

УДК 616.72-002.77-085

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ НА УРОВЕНЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

© Князева Л.А., Мещерина Н.С.

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

В данной статье представлены результаты исследования влияния терапии инфликсимабом на иммунологические маркеры кардиоваскулярного риска (КВР) и параметры ремоделирования артериального русла у 54 пациентов с серонегативным по Ig M ревматоидного фактора вариантом ревматоидного артрита (РА). У пациентов с РА по сравнению с группой контроля установлено достоверное повышение сывороточной концентрации иммунологических маркеров КВР (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, вЧСРБ, ЭТ-1, SVCAM-1, MCP-1, sCD-40L), увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ), диаметра и индекса жесткости общей сонной артерии (ОСА). Проведение многофакторного корреляционного анализа показало, что у больных РА имеет место достоверная прямая корреляционная связь между индексом DAS28, показателями иммунного статуса и эндотелиальной функции, толщиной КИМ и диаметром ОСА. Терапия инфликсимабом у больных РА сопровождается достоверным снижением содержания в сыворотке крови иммунологических маркеров КВР, уменьшением признаков ремоделирования ОСА.

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

IMPACT OF INFlixIMAB TREATMENT ON THE LEVEL OF IMMUNOLOGICAL MARKERS OF CARDIOVASCULAR RISK AND ARTERIAL VASCULATURE REMODELLING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Knyazeva L.A., Mescherina N.S.

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

This article contains the research results of impact of Infliximab treatment on immunological markers of cardiovascular risk (CVR) and parameters of arterial vasculature remodelling in 54 patients with seronegative (Ig M-rheumatoid factor) rheumatoid arthritis (RA). When compared to the control group, patients with RA had significantly higher serum levels of immunological markers of CVR (TNF- α , IL-1 β , IL-6, highly sensitive CRP, ET-1, SVCAM-1, MCP-1, sCD-40L), increased thickness of intima-media complex (IMC), increased diameter and rigidity index of the common carotid artery (CCA). The multiple-factor correlation analysis for patients with RA showed significant direct correlation relationship between DAS28 index, parameters of immune status and endothelial function, IMC thickness and CCA diameter. Infliximab treatment in patients with RA was accompanied by significant decrease in serum levels of immunological markers of CVR, decrease in CCA remodelling signs.

Keywords: immunological markers of cardiovascular risk, Infliximab, rheumatoid arthritis, vasculature remodelling.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [6]. Кроме того, в настоящее время признанным фактом является повышение заболеваемости и смертности от преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА. До 50% избыточной смертности обусловлено ишемической болезнью сердца (ИБС), за которой тесно следуют cerebro-vasкулярные заболевания. По данным мировой литературы, у больных РА стандартизированный коэффициент смертности от ССЗ повышен в 1,5 раза по сравнению с общей популяцией. Однако традиционные факторы риска ССЗ не позволяют полностью объяснить наблюдаемое при РА повышение частоты заболеваемости и смертности [4, 7]. Ассоциация ревматоидного артрита с ран-

ним развитием кардиоваскулярной патологии во многом связывают с наличием хронического воспаления, имеющего существенное значение в развитии и прогрессировании атеросклероза. Проведенные к настоящему времени исследования показали, что 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 и, наконец, кардиоваскулярные осложнения [8, 15, 24, 26]. В то же время, несмотря на обилие доказательств иммунных и аутоиммунных механизмов в развитии как РА, так и атеросклероза, пока не существует цельной концепции их патогенеза и окончательно не установлены причины раннего прогрессирующего развития сердечно-сосудистых осложнений.

Кроме того, принимая во внимание роль воспаления в развитии атеросклероза, важным аспектом исследований является изучение влияния препаратов базисной противовоспалительной терапии РА на риск ССЗ. С этих позиций особый интерес представляет новая группа противовоспалительных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), и прежде всего, антагонистов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), доказавших высокую эффективность в снижении активности заболевания и рентгенологических признаков поражения суставов при РА [9, 21]. Известно, что ФНО-α вовлечен во все стадии атеросклероза, включая дисфункцию эндотелия, образование и разрыв бляшек и усиление протромботического состояния [25]. При хронических заболеваниях ФНО-α так же способен индуцировать инсулинрезистентность и дислипидемию [12, 13]. На основании вышеизложенного можно полагать, что блокирование ФНО-α способно замедлить процесс атеросклеротических поражений и тем самым снизить нагрузку на сердечно-сосудистую систему у пациентов с РА.

