

### Список литературы

1. Афанасьев, А. И. Электромагнитная безопасность при работе с компьютерной техникой / А. И. Афанасьев, И. И. Карпиков и др. – М. : Циклон-Тест, 1998. – 112 с.
2. Беспалько, В. П. Образование и обучение с участием компьютеров (педагогика третьего тысячелетия) / В. П. Беспалько. – М. : Московский психолого-социальный институт; Воронеж : МО-ДЭК, 2002. – 352 с.
3. Грачев, Н. Н. Защита человека от опасных излучений / Н. Н. Грачев, Л. О. Мырова. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 317 с.
4. Литвак, И. И. Эргономика – заботливая наука / И. И. Литвак // Компьютер в школе. – 1999. – № 7. – С. 32–35.
5. Почобут, Л. В. Особенности трудовых рекомендации на профессии, использующие ПК / Л. В. Почобут, Е. М. Старобина, С. Б. Климашева, Л. З. Портова // Человек и его здоровье : мат-лы XI Российского национального конгресса (г. Санкт-Петербург, 21–25 ноября 2006 г.) – СПб., 2006. – С. 165–166.
6. Фоменко, О. И. Персональный компьютер и здоровьесберегающие технологии : учеб. пос. / О. И. Фоменко, Н. Н. Касаткин. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2011. – 43 с.

**Касаткин** Николай Николаевич, кандидат педагогических наук, доцент, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-612-85-01, e-mail: agma@asranet.ru.

**Фоменко** Ольга Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-906-179-25-24, e-mail: agma@asranet.ru.

УДК 616.72-002.77-085

© Л.А. Князева, Н.С. Мещерина, 2013

**Л.А. Князева, Н.С. Мещерина**

### **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ РИТУКСИМАБА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Представлены результаты оценки влияния ритуксимаба на иммунологические маркеры кардиоваскулярного риска и параметры ремоделирования артериального русла у 44 больных ревматоидным артритом с серопозитивным по Ig M ревматоидного фактора вариантом заболевания. У пациентов с РА по сравнению с группой контроля установлено достоверное повышение сывороточной концентрации иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, вчСРБ, ЭТ-1, SVCAM-1, MCP-1, sCD-40L), увеличение толщины комплекса интима-медиа, диаметра и индекса жесткости общей сонной артерии. Проведение многофакторного корреляционного анализа показало наличие достоверных прямых корреляционных связей между индексом активности заболевания (DAS28), показателями иммунного статуса, эндотелиальной функции, ремоделирования общей сонной артерии. Терапия ритуксимабом у больных ревматоидным артритом сопровождается достоверным снижением показателей иммунного воспаления, уменьшением признаков ремоделирования общей сонной артерии.

**Ключевые слова:** иммунологические маркеры кардиоваскулярного риска, ревматоидный артрит, ремоделирование сосудистого русла, ритуксимаб.

**L.A. Knyazeva, N.S. Meshcherina**

### **IMMUNOLOGICAL AND VASCULAR EFFECTS OF RITUXIMAB IN RHEUMATOID ARTHRITIS**

The results of evaluation of rituximab impact on immunological markers of cardiovascular risk (CVR) and

parameters of arterial vasculature remodeling in 44 patients with rheumatoid arthritis (RA) which were Jg M-rheumatoid factor positive are presented. Compared with the control group, patients with RA had significantly increased serum levels of immunological markers of CVR (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, hsCRP, ET-1, SVCAM-1, MCP-1, sCD-40L), as well as the increased thickness of intima-media complex (IMC), common carotid artery (CCA) diameter and rigidity index. Multifactor correlation analysis revealed significant direct correlation relationships between the disease activity index (DAS28), parameters of immune status, endothelial function, CCA remodeling. Rituximab treatment in patients with RA was accompanied by the significant decrease of immune inflammation parameters, decrease of CCA remodeling parameters.

