

ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

УДК 615.012.8:616.72–002.77–06:616.12–008

Поступила 04.12.2014 г.



Н.С. Мещерина, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1;
Л.А. Князева, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1;
И.И. Горяйнов, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1;
Л.И. Князева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1

Курский государственный медицинский университет, Курск, 305041, ул. К. Маркса, 3

Цель исследования — оценить влияние генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — инфликсимаба и ритуксимаба — на функциональное состояние эндотелия у больных ревматоидным артритом (РА) без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. В исследование включено 77 больных РА, соответствующих классификационным критериям ACR (1987) или ACR/EULAR (2010) в возрасте от 18 до 50 лет без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и с длительностью ревматоидного анамнеза менее двух лет, из которых с учетом иммунологического субтипа и вида терапевтического вмешательства были сформированы четыре группы. Оценивали вазомоторную функцию эндотелия на микро- и макроциркуляторном уровнях на аппарате «АнгиоСкан-01» («АнгиоСкан-Электроникс», Россия) до лечения и после 12 мес терапии.

Результаты. У больных РА выявлены признаки эндотелиальной дисфункции в микро- и макроциркуляторном русле, более выраженной при позитивном по РФ/АЦЦП (ревматоидный фактор/антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) субтипе заболевания. Проявления эндотелиальной дисфункции включали снижение индекса окклюзии по амплитуде и величины сдвига фаз между каналами после выполнения пробы с реактивной гиперемией, значения данных показателей коррелировали с длительностью РА, индексом DAS 28 (интегральный показатель активности РА), уровнем ревматоидного фактора и концентрацией АЦЦП. Применение ГИБП у больных РА сопровождалось статистически значимым снижением индекса DAS 28, уменьшением признаков вазомоторной дисфункции эндотелия. В группах РФ/АЦЦП-негативных больных независимо от вида терапевтического вмешательства установлено увеличение индекса окклюзии по амплитуде до значений контроля; в сравнении с исходными значениями величина сдвига фаз между каналами повысилась в среднем в 1,5 раза ($p=0,008$) на фоне применения инфликсимаба и в 1,6 раза ($p=0,024$) — при лечении ритуксимабом. При РФ/АЦЦП-позитивном РА индекс окклюзии по амплитуде увеличился на 23,5% ($p=0,005$) после терапии инфликсимабом и на 48,8% ($p=0,001$) — на фоне лечения ритуксимабом; показатель сдвига фаз между каналами стал больше в среднем в 1,3 раза ($p=0,028$) у больных РА, получавших инфликсимаб; в группе больных, пролеченных ритуксимабом, его значение не отличалось от контрольного.

Заключение. Терапия ГИБП наряду с высокой противовоспалительной активностью обладает вазопротективным действием, проявлением которого является улучшение функционального состояния эндотелия в системе мелких резистивных сосудов и в крупных мышечных артериях. Большая активность эндотелиопротективного действия ритуксимаба достигается при РФ/АЦЦП-позитивном субтипе заболевания, применение инфликсимаба более результативно влияет на функцию эндотелия при РФ/АЦЦП-негативном РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; эндотелиальная дисфункция; инфликсимаб; ритуксимаб; проба с реактивной гиперемией.

English

Vasoprotective Effects of Genetically Engineered Biologic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis

N.S. Meshcherina, MD, PhD, Tutor, Department of Internal Diseases No.1;
L.A. Knyazeva, MD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases No.1;
I.I. Goryainov, MD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases No.1;
L.I. Knyazeva, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases No.1

Kursk State Medical University, 3 K. Marx St., Kursk, 305041, Russian Federation

The aim of the investigation was to evaluate the impact of genetically engineered biologic drugs (GEBD) — infliximab and rituximab — on endothelium functional state in patients with rheumatoid arthritis (RA) without any concomitant cardiovascular diseases.

Materials and Methods. The study involved 77 patients with RA aged from 18 to 50. The patients matched ACR (1987) or ACR/EULAR

Для контактов: Мещерина Наталья Сергеевна, e-mail: n.mescherina@yandex.ru

(2010) classification criteria, had no concomitant cardiovascular diseases, and had at least a two-year RA history. Based on the immunological subtype and the type of therapeutic intervention, the patients were divided into 4 groups. We assessed vasomotor endothelial function at micro- and macrocirculatory levels using AngioScan-01 device (AngioScan-Electronics, Russia) before treatment and after 12 months of treatment.

