

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА, ФАКТОРОВ РОСТА И ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ

© Князева Л.И., Мещерина Н.С., Горайнов И.И.

Кафедра внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: kafedra_n1@bk.ru

В данной статье представлены результаты исследования показателей цитокинового статуса в сыворотке крови и параметров состояния сосудистой стенки и их динамика на фоне терапии ритуксимабом у 30 пациентов с развернутой стадией серопозитивного по Jg M ревматоидного фактора ревматоидного артрита. Установлено достоверное повышение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17) и ростовых факторов (ВЭФР-А и ТФР- β 1) у пациентов с развернутой стадией РА по сравнению с группой контроля. Установлено достоверное снижение у всех обследованных больных РА в сравнении с контролем времени распространения пульсовой волны, увеличение индексов ригидности и аугментации, что свидетельствует о снижении эластичности сосудистой стенки. Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) показало её увеличение на $13,4 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении жесткости артериального русла у обследованных больных РА. Проведение многофакторного корреляционного анализа показало, что у больных развернутым РА имеет место достоверная обратная корреляционная связь между временем распространения пульсовой волны, сывороточной концентрацией ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО α , факторов роста (ВЭФР-А, ТФР-1 β), и прямая – между провоспалительной цитокинемией, скоростью нарастания пульсовой волны и индексом аугментации. Терапия ритуксимабом у больных РА сопровождается достоверным уменьшением содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-17, ТФР- β 1, ВЭФР-А, снижением жесткости и повышением эластичности сосудистой стенки (снижением скорости пульсовой волны, индекса аугментации и ригидности).

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, ритуксимаб, ревматоидный артрит, факторы роста, эластичность сосудистой стенки.

DYNAMICS OF CYTOKINE STATUS, GROWTH FACTOR AND ELASTICITY OF A VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN RITUXIMAB THERAPY

Knyazeva L.I., Mescherina N.S., Goryainov I.I.

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

Serum levels of a tumor necrosis factor – α (TNF- α), interleukine-1 β (IL-1 β), interleukine-6 (IL-6), interleukine-8 (IL-8), interleukine-17 (IL-17) and growth factors (vasculo- endothelial growth factor – A (VEGF – A), transforming growth factor – β 1 (TGF – β 1)) were measured in 30 patients with a seropositive, according to Ig M rheumatoid factor, rheumatoid arthritis, treated by Rituximab. The serum levels of these proinflammatory cytokines were significantly higher in the patients with rheumatoid arthritis in comparison with the control group. It was found out that in the patients with rheumatoid arthritis the indices of rigidity and augmentation were significantly increased in comparison with the control group, that fact indicates the decreased elasticity of a vessel wall in rheumatoid arthritis patients. It was measured the increased speed of spreading the pulse wave on $13.4 \pm 1.1\%$ ($p < 0.05$), due to the increased rigidity of a vessel wall in the patients with rheumatoid arthritis. Multifactory correlative analysis demonstrated the significant opposite correlation between the time of pulse wave spreading and serum levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , VEGF-A, TGF- β 1 and straight correlation between proinflammatory cytokineemia and augmentation index. The treatment with Rituximab is accompanied with significant decreasing in serum concentration of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , VEGF-A, TGF- β 1, decreasing in rigidity and increasing in elasticity of a vessel wall in the patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: proinflammatory cytokines, Rituximab, rheumatoid arthritis, growth factors, elasticity of vessel wall.

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов и у большинства пациентов приводит к быстрой потере временной и стойкой трудоспособности, сокращению продолжительности жизни. Кроме того, РА ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ранней кардиоваскулярной летальностью, которая по данным крупных когортных исследований составляет от 15 до 50% [16]. Разви-

тие атеросклероза и увеличение риска преждевременной смерти при РА связывают с внесуставными проявлениями, прогрессирующим течением болезни, активностью воспалительного процесса и серопозитивностью по РФ. Однако в большинстве случаев сердечно-сосудистые осложнения развиваются у больных РА с низким или умеренным риском согласно традиционным факторам риска, поэтому актуален вопрос поиска новых предикторов их возникновения [2].