**Key words:** immunological markers, cardiovascular risk, rheumatoid arthritis, vasculature remodeling, rituximab.

**Введение.** Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов, приводит к быстрой потере временной и стойкой нетрудоспособности, сокращению продолжительности жизни. У больных РА стандартизированный коэффициент смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) повышен в 1,5 раза по сравнению с общей популяцией [7]. До 50 % избыточной смертности обусловлено ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями [13]. При РА имеет место активация всех этапов атерогенеза, включая дисфункцию эндотелия, повышение жесткости артерий, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий и образование бляшек, кальцификацию коронарных артерий [3]. В развитии осложнений важное значение имеют так называемые «новые» факторы кардиоваскулярного риска, среди которых особое внимание привлекают провоспалительные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), молекулы межклеточной адгезии SVCAM-1, вчС-реактивный белок и др., являющиеся маркерами атеросклеротического риска [12, 14]. В эти механизмы вовлечены структурные и функциональные повреждения стенок артерий, одним из общепринятых подходов к изучению ранних стадий которых является измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА). Увеличение ТИМ сонных артерий служит прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий [18, 16].

Важным аспектом является изучение влияния противовоспалительной терапии РА на риск сердечно-сосудистых осложнений. Особый интерес представляет новая группа противовоспалительных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), и прежде всего, ритуксимаб (РТМ), снижающий активность заболевания и рентгенологических признаков деструкции суставов при РА. РТМ – генно-инженерные химерные высокоаффинные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам CD20-B-лимфоцитов, удаляющие B-лимфоциты за счет комбинации комплементзависимой и антителозависимой клеточной цитотоксичностей и индукции апоптоза B-клеток. РТМ влияет на систему транспорта холестерина крови и выраженность атеросклеротического поражения сосудов у больных РА [1, 2, 10].

**Цель:** изучить влияние терапии ритуксимабом на иммунологические маркеры кардиоваскулярного риска (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, вч-СРБ, SVCAM-1, MCP-1, sCD-40L, эндотелин-1) и ремоделирование артериального русла при РА.

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 44 больных с достоверным по классификационным критериям ACR/EULAR (1987/2010) диагнозом РА с серопозитивным по IgM ревматоидного фактора (РФ) вариантом заболевания (табл. 1). Общую активность РА и функциональный класс (ФК) определяли согласно классификации РА, принятой на пленуме ассоциации ревматологов России в 2007 г. Количественную оценку активности РА проводили с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR [4]. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28.

Таблица 1

**Характеристика больных РА (n = 44)**

Показатели	Значения показателей
1	2
Пол, м/ж, n (%)	6/38 (13,4/86,3)
Возраст, годы	47,6 $\pm$ 11,4
Длительность РА, годы	7,8 $\pm$ 6,4 (медиана 5,8)
Внесуставные проявления, n (%)	38 (86,4)
ЧБС 28 /ЧПС 28	17,8 $\pm$ 8,1 / 12,7 $\pm$ 7,8
Утренняя скованность, мин	169,4 $\pm$ 142,5
DAS 28, баллы	5,8 $\pm$ 0,9
СОЭ, мм/ч	37,3 $\pm$ 14,1

1	2
СРБ, мг/мл	20,5 ± 5,6
Уровень РФ IgM МЕ/мл	228,7 ± 17,6
ВАШ, боль, мм	69,2 ± 17,0
Рентгенологическая стадия по Штейнброккеру, n (%): I/II/III/IV	0 / 12 (27,2) / 32 (72,8) / 0
Функциональный класс, n (%): I/II/III/IV	2 (4,5) / 37 (84,1) / 5 (11,4) / 0
Предшествующая терапия, n (%): метотрексат/лефлуномид	40 (90,9) / 4 (9,1)
Прием ГК, n (%) / Прием НПВП, n (%):	36 (81,8) / 38 (86,3)

