

Влияние анти В-клеточной терапии на жесткость сосудистой стенки у больных системной склеродермией

А.Л. Маслянский¹, Е.П. Колесова¹, И.Н. Пенин¹,
М.Д. Чешуина¹, С.В. Лапин², А.О. Конради¹

¹ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Маслянский А.Л. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова); Колесова Е.П. — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Пенин И.Н. — заочный аспирант ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Чешуина М.Д. — заочный аспирант ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; Лапин С.В. — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Конради А.О. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, заместитель директора по научной работе ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: esc_4@mail.ru (Маслянский Алексей Леонидович).

Резюме

Актуальность. Жесткость артериальной сосудистой стенки является независимым предиктором кардиоваскулярной смерти среди различных популяций пациентов. В настоящее время проведено несколько исследований, результаты которых свидетельствуют о повышении жесткости артериальной стенки при системной склеродермии (ССД). Влияние иммуносупрессивной терапии на жесткость сосудистой стенки у больных ССД не исследовано. **Материалы и методы.** Авторами данной статьи выполнена оценка сосудистой жесткости 5 больным диффузной формой склеродермии до и через 6 месяцев после сочетанной иммуносупрессивной терапии. **Выводы.** У всех больных наблюдалось снижение показателей сосудистой жесткости на фоне умеренного эффекта от проводимой терапии.

Ключевые слова: системная склеродермия, жесткость сосудистой стенки, анти В-клеточная терапия, ритуксимаб.

The impact of anti B-cell therapy on arterial stiffness in systemic scleroderma

A.L. Maslyanskiy¹, E.P. Kolesova¹, I.N. Penin¹,
M.D. Cheshuina¹, S.V. Lapin², A.O. Konradi¹

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

²Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: esc_4@mail.ru (Alexei L. Maslyanskiy, Senior Researcher in Scientific Laboratory of Rheumatology at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Background. Arterial wall stiffness is an independent predictor of cardiovascular mortality in different patient populations. Currently, there are several studies that show an increase of arterial wall stiffness in systemic sclerosis (SSc). The effect of immunosuppressive therapy on vascular wall stiffness in SSc patients is not investigated.

The authors of this paper attempted to study the effect of rituximab and cyclophosphamide combination therapy on vascular stiffness in 5 patients with diffuse form of SSc. **Design and methods.** We assessed arterial stiffness in 5 patients with diffuse form of SSc before and after 6 months after combined immunosuppressive therapy. **Conclusion.** The parameters of arterial stiffness decreased in all patients with the moderate effect of the therapy.

Key words: systemic scleroderma, arterial wall stiffness, anti-B cell therapy, rituximab.

Статья поступила в редакцию 05.06.2013, принята к печати 20.06.2013

Введение

Системная склеродермия (ССД) является системным аутоиммунным заболеванием соединительной ткани, в основе патогенеза которого лежит генерализованное поражение микроциркуляторного русла [1]. Вовлечение сосудов более крупного калибра, включая артерии малого диаметра конечностей и внутренних органов, отмечается у большинства больных, но его роль изучена существенно меньше [2]. Интересно, что сосудистые поражения, встречающиеся при ССД, включают повреждение эндотелия и миграцию гладкомышечных клеток в интиму сосудов, что напоминает атеросклеротические изменения [3]. В сосудистой стенке также наблюдается утолщение интимы, обусловленное ее пролиферацией и отеком, периваскулярной инфильтрацией мононуклеарными клетками, разрывами внутренней эластической пластинки, гипертрофией меди и участками фиброза сосудистой стенки [4]. Причиной сосудистых изменений являются иммунные нарушения, в том числе продукция антител к эндотелию и других разновидностей аутоантител, активность цитотоксических лимфоцитов, а также влияние ряда цитокинов (IL-6, TNF α , TGF β , IL-17) [5].

Точная оценка характеристик сосудистой стенки, прежде всего артерий крупного калибра, может быть достигнута благодаря использованию неинвазивных методов оценки ее жесткости. Жесткость артериальной сосудистой стенки является универсальной характеристикой стенки сосуда, определяющей резистивные параметры ее морфологической структуры в процессе проведения пульсовой волны.