Однако полученные к настоящему времени данные весьма противоречивы, в ряде работ указывается на наличие отрицательного влияния антагонистов ФНО на течение сердечной недостаточности и липидный профиль у больных РА [19, 20].

Напротив, в исследованиях L.T. Jacobsson et al., 2005, показано снижение кардиоваскулярных

осложнений у больных РА под влиянием терапии ГИБП [14]. Это обуславливает актуальность проведения исследований по оценке кардиоваскулярных эффектов ГИБП.

Поэтому целью исследования явилось изучение влияния терапии инфликсимабом на иммунологические маркеры (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, вч-СРБ, SVCAM-1, MCP-1, sCD-40L, эндотелин-1) кардиоваскулярного риска и ремоделирование артериального русла при ревматоидном артрите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 54 больных с достоверным по классификационным критериям ACR/EULAR (198 7/2010) диагнозом РА с серонегативными по IgM ревматоидного фактора (РФ) вариантом заболевания. Клинико-лабораторная характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

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 [6]. Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28.

Таблица 1

Характеристика больных РА (n = 54)

Показатели	Значения исследуемых показателей
Пол, м/ж, n (%)	8/46 (14,8/85,2)
Возраст, годы	47,6±11,4
Длительность РА, годы	7,8±6,4 (медиана 5,8)
Внесуставные проявления, n (%)	47 (87)
ЧБС 28 /ЧПС 28	17,8±8,1/12,7±7,8
Утренняя скованность, мин	169,4±142,5
DAS 28, баллы	5,8±0,9
СОЭ, мм/ч	37,3±14,1
СРБ, мг/мл	20,5±5,6
Уровень РФ Ig M ME/мл	2,9±0,3
ВАШ, боль, мм	69,2±17,0
Рентгенологическая стадия по Штейнброккеру, n (%): I /II /III/IV	0 /16 (29,6) /38 (70,4) /0
Функциональный класс, n (%): I / II /III /IV	2 (3,7) /45 (83,4) /7 (12,9)/ 0
Предшествующая терапия, n (%): метотрексат /лефлуномид	49 (90,7) /5 (9,3)
Прием ГК, n (%) / Прием НПВП, n (%):	40 (74,0) /43 (79,6)

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 $42,5 \pm 5,3$ года. Критериями включения пациентов в исследование явились: серонегативный по IgM РФ РА 2-3 степени активности; наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению инфликсимаба; информированное согласие пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования явились: серопозитивный 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 (Orgentest, Германия). Содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа 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 иммуноферментного анализа («Bender Med Systems», Австрия). Концентрацию С-реактивного белка (вЧСРБ) оценивали высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием наборов «F. Hoffman-LaRoche» (Австрия). Определение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) в образцах проводили методом иммуноферментного анализа (Biomedica, Австрия).

Визуализацию общих сонных артерий выполняли с использованием ультразвукового комплекса Acuson X /10, оснащенного линейным датчиком 7 МГц в В-режиме. Измерение КИМ общей сонной артерии осуществлялось в ее дистальном отделе на 1 см проксимальнее области бифуркации с обеих сторон.

Для оценки структурно-функциональных свойств общих сонных артерий (ОСА) определялся индекс жесткости (stiffness index β) по формуле:

$$\beta = \log (САД/ДАД)/(\Delta Д/\Delta t) \text{ (усл. ед.)},$$

где Д – диаметр общей сонной артерии в диастоле; $\Delta Д$ – разница диаметров общей сонной артерии в систолу и диастоле; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД [18].

Определение иммунологических маркеров сердечно-сосудистого риска и параметров ремоделирования артериального русла у больных РА в сыворотке крови проводилось до лечения и после 12 месяцев терапии инфликсимабом.

Инфликсимаб вводили в/венно капельно по 200 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: 0,2,4,6 недели, затем каждые 8 недель в течение 12 месяцев. 95,6% больных получали

инфликсимаб в комбинации с метотрексатом в дозе $11,8 \pm 8,2$ мг/неделю.

