

УДК 616.721–002.47–085:616.12–008.334

ДИНАМИКА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ЦИТОКИНЕМИИ И РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЛИКСИМАБОМ

© Гуреева Н.А., Горяйнов И.И., Князева Л.И.

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

В настоящей статье представлены результаты исследования содержания цитокинов провоспалительного действия (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей α (ФНО α)) и параметров ригидности сосудистой стенки (dP/dt – максимальная скорость нарастания артериального давления; ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации; SAI – систолический индекс площади; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; РТТ – время распространения пульсовой волны) у 74 пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). Установлены различия в уровне исследованных цитокинов и показателях жесткости артериального русла у больных с различной длительностью заболевания. Определена высокая эффективность корректирующего действия инфликсимаба на клинические проявления АС, показатели цитокинового статуса и параметры ригидности сосудистой стенки, большая результативность терапии достигнута у пациентов с анамнезом заболевания менее 5 лет.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, инфликсимаб, ригидность артерий, провоспалительная цитокинемия.

CHANGES OF PROINFLAMMATORY CYTOKINEMIA AND VESSEL WALL RIGIDITY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS TREATED WITH INFLIXIMAB

Gureeva N.A., Goryainov I.I., Knyazeva L.I.

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

The concentration of proinflammatory cytokines (interleukin – 1 (IL-1), interleukin – 6 (IL-6), tumor necrosis factor – α (TNF- α)) and parameters of vessel wall rigidity (augmentation index (AIx), systolic arterial index (SAI), the speed of pulse wave (SPW)) were measured in 74 patients with ankylosing spondylitis. The analyses done showed the differences in cytokine levels and the markers of vessel wall rigidity between the patients with various duration of the disease. It was found out that Infliximab significantly affected the clinical features, cytokine status disorders and parameters of vessel wall rigidity in patients with ankylosing spondylitis, with maximal efficacy in patients with the 5-year history of the disease.

Keywords: ankylosing spondylitis, Infliximab, rigidity of arteries, proinflammatory cytokinemia.

Анкилозирующий спондилит (АС, болезнь Бехтерева) является системным воспалительным заболеванием, характеризующимся поражением осевого скелета (позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений) с развитием у некоторых пациентов периферического артрита и типичных системных проявлений (рецидивирующего увеита, аортита, апикального фиброза легких и т.д.). Распространенность АС в России составляет от 0,2 до 2%. [11]. Сердечно-сосудистая патология является одной из основных причин смерти больных АС, причем риск смерти вследствие сердечно-сосудистых осложнений в 1,5–2 раза превосходит общепопуляционный уровень [16]. Учитывая природу и патогенез этих заболеваний, основной причиной повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений считают персистирующее системное воспаление [18]. Однако механизмы, связывающие системное воспаление и сердечно-сосудистые осложнения при АС, до сих пор полностью не выявлены. Установлено, что системное воспаление при АС может приводить к развитию дислипидемии [13], дисфункции эн-

дотелия [17]. Одним из интенсивно исследуемых в последние годы направлений является изучение роли жесткости сосудистой стенки в развитии сердечно-сосудистой патологии. Известно, что повышение жесткости артериального русла является независимым фактором кардиоваскулярного риска и ассоциируется с увеличением частоты инсульта, ИБС, расслаивающей аневризмы аорты, общей смертности от сердечно-сосудистых осложнений и определяет прогноз в клинической практике [5].

С учетом ключевой роли хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений, важное значение в их профилактике имеет проведение эффективной противовоспалительной терапии [15]. Поэтому в рамках проблемы кардиоваскулярных осложнений при АС несомненно важным является изучение сосудистых эффектов противоревматических лекарственных средств, прежде всего базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). В последние годы в лечении ревматологической

патологии в качестве базисных противовоспалительных средств применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Наиболее эффективным ГИБП для лечения АС является ингибитор фактора некроза опухолей α (ФНО α) – инфликсимаб. Несмотря на то, что ГИБП, в частности инфликсимаб, уже около 5 лет применяется для лечения АС, до настоящего времени не определены сосудистые эффекты препарата, его влияние на жесткость артериального русла у больных АС, что обуславливает актуальность проведения исследований в этом направлении.