Одной из основных характеристик жесткости артериальной стенки является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ). Физиологический смысл исследования заключается в измерении промежутка времени между синхронно регистрируемыми пульсациями крови в различных участках артериального русла. Анализ формы пульсовой волны позволяет рассчитать индекс аугментации, обозначающий вклад отраженной волны давления в уровень центрального пульсового давления. Индекс аугментации (индекс прироста систолической вол-

ны) также представляет характеристику жесткости периферических сосудов [6].

Жесткость артериальной сосудистой стенки является независимым предиктором кардиоваскулярной смертности среди различных популяций пациентов, включая пожилых лиц, больных ишемической болезнью сердца, больных хронической почечной недостаточностью. Данный маркер рекомендован Европейской Лигой Неинвазивных Исследований Крупных Артерий в качестве важного предиктора поражения органов-мишеней и оценки степени риска сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией [7]. О повышении жесткости артериальной стенки при ССД ранее сообщалось несколькими группами авторов [8–10].

Результаты лечения больных ССД до настоящего времени остаются неудовлетворительными, что связано с недостаточной эффективностью стандартных режимов иммуносупрессивной терапии. Среди наиболее эффективных режимов, используемых у пациентов с интерстициальным поражением легких на фоне склеродермии, является циклофосфамид [11]. При отсутствии эффекта от терапии циклофосфамидом ряд экспертов EULAR считают возможным использование ритуксимаба, биологического препарата, который вызывает длительную деплецию В-лимфоцитов. Хотя использование ритуксимаба в лечении ССД является терапией off-label, его потенциальная эффективность в лечении этого заболевания была продемонстрирована в двух небольших открытых исследованиях [12, 13]. На фоне терапии авторы исследования отмечали умеренную положительную динамику модифицированного кожного счета Родмана, а также интерстициального поражения легких.

Учитывая важность сосудистого компонента в патогенезе ССД, мы предприняли попытку оценить влияние сочетанной терапии ритуксимабом и циклофосфамидом на сосудистую жесткость.

Материалы и методы

В исследование вошла группа пациентов, включавшая 5 больных диффузной формой ССД. Диагноз ССД был установлен с использованием классифи-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Параметр/Больной	Зани-ий	Степ-ва	Тит-ва	Мак-ва	Д-ва
Пол	м	ж	ж	ж	ж
Возраст, годы	49	27	34	37	49
Длительность заболевания, годы	5	2	6	1.8	10
Спектр аутоантител	SS-A(52)/ SS-A(60)/ Scl-70/Ku	Ro 52/ SS-A(52)/ Fibrillarin/ RP11/RP155/	SS-A(52)/ Scl-70/ RP11/RP155/ Fibrillarin/ NOR90/ Th/To/ PM-Scl/ PDGFR/Ro 52	nRNP/Sm/ CENP A/ RP11/RP155/ PM-Scl 75	Scl-70/RP11/ RP155/ PM-Scl 75
Кумулятивная доза ци- клофосамида, гр.	4,2	12,4	15	11	3,8
Доза преднизолона, мг/сут	12,5	5	5	7,5	10
Поражение кожи (модифицированный счет Роднана), баллы	33	11	27	20	24
Интерстициальное поражение легких	+	+	+	+	+
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	55	30	18	38	30
Артрит/ артралгия	+	+	+	+	+
Поражение сердца	Аритмия	-	-	-	Аритмия
Функция почек (СКФ MDRD), мл/мин/1,73 м ²	130	123	89	113	135

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

кционных критериев Американской Ревматологической Ассоциации пересмотра 1980 года. Клиническая характеристика обследованных больных приведена в таблице 1. Критериями исключения явились наличие противопоказаний для проведения анти В-клеточной терапии ритуксимабом, прежде всего неконтролируемый инфекционный процесс, беременность, а также наличие сахарного диабета и значимой кардиоваскулярной патологии. Ни у одного из включенных в исследование пациентов не было таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как курение, ожирение, дислипидемия и пожилой возраст. У больных в анамнезе отсутствовали указания на артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца.

