

ВЛИЯНИЕ ANTI-B-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ ЦИТОКИНЕМИЮ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

© *Мещерина Н.С.*

Кафедра внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: n.mescherina@yandex.ru

В данной статье представлены результаты исследования влияния ритуксимаба (моноклональные антитела к поверхностным рецепторам CD20-лимфоцитов) на уровень провоспалительных цитокинов и структурно-функциональные свойства общей сонной артерии (ОСА) у 48 пациентов с различной длительностью серопозитивного по Jg M РФ варианта ревматоидного артрита (РА). Установлено, что у больных с развернутым РА имел место достоверно более высокий уровень ФНО α , рФНО α -p1, ИЛ-1 β и ИЛ-17, в то время как концентрация ИЛ-6 и рИЛ-6 была достоверно выше при поздней стадии заболевания. Выявлены признаки патологического ремоделирования ОСА, а именно, увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ), диаметра и индекса жесткости ОСА, прогрессирующее с длительностью заболевания. Проведенный корреляционный анализ показал, что у больных РА имеет место достоверная прямая корреляционная связь между индексом DAS28, уровнем провоспалительных цитокинов, толщиной КИМ и диаметром ОСА. У больных РА терапия ритуксимабом наряду с противовоспалительной активностью обладает вазопротективным действием, более эффективным при длительности заболевания менее 2 лет.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, ревматоидный артрит, ремоделирование сосудистого русла, ритуксимаб.

INFLUENCE OF ANTI-B-CELL THERAPY ON THE PRO-INFLAMMATORY CYTOKINEMIA AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Meshcherina N.S.

Department of Internal Diseases N 1 of Kursk State Medical University, Kursk

The article presents the results of the research of Rituximab (monoclonal antibodies to superficial receptors of CD20-lymphocytes) impact on the proinflammatory cytokine level and structural-functional properties of the common carotid artery (CCA) in 48 patients with the varying duration of Jg M-RF-seropositive rheumatoid arthritis (RA). It was determined that patients with the developed RA had significantly higher levels of TNF- α , sTNF- α -r1, IL-1 β and IL-17, while the concentration of IL-6 and sIL-6 was significantly increased in the late stage disease. The following signs of pathological CCA remodeling were determined: the increase in intima-media complex (IMC) thickness, the increase in CCA diameter and rigidity index; these changes were progressing during the course of the disease. The correlational analysis revealed the significant direct correlational relationship between DAS28 index, the proinflammatory cytokine level, IMC thickness and CCA diameter in patients with RA. Apart from the anti-inflammatory activity, the treatment of patients with RA with Rituximab also had a vasoprotective action, which was more efficient if the disease duration did not exceed 2 years.

Keywords: proinflammatory cytokines, rheumatoid arthritis, vasculature remodeling, Rituximab.

Ревматоидный артрит (РА) в настоящее время сохраняет свое значение как одна из наиболее важных и актуальных проблем современной научной и практической ревматологии, что обусловлено быстрой инвалидизацией и существенным ухудшением качества жизни пациентов вследствие развития эрозивного полиартрита и системного поражения органов [27]. Несмотря на то, что за последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении пациентов с РА, летальность среди этой категории больных остается значительно выше, чем в общей популяции [13]. При этом основной причиной снижения продолжительности жизни пациентов с РА являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромбозами, приводящими к увеличению в 2-3

раза риска развития инфаркта миокарда (ИМ), в 2 раза – хронической сердечной недостаточности (СН) и внезапной сердечной смерти, в 1,7 раза – инсульта. Причём смертность от всех причин при РА возрастает практически вдвое, и примерно 50 % всех летальных исходов приходится на ИБС [15]. Следует подчеркнуть, что в патогенезе коронарного атеросклероза при РА традиционные факторы риска в 2 раза реже являются причиной развития ИБС в сравнении с общей популяцией, а в атерогенезе доминирует значимость прямого проатерогенного действия медиаторов хронического системного воспаления, определяющего повышенную кардиоваскулярную летальность даже после эффективного контроля таких факторов, как дислипидемия, гипертензия, курение, СД [18].