Известно, что в процессе формирования атеросклеротической бляшки, особенно на ранних этапах, большую роль играют миграция иммунокомпетентных клеток в субинтимальное пространство и выработка провоспалительных цитокинов. При типичном атеросклеротическом поражении коронарных артерий лейкоцитарный клеточный инфильтрат сосудистой стенки представлен преимущественно Т-лимфоцитами. Однако, по некоторым данным, у пациентов с РА инфильтрат может содержать преимущественно В-клетки. Поэтому подавление В-клеточных реакций в стенке артерий у пациентов с РА может стать одной из мишеней предотвращения развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, а следовательно снижения кардиоваскулярного риска [10]. Ритуксимаб (РТМ) представляет собой генно-инженерные химерные высокоаффинные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам CD20-лимфоцитов (В-лимфоцитов). Полагают, что действие РТМ заключается в удалении В-лимфоцитов за счет комбинации нескольких механизмов — комплементзависимая клеточная цитотоксичность, антителозависимая клеточная цитотоксичность и индукция апоптоза В-клеток [13, 15]. К настоящему времени в единичных работах изучено влияние ритуксимаба на систему транспорта холестерина крови и выраженность атеросклеротического поражения сосудов у больных РА [7]. Однако до настоящего времени нет четких представлений о действии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на сердечно – сосудистую систему в виду противоречивости данных и недостаточной изученности механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при РА [5, 12, 15].

Поэтому безусловный научно-практический интерес представляет дальнейшее изучение взаимосвязи показателей иммунного статуса, маркеров эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности и их динамики на фоне терапии ритуксимабом, что может иметь большое практическое значение не только для выделения групп высокого риска кардиоваскулярной патологии у больных РА, но и позволит оптимизировать терапию, снизить частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни и прогноз у данной категории больных.

Целью настоящего исследования явилось изучение связи между уровнем провоспалительных цитокинов, факторов роста и жесткостью сосудистой стенки у больных РА и их динамики на фоне терапии ритуксимабом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 30 пациентов с развернутой стадией ревматоидного артрита, умеренной и высокой активностью заболевания; длительность РА не превышала 2 лет. Средний возраст больных составил $32,6 \pm 8,5$ года. Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие РА 2-3 степени активности, серопозитивный по Jg М ревматоидного фактора вариант заболевания, наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению ритуксимаба, наличие информированного согласия пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования явились: РА 1 степени активности, серонегативный по Jg М ревматоидного фактора вариант заболевания, инфекционные процессы любой локализации. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR, 1987/2010. Общая активность РА и функциональный класс (ФК) определялись согласно классификации РА, принятой на пленуме ассоциации ревматологов России в 2007 году. Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR [8]. Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28.

Содержание в сыворотке крови ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (НПО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург), ИЛ-17 – методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc. (США), ТФР- β 1 определяли иммуноферментным методом (Amersham Pharmacia Biotech). Уровень васкулоэндотелиального фактора роста-А (ВЭФР-А) исследовали методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа тест-системы (Bender Medsystems).

Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» г. Нижний Новгород и программного комплекса BPLab.

Определялись следующие параметры: РТТ – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIX – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%);

СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны (вычислялась по формуле:

$$СРПВ = \frac{l_{Ao} + l_{cp}(ASc + AA + 1/3AB)}{РТТ};$$

где IAo – расстояние между устьем аорты и подключичной артерии, измеренное сонографически; $Icp(ASc+AA+1/3 AB)$ сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой.

Для сравнительной оценки параметров цитокинового статуса и жесткости сосудистой стенки в исследование были включены 20 практически здоровых лиц в возрасте $42,5 \pm 6,4$ года, составившие контрольную группу.

Оценка цитокинового статуса и параметры жесткости сосудистой стенки определялись до начала терапии и спустя 24 недели после лечения ритуксимабом.