Results. RA patients were found to have the signs of endothelial dysfunction in micro- and macrocirculatory vasculature, being more prominent in RF/CCPA-positive (rheumatoid factor/cyclic citrullinated peptide antibodies) disease subtype. Endothelial dysfunction manifestations included the decrease of occlusion index in amplitude and the value of phase shift between the channels after a reactive hyperemia test; the values of these parameters correlating to RA duration, DAS 28 (disease activity score), rheumatoid factor level and CCPA concentration. The use of genetically engineered biologic drugs in RA patients was accompanied by a significant decrease of DAS 28 index, as well as by the reduction of endothelial vasomotor dysfunction signs. Both groups of RF/CCPA-negative patients, regardless of a therapeutic intervention type, were found to have the increase of occlusion index in amplitude up to the control values; as compared with the baseline values, the phase shift between the channels increased on average by 1.5 times ($p=0.008$) during infliximab use, and during rituximab treatment it grew by 1.6 times ($p=0.024$). In RF/CCPA-positive RA occlusion index in amplitude increased by 23.5% ($p=0.005$) after infliximab therapy and by 48.8% ($p=0.001$) during rituximab treatment; the value of phase shift between the channels increased on average by 1.3 times ($p=0.028$) in RA patients receiving infliximab, while in a group of patients taking rituximab this value was no different from that in the control group.

Conclusion. Genetically engineered biologic drug therapy, along with its high anti-inflammatory activity, produces a vasoprotective effect characterized by improved endothelial functional state in the system of small resistive vessels as well as in large muscular arteries. The higher activity of rituximab endothelial protective effect is achieved in RF/CCPA-positive disease subtype, and the use of infliximab has the greater effect on endothelial function in RF/CCPA-negative RA.

Key words: rheumatoid arthritis; endothelial dysfunction; infliximab; rituximab; reactive hyperemia test.

В настоящее время в качестве важного аспекта лечения ревматоидного артрита (РА) обсуждается проблема кардиоваскулярной патологии, которая обусловлена ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов и выступает в качестве наиболее часто встречающихся коморбидных состояний у этой категории больных [1, 2]. Результаты исследований свидетельствуют, что манифестация клинического атеросклероза наблюдается примерно у 20–25% пациентов с РА [3, 4], при этом субклинические его проявления регистрируются у 35–50% [5–7], что позволяет рассматривать кардиоваскулярные заболевания в качестве внесуставных проявлений РА. Наличие атеросклероза, таким образом, служит предиктором неблагоприятного прогноза, определяет высокий риск преждевременной смерти [8].

Механизмы акселерированного развития атеросклероза при РА окончательно не определены. В качестве одной из возможных причин сложившейся ситуации обсуждается активность аутоиммунного воспаления при РА, рассматриваемая как наиболее ранний и, следовательно, потенциально обратимый механизм развития эндотелиальной дисфункции — фактора, который инициирует процессы атерогенеза, предшествующие формированию макроскопической морфологической альтерации в стенках артерий. Поэтому важность решения вопроса идентификации предикторов развития и прогрессирования нарушений функционального состояния эндотелия на уровнях микро- и макроциркуляции определяется необходимостью разработки общей концепции по контролю и предупреждению кардиоваскулярной заболеваемости с учетом индивидуальных особенностей течения РА. С этих позиций приоритетным направлением исследований представляется изучение вазопротективных эффектов средств базисной противовоспалительной терапии, в том числе сравнительно недавно вошедшей в реальную клиническую практику группы моноклональных антител и рекомбинантных

белков, так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), прежде всего инфликсимаба и ритуксимаба, которые зарекомендовали себя как высокоэффективные средства снижения активности заболевания и уменьшения рентгенологических признаков прогрессирования поражения суставов при РА [9].

Цель исследования — оценить влияние генно-инженерных биологических препаратов — инфликсимаба и ритуксимаба — на функциональное состояние эндотелия у больных ревматоидным артритом без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом КГМУ. От каждого пациента получено информированное согласие.

В исследовании приняло участие 77 больных с достоверным по классификационным критериям ACR (1987) и/или ACR/EULAR (2010) диагнозом РА.

Критериями включения служили: возраст от 18 до 50 лет; длительность ревматоидного анамнеза не более 2 лет; активное течение РА в течение последних 3 мес; индекс DAS 28 (интегральный показатель активности РА) на момент включения в исследование — 3,2 балла и выше; сохраненная способность к самообслуживанию; использование любых базисных противовоспалительных препаратов в течение последних 3 мес до начала исследования; применение метотрексата в течение не менее 8 нед до начала скрининг-периода в стабильной дозе (15–20 мг/нед); отсутствие эффекта (через 3 мес) и/или невозможность достижения ремиссии (через 6 мес) на фоне приема стандартных средств базисной противовоспалительной терапии в оптимальных дозах.

Критериями исключения из исследования являлись: низкая активность РА (индекс DAS 28 — менее 3,2 балла); наличие коморбидной кардиоваскулярной

патологии (артериальная гипертензия, любые формы ишемической болезни сердца, хроническая сердечная недостаточность), сахарный диабет, заболевания почек (уровень креатинина — выше 133 мкмоль/л) и печени (уровень АСТ, АЛТ, билирубина, в 3 раза и более превышающие нормальные значения), ожирение (индекс массы тела — более 30 кг/м²); проведение внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидов (ГКС) менее чем за 4 нед до рандомизации; прием преднизолона или его эквивалентов внутрь в дозе более 20 мг/сут; любые злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе.