*Примечание:* ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; СРБ – С-реактивный белок; ГК – глюкокортикостероиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Группа контроля включала 20 клинически здоровых лиц в возрасте 42,5 ± 5,3 г. Критерии включения пациентов в исследование: серопозитивный по IgM РФ РА 2–3 степени активности, наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению РТМ, информированное согласие пациента о включении в исследование. Критерии исключения пациентов из исследования: серонегативный по IgM РФ РА 1 степени активности, инфекционные процессы любой локализации, сахарный диабет, нарушение функции печени и почек, застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Уровень РФ оценивали иммуноферментным методом – ИФА (Orgentect, Германия). Содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 определяли методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Уровень молекул межклеточной адгезии SVCAM-1, белка хемотаксиса моноцитов (MCP-1), концентрацию растворимой изоформы лиганда CD40L (sCD-40L) исследовали методом твердофазного неконкурентного ИФА (Bender Med Systems, Австрия). Концентрацию С-реактивного белка (вчСРБ) оценивали ИФА с использованием наборов F. Hoffman-LaRoche (Австрия). Определение уровня эндотелиальных пептидов-эндотелина-1 (ЭТ-1) в образцах проводили методом ИФА (Biomedica, Австрия).

Визуализацию общих сонных артерий выполняли с использованием ультразвукового комплекса Acuson X /10 (Германия), оснащенного линейным датчиком 7 МГц в β-режиме. Измерение КИМ общей сонной артерии осуществляли в ее дистальном отделе на 1 см проксимальнее области бифуркации с обеих сторон. Для оценки структурно-функциональных свойств ОСА определяли индекс жесткости (stiffnes index β) [9].

Определение иммунологических маркеров сердечно-сосудистого риска в сыворотке крови и параметров ремоделирования артериального русла у больных РА проводили до лечения и через 24 недели терапии РТМ. РТМ вводили в/в капельно по 1000 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: дважды с интервалом 2 недели.

Статистическая обработка данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и Statistica 6.0. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . В случае двух несвязанных выборок использовался критерий Стьюдента (t) с отдельной оценкой дисперсии для независимых групп. Для оценки зависимости между количественными параметрами рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона, а в случае порядковых переменных вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применялись критерии Стьюдента (t) и Уилкоксона.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У больных РА содержание в сыворотке крови ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 превышало уровни контрольной группы в среднем в 5,4 раза ( $p < 0,05$ ), 4,1 раза ( $p < 0,05$ ) и 9,8 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно (табл. 2). Установлена достоверно более высокая концентрация вчСРБ в сыворотке крови больных РА ( $11,7 ± 2,1$  мг/л) в сравнении с контролем ( $1,6 ± 0,6$  мг/л). В качестве диагностических тестов, характеризующих состояние эндотелия сосудистой стенки, оценивали уровни ЭТ-1 и SVCAM-1 в плазме крови. Установлено увеличение в 2,6 и 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, концентрации ЭТ-1 и молекул клеточной адгезии SVCAM-1 у больных РА в сравнении с контролем. Оценка содержания sCD-40L и MCP-1 (иммунологических маркеров субклинического атеросклероза) показала, что у больных РА данные показатели в 3,1 и 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, превышали контрольный уровень.

**Влияние терапии ритуксимабом на уровень иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска у больных РА (n = 44) (M ± m)**

Показатель	Контроль	Больные РА до лечения	Больные РА после 24 недель терапии инфликсимабом
	1	2	3
ФНО-α, пкг/мл	32,4 ± 3,6	183,4 ± 8,8* <sup>1</sup>	48,3 ± 5,4* <sup>1,2</sup>
ИЛ-1β, пкг/мл	35,4 ± 4,1	142,3 ± 11,4* <sup>1</sup>	53,8 ± 6,1* <sup>1,2</sup>
ИЛ-6, пкг/мл	15,8 ± 3,9	164,4 ± 10,3* <sup>1</sup>	32,6 ± 7,8* <sup>1,2</sup>
Вч-СРБ, мг/л	1,6 ± 0,6	11,7 ± 2,1* <sup>1</sup>	4,8 ± 0,6* <sup>1,2</sup>
Эндотелин-1, нг/л	7,4 ± 1,6	21,4 ± 1,2* <sup>1</sup>	16,4 ± 0,8* <sup>1,2</sup>
SVCAM-1, мг/мл	284,6 ± 12,6	608,7 ± 8,2* <sup>1</sup>	487,1 ± 16,2* <sup>1,2</sup>
MCP-1, пг/мл	112,2 ± 2,1	204,4 ± 7,1* <sup>1</sup>	134,6 ± 2,7* <sup>1,2</sup>
sCD-40L, нг/мл	5,2 ± 1,1	16,4 ± 2,8* <sup>1</sup>	9,8 ± 1,1* <sup>1,2</sup>

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.