Целью исследования явилось изучение влияния инфликсимаба на провоспалительную цитокинемию и параметры жесткости сосудистого русла у больных анкилозирующим спондилитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе ревматологического отделения Курской областной клинической больницы обследовано 74 пациента с анкилозирующим спондилитом умеренной и высокой степени активности.

В исследование были включены 74 больных (мужчины) с определенным идиопатическим АС. Диагноз АС устанавливался согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям [19]. Средний возраст больных составил $35,4 \pm 7,3$ года. Средняя длительность АС равнялась $10,2 \pm 6,3$ года. Группа контроля была представлена 20 клинически здоровыми лицами мужского пола в возрасте $34,5 \pm 6,4$ года.

Критериями включения пациентов в исследование явились: АС 2 – 3 степени активности; пациенты, получавшие в качестве БПВП инфликсимаб; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: АС 1 степени активности, больные АС в возрасте моложе 18 и старше 60 лет, инфекционно-воспалительные процессы любой локализации.

Оценка активности АС и выраженность функциональных нарушений осуществлялись с использованием валидированной русскоязычной версии вопросника BASDAI и BASFI [8,14].

Исследование показателей цитокинового статуса в сыворотке крови (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α) проводили иммуноферментным методом (тест-системы «Протеиновый контур», Россия).

Исследование параметров жесткости сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Пётр Телегин» г. Новосибирск и программного комплекса BPLab.

Определялись следующие параметры: dP/dt – максимальная скорость нарастания артериального давления (мм рт.ст./с); ASI – индекс ригидности

стенки артерий (усл. ед.); AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); CRPW – скорость распространения пульсовой волны (см/с); PTT – время распространения пульсовой волны (мс).

Определение показателей цитокинового статуса в сыворотке крови и параметров жесткости сосудистой стенки проводилось до начала терапии, после 2 и 6 месяцев лечения. В зависимости от длительности заболевания все больные были рандомизированы на 2 группы: 1 группу (1n=38) составили пациенты с длительностью АС 1 – 5 лет, 2 группу (2n=36) – больные с продолжительностью анамнеза болезни более 5 лет (6 – 10 лет). Все больные в качестве базисной противовоспалительной терапии получали инфликсимаб в/в капельно по 200 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: 0, 2, 4, 6 неделя, затем каждые 8 недель.

Критериями рандомизации больных на группы явились активность и длительность АС, наличие системных проявлений. Системные проявления заболевания включали: амиотрофический синдром – 39 больных (52,8%); увеит – 18 больных (24,3%); нефропатия – 2 больных (2,7%), вальвулит аортального клапана – 5 больных (6,8%). Следует отметить, что системные проявления заболевания были выявлены у всех больных с длительностью АС 6 – 10 лет и у 8 больных с длительностью АС менее 5 лет.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α в сыворотке крови больных в обследованных группах выявило увеличение их содержания по сравнению с контролем (табл. 1, 2). Следует отметить достоверно более высокую концентрацию исследуемых цитокинов у больных с длительностью заболевания свыше 5 лет, уровень ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 у больных этой группы соответственно составил $298 \pm 13,7$; $194,7 \pm 12,3$; $168,5 \pm 9,1$ пг/мл ($p < 0,05$). У больных с продолжительностью анамнеза АС менее 5 лет среднее содержание ФНО α было меньше на $24,2 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – на $13,4 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на $20,2 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с показателями у больных второй группы (с длительностью АС 6 – 10 лет).

Установлена прямая связь между длительностью заболевания и уровнем исследованных провоспалительных цитокинов $\chi^2=11,4$, $p < 0,05$; $\chi^2=12,4$, $p < 0,05$; $\chi^2=9,1$, $p < 0,05$, соответственно.

Таблица 1

Динамика показателей цитокинового статуса в сыворотке крови больных с длительностью анкилозирующего спондилита менее 5 лет

Группы обследованных	№ n/n	Показатели		
		ФНО α , пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
Группа контроля (n=20)	1	36,2 \pm 4,6	16,1 \pm 6,3	6,2 \pm 1,1
Больные с длительностью АС менее 5 лет (n=38)	2	До лечения:		
		226,5 \pm 10,8 ^{*1}	168,4 \pm 11,7 ^{*1}	134,5 \pm 10,1 ^{*1}
	3	После 2 месяцев лечения инфликсимабом		
		95,4 \pm 6,2 ^{*1,2}	86,1 \pm 6,5 ^{*1,2}	63,7 \pm 11,7 ^{*1,2}
	4	После 6 месяцев лечения инфликсимабом		
		41,2 \pm 3,2 ^{*1-3}	31,1 \pm 1,8 ^{*1-3}	19,5 \pm 1,6 ^{*1-3}