Основанием для назначения ритуксимаба послужила неэффективность стандартной терапии (пульс-терапия циклофосфамидом в комбинации с низкими дозами стероидов), прогрессирование интерстициального фиброза легких и поражения кожи на протяжении 6 месяцев до момента включения в исследование. Перед назначением ритуксимаба со всеми пациентами была проведена беседа, в

ходе которой пациентам была предоставлена вся необходимая информация и было подписано информированное согласие на введение данного препарата, проведение необходимых в рамках данного протокола исследований.

Длительность заболевания рассчитывали с момента манифестации синдрома Рейно либо появления отека пальцев. Поражение кожи было оценено с использованием модифицированного кожного счета Роднана, с оценкой 17 участков и максимальным числом баллов 51. Диагноз интерстициального поражения легких устанавливали на основании данных компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) (Siemens Somatom Definition, Германия). Положительная динамика оценивалась при уменьшении площади и/или выраженности основных признаков интерстициального поражения по сравнению с результатами первичного обследования.

Оценка функции внешнего дыхания была выполнена с определением стандартных статических и динамических показателей вентиляции. Субъективная выраженность одышки была оценена с

использованием шкалы Борга. Признаки вовлечения сердца включали нарушения диастолической релаксации по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) либо наличие нарушений проводимости. Диагноз вторичной легочной гипертензии устанавливали в том случае, если расчетное систолическое давление в легочной артерии превышало 35 мм рт. ст.

У всех пациентов отсутствовали лабораторные и инструментальные признаки поражения почек и почечной недостаточности.

Ультразвуковое исследование сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-меди (ТИМ) проводилось с помощью прибора Vivid 7 датчиком высокого разрешения 7 МГц. Периферическое артериальное давление измеряли стандартным методом Короткова.

Показатели липидного спектра и глюкозы были определены натощак с использованием автоматического анализатора (Hitachi-902). В исследуемой группе больных определяли следующие серологические иммунологические показатели. Антинуклеарный фактор (АНФ) выявляли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата эпителиоидной клеточной линии аденокарциномы гортани человека Hep-2. Также методом иммуноблоттинга (Euroimmun, Германия) определяли панель антител к рекомбинантным антигенам: Scl-70, CENP A, CENP B, RP11, RP155, фибрилларину, NOR90, Th/To, PM-Scl100, PM-Scl75, K_u, PDGFR, Ro-52.

Обследование проводилось исходно, до назначения ритуксимаба, и спустя 6 месяцев от момента проведения анти В-клеточной терапии.

Определение показателей сосудистой жесткости на участке сонная артерия-бедренная артерия проводили методом аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor PWX (AtCorMedical, Австралия) в соответствии с рекомендациями производителя оборудования. Оценивались 2 параметра: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации, скорректированный по частоте сердечных сокращений 75 уд/мин (AIx 75).

Определение СРПВ выполняли с соблюдением стандартных условий: при комнатной температуре, после 15 минут покоя, в положении сидя, при исключении воздействия никотина и кофеина за 2–3 часа до исследования. Измерения были проведены последовательно над проекцией каротидной и бедренной артерий в течение 10 секунд, одновременно производилась регистрация электрокардиограммы (3 отведения). По данным ЭКГ вычислялось время возникновения пульсовой волны, по данным аппланационного тонометра — время прохождения дистанции D (время задержки t).

Дистанцию прохождения пульсовой волны (D) (каротидная и феморальная) измеряли по поверхности тела. Расстояние между сонной артерией и яремной вырезкой вычиталось из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией (непрямой метод) и полученное значение умножалось на коэффициент 0,8. Расчет СРПВ осуществлялся по формуле D/t . Нормальным значением СРПВ считали показатель менее 10 м/с.

Индекс аугментации AIx вычисляли на основании анализа данных формы пульсовой волны как разницу между вторыми и первыми систолическими пиками, выраженную в процентах от пульсового давления. Пульсовая волна регистрировалась с помощью датчика, установленного над проекцией лучевой артерии, в течение 10 секунд. В дальнейшем с использованием передаточной функции выполнялись преобразования, связывающие волны в лучевой артерии и аорте.