Статистическая обработка цифровых данных проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время установлена ведущая роль системы цитокинов в патогенезе РА. Синтезируясь в избыточном количестве клетками синовиальной мембраны, провоспалительные цитокины оказывают разнообразное патологическое действие как локально на уровне компонентов сустава, так и системно, обуславливая развитие воспаления сосудистого русла, приводя к ускоренному атерогенезу [6]. В последние годы маркеры хронического системного воспаления (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , MCP-1, СРБ и др.) позиционируются в качестве «новых» факторов кардиоваскулярного риска [16]. Поэтому интерес представляет изучение связи между содержанием в сыворотке крови у больных РА иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска и показателями ремоделирования сосудистого русла.

Проведенное исследование показало, что у больных РА содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 превышало уровень данных цитокинов в группе контроля в 3,2 раза ($p < 0,05$); 4,7 раза ($p < 0,05$) и в 9,6 раза ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2).

Установлена достоверно более высокая концентрация вЧСРБ в сыворотке крови больных РА ($9,9 \pm 1,7$ мг/л) в сравнении с контролем ($1,6 \pm 0,6$ мг/л).

В качестве диагностических тестов, характеризующих состояние эндотелия сосудистой стенки, рассматривается определение уровня эндотелиальных пептидов и молекул межклеточной адгезии SVCAM-1 в плазме крови. В нашем исследовании установлено увеличение в 2,4 и 1,8 раза ($p < 0,01$) соответственно концентрации ЭТ-1 и молекул клеточной адгезии SVCAM-1 у больных РА в сравнении с контролем.

MCP-1 является субклиническим маркером развития атеросклеротического поражения сосудистого русла, отражающим активность воспаления и активацию моноцитарно-макрофагального звена иммунитета у больных РА [10]. Установлено увеличение в $1,5 \pm 0,2$ раза ($p < 0,05$) содержания MCP-1 в сыворотке крови больных РА в сравнении с контролем ($168,1 \pm 3,1$ пг/мл, $p < 0,05$).

Оценка содержания sCD-40L, являющегося биологически активным медиатором, высвобож-

Таблица 2

Влияние терапии инфликсимабом на уровень иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска у больных РА (n=54) (M±m)

Показатель	Контроль	Больные РА до лечения	Больные РА через 12 месяцев терапии инфликсимабом
	1	2	3
ФНО-α, пкг/мл	32,4±3,6	158,4±9,1* ¹	49,8±5,7* ^{1,2}
ИЛ-1β, пкг/мл	35,4±4,1	134,7±12,3* ¹	46,4±6,9* ^{1,2}
ИЛ-6, пкг/мл	15,8±3,9	149,5±9,1* ¹	19,6±4,4* ²
Вч-СРБ, мг/л	1,6±0,6	9,9±1,7* ¹	2,8±0,3* ^{1,2}
Эндотелин-1, нг/л	7,4±1,6	17,6±0,6* ¹	13,2±0,8* ^{1,2}
SVCAM-1, мг/мл	284,6±12,6	552,4±6,8* ¹	426,1±14,7* ^{1,2}
МСР-1, пг/мл	112,2±2,1	168,1±3,1* ¹	128,6±1,9* ^{1,2}
sCD-40L, нг/мл	5,2±1,1	11,3±1,4* ¹	6,1±0,8* ²

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

Таблица 3

Эффективность влияния инфликсимаба на структурно-функциональные показатели общих сонных артерий у больных РА (n=54) (M±m)

№ п/п	Группы обследованных	Показатели		
		Диаметр ОСА, мм	Комплекс интима-медиа, мм	Индекс жесткости, усл. ед.
1	Контроль (n= 20)	6,0±0,2	0,75±0,1	4,8±0,4
2	Больные РА до лечения (n=54)	6,4±0,2	0,91±0,2* ¹	6,2±0,2* ¹
3	Больные РА после 12 месяцев терапии (n=54)	6,1±0,1	0,80±0,2* ²	5,3±0,3* ²

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

дающимся во время дестабилизации атеросклеротической бляшки, показала, что у больных РА данный показатель в 2,4 раза превышал контрольный уровень.