У больных РА установлено увеличение диаметра ОСА (табл. 3) на  $10,4 \pm 0,6$  % ( $p > 0,05$ ) в сравнении с контролем ( $6,0 \pm 0,2$  мм). Толщина КИМ составила  $1,2 \pm 0,2$  мм и на  $36,4 \pm 1,8$  % ( $p < 0,05$ ) превышала величину контроля. Индекс жесткости, характеризующий процессы ремоделирования сосудистого русла, в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) превосходил контрольный уровень.

Таблица 3

**Эффективность влияния ритуксимаба на структурно-функциональные показатели общих сонных артерий у больных РА (n = 44)(M ± m)**

№	Группы обследованных	Показатели		
		Диаметр ОСА, мм	Комплекс интима-медиа (КИМ), мм	Индекс жесткости, условные ед.
1	Контроль	6,0 ± 0,2	0,75 ± 0,1	4,8 ± 0,4
2	Больные РА до лечения	6,7 ± 0,3* <sup>1</sup>	1,2 ± 0,2* <sup>1</sup>	6,9 ± 0,3* <sup>1</sup>
3	Больные РА через 24 недели терапии ритуксимабом	6,1 ± 0,1	0,89 ± 0,2* <sup>2</sup>	5,8 ± 0,2* <sup>2</sup>

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.

Установлено наличие прямых корреляционных связей между индексом DAS28, отражающим активность системного воспаления при РА, и уровнем провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1β 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 ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ); между уровнем вчСРБ и ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1β ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,49$ ,  $p < 0,07$ , соответственно). ВчСРБ является одним из основных маркеров воспаления, основными факторами, стимулирующими его продукцию, наряду с ИЛ-6 могут являться ИЛ-1β, ФНО-α, что подтверждается наличием достоверных корреляционных связей между данными медиаторами.

Определены прямые корреляционные связи между концентрацией ЭТ-1 и ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,51$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ , соответственно), а также между SVCAM-1 и ЭТ-1, MCP-1, sCD-40L ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ , соответственно) и вчСРБ ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,05$ ); между индексом жесткости и концентрацией ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, MCP-1 и sCD-40L ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,38$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ , соответственно), что позволяет рассматривать гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов, MCP-1, sCD-40L в качестве механизмов ремоделирования артериального русла при РА.

Выявлены прямые корреляционные связи между толщиной КИМ и концентрацией ЭТ-1, SVCAM-1 ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ , соответственно), что свидетельствует о существенном вкладе эндотелиальной дисфункции в процессы ремоделирования артериального русла при РА.

Таким образом, проведенный многофакторный корреляционный анализ выявил наличие достоверной сопряженности между показателями иммунного статуса, эндотелиальной функции и структурно-функциональными параметрами ОСА, что свидетельствует о патогенетической значимости данных механизмов в прогрессировании эндотелиальной дисфункции и патологического ремоделирования сосудистого русла у больных РА.

ФНО-α играет значительную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада, локально действует на сосудистую стенку с экспрессией молекул адгезии на поверхности эндоте-