Индекс аугментации в аорте определялся соотношением: $AIx = (AP / PP) * 100 \%$, где AP — давление аугментации (разность амплитуды, определяемой прямой волной, и амплитуды в момент максимальной суммации прямой и отраженной волн); PP — амплитуда пульсовой волны.

Расчет анализируемых показателей выполнялся автоматически с использованием встроенного программного обеспечения.

В настоящее время понятие диапазона нормальных значений для индекса AI не определено, более низким значениям данного показателя соответствуют более высокие эластические свойства сосудистой стенки, при этом величина данного индекса может принимать отрицательные значения.

В связи с тем, что на результаты исследования жесткости сосудистой стенки могла оказать существенное влияние проводимая вазоактивная терапия (назначаемая по поводу синдрома Рейно либо нарушений сердечного ритма), схема использования вазоактивных препаратов в период наблюдения за больными не менялась. Спектр вазоактивных препаратов, принимаемых больными, представлен в таблице 2.

Режим терапии заключался в двухкратном введении ритуксимаба в дозе 1000 мг в 1-й и 14-й день после стандартной премедикации, включавшей разовое введение H1 гистаминоблокатора, глюкокортикостероида и парацетамола. Дополнительно на 1-й и 14-й день после введения ритуксимаба пациентам вводился циклофосфамид 500 мг.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ GraphPad Prism 5, сравнение зависимых переменных осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона.

Таблица 2

СПЕКТР ВАЗОАКТИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Больной	Вазоактивная и сердечно-сосудистая терапия
Зан-ий	Бета-1-блокатор
Степ-ва	Антагонист кальция
Тит-ва	Антагонист кальция
Мак-ва	Антагонист кальция
Д-ва	Антагонист кальция + диуретик

Таблица 3

ДИНАМИКА ОРГАНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ НА ФОНЕ АНТИ В-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Параметр	Зан-ий	Степ-ва	Тит-ва	Мак-ва	Д-ва
Поражение кожи (модифицированный счет Роднана) исходно, баллы	33	11	27	20	24
Поражение кожи (модифицированный счет Роднана) через 6 месяцев, баллы	24	13	10	17	10
Динамика интерстициального поражения легких по данным КТВР	-	+	+	+	+
VC max исходно, л (%)	3,5 (71)	3,4 (102)	4,2 (104)	2,4 (79)	1,6 (50)
VC max через 6 месяцев, л (%)	2,8 (57)	3,9 (108)	4,3 (109)	2,3 (77)	1,8 (56)
Выраженность одышки (счет Борга) исходно, баллы	3	2	4	1	2
Выраженность одышки (счет Борга) через 6 месяцев, баллы	4,5	3	4	0,5	3
Высокочувствительный СРБ исходно, мг/л	7,66	0,08	2,4	2,85	24,39
Высокочувствительный СРБ через 6 месяцев, мг/л	28,5	0,67	2,62	2,46	26,35

Примечание: — - отрицательная динамика; = — отсутствие динамики; + — положительная динамика; СРБ — С-реактивный белок; КТВР — компьютерная томография высокого разрешения.

Результаты

В результате проведенной терапии у четырех из 5 пациентов наблюдалась выраженная положительная динамика состояния в виде частичного регресса или стабилизации основных органных поражений. Динамика проявлений ССД на фоне терапии представлена в таблице 3.

В результате проведенной терапии у всех пациентов отмечалось уменьшение жалоб на чувство стягивания, уплотнения кожи, что объективно проявилось в виде снижения или стабилизации кожного счета Роднана. У всех 5 больных наблюдалось выраженное смягчение проявлений синдрома Рейно, однако объективная оценка этого показателя представляется затруднительной.

У четырех из 5 пациентов отмечена тенденция к стабилизации функции легких. Хотя по данным КТВР органов грудной клетки в динамике ни у одного из пациентов, у которых имел место активно текущий пневмонит, не удалось добиться его полного разрешения, у всех пациентов, за исклю-

чением Зан-ва, была достигнута положительная рентгенологическая динамика либо стабилизация. У данного пациента прогрессирование альвеолита сопровождалось нарастающими рестриктивными нарушениями функции легких.