В настоящее время установлено, что у пациентов с РА отмечено наличие значительно более выраженных признаков атеросклероза типа угнетения функции эндотелия, увеличения ТИМ сонных артерий, снижения эластичности и растяжимости стенки артериальных сосудов относительно выраженности классических факторов риска [17]. Значительно чаще при РА отмечается также нестабильность атеросклеротических бляшек, что связывают прежде всего с высокой активностью воспаления [28].

При этом механизмы, ответственные за столь выраженное увеличение риска ССЗ при РА, сложны и многокомпонентны, что обуславливает необходимость их дальнейшего изучения. Вне всяких сомнений, в эти процессы вовлечены функциональные и структурные повреждения стенки крупных артерий [22]. Одним из общепринятых подходов к изучению ранних стадий атеросклероза и механизмов структурных изменений крупных сосудов является измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) [3,14]. По данным проспективных исследований увеличение толщины КИМ и наличие атеросклеротической бляшки в сонных артериях рассматриваются как предикторы сердечно-сосудистых событий независимо от возраста, пола, расы и традиционных факторов риска [19, 25].

В целом чрезвычайная гетерогенность РА, наличие многочисленных факторов риска как традиционных, так и «новых», включающих широкий спектр медиаторов воспаления, неоднородность патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы объясняют высокую частоту кардиоваскулярных осложнений у больных РА [6]. Однако характер этого сочетания может существенно отличаться в зависимости от тяжести и длительности заболевания, что обуславливает определенную мозаичность патогенетической картины и отсутствие единых представлений о механизмах развития атеросклероза при РА. Поэтому в качестве одного из приоритетных направлений исследований в ревматологии является изучение структурно-функционального состояния артериального русла, определения наиболее значимых воспалительных маркеров его поражения, что позволит разработать наиболее эффективные методы коррекции и профилактики прогрессирования атеросклероза у данной категории больных.

С этих позиций особый интерес представляет изучение свойств новой группы противовоспалительных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) влиять на структурно-функциональное состояние артериального русла у больных РА. Следует отметить, что до настояще-

го времени нет четких представлений о действии ГИБП на сердечно-сосудистую систему, что обусловлено как значительной гетерогенностью РА, так и недостаточной изученностью механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при РА [12, 16].

Известно, что ритуксимаб (РТМ), представляющий собой генно-инженерные химерные высокоаффинные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам CD20-лимфоцитов (В-лимфоцитов), обладает высокой эффективностью в снижении активности заболевания и рентгенологических признаков деструкции суставов при РА [24]. Действие РТМ заключается в удалении В-лимфоцитов за счет комбинации нескольких механизмов — комплементзависимая клеточная цитотоксичность, антителозависимая клеточная цитотоксичность и индукция апоптоза В-клеток [4]. К настоящему времени только в нескольких работах, в том числе выполненных в научно-исследовательском институте ревматологии РАМН под руководством академика Насонова Е.Л., изучено влияние ритуксимаба на систему транспорта холестерина крови и маркеры атеросклеротического поражения сосудов у больных РА [2, 7, 16].

Данные положения определяют научно-практическую значимость исследований иммунологических и вазопротективных эффектов ритуксимаба, что направлено на персонализированную терапию и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Поэтому целью исследования явилось изучение влияния ритуксимаба на провоспалительную цитокинемию и структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 48 пациентов с достоверным по классификационным критериям ACR/EULAR (2010) диагнозом РА. Средний возраст больных составил $44,6 \pm 7,3$ года.

Критериями включения пациентов в исследование явились: информированное согласие пациента о включении в исследование, серопозитивный по IgM РФ РА 2-3 степени активности по индексу DAS 28 (Disease Activity Score), прием метотрексата в стабильной дозе не менее 2 месяцев перед началом исследования, резистентность к предшествующей терапии, отсутствие противопоказаний к применению ритуксимаба. Из исследования исключались пациенты с серонегативным по IgM РФ РА 1 степени активности по индексу DAS 28, наличием злокачественных новообразований (в том числе в анамнезе в течение 5

лет), инфекционными процессами любой локализации, сахарным диабетом, нарушением функции печени и почек, застойной сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца.

Количественная оценка степени активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR [9]. Компоненты индекса DAS 28 включают: счет болезненных суставов из 28 возможных, счет припухших суставов из 28 возможных, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале.

