstenholme JT, Chevalier RL. Tissue-specific regulation of growth factors and clusterin by angiotensin II. *Am J Hypertens*. 1998 Jun;11(6 Pt 1):715-22. doi: 10.1016/S0895-7061(98)00018-1
80. Wolak T, Kim H, Ren Y, et al. Osteopontin modulates angiotensin II-induced inflammation, oxidative stress, and fibrosis of the kidney. *Kidney Int*. 2009 Jul;76(1):32-43. doi: 10.1038/ki.2009.90
81. Wolf G. Renal injury due to renin-angiotensin-aldosterone system activation of the transforming growth factor-beta pathway. *Kidney Int*. 2006 Dec;70(11):1914-9. doi: 10.1038/sj.ki.5001846
82. Gounder VK, Arumugam S, Arozal W, et al. Olmesartan protects against oxidative stress possibly through the Nrf2 signaling pathway and inhibits inflammation in daunorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Int Immunopharmacol*. 2014 Feb;18(2):282-9. doi: 10.1016/j.intimp.2013.11.018
83. Batlle D, Wysocki J, Soler MJ, Ranganath K. Angiotensin-converting enzyme 2: enhancing the degradation of angiotensin II as a potential therapy for diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(6):520-8. doi: 10.1038/ki.2011.381
84. Wong DW, Oudit GY, Reich H, et al. Loss of Angiotensin-Converting Enzyme-2 (Ace2) Accelerates Diabetic Kidney Injury. *Am J Pathol*. 2007 Aug;171(2):438-51. doi: 10.2353/ajpath.2007.060977
85. Zhang J, Noble NA, Border WA, Huang Y. Infusion of angiotensin-(1-7) reduces glomerulosclerosis through counteracting angiotensin II in experimental glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Mar;298(3):F579-88. doi: 10.1152/ajprenal.00548.2009
86. Montecucco F, Mach F. Statins, ACE inhibitors and ARBs in cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;23(3):389-400. doi: 10.1016/j.beem.2008.12.003
87. Protogerou AD, Panagiotakos DB, Zampeli E, et al. Arterial hypertension assessed 'out-of-office' in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated 'white coat' phenomenon. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 2;15(5):R142. doi: 10.1186/ar4324