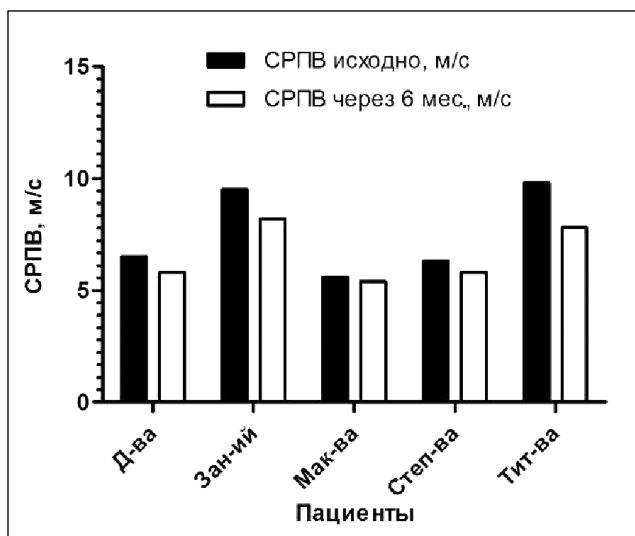
Уровни С-реактивного белка (СРБ) не претерпели существенных изменений, за исключением пациента Зан-ва, у которого отмечено нарастание активности иммуновоспалительного процесса.

Результаты оценки эластических характеристик крупных сосудов представлены на рисунках 1 и 2.

Таким образом, через 6 месяцев после проведения анти В-клеточной терапии было зафиксировано снижение показателей СРПВ с $7,5 \pm 1,9$ (5,6–9,8) до $6,6 \pm 1,3$ (5,4–8,2) м/с ($p = 0,04$), а индекса аугментации — с $30,2 \pm 11,4$ (13–42) до $13,2 \pm 7,7$ (4–24) % ($p = 0,02$). Следует отметить однонаправленный характер изменений показателей у всех пациентов.

Нами не было отмечено значимых изменений длительности периода изгнания левого желудочка, а также индекса эффективности субэндокар-

Рисунок 1. Динамика скорости распространения пульсовой волны на фоне лечения у больных системной склеродермией



Примечание: $p = 0,04$; SRPB — скорость распространения пульсовой волны.

диального кровотока (данные не приведены). При оценке параметров центрального систолического, диастолического и пульсового давления также не было выявлено значимых изменений, имелась лишь тенденция к снижению оцениваемых показателей. Результаты оценки параметров центрального аортального давления представлены в таблице 4.

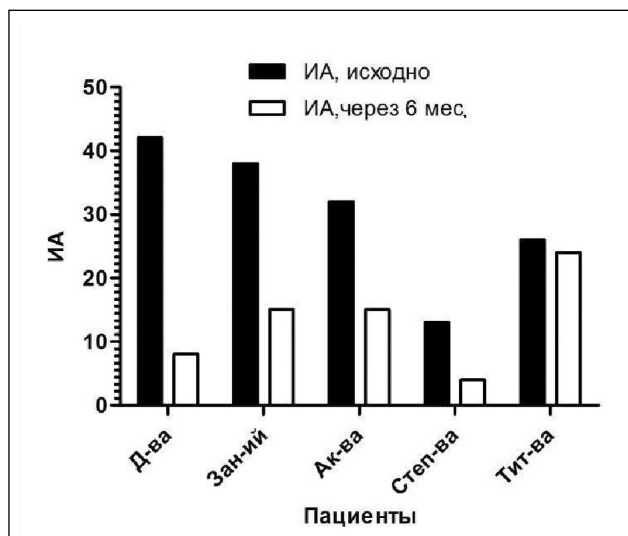
Содержание общего холестерина у данной группы больных исходно составило $4,07 \pm 0,96$ ($3,20-5,40$) ммоль/л, после терапии — $4,25 \pm 1,05$ ($2,95-5,6$) ммоль/л ($p > 0,05$). Также не было отмечено значимых изменений уровня гликемии и показателей липидного спектра (данные не приведены). Нам не удалось зафиксировать значимых изменений толщины КИМ, возможно, в связи с недостаточной продолжительностью периода наблюдения за пациентами.