До лечения ритуксимабом базисная противовоспалительная терапия больных включала метотрексат $11,8 \pm 8,2$ мг/неделю.

Ритуксимаб вводили в/венно капельно по 1000 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: дважды с интервалом 2 недели.

Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить сопутствующие заболевания.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0 for Windows. Статистический анализ количественных переменных основывался на различии средних арифметических совокупностей. В случае двух несвязанных выборок использовался t-критерий Стьюдента с раздельной оценкой дисперсии для независимых групп. Для оценки зависимости между количественными параметрами рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона. Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применялись критерии Стьюдента и Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большое значение в развитии РА придается системе цитокинов, образующей регуляторную сеть иммунного ответа. Провоспалительные цитокины, синтезируясь в избыточном количестве клетками синовиальной мембраны, оказывают разнообразное патологическое действие на компоненты сустава [4]. Кроме того, цитокины участвуют в регуляции клеточного цикла, дифференцировке и апоптозе, в процессах хемотаксиса и ангиогенеза. Полагают, что эти вещества играют важную роль в реализации процессов регуляции тонуса сосудов, дисфункции эндотелия, модуляции функций сосудистой стенки [3, 6]. Многие из них (ИЛ-17, ИЛ-6, ФНО α и т.д.) с одной стороны, являются предикторами кардиоваскулярных катастроф в популяции, а с другой – являются участниками хронического аутоиммунного процесса при РА [9, 11].

Поэтому представляло интерес определение содержания ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 в сыворотке крови больных РА.

Результаты исследования показали достоверное повышение концентрации, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17 у пациентов с развернутой стадией РА по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Содержание в сыворотке крови больных РА ФНО α в $3,2 \pm 0,7$ раза ($p < 0,05$); ИЛ-1 β – $4,2 \pm 0,8$ раз ($p < 0,05$); ИЛ-6 в $9,8 \pm 1,2$ раза ($p < 0,05$); ИЛ-8 в $7,8 \pm 0,6$ раз ($p < 0,05$); ИЛ-17 в $4,7 \pm 1,2$ раз ($p < 0,05$) превышало контрольный уровень.

В литературе последних лет показана тесная связь процессов образования атеросклеротических бляшек, стенозирования сосудов и как следствие – потенцирования процессов ангиогенеза

Таблица 1

Динамика содержания провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных развернутым РА на фоне терапии ритуксимабом

Показатели (пкг/мл)	Контроль (n=20)	Больные ревматоидным артритом	
		До лечения (n=30)	После терапии ритуксимабом (n=30)
	1	2	3
ФНО α	$32,4 \pm 3,6$	$158,4 \pm 9,1^{*1}$	$49,8 \pm 5,7^{*1-2}$
ИЛ-1 β	$35,4 \pm 4,1$	$134,7 \pm 12,3^{*1}$	$46,4 \pm 6,9^{*1-2}$
ИЛ-6	$15,8 \pm 3,9$	$149,5 \pm 9,1^{*1}$	$19,6 \pm 4,4^{*1-2}$
ИЛ-8	$8,8 \pm 2,4$	$62,4 \pm 24,2^{*1}$	$19,4 \pm 3,5^{*1-2}$
ИЛ-17	$7,8 \pm 1,2$	$31,4 \pm 1,8^{*1}$	$16,8 \pm 2,8^{*1-2}$
ВЭФР-А	$13,4 \pm 3,6$	$39,8 \pm 12,7^{*1}$	$24,3 \pm 11,9^{*1,2}$
ТФР- β_1	$40,9 \pm 6,9$	$66,4 \pm 4,9^{*1}$	$51,6 \pm 3,1^{*1,2}$

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

[2]. В этой связи в наших исследованиях проведено определение уровня васкулоэндотелиального фактора роста-А (ВЭФР-А), характеризующего активность иммунного воспаления, а также функциональное состояние эндотелиальных клеток, процессы ангиогенеза.