Клиническое обследование больных РА проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России. Эффективность лечения оценивали по динамике индекса DAS 28: хороший эффект соответствовал снижению DAS 28 более чем на 1,2 балла при итоговом значении, не превышающем 3,2 балла; при снижении DAS 28 на 0,6-1,2 балла и итоговом значении от 3,2 до 5,1 балла эффект расценивается как удовлетворительный. При сохраняющейся высокой активности болезни (DAS 28 >5,1) пациент считался не ответившим на лечение независимо от степени снижения DAS 28. Критерием ремиссии являлся показатель DAS 28 <2,6 балла [9].

Все больные были рандомизированы на 2 группы: 1-ю группу (n=22) составили больные с развернутым РА (длительность менее 2 лет), 2-ю (n=26) – с поздней стадией заболевания. Критериями рандомизации пациентов явились возраст, длительность и активность РА.

Группа контроля включала 20 клинически здоровых лиц в возрасте 42,5±5,3 года.

Всем больным до начала терапии ритуксимабом проводился предварительный скрининг на серологические маркеры вирусов гепатитов В и С, ВИЧ.

Уровень IgM РФ оценивали иммуоферментным методом (Orgentest, Германия). Концентрацию ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα в сыворотке крови больных РА оценивали с помощью тест-систем Pro Con (НПО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург), ИЛ-17 – методом сэндвич-варианта твердофазного иммуоферментного анализа с использованием реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США). Содержание растворимых рецепторов ИЛ-6 (рИЛ-6р) в сыворотке крови определяли количественным иммуоферментным методом (ОМБ, Москва), растворимых ФНОα-рецепторов 1 (рФНОα-р1)-Biosorce (Бельгия).

С целью выявления субклинического атеросклеротического поражения общих сонных артерий (ОСА) проводили дуплексное сканирование в

её дистальном отделе на 1 см проксимальнее области бифуркации с обеих сторон на аппарате Acuson X /10, оснащенный линейным датчиком 7 МГц, с измерением толщины КИМ. Согласно рекомендаций Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.) и ВНОК России увеличение толщины КИМ более 0,9 мм рассматривали как признаки ремоделирования стенки ОСА, за атеросклеротическую бляшку принимали фокальную структуру внутренней стенки ОСА $\geq 0,5$ мм (или $\geq 50\%$) превышавшую толщину КИМ, либо любое измерение $\geq 1,5$ мм [3]. Для оценки структурно-функциональных свойств общих сонных артерий (ОСА) определялся индекс жесткости (stiffness index β) по формуле: $\beta = \log(\text{САД}/\text{ДАД})/(\Delta\text{Д}/\text{Д})$ (усл. ед.), где Д – диаметр общей сонной артерии в диастолу; $\Delta\text{Д}$ – разница диаметров общей сонной артерии в систолу и диастолу; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД [15].

Определение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и параметров ремоделирования артериального русла у больных РА проводилось до лечения и через 24 недели терапии ритуксимабом. Ритуксимаб вводили в/в капельно по 1000 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: дважды в 1-й и 15-й день, с в/в премедикацией метилпреднизолоном (100 мг).

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ Statistica 6,0. При анализе количественных показателей рассчитывались средние величины (M), их стандартные отклонения (m). Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. При сравнении средних значений использовался двусторонний t – критерий Стьюдента для зависимых и независимых групп. Для анализа попарной взаимосвязи количественных и качественных признаков использовали метод ранговой корреляции Спирмена независимо от вида распределения, коэффициенты линейной корреляции Пирсона. Достоверность изменения показателей цитокинового статуса и структурно-функциональных свойств ОСА на фоне терапии оценивали с помощью критерия Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения исходного уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных РА показали достоверное повышение концентрации ИЛ-1β, ФНОα, рФНОα-р1, ИЛ-6, рИЛ-6, ИЛ-17 по сравнению с группой контроля (табл.1). Установлено, что у больных с развернутым РА имел место достоверно более высокий

Таблица 1

Влияние терапии ритуксимабом на показатели цитокинового статуса в сыворотке крови больных ревматоидным артритом (M±m)