Обсуждение и выводы

Под нашим наблюдением находилось 5 больных диффузной формой ССД, которым в связи с неэффективностью стандартной терапии было проведено лечение, включавшее комбинацию анти В-клеточного биологического препарата ритуксимаба и цитостатического препарата циклофосфида. Данный режим терапии согласно данным литературы ранее был использован у пациентов с тяжелым течением ревматоидного артрита и системной красной волчанки (СКВ) [5, 14].

В результате проведенной терапии у четырех из 5 больных удалось достичь стабилизации

Рисунок 2. Динамика индекса аугментации на фоне лечения у больных системной склеродермией



Примечание: $p = 0,02$; IA — индекс аугментации.

клинического состояния. С учетом ведущей роли сосудистых поражений в патогенезе ССД нами была предпринята попытка оценить состояние сосудистой стенки в процессе терапии. Было зафиксировано значимое снижение основных параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки, а именно SRPB и индекса аугментации к четвертому месяцу от начала терапии.

Жесткость сосудистой стенки представляет собой ее интегральную физическую характеристику, определяемую как структурными особенностями, так и внесосудистыми факторами.

Повышение жесткости сосудистой стенки, по сути, отражает поражение органа-мишени. Добавление данного показателя к стандартным шкалам оценки сердечно-сосудистого риска позволяет, по данным Фрамингемского исследования, повысить их информативность [16].

Метаанализ публикаций, оценивающих влияние факторов сердечно-сосудистого риска на жесткость сосудистой стенки у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, позволил авторам идентифицировать возраст и уровень АД в качестве основных предикторов выявления повышенной SRPB, тогда как вклад других факторов был небольшим. В большинстве исследований не было обнаружено связи между SRPB и уровнем холестерина, полом и избыточным весом [17].

В последнее время были опубликованы данные о выявлении повышенной (в сравнении с популяционной) жесткости сосудистой стенки при широком круге воспалительных ревматологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), СКВ,

Таблица 4

ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

Центральное систолическое АД через 6 месяцев, мм рт. ст.	101,8 ± 18,7 (81–130)	р	Центральное диастолическое АД исходно, мм рт. ст.	80,0 ± 15,7 (63–100)	р	Центральное диастолическое АД через 6 месяцев, мм рт. ст.	72,0 ± 15,9 (98–42)	р	Центральное пульсовое АД исходно, мм рт. ст.	94,0 ± 14,9 (79–114)	р	Центральное пульсовое АД через 6 месяцев, мм рт. ст.	86,6 ± 17,4 (68–114)	р	нз
Центральное систолическое АД исходно, мм рт. ст.	110,6 ± 15,9 (95–131)	р	Центральное систолическое АД через 6 месяцев, мм рт. ст.	101,8 ± 18,7 (81–130)	р	Центральное систолическое АД через 6 месяцев, мм рт. ст.	101,8 ± 18,7 (81–130)	р	Центральное систолическое АД через 6 месяцев, мм рт. ст.	101,8 ± 18,7 (81–130)	р	Центральное систолическое АД через 6 месяцев, мм рт. ст.	101,8 ± 18,7 (81–130)	р	нз

Примечание: АД — артериальное давление; нз — нет значимых различий.

анкилозирующий спондилит (АС) [18–21]. При этом у больных РА была установлена взаимосвязь между степенью выявленных нарушений и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (уровень общего холестерина), а также степенью повышения маркеров воспаления (СРБ) [22]. У больных СКВ удавалось обнаружить взаимосвязь между показателями сосудистой жесткости и значениями индекса активности заболевания SLEDAI [23]. У больных АС наблюдалась ассоциация между нарушением эластических свойств сосудистой стенки и степенью функциональных нарушений, оцениваемых с помощью индекса BASFI [18].

Таким образом, у больных воспалительными ревматологическими заболеваниями была отмечена взаимосвязь между показателями жесткости стенки крупных артерий и параметрами, характеризующими активность и тяжесть самого аутоиммунного заболевания, что свидетельствует в пользу значимой роли воспаления в механизмах повреждения сосудистой стенки.