Установлено достоверное увеличение ВЭФР-А в сыворотке крови больных РА более чем в 3,1 раза ($p<0,05$) в сравнении с группой контроля. У больных РА выявлено повышение концентрации ТФР- β 1 на 42,3% ($p<0,05$) по сравнению с контролем.

Известно, что ТФР- β 1 является мощным регулятором иммунного ответа в сосудистой стенке, определяющим участие эндотелиальных клеток и лейкоцитов в воспалительных реакциях, вызывает гиперплазию гладкомышечных клеток, что сопровождается гиперэкспрессией ВЭФР-А [14].

Установлено наличие прямых корреляционных связей между содержанием в сыворотке крови ТФР- β 1 и ФНО α ($r=0,59$, $p<0,05$), ТФР- β 1 и ИЛ-8 ($r=0,41$, $p<0,05$); ТФР- β 1 и ВЭФР-А ($r=0,39$, $p<0,05$), что отражает функциональную активность исследованных цитокинов.

Оценка упруго-эластических свойств сосудистой стенки показала достоверное снижение у всех обследованных больных РА в сравнении с контролем времени распространения пульсовой волны (РТТ) – на $26,4\pm 1,8\%$; увеличение индекса ригидности (ASI) – на $24,3\pm 2,8\%$ ($p<0,05$), индекса аугментации (AIx) – на $65,3\pm 6,4\%$ ($p<0,05$), SAI – на $20,9\pm 1,5\%$ ($p<0,05$), что свидетельствует о снижении эластичности сосудистой стенки (табл. 2). Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), характеризующей жесткость сосудистого русла и рассматриваемой в качестве интегрального показателя сердечно-сосудистого риска, показало её увеличение на $13,4\pm 1,1\%$ ($p<0,05$), что свидетельствует об уве-

личении жесткости артериального русла у обследованных больных РА.

Проведение многофакторного корреляционного анализа установило наличие достоверных прямых корреляционных связей между концентрацией ИЛ-1 β и AIx ($r=0,45$, $p<0,05$); ИЛ-6 и AIx ($r=0,47$, $p<0,05$); ФНО α и AIx ($r=0,53$, $p<0,05$); ИЛ-8 и AIx ($r=0,35$; $p<0,05$); ИЛ-17 и AIx ($r=0,35$, $p<0,05$); обратные корреляционные зависимости определены между уровнем в сыворотке крови ТФР- β 1 и РТТ ($r=-0,59$, $p<0,05$), ВЭФР-А и РТТ ($r=-0,63$, $p<0,05$), также между концентрацией в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-17 и РТТ, коэффициенты корреляции соответственно составили: $r=-0,43$; $r=-0,49$; $r=-0,51$; $r=-0,39$; $r=-0,37$. Прямые достоверные корреляционные связи выявлены между СРПВ и провоспалительной цитокинемией: СРПВ и ИЛ-1 β ($r=0,57$); СРПВ и ИЛ-6 ($r=0,49$); СРПВ и ФНО α ($r=0,61$); СРПВ и ИЛ-17 ($r=0,51$); СРПВ и ИЛ-8 ($r=0,49$). Результаты корреляционного анализа показали наличие достоверных взаимосвязей между исследуемыми показателями иммунного статуса и характеристиками упруго-эластических свойств сосудистого русла, что позволяет рассматривать гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов и ростовых факторов в качестве одного из механизмов прогрессирования жесткости и снижения эластичности артериального русла при РА. Следует отметить, что такие цитокины, как ИЛ-17, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8, являются маркерами хронического воспаления сосудистой стенки, их оценка позволяет выявить индивидуумов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [4].