Таблица 2

Динамика показателей цитокинового статуса в сыворотке крови больных с длительностью анкилозирующего спондилита более 5 лет

Группы обследованных	№ n/n	Показатели		
		ФНО α , пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
Группа контроля (n=20)	1	36,2 \pm 4,6	16,1 \pm 6,3	6,2 \pm 1,1
Больные с длительностью АС более 5 лет (n=36)	2	До лечения:		
		298,4 \pm 13,7 ^{*1}	194,7 \pm 12,3 ^{*1}	168,5 \pm 9,1 ^{*1}
	3	После 2 месяцев лечения инфликсимабом		
		156,4 \pm 9,6 ^{*1,2}	103,5 \pm 10,2 ^{*1,2}	92,7 \pm 8,6 ^{*1,2}
	4	После 6 месяцев лечения инфликсимабом		
		58,9 \pm 1,8 ^{*1-3}	57,4 \pm 1,6 ^{*1-3}	41,3 \pm 1,3 ^{*1-3}

Проведенные исследования упруго-эластических свойств артериального русла показали, что показатель времени распространения пульсовой волны (РТТ) был ниже на 25,1 \pm 1,2% ($p < 0,05$) у больных с длительностью АС до 5 лет в сравнении с контролем: 123,9 \pm 1,6 мс и 165,2 \pm 1,8 мс соответственно (табл. 3, 4). Наименьшее значение РТТ было зарегистрировано в группе больных АС с продолжительностью заболевания 6 – 10 лет (102,7 \pm 1,6 мс), которое на 37,8 \pm 3,1% ($p < 0,05$) было ниже контрольной величины, и на 16,9 \pm 1,4% – показателя РТТ у пациентов с длительностью болезни до 5 лет. Максимальная скорость нарастания артериального давления (dP/dt)_{max}, косвенно отражающая нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны, была уменьшена в 1,7 раза ($p < 0,05$) у больных первой группы в сравнении с контролем. В группе больных АС с длительностью заболевания более 5 лет величина (dP/dt)_{max} была мини-

мальной (645,8 \pm 7,9 мм рт.ст., $p < 0,05$). Индекс ригидности (ASI) равнялся 46,4 \pm 1,8 усл. ед. у пациентов с анамнезом АС до 5 лет, у пациентов с большей продолжительностью заболевания (6 – 10 лет) ASI составлял 54,2 \pm 2,7 усл. ед., что на 20,1 \pm 0,8% и 31,5 \pm 1,4% соответственно ($p < 0,05$) превосходило значение контроля. Индекс аугментации (AIx) у больных АС был увеличен в среднем в 3,6 раза по сравнению с контролем. Наибольший его уровень, превышавший в 3,9 раза показатель контрольной группы, определен у больных с длительным (6 лет и более) анамнезом болезни. Установленные изменения свидетельствуют о снижении эластических свойств сосудистого русла у больных АС, нарастающем с длительностью течения заболевания. Достоверные связи установлены между индексами ASI, AIx и длительностью АС ($\chi^2=8,9$, $p < 0,05$; $\chi^2=10,3$, $p < 0,05$, соответственно).

Влияние инфликсимаба на показатели эластичности сосудистой стенки у больных с длительностью анкилозирующего спондилита менее 5 лет

Группы обследованных	№ n/n	Показатели				
		РТТ (мс)	(dPdt) _{max} (мм рт.ст.)	ASI (усл. ед.)	AIx (%)	СРПВ (см/с)
Группа контроля (n=20)	1	165,2±1,8	1204,7±11,5	37,1±1,7	-30,7±2,1	118,2±2,1
Больные с длительностью анкилозирующего спондилита менее 5 лет (n=38)	2	До лечения:				
		123,9±1,6 ^{*1}	701,8±8,9 ^{*1}	46,4±1,8 ^{*1}	-9,2±0,8 ^{*1}	149,3±6,4 ^{*1}
	3	После 2 месяцев лечения инфликсимабом				
		138,3±1,8 ^{*1,2}	945,3±7,2 ^{*1,2}	40,2±1,3 ^{*1,2}	-15,1±0,6 ^{*1,2}	125,2±5,1 ^{*1,2}
4	После 6 месяцев лечения инфликсимабом					
	160,4±2,1 ^{*2,3}	1189,5±9,1 ^{*2,3}	38,1±1,6 ^{*2,3}	-20,1±2,3 ^{*2,3}	119,5±1,9 ^{*2,3}	