В настоящее время выполнены исследования, продемонстрировавшие повышение жесткости сосудистой стенки и при ССД [8, 2, 10]. Имеются указания на взаимосвязь более выраженного нарушения эластических свойств артериальной стенки и наиболее тяжелого течения ССД [24]. По данным проспективного исследования ERAMS, включавшего 99 больных ССД, снижение эластических свойств артериальной стенки позволяло точно предсказать тяжелое прогрессирование ССД с вовлечением в патологический процесс легких, почек или сердца в течение трехлетнего периода наблюдения.

Ранее группой шведских исследователей были опубликованы данные о существовании положительной взаимосвязи между степенью повышения жесткости артериальной стенки и растворимыми маркерами воспаления/активации эндотелия, такими как sE-selectin и sVCAM-1, в группе 24 больных ССД [25]. Это позволяет предполагать, что при ССД жесткость артериальной стенки отражает в большей степени процессы ремоделирования, в том числе инфильтрацию мононуклеарными клетками, обусловленную основным заболеванием, а не только процессы атерогенеза.

В настоящее время опубликованы единичные работы, в которых предпринята попытка оценить влияние противовоспалительной и/или иммуносупрессивной терапии на эластические свойства стенок крупных артерий. Австрийскими исследователями у 29 больных РА было показано уменьшение жесткости сосудистой стенки (исследование методом аппланационной тонометрии) на фоне

двенадцатинедельной терапии аторвастатином в дозе 20 мг/сут [26]. При этом наиболее выраженное снижение жесткости сосудистой стенки было отмечено у пациентов с высокой степенью активности РА. Это позволило авторам предположить наличие роли иммуномодулирующих эффектов статинов, наряду с их влиянием на липидный спектр, в качестве основы их влияния на жесткость сосудистой стенки.

В нескольких исследованиях было показано снижение жесткости сосудистой стенки у больных РА на фоне терапии ингибитором TNF- α инфликсимабом. При этом авторами отмечалось отсутствие динамики традиционных маркеров сердечно-сосудистого риска на фоне такой терапии [9, 27, 28]. По данным небольшого открытого исследования, использование ритуксимаба в группе больных РА позволило улучшить процессы эндотелийзависимой вазодилатации, что свидетельствовало об устранении эндотелиальной дисфункции, а также привело к снижению толщины КИМ [29]. Однако при попытке оценить влияние ритуксимаба на эластические свойства сосудистой стенки в группе из 33 больных РА авторам не удалось показать значимой динамики оцениваемых параметров — СРПВ и индекса аугментации к 6-му и 12-му месяцу терапии [30]. Данный факт был объяснен исследователями неблагоприятными изменениями липидного спектра на фоне терапии.

Оцениваемые нами модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска за период наблюдения не претерпели значимых изменений, однако малый объем исследования не позволяет исключить ошибку 2-го типа.