лиоцитов, следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки [19]. ФНО- $\alpha$  активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия, снижает синтез NO, потенцирует образование ЭТ-1 клетками эндотелия, острофазовый ответ на уровне организма, стимулирует продукцию ИЛ-1 $\beta$  (основной медиатор развития воспалительной реакции в сосудистой стенке); активирует Т- и В-лимфоциты, индукцию синтеза молекул адгезии, а его повышение сопровождается эндотелиальной дисфункцией и прогрессированием атерогенеза [17]. ИЛ-6 индуцирует конечный этап дифференцировки В-клеток и макрофагов, стимулирует продукцию антител, синтез С3-компонента комплемента, вызывает активацию острофазового ответа путем индукции синтеза СРБ в печени, способен ускорять созревание предшественников тромбоцитов, индуцирует тромбоцитарный фактор роста (ТцФР) и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС), участвует в дифференцировке  $\beta$ -микроцитов в плазматические клетки. Для В-лимфоцитов важным является сигнал CD40-CD40L, активирующий дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки. Взаимодействие молекул CD40 с их лигандом приводит к активированию клеток эндотелия. Активация CD40L стимулирует экспрессию лейкоцитами молекул адгезии, хемокинов и цитокинов, вовлеченных в процесс атерогенеза. sCD-40L – серологический маркер и патогенетический медиатор воспаления, тромбообразования, атерогенеза, а повышение его концентрации увеличивает кардиоваскулярный риск в общей популяции [6].

Большое значение в инициации воспаления в эндотелии сосудистой стенки играют моноциты, макрофаги, адгезия и миграция моноцитов в сосудистую стенку, превращение их в макрофаги с последующей активацией липидов [8]. Одним из основных хемокинов, ответственных за миграцию моноцитов и активированных Т-лимфоцитов в интиму в местах формирования атеросклеротических бляшек, является моноцитарный хемоаттрактант (MCP-1), который вырабатывается моноцитами/макрофагами и гладкомышечными клетками. Важную роль в привлечении моноцитов к возникающим очагам атеросклеротического поражения, играют молекулы SVCAM-1, активированные посредством NF- $\kappa$ B-зависимого механизма, при этом происходит миграция и пролиферация гладкомышечных клеток [12], прогрессирование процессов кардиоваскулярного ремоделирования. Экспрессия SVCAM-1 характеризует состояние адгезивной функции эндотелия и активность воспаления сосудистой стенки. Под действием SVCAM-1 и цитокинов повышается адгезивность эндотелия, увеличивается тромбогенный потенциал сосудистой стенки [11]. Экспрессия SVCAM-1 наступает только при патологической активации эндотелия. СРБ повышает синтез SVCAM-1, активирует дифференцировку моноцитов и макрофагов, индуцирует выход провоспалительных цитокинов из моноцитов, снижает циркуляцию предшественников эндотелиальных клеток, активирует гладкомышечные клетки, блокирует образование NO и нарушает вазореактивность эндотелия, что ведет к проатерогенным, провоспалительным и прокоагуляционным эффектам. Чем выше концентрация вЧСРБ – тем глубже дисфункция эндотелия [15]. ЭТ-1 – один из вазоактивных веществ, модулирующих тонус сосудов, клеточную пролиферацию [5].

Через 24 недели терапии РТМ у больных РА ремиссия (DAS28 < 2,6) была зафиксирована у 37 (84,1 %) больных ( $p < 0,05$ ), у 7 (15,9 %) пациентов ( $p < 0,05$ ) определена минимальная активность заболевания (DAS28 < 3,2). По сравнению с исходными значениями (табл. 2) выявлено достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов – концентрация ФНО- $\alpha$  уменьшилась в 3,8 раза, ИЛ-1 $\beta$  – в 2,6 раза, ИЛ-6 – в 4,6 раза, а уровень IgM РФ – более чем на 68 % ( $p < 0,05$ ); уровни вЧСРБ и MCP-1 – до  $4,8 \pm 0,6$  мг/л ( $p < 0,05$ ) и  $134,6 \pm 2,7$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), соответственно, а сывороточная концентрация ЭТ-1 – на  $24,7 \pm 1,2$  % и SVCAM-1 на  $20,3 \pm 2,1$  %. После лечения уровень сывороточного sCD-40L составил  $9,8 \pm 1,1$  % ( $p < 0,05$ ).