Таблица 4

Влияние инфликсимаба на показатели эластичности сосудистой стенки у больных с длительностью анкилозирующего спондилита более 5 лет

Группы обследованных	№ n/n	Показатели				
		РТТ (мс)	(dPdt) _{max} (мм рт.ст.)	ASI (усл. ед.)	AIx (%)	СРПВ (см/с)
Группа контроля (n=20)	1	165,2±1,8	1204,7±11,5	37,1±1,7	-30,7±2,1	118,2±2,1
Больные с длительностью анкилозирующего спондилита более 5 лет (n=36)	2	До лечения:				
		102,7±1,6 ^{*1}	645,8±7,9 ^{*1}	54,2±2,7 ^{*1}	-7,3±0,6 ^{*1}	168,4±8,4 ^{*1}
	3	После 2 месяцев лечения инфликсимабом				
		119,1±1,9 ^{*1,2}	804,2±7,3 ^{*1,2}	47,4±1,6 ^{*1,2}	-11,3±0,7 ^{*1,2}	153,6±5,6 ^{*1,2}
4	После 6 месяцев лечения инфликсимабом					
	149,2±4,2 ^{*2,3}	836±3,9 ^{*2,3}	45,4±2,3 ^{*2,3}	-14,2±1,3 ^{*2,3}	140,1±2,3 ^{*2,3}	

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся критерием жесткости сосудистой стенки, выявило её увеличение на 20,8±1,1% (p<0,05) у больных с продолжительностью заболевания менее 5 лет по сравнению с контрольной группой. Достоверно большее значение данного параметра (168,4±см/с, при p<0,05) зарегистрировано при длительности АС 6 – 10 лет.

Проведенные исследования показали наличие провоспалительной цитокинемии и нарушений упруго-эластических свойств артериального русла у больных АС, данные изменения прогрессировали с увеличением длительности заболевания. Проведенный многофакторный корреляционный анализ установил наличие прямых корреляционных связей между СРПВ, характеризующей жесткость сосудистого русла и содержанием в сыворотке крови ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6 (r=0,69, p<0,05; r=0,51, p<0,05; r=0,57, p<0,05 соответственно), что

обусловлено свойствами данных цитокинов индуцировать развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, потенцирующей повышение жесткости сосудистой стенки.

Известно, что ФНОα обладает локальным действием на сосудистую стенку, включающим экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, вследствие чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки [1, 3, 6, 7]. ФНОα играет значительную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада. Данный цитокин активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия, снижает синтез NO, активирует РААС и потенцирует образование ЭТ-1 клетками эндотелия, что напрямую связано с повышением жесткости артериального русла. ФНОα является сильнейшим стимулом для продукции ИЛ-1β, яв-

ляющегося главным медиатором развития и местной воспалительной реакции в сосудистой стенке, и острофазового ответа на уровне организма [3].

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 [10]. Поэтому повышение ИЛ-1 β является неотъемлемым механизмом прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

ИЛ-6 синтезируется многими клетками (макрофагами, моноцитами, клетками эндотелия). ИЛ-6 индуцирует конечный этап дифференцировки В-клеток и макрофагов, стимулирует продукцию антител, синтез С-3 компонента комплемента, вызывает активацию острофазового ответа путем индукции синтеза СРБ в печени, ИЛ-6 способен ускорять созревание предшественников тромбоцитов, индуцирует ТцФР и пролиферацию ГМКС. ИЛ-6 потенцирует экспрессию SVCAM-1 эндотелием, поэтому данный цитокин рассматривается многими авторами как фактор повреждения эндотелия сосудов [4, 6, 12], функциональные нарушения которого лежат в основе повышения жесткости сосудистого русла. Повреждение эндотелия, в свою очередь, индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, поскольку продуцентами данных цитокинов могут быть измененные эндотелиальные клетки сосудистой стенки [9], что вызывает повышение жесткости артериального русла.