Известно, что ФНО α играет значительную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада. Данный цитокин активирует систему свертывания крови, усиливает тром-

Таблица 2

Динамика показателей жесткости сосудистой стенки у больных РА на фоне лечения ритуксимабом

Параметры	Контроль (n=20)	Больные ревматоидным артритом	
		До лечения (n=30)	После терапии ритуксимабом (n=30)
	1	2	3
СРПВ (см/с)	117,8 $\pm$ 14,5	148,4 $\pm$ 6,8* ¹	132,3 $\pm$ 6,4* ^{1,2}
РТТ (мс)	164,5 $\pm$ 2,4	122,4 $\pm$ 11,4* ¹	136,1 $\pm$ 9,1* ^{1,2}
ASI	37,3 $\pm$ 5,1	49,6 $\pm$ 3,1* ¹	42,5 $\pm$ 4,8* ^{1,2}
AIx (%)	-30,9 $\pm$ 4,2	-10,7 $\pm$ 1,1* ¹	-18,0 $\pm$ 1,6* ^{1,2}
SAI (%)	54,8 $\pm$ 2,3	66,3 $\pm$ 2,4* ¹	60,4 $\pm$ 1,6* ^{1,2}

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

богенную и вазоконстрикторную активность эндотелия, снижает синтез NO, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и потенцирует образование ЭТ-1 клетками эндотелия. ФНО α является сильнейшим стимулом для продукции ИЛ-1 β , являющегося главным медиатором развития как местной воспалительной реакции в сосудистой стенке, так и острофазового ответа на уровне организма [2].

ИЛ-1 β синтезируется макрофагами и моноцитами, а также клетками сосудистого эндотелия. ИЛ-1 β проявляет широкий спектр локальных и системных эффектов, к которым относятся: активация Т- и В-лимфоцитов, индукция синтеза молекул адгезии и ИЛ-8 [4]. Поэтому повышение ИЛ-1 β является неотъемлемым механизмом прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

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, аполипопротеина- α , фибриногена, компонентов комплемента [1]. Важное свойство ИЛ-6 – повышение прокоагулянтной активности крови. Уровень ИЛ-6 отражает активность воспалительного процесса в системном кровотоке и является прогностическим критерием сердечно-сосудистых осложнений [3].

В свою очередь, 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, в том числе индукции воспаления при ревматоидном артрите. Выявлена способность ИЛ-17 активировать экспрессию ИЛ-1 и ИЛ-6, обладающих деструктивным потенциалом в воспалительном процессе, а также экспрессию металлопротеиназ (ММП-9), приводящих к тканевому ремоделированию и выбросу продукции деградаций коллагена II типа. Обнаружена и роль ИЛ-17 в регуляции функции хондроцитов и синовиоцитов, стимуляции гранулопоэза [17].

Указанные механизмы потенцируют активность иммунного воспаления стенок артерий, что способствует увеличению жесткости сосудистой русла у больных ревматоидным артритом.

Оценка результатов лечения показала, что у всех обследованных больных на фоне применения ритуксимаба была достигнута положительная клиническая динамика, характеризовавшаяся наличием «хорошего ответа» на лечение (DAS28<3,2) у 80% (24 человека); ремиссия (DAS28<2,6) была определена у 4 больных

(13,3%), умеренная активность заболевания (3,2>DAS28<5,1) сохранялась всего у 2 (6,7%) больных.

Исследование лабораторных показателей после проведенной терапии ритуксимабом установило достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов: концентрация ФНО α уменьшилась в 3,2 $\pm$ 1,3 раза, ИЛ-1 β – в 2,8 $\pm$ 0,7 раза, ИЛ-6 – в 7,1 $\pm$ 1,9 раза, ИЛ-17 – в 2,1 $\pm$ 0,6 раза и ростовых факторов: ВЭФР-А – в 1,6 $\pm$ 0,3 раза, ТФР-1 β – в 1,3 $\pm$ 0,3 раза.

Изучение параметров жесткости сосудистой стенки после терапии ритуксимабом выявило достоверное увеличение времени распространения пульсовой волны на 14,1 $\pm$ 2,3% (p<0,05). Также достигнуто значимое увеличение на 49,6 $\pm$ 3,2% (p<0,05) индекса аугментации (AIx) и индекса ригидности (ASI) – на 9,1 $\pm$ 1,3 % (p<0,05), определяющих эластичность сосудистой стенки.