Показатели	Группы обследованных				
	Группа контроля (n=20)	Больные с длительностью РА до 2 лет до лечения (n=22)	Больные с длительностью РА до 2 лет через 24 недели после терапии (n=22)	Больные с длительностью РА более 2 лет до лечения (n=26)	Больные РА с длительностью заболевания более 2 лет через 24 недели терапии (n=26)
	1	2	3	4	5
ФНО α (пг/мл)	32,2±4,6	187,4±10,3* ¹	38,7±6,4* ²	164,5±9,3* ^{1,2}	60,1±10,7* ¹⁻⁴
pФНО α -p1 (нг/мл)	2,2±0,3	3,9±0,8* ¹	2,8±0,7* ²	3,3±0,5* ^{1,2}	2,7±0,4* ¹⁻⁴
ИЛ-1 β (пг/мл)	36,1±6,3	162,8±11,7* ¹	40,5±7,2* ²	130,4±11,3* ^{1,2}	61,8±8,4* ¹⁻⁴
ИЛ-6 (пг/мл)	13,2±1,9	191,2±11,5* ¹	17,9±3,8* ²	248,6±10,8* ^{1,2}	88,3±8,1* ¹⁻⁴
pИЛ-6 (мг/л)	1002,4±29,8	1960,8±32,1* ¹	1103,5±23,8* ²	2883,5±33,2* ^{1,2}	1696,3±27,2* ¹⁻⁴
ИЛ-17 (пг/мл)	7,8±1,2	34,2±2,1* ¹	26,3±1,7* ²	29,4±1,8* ^{1,2}	22,1±1,6* ¹⁻⁴

Примечание: здесь и далее * отмечены достоверные различия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой, по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

уровень ФНО α , pФНО α -p1, ИЛ-1 β и ИЛ-17 превосходящий на 16,1% ($p < 0,05$), 38,1% ($p < 0,05$), 21,8% ($p < 0,05$) и 15,3% ($p < 0,05$) соответственно концентрацию данных цитокинов у больных с поздней стадией заболевания. Надо при этом отметить, что концентрация ИЛ-6 у больных с развернутой стадией РА (длительностью менее 2 лет) в среднем была ниже на 18,7% ($p < 0,05$) по сравнению с его уровнем при позднем РА. Известно, что для проявления биологической активности ИЛ-6 необходимо связывание ИЛ-6 с рецепторным комплексом (pИЛ-6). Поэтому полноценный иммунный ответ на действие ИЛ-6 достигается при адекватной экспрессии pИЛ-6 [8]. Проведенная оценка содержания pИЛ-6 в сыворотке крови больных РА показала достоверно более высокий уровень при позднем РА (2883,5±33,2 мг/л, $p < 0,05$), который на 33,4% ($p < 0,05$) превышал данный показатель у больных с развернутой стадией болезни и в 2,9 раза ($p < 0,05$) значения контроля.

С учетом значимости исследования толщины КИМ ОСА в качестве фактора риска ССЗ проведено изучение структурно-функциональных свойств общих сонных артерий у больных РА (табл. 2). Было выявлено, что у больных с развернутой и поздней стадиями РА толщина КИМ и

диаметр ОСА были выше контроля в среднем на 5,1% ($p > 0,05$) и 9,3% ($p < 0,05$) соответственно. Определение индекса жесткости ОСА (stiffness index β) у больных с развернутой стадией РА показало его увеличение в среднем на 29,7% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем; при позднем РА величина индекса жесткости была максимальной (6,8±0,3 усл. ед.) и превосходила значение в группе контроля на 41,8% ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных РА патологического ремоделирования ОСА, прогрессирующего с длительностью заболевания.

Проведение корреляционного анализа показало наличие прямых связей между индексом DAS28, отражающим активность системного воспаления при РА, и уровнем провоспалительных цитокинов: ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($r = 0,59$, $p < 0,01$; $r = 0,48$, $p < 0,05$; $r = 0,66$, $p < 0,01$ соответственно); DAS28 и КИМ ОСА ($r = 0,45$, $p < 0,01$). Определены прямые корреляционные связи между концентрацией в сыворотке крови IgM pФ и ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β ($r = 0,53$, $p < 0,01$; $r = 0,68$, $p < 0,05$; $r = 0,49$, $p < 0,07$ соответственно). Также установлено наличие прямых связей между индексом жесткости ОСА и длительностью РА ($\chi^2 = 14,9$, $p < 0,05$); величиной КИМ и длительностью заболевания ($\chi^2 = 12,8$, $p < 0,05$).