Сравнительная оценка клинической динамики заболевания на фоне применения инфликсимаба показала высокую противовоспалительную активность препарата, что характеризовалось 50%-ным уменьшением индекса BASDAI у 58,8% больных с длительностью заболевания свыше 5 лет после 2 месяцев терапии инфликсимабом; частичная ремиссия была определена у 21% больных; полная ремиссия – у 20,2% больных. У пациентов с небольшим анамнезом болезни (менее 5 лет) 50% уменьшение индекса BASDAI было определено у 95% больных, частичная ремиссия – у 30% больных, полная ремиссия заболевания определена у 65% больных этой группы. После 6 месяцев лечения у пациентов с длительным течением заболевания частичная ремиссия имела место у 65% больных, полная ремиссия – у 30%. При длительности болезни до 5 лет ремиссия была определена у 85% больных, частичная ремиссия сохранялась у 15% пациентов.

На фоне двухмесячной терапии инфликсимабом у больных с длительностью АС до 5 лет отмечено снижение уровня провоспалительной цитокинемии: средний уровень ФНО α уменьшился

на 57,8 \pm 2,4% ($p<0,05$), ИЛ-1 β – на 49,1 \pm 2,5% ($p<0,05$), ИЛ-6 – на 52,3 \pm 2,3% ($p<0,05$) по сравнению с исходными показателями. После продления терапии до 6 месяцев наблюдалось дальнейшее снижение средней концентрации исследуемых цитокинов, содержание ФНО α уменьшилось на 28,3 \pm 0,3% ($p<0,05$), ИЛ-1 β – на 63,5 \pm 0,2% ($p<0,05$), ИЛ-6 – на 69,3 \pm 0,2% ($p<0,05$) по сравнению с показателями, полученными после 2 месяцев лечения инфликсимабом.

Оценка в динамике уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с длительностью АС 6 – 10 лет показала достоверное снижение средней концентрации ФНО α на 47,5 \pm 2,3% ($p<0,05$), ИЛ-1 β – на 46,8 \pm 1,2% ($p<0,05$), ИЛ-6 – на 44,9 \pm 1,6% ($p<0,05$) после 2 месяцев терапии инфликсимабом. Увеличение длительности применения инфликсимаба до 6 месяцев сопровождалось ещё большим уменьшением уровня провоспалительной цитокинемии у больных этой группы по сравнению с показателями до начала лечения: ФНО α на 80,3 \pm 2,1% ($p<0,05$), ИЛ-1 β – на 70,5 \pm 2,6% ($p<0,05$), ИЛ-6 – на 75,5 \pm 1,9% ($p<0,05$).

В первой группе больных максимальная скорость нарастания артериального давления (dP/dt) $_{max}$ увеличилась на 25,8 \pm 0,9% (при $p<0,05$) после 2 месяцев терапии инфликсимабом, и на 41,1 \pm 1,5% ($p<0,05$) после 6 месяцев лечения по сравнению с исходным значением. У больных с длительностью заболевания более 5 лет на фоне терапии инфликсимабом выявлено статистически значимое увеличение (dP/dt) $_{max}$ после 2 и 6 месяцев терапии, составившее 19,7 \pm 1,2% и 23,8 \pm 1,4% соответственно.

После 2 месяцев приема инфликсимаба индекс ригидности (ASI) у больных с длительностью АС до 5 лет уменьшился на 13,4 \pm 0,3% ($p<0,05$), при применении инфликсимаба в течение 6 месяцев – на 17,9 \pm 1,2% ($p<0,05$). После проведенной терапии у больных с анамнезом заболевания более 5 лет снижение индекса ригидности на 12,6 \pm 0,8% ($p<0,05$) было определено уже через 2 месяца терапии, после 6 месяцев лечения его величина была на 16,3 \pm 1,3% ($p<0,05$) меньше исходного значения.

У первой группы больных, получавших инфликсимаб в течение 2 месяцев, отмечалось уменьшение индекса аугментации (AIx) на 39,1 \pm 1,5%, ($p<0,05$), после 6 месяцев терапии значение данного показателя было на 54,2 \pm 2,7% ($p<0,05$) ниже исходного уровня. У пациентов с длительным анамнезом АС двухмесячная терапия инфликсимабом вызвала достоверное снижение индекса аугментации (на 31,1 \pm 0,4%), после 6 месяцев лечения AIx уменьшился на 45,1 \pm 2,2% ($p<0,05$) в сравнении с исходным уровнем.