У больных РА после терапии ритуксимабом установлено достоверное снижение СРПВ на 12,2 $\pm$ 1,2% (p<0,05). Следует отметить, что СРПВ является мощным предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов не только с кардиальной патологией, но и при РА [16]. СРПВ напрямую зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ и соответственно меньше РТТ. В нашем исследовании у больных развернутой стадией серопозитивного варианта РА под влиянием терапии ритуксимабом наряду с высокой клинической эффективностью достигнуто уменьшение уровня цитокинов провоспалительного действия, ростовых факторов, что сопровождалось снижением жесткости и увеличением эластичности артериального русла и потенциально связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. У больных с развернутой стадией РА имеет место достоверная обратная корреляционная связь между временем распространения пульсовой волны, увеличением сывороточной концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО α , уровнем факторов роста (ВЭФР-А, ТФР-1 β), и прямая – между провоспалительной цитокинемией, скоростью распространения пульсовой волны и индексом аугментации.

2. Терапия ритуксимабом при развернутой стадии РА наряду с положительной динамикой клинической симптоматики, приводит к достоверному уменьшению содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8, ИЛ-17, ТФР-1 β , ВЭФР-А, что сопровождается снижением жесткости и повышением эластичности сосудистой

стенки (снижение скорости пульсовой волны, индексов аугментации и ригидности).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кетлинский С.А.* Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с.
2. *Насонов Е.Л.* Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 139–143.
3. *Насонов Е.Л.* Проблема атеротромбоза в ревматологии // Вестн. РАМН. – 2003. – № 7. – С. 6–10.
4. *Насонов Е.Л.* Иммунологические маркеры атеросклероза // Антифосфолипидный синдром. – М.: Литера, 2004. – 298 с.
5. *Насонов Е.Л.* Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – № 1. – С. 3–22.
6. *Некрутенко Л.А.* Вклад эндотелиального гемостаза в становление тромбофилии при эссенциальной гипертензии // Кардиология. Лечение и профилактика артериальной гипертензии. – М., 2000. – 149 с.
7. *Попкова Т.В., Новикова Д.С., Линева О.Г. и др.* Влияние ритуксимаба на систему транспорта холестерина крови у больных ревматоидным артритом // Науч.-практ. ревматология. – 2010. – № 4. – С. 26–31.
8. *Ревматология: национальное руководство* / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 852 с.
9. *Abranson J.L., Weintraub P.W., Vaccarino U.* Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. // Hypertension. – 2002. – N 41. – P. 197–202.
10. *Aubry M.C., Riehle D.L., Edwards W.D. et al.* 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, N4. – P. 233–236.
11. *Borutaite V., Matthias A., Harris H.* Reversible inhibition of cellular respiration by nitric oxide in vascular inflammation // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2001. – Vol. 281, N 6. – P. 2256–2260.
12. *Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases // Ann Rheum Dis. – 2010. – N 69 (Suppl II). – P. 112–129.
13. *Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Vazques-Rodriguez T.R. et al.* Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor- α blocker therapy // Arthr Rheum. – 2008. – N 59. – P. 1821–1824.
14. *Infanger M, Kossmehl P, Shakibaei M, et al.* Vascular endothelial growth factor inhibits programmed cell death of endothelial cells induced by clinorotation // J Gravit Physiol. – 2004. – N 11. – P. 199–200.
15. *Kerekes G., Soltesz P., Der H.* Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis // Clin Rheumatol. – 2009. – N 28. – P. 705–710.
16. *Maki-Petaja K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al.* Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor- α therapy // Circulation. – 2006. – N 114. – P. 1185–1192.
17. *Takamoto M., Hu T., Hida S. et al.* Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis // Int. Immunol. – 2012. – N 22 (Suppl 1). – P. 101–114.