Терапия РТМ сопровождалась уменьшением признаков патологического ремоделирования (табл. 3): уменьшался диаметр ОСА до  $6,1 \pm 0,1$  мм, толщина КИМ до  $0,89 \pm 0,2$  мм и индекс жесткости до  $5,8 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о снижении потенциального риска кардиоваскулярных осложнений у обследованных больных.

**Заключение.** Установлена высокая клиническая эффективность терапии ритук-симабом. РТМ у больных РА наряду с противовоспалительной активностью обладает вазо-протективным действием. Несомненно, терапевтический подход, обеспечивающий коррекцию активности иммунного воспаления, эндотелиальной функции, гиперлептинемии и структурно-функциональных параметров ОСА, представляется перспективным для профилактики и лечения кардиоваскулярных событий при данной патологии.

## Список литературы

1. Линева О. Г. Кардиоваскулярные эффекты генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов ФНО $\alpha$  и анти-В-клеточной терапии) у больных РА : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / О. Г. Линева. – М., 2012. – 22 с.
2. Насонов, Е. Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите / Е. Л. Насонов, Е. Н. Александрова // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 3–22.
3. Новикова, Д. С. Ригидность артерий – интегральный показатель риска у больных ревматоидным артритом / Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Э. С. Мач, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 5. – С. 38–47.
4. Ревматология : национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 852 с.
5. Anggrahini, D. W. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation / D. W. Anggrahini, N. Emoto, K. Nakayama et al. // Cardiovasc. Res. – 2009. – № 82. – P. 143–151.
6. Antoniadis, C. The CD40/CD40 Ligand System: Linking Inflammation With Atherothrombosis / C. Antoniadis, C. Bakogiannis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 669–677.
7. Avina-Zubieta, J. A. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. A. Avina-Zubieta, H. K. Choi, M. Sadatsafavi et al. // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 59, № 12. – P. 1690–1697.
8. Hurlimann, D. Rheumatoid arthritis, inflammation, and atherosclerosis / D. Hurlimann, F. Enseleit, F. Ruschitzka // Rheumatol. – 2004. – Vol. 29, № 8. – P. 760–768.
9. Kawasaki, T. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries / T. Kawasaki, S. Sasayama, S. Yagi et al. // Cardiovasc. Res. – 1987. – Vol. 21, № 9. – P. 678–687.
10. Kerekes, G. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis / G. Kerekes, P. Soltesz, H. Der // Clin. Rheumatol. – 2009. – № 28. – P. 705–710.
11. Khan, F. The role of endothelial function and its assessment in rheumatoid arthritis / F. Khan, B. Galarraga, J. J. Belch // Nat. Rev. Rheumatol. – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 253–261.
12. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis / P. Libby // Nature. – 2002. – Vol. 420, № 6917. – P. 868–874.
13. Nurmohamed, M. T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis / M. T. Nurmohamed // Autoimmun. Rev. – 2009. – Vol. 8. – P. 663–667.
14. Poredos, P. Markers of Preclinical Atherosclerosis and their Clinical Relevance / P. Poredos // The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal. – 2011. – № 4. – P. 1–10.
15. Ridker, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention / P. M. Ridker // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 363–369.
16. Riley, W. A. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness : the ARIC Study : Atherosclerosis Risk in Communities / W. A. Riley, G. W. Evans, A. R. Sharrett et al. // Ultrasound. Med. Biol. – 2001. – Vol. 23, № 2. – P. 157–164.
17. Schachinger, V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease / V. Schachinger, M. Britten, A. Zeiher // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 1899–1906.
18. Touboul, P. J. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> Watching the Risk Symposium 13<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs et al. // Cerebrovasc. Dis. – 2007. – Vol. 23, № 1. – P. 75–80.
19. Van Leuven, S. I. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis / S. I. Van Leuven, R. Franssen, J. J. Kastelein et al. // Rheumatol. – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 3–7.

**Князева** Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305004, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: (4712) 35-79-36, e-mail: kafedra\_n1@bk.ru.

**Мещерина** Наталья Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №1, ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305004, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: (4712) 35-79-36, e-mail: n.mescherina@yandex.ru.