Хотя нам удалось показать значимое улучшение жесткости сосудистой стенки у больных ССД на фоне терапии ритуксимабом, механизм этих изменений остался невыясненным. Мы предполагаем, что наблюдаемая динамика эластических свойств сосудистой стенки на фоне анти В-клеточной терапии указывает на возможное участие данной клеточной популяции в патогенезе васкулопатии при ССД, а также принципиально свидетельствует о ее, по крайней мере, частично обратимом характере. Несомненно, что понимание механизмов влияния ритуксимаба на жесткость сосудистой стенки у больных ССД может способствовать более глубокому пониманию природы васкулопатии при этом заболевании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Katsumoto T.R., Whitfield M.L., Connolly M.K. The pathogenesis of systemic sclerosis // *Annu Rev. Pathol.* — 2011. — Vol. 6. — P. 509–537.
2. Herrick A.L. Vascular function in systemic sclerosis // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 12, № 6. — P. 527–533.
3. Weissberg P.L. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma // *Heart.* — 2000. — Vol. 83, № 2. — P. 247–252.
4. Пенин И.Н., Колесова Е.П., Маслянский А.Л., Чешуина М.Д., Конради А.О. Структура сердечно-сосудистой патологии и механизмы ее развития у больных системной склеродермией // Бюлл. Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 2. — С. 76–81. / Penin I.N., Kolesova E.P., Maslyanskiy A.L., Cheshuina M.D., Konradi A.O. The structure and pathogenesis of cardiovascular diseases in patients with systemic sclerosis // *Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre [Bulletin Federalnogo Tsentra Serdtsa, Krovi i Endocrinologii imeni V.A. Almazova]*. — 2012. — № 2. — P. 76–81 [Russian].
5. Pattanaik D., Brown M., Postlethwaite A.E. Vascular involvement in systemic sclerosis (scleroderma) // *J. Inflamm. Res.* — 2011. — Vol. 4. — P. 105–125.
6. Wilkinson I.B., Fuchs S.A., Jansen I.M. et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis // *J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 16, № 12, Pt. 2. — P. 2079–2084.
7. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27, № 21. — P. 2588–2605.
8. Cheng K.S., Tiwari A., Boutin A. et al. Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma // *Rheumatology (Oxford)*. — 2003. — Vol. 42, № 11. — P. 1299–1305.
9. Cypiene A., Laucevicius A., Venalis A. et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blocker remicade (infliximab) // *Proc. West Pharmacol. Soc.* — 2007. — Vol. 50. — P. 119–122.
10. Timar O., Soltesz P., Szamosi S. et al. Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 35, № 7. — P. 1329–1333.
11. Au K., Khanna D., Clements P.J. et al. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials // *Curr. Rheumatol. Rep.* — 2009. — Vol. 11, № 2. — P. 111–119.
12. Bosello S., De Santis M., Lama G. et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial // *Arthritis Res. Ther.* — 2010. — Vol. 12, № 2. — P. R54.
13. Smith V., Van Praet J.T., Vandooren B. et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69, № 1. — P. 193–197.
14. Edwards J.C., Szczepanski L., Szechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350, № 25. — P. 2572–2581.
15. Lu T.Y., Ng K.P., Cambridge G. et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61, № 4. — P. 482–487.
16. Mitchell G.F., Hwang S.J., Vasan R.S. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121, № 4. — P. 505–511.

17. Cecelja M., Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54, № 6. — P. 1328–1336.
18. Bodnar N., Kerekes G., Seres I. et al. Assessment of sub-clinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis // *J. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 38, № 4. — P. 723–729.
19. Soltesz P., Der H., Kerekes G. et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases // *Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 28, № 6. — P. 655–662.
20. Soltesz P., Kerekes G., Der H. et al. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment // *Autoimmun. Rev.* — 2011. — Vol. 10, № 7. — P. 416–425.
21. Zardi E.M., Afeltra A. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in systemic lupus erythematosus: are they early markers of subclinical atherosclerosis? // *Autoimmun. Rev.* — 2010. — Vol. 9, № 10. — P. 684–686.
22. Provan S.A., Angel K., Semb A.G. et al. Early prediction of increased arterial stiffness in patients with chronic inflammation: a 15-year followup study of 108 patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 38, № 4. — P. 606–612.
23. Shang Q., Tam L.S., Li E.K. et al. Increased arterial stiffness correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus // *Lupus*. — 2008. — Vol. 17, № 12. — P. 1096–1102.
24. Constans J., Germain C., Gosse P. et al. Arterial stiffness predicts severe progression in systemic sclerosis: the ERAMS study // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25, № 9. — P. 1900–1906.
25. Andersen G.N., Mincheva-Nilsson L., Kazzam E. et al. Assessment of vascular function in systemic sclerosis: indications of the development of nitrate tolerance as a result of enhanced endothelial nitric oxide production // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46, № 5. — P. 1324–1332.
26. Van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63, № 12. — P. 1571–1575.
27. Angel K., Provan S.A., Gulseth H.L. et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55, № 2. — P. 333–338.
28. Angel K., Provan S.A., Hammer H.B. et al. Changes in arterial stiffness during continued infliximab treatment in patients with inflammatory arthropathies // *Fundam. Clin. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 25, № 4. — P. 511–517.
29. Kerekes G., Soltesz P., Der H. et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 28, № 6. — P. 705–710.
30. Mathieu S., Pereira B., Dubost J.J. et al. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment // *Rheumatology (Oxford)*. — 2012. — Vol. 51, № 6. — P. 1107–1111.