В настоящее время, в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска рассматривают субклиническое поражение сонных артерий [2]. В связи с чем было проведено определение структурно-функциональных показателей общей сонной артерии (ОСА) у больных РА (табл. 3), показавшее увеличение диаметра ОСА на $5,8 \pm 0,6\%$ ($p > 0,05$) в сравнении с контролем ($6,0 \pm 0,2$ мм). Толщина КИМ составила $0,91 \pm 0,2$ мм и на $17,5 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$) превышала контрольное значение. Индекс жесткости, характеризующий процессы ремоделирования сосудистого русла, у больных РА в 1,4 раза ($p < 0,05$) превосходил контрольный уровень.

Проведение многофакторного корреляционного анализа показало наличие прямых связей между индексом DAS28, отражающим активность системного воспаления при РА, и уровнем провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 ($r = 0,59$, $p < 0,05$; $r = 0,48$, $p < 0,05$; $r = 0,66$, $p < 0,05$ соответственно);

соответственно); DAS28 и КИМ ОСА ($r = 0,45$, $p < 0,05$).

Определены прямые корреляционные связи между уровнем вчСРБ и ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1β ($r = 0,53$, $p < 0,05$; $r = 0,68$, $p < 0,05$; $r = 0,49$, $p < 0,05$ 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.

Кроме того, определены прямые корреляционные связи между концентрацией ЭТ-1 и ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 ($r = 0,48$, $p < 0,05$; $r = 0,51$, $p < 0,05$; $r = 0,68$, $p < 0,05$ соответственно), а также между SVCAM-1 и ЭТ-1, МСР-1, sCD-40L ($r = 0,62$, $p < 0,05$; $r = 0,58$, $p < 0,05$; $r = 0,53$, $p < 0,05$ соответственно) и вчСРБ ($r = 0,69$, $p < 0,05$).

Установлено наличие достоверных прямых корреляционных связей между индексом жесткости и концентрацией провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, МСР-1 и sCD-40L ($r = 0,41$, $p < 0,05$; $r = 0,38$, $p < 0,05$; $r = 0,51$, $p < 0,05$; $r = 0,54$, $p < 0,05$; $r = 0,44$, $p < 0,05$ соответственно), что

позволяет рассматривать гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов, MCP-1 и sCD-40L в качестве механизмов ремоделирования артериального русла при РА.

Выявлены прямые корреляционные связи между толщиной КИМ и концентрацией ЭТ-1, SVCAM-1 ($r=0,62$, $p<0,05$; $r=0,54$, $p<0,05$ 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 роли активности иммунного воспаления в прогрессировании эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудистого русла у больных РА.

При этом измененные вследствие иммунного воспаления клетки эндотелия приобретают свойства экспрессировать целый спектр медиаторов воспаления, в том числе провоспалительных цитокинов, ростовых факторов, что приводит к формированию порочного круга, потенцирующего прогрессирование процессов атерогенеза.

Известно, что провоспалительным цитокинам (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), вырабатываемым в синовиальной мембране при взаимодействии макрофагов и лимфоцитов, принадлежит ведущая роль в развитии и прогрессировании РА [24]. ФНО- α играет значительную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада. Кроме того ФНО- α обладает локальным действием на сосудистую стенку, включающим экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки [4, 25]. Данный цитокин активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия, снижает синтез NO, активирует РААС и потенцирует образование ЭТ-1 клетками эндотелия. ФНО- α является сильнейшим стимулом для продукции ИЛ-1 β , являющегося главным медиатором развития и местной воспалительной реакции в сосудистой стенке, и острофазового ответа на уровне организма. ИЛ-1 β проявляет широкий спектр локальных и системных эффектов, к которым относятся: активация Т- и В-лимфоцитов, а также индукция синтеза молекул адгезии [3]. Поэтому повышение ИЛ-1 β является неотъемлемым механизмом прогрессирования эндотелиальной дисфункции. Повреждение эндотелия, в свою очередь, индуцирует выработку провоспалительных

цитокинов, поскольку продуцентами данных цитокинов могут быть измененные эндотелиальные клетки сосудистой стенки [23], что формирует самоиндуцирующийся порочный круг поддержания эндотелиальной дисфункции.