Влияние терапии ритуксимабом на структурно-функциональные показатели общих сонных артерий у больных ревматоидным артритом ($M \pm m$)

№ п/п	Группы обследованных	Показатели		
		Диаметр ОСА, мм	Комплекс ин-тима медиа, мм	Индекс жесткости, усл. ед.
1.	Контроль (n= 20)	6,0±0,2	0,75±0,1	4,8±0,4
2.	Больные с развернутой стадией РА (длительность до 2 лет) до лечения (n=22)	6,3±0,2	0,89±0,1* ¹	6,2±0,6* ¹
3.	Больные с развернутой стадией РА (длительность до 2 лет) через 24 недели лечения (n=22)	6,1±0,2	0,79±0,1* ^{1,2}	5,3±0,3* ^{1,2}
4.	Больные с поздним РА (длительность более 2 лет) до лечения (n=26)	6,6±0,3* ¹	1,2±0,2* ^{1,2}	6,8±0,3* ^{1,2}
5.	Больные с поздним РА (длительность более 2 лет) через 24 недели лечения (n=26)	6,3±0,3* ¹	0,98±0,2* ¹⁻⁴	6,1±0,4* ¹⁻⁴

Выявлены прямые корреляционные связи между толщиной КИМ и концентрацией ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β ($r=0,62$, $p<0,01$; $r=0,54$, $p<0,01$; $r=0,58$, $p<0,05$ соответственно), что свидетельствует о существенном вкладе иммунного воспаления в процессы ремоделирования артериально-го русла при РА.

Как известно, провоспалительным цитокинам (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), вырабатываемым в синовиальной мембране при взаимодействии макрофагов и лимфоцитов, принадлежит ведущая роль в развитии и прогрессировании РА. Кроме того, интерлейкины также считаются факторами, играющими значительную роль в хроническом сосудистом воспалительном ответе, типичном для атеросклероза. Экспрессия провоспалительных цитокинов и их рецепторов была установлена в атероматозной ткани. Исследования *in vitro* подтвердили вовлечение различных интерлейкинов в проатерогенные процессы, такие как увеличение количества молекул адгезии на эндотелиальных клетках, активация макрофагов, пролиферация гладкомышечных клеток [21]. Установлено, что ФНО α играет значительную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада, обладает локальным действием на сосудистую стенку, включающим экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки; также активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия [26]. Кроме того, проатерогенное действие ФНО α опосредовано его способностью вызывать

развитие инсулинорезистентности и дислипидемии [10]. ФНО α является сильнейшим стимулом для продукции ИЛ-1 β , являющегося главным медиатором развития и местной воспалительной реакции в сосудистой стенке, и острофазового ответа на уровне организма. ИЛ-1 β проявляет широкий спектр локальных и системных эффектов, к которым относятся: активация Т- и В-лимфоцитов, а также индукция синтеза молекул адгезии, а его повышение является неотъемлемым механизмом поддержания эндотелиальной дисфункции и прогрессирования атерогенеза [23].

ИЛ-17, продуцируемый Т-клетками (CD4+), проявляет выраженную провоспалительную активность, способен индуцировать синтез различных медиаторов воспаления, включая ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, тем самым способствуя развитию аутоиммунных патологических реакций, определяющих активность воспаления при ревматоидном артрите [5]. Обнаружена роль ИЛ-17 в регуляции функции хондроцитов и синовиоцитов, стимуляции гранулопоэза [19]. Выявлены свойства ИЛ-17 наряду с потенцированием гиперэкспрессии ИЛ-1 и ИЛ-6 увеличивать продукцию металлопротеиназ (ММП-9), играющих важную роль в процессах воспаления и тканевого ремоделирования. Важно отметить, что ИЛ-6 связан с индукцией и поддержанием аутоиммунных процессов через модуляцию В-клеток и Th17-клеток. Сигнал от ИЛ-6 опосредуется через уникальную систему ИЛ-6-рецептора [8]. Среди множества эффектов ИЛ-6 следует отметить его роль в системном воспалении как основного медиатора острой

фазы, стимулирующего выработку в гепатоцитах вторичных участников воспаления – белков острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), амилоида А, аполиipoproteина- α , фибриногена, компонентов комплимента. Биологические эффекты ИЛ-6, связанные с преждевременным развитием атеросклероза, реализуются через активацию эндотелиальных клеток, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. ИЛ-6 является не только предиктором эндотелиальной активации и дисфункции, но и участвует на всех стадиях протромботических реакций [29]. При этом уровень ИЛ-6 не только отражает активность воспалительного процесса в системном кровотоке, но и является прогностическим критерием сердечно-сосудистых осложнений.