Применение инфликсимаба у больных с длительностью АС менее 5 лет сопровождалось снижением СРПВ после 2 месяцев лечения на $16,2 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$), после 6 месяцев – на $20,1 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением. У больных второй группы уменьшение СРПВ после 2 и 6 месяцев применения инфликсимаба составило соответственно $8,8 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) и $16,8 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о большой клинической эффективности терапии инфликсимабом при непродолжительном (менее 5 лет) анамнезе АС, что подтверждают результаты исследований других авторов [2]. Выявлена высокая активность корригирующего влияния инфликсимаба на уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных АС, что напрямую связано с влиянием препарата на продукцию ФНО α . Известно, что ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α обладают частично перекрещивающейся и самоиндуцирующейся активностью [3], поэтому снижение продукции ФНО α под влиянием лечения инфликсимабом сопровождается уменьшением уровня ИЛ-1 β и ИЛ-6. Снижение провоспалительной цитокинемии на фоне терапии инфликсимабом обуславливает улучшение функциональных свойств сосудистого русла, в большей степени при небольшой длительности заболевания.

Проведенные исследования показали достоверно большую эффективность терапии инфликсимабом по влиянию на клиническую симптоматику, показатели цитокинового статуса и жесткость сосудистого русла у больных с длительностью АС менее 5 лет, что обосновывает целесообразность применения инфликсимаба на ранних этапах развития АС, с целью достижения более эффективного контроля за течением заболевания, развитием кардиоваскулярных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 135–138.
2. Бочкова А.Г. Роль инфликсимаба в лечении анкилозирующего спондилита // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 8. – С. 638–642.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с.
4. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Интерлейкин-6 и молекулы межклеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца // Клинич. фармакология и терапия. – 2002. – № 5. – С. 78–81.
5. Лукьянов Н.М., Бойцов С.А. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска и прогноза в клинической практике // Сердце. – 2010. – Т. 53, № 9. – С. 156–159.
6. Мазуров В.И., Столов С.В., Линецкая Н.Э. Динамика уровней провоспалительных цитокинов у больных в зависимости от различных форм ИБС // Клинич. медицина. – 2001, № 12. – С. 23–27.
7. Насонов Е.Л., Самсонов В.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 139–143.
8. Поддубный Д.А., Ребров А.П., Морова О.Л. Русскоязычные версии шкалы оценки активности заболевания и функционального состояния при анкилозирующем спондилите // Клинич. мед. – 2007. – Т. 85. – С. 40–45.
9. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе // Сибир. мед. журн. – 2008. – № 8. – С. 5–9.
10. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // Молекуляр. иммунология. – 1998. – № 4. – С. 9–16.
11. Эрдес Ш., Гусева И.А., Беневоленская Л.И. Взаимосвязь анкилозирующего спондилоартрита и HLA-B27 в некоторых этнических группах России // Тер. арх. – 2001. – № 1. – С. 27–30.
12. Blum A., Miller H. Role of cytokines in heart failure // Am. Heart.J. – 2000. – N 135. – P. 181–186.
13. Divecha H., Sattar N., Rumley A. et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation // Clin. Sci. – 2005. – N 109. – P. 171–176.
14. Garrett S. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath ankylosing spondylitis disease activity index // J. Rheumatol. – 1994. – N 21. – P. 2286–2291.
15. Peterson M.J., Symmons D.P., McCurrey D.W. Cardiovascular risk management in patient with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – EULAR TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» // Ann Rheum Dis. – 2008. – N 67 (Suppl. 11). – P. 310.
16. Radford E.P., Doll R., Smith P. G. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy // N. Engl. J. Med. – 1977. – N 297. – P. 572–576.
17. Sari I., Okan T., Akar S. et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis // Rheumatology. – 2006. – N 45. – P. 283–286.
18. Sattar N., McCarey D.W., Capell H., McInnes I.B. Explaining how «highgrade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis // Circulation. – 2003. – Vol. 108, N 24. – P. 2957–2963.
19. Van der Linden S., Valkenburg H. A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria // Arthr. And Rheum. – 1984. – N 27. – P. 361–368.