ИЛ-6 синтезируется многими клетками (макрофагами, моноцитами) и клетками эндотелия в том числе. 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, ИЛ-6 способен ускорять созревание предшественников тромбоцитов, индуцирует ТцФР и пролиферацию ГМКС. ИЛ-6 участвует также в дифференцировке β -микроцитов в плазматические клетки. Для активации β -лимфоцитов важным является сигнал CD40-CD40L, активирующий дифференцировку β -лимфоцитов в плазматические клетки, осуществляющие дальнейший синтез иммуноглобулинов. Взаимодействие молекул CD40 с их лигандом приводит к активированию клеток эндотелия, кроме того, активация CD40L стимулирует экспрессию лейкоцитами молекул адгезии, хемокинов и цитокинов, вовлеченных в процесс атерогенеза. По современным представлениям, sCD40L является важным серологическим маркером и патогенетическим медиатором воспаления тромбообразования, атерогенеза [16]. Установлено, что повышение концентрации sCD40L в сыворотке крови ассоциировано с увеличением кардиоваскулярного риска в общей популяции.

ИЛ-6 обладает свойствами потенцировать экспрессию SVCAM-1 эндотелием, в связи с чем, данный цитокин рассматривается как фактор повреждения эндотелия сосудов [11,23]. Известно, что 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 [10]. 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. Он не обнаружен в нормальной сосудистой стенке, однако наблюдается его экспрессия в атеросклеротических бляшках, в богатых макрофагами областях, прилегающих к липидному ядру. Помимо этого, важную роль в привлечении моноцитов к возникающим очагам атеросклеротического поражения, играют молекулы межклеточной адгезии SVCAM-1, активированные посредством NF-KB-зависимого механизма,

при этом происходит миграция и пролиферация гладкомышечных клеток [16], прогрессирование процессов кардиоваскулярного ремоделирования. Экспрессия молекул межклеточной адгезии – SVCAM-1 характеризует состояние адгезивной функции эндотелия и активность воспаления сосудистой стенки. Под действием SVCAM-1 и цитокинов повышается адгезивность эндотелия, в результате связывания на его поверхности клеток воспаления, увеличивается тромбогенный потенциал сосудистой стенки [3, 15]. Происходит апоптоз эндотелиоцитов, в результате чего увеличивается проницаемость сосудистой стенки для цитокинов, факторов роста, липидов, адгезии лейкоцитов, идет активация тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза [17,23]. Уникальность молекул адгезии SVCAM-1 состоит в том, что их экспрессия наступает только при патологической активации эндотелия, в том числе индуцируемой провоспалительными цитокинами, определяющими активность реакций воспаления. В свою очередь СРБ повышает синтез молекул адгезии SVCAM-1, активирует дифференцировку моноцитов и макрофаги, 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. В целом, чем выше концентрация вчСРБ – тем глубже дисфункция эндотелия [22].

В качестве ещё одного маркера эндотелиальной функции при сердечно-сосудистой патологии рассматривается уровень ЭТ-1, являющегося одним из наиболее мощных вазоактивных веществ, модулирующих тонус сосудов, клеточную пролиферацию [23]. В этой связи оценка его содержания в плазме крови может иметь важное практическое значение при выделении групп высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что явилось основанием для оценки его содержания у больных РА.

Оценка клинической эффективности терапии инфликсимабом у обследованных больных показала, что ремиссия ($DAS28 < 2,6$) - была диагностирована у 43 (79,6%) больных ($p < 0,05$); у 11 (20,4%) больных ($p < 0,05$) определена минимальная активность заболевания ($DAS28 < 3,2$).

Проведенный мониторинг лабораторных показателей после 12 месяцев терапии инфликсимабом установил достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов: концентрация ФНО- α уменьшилась в 3,9 раза, ИЛ-1 β – в 2,8 раза, ИЛ-6 – в 7,6 раза. Уровень вч СРБ и МСР-1 снизился до $2,8 \pm 0,3$ мг/л ($p < 0,05$) и $128,6 \pm 1,9$ пг/мл ($p < 0,05$) соответственно. Также наблюда-

лось достоверное снижение сывороточной концентрации ЭТ-1 на $24,7 \pm 1,2\%$ и SVCAM-1 на $21,3 \pm 2,1\%$ по сравнению с исходными значениями.