Данные свойства провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и т.д.) обуславливают развитие иммунного воспаления стенок артерий, нарушений функционального состояния эндотелия и структурно-функциональных свойств сосудистой стенки с прогрессированием патологического ремоделирования артериального русла у больных ревматоидным артритом.

Анализ результатов проведенной терапии показал высокую клиническую эффективность ритуксимаба при серопозитивном по IgM РФ РА, что проявлялось достоверным снижением средних значений индекса DAS28 начиная с 8-й недели после введения препарата. При оценке клинической симптоматики после 24 недель терапии ритуксимабом установлено наличие клинического улучшения (хороший и/или умеренный ответ по критериям EULAR) у 76,6% больных. При сравнении эффективности терапии у больных с различными стадиями РА к концу наблюдения было выявлено, что суммарные показатели хорошего и удовлетворительного ответов достоверно не отличались и составили – 78,8% в группе с развернутым РА и 74,2% – у больных с поздней стадией заболевания. Важно отметить, что к 24 недели терапии низкая активность РА определялась у 38,7%, ремиссия была достигнута у 26,3% больных.

На фоне терапии ритуксимабом определено достоверное снижение уровня IgM РФ более чем на 66,4% ($p < 0,05$) от исходного показателя, при этом у 16% серопозитивных по IgM РФ больных РА произошла сероконверсия и при повторном исследовании IgM РФ в сыворотке не выявлялся.

Исследование лабораторных показателей спустя 24 недели после проведенной терапии ритуксимабом установило, что у больных с длительностью РА менее 2 лет, сывороточная концентрация провоспалительных цитокинов достоверно не от-

личалась от значений группы контроля. У больных с анамнезом заболевания более 2 лет (поздняя стадия) после лечения среднее содержание ФНО- α уменьшилось на 60,8% ($p < 0,05$), рФНО- α -p1 — на 21,1% ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – на 51,9% ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на 64,3% ($p < 0,05$), рИЛ-6 – на 41,1% ($p < 0,05$) и ИЛ-17 – 25,3% ($p < 0,05$).

Определение структурно-функциональных показателей общих сонных артерий показало, что у больных с развернутой стадией РА после лечения ритуксимабом диаметр ОСА не отличался от контроля, при позднем РА было выявлено его уменьшение на 9,1% ($p < 0,05$); толщина КИМ при развернутой стадии заболевания была меньше исходных показателей в среднем на 19,9% ($p < 0,05$); при позднем РА толщина КИМ отличалась от исходного значения на 20,1% ($p < 0,05$). Индекс жесткости у больных с развернутым РА после проведенной терапии не отличался от контроля; при позднем РА отмечено достоверное его снижение до $6,1 \pm 0,4$ усл. ед. ($p < 0,05$), при сохранении достоверных различий с величиной контроля.

Представленные результаты исследования демонстрируют высокую клиническую эффективность терапии ритуксимабом и согласуются с данными, полученными другими авторами [1,4,7,16]. По-видимому, это во многом обусловлено тем фактом, что выработка провоспалительных цитокинов и миграция иммунокомпетентных клеток в субинтимальное пространство лежат в основе формирования атеросклеротической бляшки, а лейкоцитарный клеточный инфильтрат сосудистой стенки при атеросклерозе у пациентов с РА представлен преимущественно В-клетками [11], поэтому подавление В-клеточных реакций у данной категории больных может служить мишенью для предотвращения развития эндотелиальной дисфункции и процессов атерогенеза. Следует отметить, что противовоспалительная активность ритуксимаба коррелирует с его вазопротективным действием, что сопровождается регрессом патологического ремоделирования ОСА, и потенциально связано со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. При этом большая эффективность терапевтического действия ритуксимаба достигается при длительности РА менее 2 лет, что обосновывает целесообразность применения ритуксимаба на ранних стадиях заболевания с целью оптимизации терапии и более существенного снижения сердечно-сосудистого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Лукина Г.В., Новиков А.А., Черкасова М.В., Попкова Т.В., Линева О.Г., Кузьянц К.Х., Насонов Е.Л. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной те-