Оценка эффективности влияния инфликсимаба на содержание sCD40L в сыровотке крови больных РА выявила достоверное уменьшение концентрации данного медиатора, после лечения его уровень превосходил контрольный всего на $6,5 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$).

При изучении влияния длительной терапии инфликсимабом на структурно-функциональные параметры ОСА выявлено уменьшение признаков ремоделирования, так, диаметр ОСА уменьшился до $6,1 \pm 0,1$ мм, КИМ до 0,8 мм и индекс жесткости до $5,3 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), что потенциально связано со снижением риска кардиоваскулярных осложнений.

Анализ полученных данных установил высокую клиническую эффективность терапии инфликсимабом при серонегативном по IgM РФ варианте РА, что согласуется с результатами исследований других авторов [1, 5, 19, 21].

Кроме того, проведенные исследования показали, что инфликсимаб у больных РА наряду с противовоспалительной активностью обладает вазопротективным действием. Несомненно, что терапевтический подход, обеспечивающий коррекцию активности иммунного воспаления, эндотелиальной функции и структурно-функциональных параметров ОСА представляется перспективным для профилактики и лечения кардиоваскулярных событий при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безгин А.В. Динамика содержания цитокинов провоспалительного действия в синовиальной жидкости у больных с ревматоидным артритом на фоне лечения // Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». – 2010. – № 4. – С. 31-37.
2. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. ВНОК // Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2011. – № 10(6). – С. 46-47.
3. Кетлинский С.А. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с.
4. Попкова Т.В., Хелковская А.Н., Мач Э.С. и др. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите // Тер. архив. – 2007. – № 5. – С. 9-14.
5. Насонов Е.Л. Современные стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита: место инфликсимаба // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, № 8. – С. 4-10.
6. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 852 с.

7. Bartoloni E, Alunno A., Luccioli F. et al. Atherosclerotic vascular damage and rheumatoid arthritis: a complex but intriguing link // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2010. – N 108. – P. 295763.
8. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
9. Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – N 130. – P. 478–86.
10. Hurlimann F., Enseleit F. Ruschitzka Hurlimann D. Rheumatoid arthritis, inflammation, and atherosclerosis // *Rheumatol.* – 2004. – Vol. 29, N 8. – P. 760–768.
11. Maratid-Kremers H., Crowson C.S. et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, N 2. – P. 402–411.
12. Tam L.S., Tomlinson B., Chu N.N. et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* – 2007. – N 26. – P. 1495–1499.
13. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C. Vazquez-Rodriguez Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – N 1193. – P. 153–9.
14. Jacobsson L.T. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2005. – N 32. – P. 1213–8.
15. Khan F. The role of endothelial function and its assessment in rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – N 6. – P. 25361.
16. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // *Nature.* – 2002. – N 420. – P. 86874.
17. Boers M., Dykmans B., Gabriel S. et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targerina cardiovascular comorbidity // *Arthr. and Rheum.* – 2004. – N 50. – P. 1734–1739.
18. Kawasaki T., Sasayama S., Yagi S. et al. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness if major branches of the human arteries // *Cardiovasc. Res.* – 1987. – Vol. 144. – P. 345–352.
19. Pota C., van den Hoogen F.H., Radstake T.R. et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – N 66. – P. 1503–7.
20. Chung E.S., Packer M., Lo K.H. Randomized, double blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure [AT TACH] trial // *Circulation.* – 2003. – N 107. – P. 3133–40.
21. Elliott M.J., Maini R.N. et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha [cA2] versus placebo in rheumatoid arthritis // *Lancet.* – 1994. – N 344. – P. 1105–10.
22. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 363–369
23. Schachinger V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1899–1906.
24. Sattar N., Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis // *Circulation.* – 2003. – N108. – P. 295763.
25. Van Leuven S.I., Franssen R. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis // Kastelein et al. *Rheumatol.* – 2008. – N 47. – P. 3–7.
26. Riley W.A., Evans G.W., Sharrett A.R. et al. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC Study: Atherosclerosis Risk in Communities // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2001. – Vol. 23, N 2. – P. 157–164.