- рапии у больных ревматоидным артритом // Науч.-практ. ревматология. – 2012. – № 50 (1). – С. 14-21.
2. Волков А.В., Линева О.Г., Кузьянец К.Х., Лукина Г.В., Насонов Е.Л. Влияние терапии ритуксимабом на функцию эндотелия и другие маркеры атеросклероза у пациентов с активным ревматоидным артритом // Науч.-практ. ревматология. – 2010. – № 6. – С. 31-36.
 3. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.) // Рос. кардиол. Журнал. – 2012. – № 4 (96), прил. 2. – С. 25.
 4. Насонов Е. Л., Александрова Е.Н. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – № 1. – С. 3-22.
 5. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита // Науч.-практ. ревматология. – 2010. – № 2. – С. 71-82.
 6. Попкова Т.В., Хелковская А.Н., Мач Э.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите // Тер. архив. – 2007. – № 5. – С. 9-14.
 7. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Линева О.Г., Новиков А.А., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Влияние ритуксимаба на систему транспорта холестерина крови у больных ревматоидным артритом // Науч.-практ. ревматология. – 2010. – № 4. – С. 26-31.
 8. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите // Науч.-практ. ревматология. – 2011. – № 4. – С. 64-72.
 9. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
 10. Allanore Y., Kahan A., Sellam J. Effects of repeated infliximab therapy on serum lipid profile in patients with refractory rheumatoid arthritis // Clin. Chim. Acta. – 2006. – Vol. 365, N 1-2. – P. 143-148.
 11. Aubry M.C., Riehle D.L., Edwards W.D. B-Lymphocytes in plaque and adventitia of coronary arteries in two patients with rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: preliminary observations // Cardiovasc. Pathol. – 2004. – Vol. 13, N 4. – P. 233-236.
 12. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010 // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69, Suppl. II. – P. 2-29.
 13. Gonzalez A. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56, N 11. – P. 3583-3587.
 14. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. The role of carotid artery intima-media thickness in predicting clinical coronary events // Ann. Intern. Med. – 1998. – Vol. 128, N 4. – P. 262-269.
 15. Kawasaki T., Sasayama S., Yagi S. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness if major branches of the human arteries // Cardiovasc. Res. – 1987. – Vol. 144. – P. 345-352.
 16. Kerekes G., Soltesz P., Der H. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis // Clin. Rheumatol. – 2009. – Vol. 28, N. 6. – P. 705-710.
 17. Klocke R., Cockcroft J.R., Taylor G.J. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62, N. 5. – P. 414-418.
 18. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, N. 2. – P. 402-411.
 19. McInnes I., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // Nat. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 7, N 6. – P. 429-42.
 20. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study // Circulation. – 2010. – Vol. 121, N. 4. – P. 505-511.
 21. Poredos P. Markers of Preclinical Atherosclerosis and their Clinical Relevance // The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal. – 2011. – Vol. 4. – P. 1-10.
 22. Safar M.E., Blacher J., Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease – is it possible to break the vicious circle? // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 218, N. 2. – P. 263-271.
 23. Schachinger V., Britten M., Zeiher A. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // Circulation. – 2000. – Vol. 101, N 16. – P. 1899-1906.
 24. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W.J. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69, N 4. – P. 631-637.
 25. Stein J.H. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21, N 2. – P. 93-111.
 26. Van Leuven S.I., Franssen R., Kastelein J.J. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis // Rheumatol. – 2008. – Vol. 47, N 1. – P. 3-7.
 27. Verstappen S.M., Symmons D.P. What is the outcome of RA in 2011 and can we predict it? // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 25, N 4. – P. 485-496.
 28. Wallberg-Jonsson S., Backman C., Johnson O. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2001. – Vol. 28, N 12. – P. 2597-2602.
 29. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21, N 19. – P. 1574-1583.
 30. Young A., Koduri G., Batley M. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis // Rheumatology (Oxford). – 2007. – Vol. 46, N 2. – P. 350-357.