Среди обследованного контингента преобладали женщины (n=54). У 65% больных (n=50) определялись внесуставные проявления РА, среди которых наиболее часто встречались: ревматоидные узелки (n=38), амиотрофический синдром (n=34), анемия (n=23), периферическая нейропатия (n=6) и капилляриты (n=7). Большинство больных РА (n=63) до включения в исследование получали в качестве базисной противовоспалительной терапии метотрексат (15,0–20,0 мг/нед), 42 пациента принимали системные ГКС. У 15 пациентов с РА, включенных в исследование, семейный анамнез был отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям, отмечался умеренный (n=46) или низкий (n=16) кардиоваскулярный риск по шкале SCORE.

Все больные РА, включенные в исследование, с уче-

том иммунологического субтипа и вида терапевтического вмешательства были разделены на 4 группы: больные с негативным по РФ/АЦЦП (ревматоидный фактор/антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) вариантом РА, получавшие инфликсимаб (n=20), — 1-я группа; больные с негативным по РФ/АЦЦП вариантом РА, получавшие ритуксимаб (n=17), — 2-я группа; больные с позитивным по РФ/АЦЦП вариантом РА, получавшие инфликсимаб (n=18), — 3-я группа; больные с позитивным по РФ/АЦЦП вариантом РА, получавшие ритуксимаб (n=22), — 4-я группа. Характеристика групп представлена в таблице.

Инфликсимаб применяли в дозе 3 мг/кг в соответствии с рекомендуемой схемой лечения: 0, через 2, 4, 6 нед; затем каждые 8 нед в течение 12 мес. Ритуксимаб вводили в соответствии с рекомендуемой схемой применения по 1000 мг внутривенно капельно (в течение 5–6 ч) при включении в исследование, через 2 нед и потом через 6 мес проводили повторный курс (всего 4 инфузии). Все обследованные больные до и во время терапии ГИБП получали стабильную дозу метотрексата — 12,5–15,0 мг/нед. Если при включении в исследование пациент получал ГКС внутрь в дозе, в пересчете на преднизолон не превышающей 15 мг/сут, его применение продолжалось.

Анализ результативности вмешательства базировался на промежуточных «суррогатных» критериях.

Характеристика групп на момент включения в исследование (Me [25; 75])

Показатели	1-я группа (n=20) — инфликсимаб	2-я группа (n=17) — ритуксимаб	3-я группа (n=18) — инфликсимаб	4-я группа (n=22) — ритуксимаб	p
Возраст, лет	39,4 [31,6; 49,1]	34,5 [28,1; 48,5]	38,6 [32,1; 47,8]	40,1 [36,8; 47,3]	0,052
Курение, абс. число	6	4	5	3	0,4
Отягощенный анамнез по АГ, ИБС, СД, абс. число	5	3	3	4	0,6
Общий холестерин, ммоль/л	4,2 [3,7; 5,1]	3,8 [3,6; 5,3]	4,8 [3,1; 5,3]	3,9 [3,6; 5,5]	0,17
ЛПВП, ммоль/л	1,62 [1,30; 1,72]	1,48 [1,23; 1,80]	1,51 [1,40; 1,69]	1,58 [1,20; 1,91]	0,25
ЛПНП, ммоль/л	2,4 [2,29; 3,14]	2,5 [2,1; 3,4]	2,6 [2,18; 2,96]	2,8 [2,1; 3,2]	0,15
Индекс атерогенности, усл. ед.	2,8 [1,6; 3,4]	2,6 [1,7; 3,3]	2,2 [1,3; 3,6]	2,5 [1,9; 3,1]	0,09
Длительность ревматоидного артрита, мес	16,8 [10,9; 22,3]	17,4 [12,6; 20,9]	13,8 [10,1; 18,3]	15,1 [9,3; 21,8]	0,16
ЧБС 28	13,8 [12,3; 17,1]	12,7 [10,1; 16,3]	13,1 [11,3; 15,9]	14,2 [11,9; 17,3]	0,32
ЧПС 28	13,1 [10,2; 15,9]	12,8 [9,8; 14,6]	14,2 [11,3; 15,3]	13,7 [10,1; 16,8]	0,8
Боль по шкале ВАШ, мм	59,2 [51,8; 68,1]	61,3 [48,0; 66,9]	55,7 [50,3; 67,8]	60,4 [51,0; 70,1]	0,22
Утренняя скованность, мин	91,6 [86,4; 142,3]	99,8 [76,81; 128,10]	96,4 [100,8; 132,6]	100,8 [89,8; 124,7]	0,69
DAS 28, баллы	5,42 [5,0; 6,9]	5,27 [4,8; 6,6]	5,8 [4,60; 6,48]	5,7 [4,44; 6,70]	0,84
СОЭ, мм/ч	41,3 [28,3; 48,4]	34,9 [31,6; 48,8]	36,3 [33,8; 51,4]	38,9 [29,3; 46,1]	0,39
СРБ, мг/мл	17,1 [15,3; 27,4]	16,9 [13,9; 28,1]	18,5 [16,7; 26,8]	20,3 [14,6; 25,3]	0,44
R-стадия по Штейнбрюккеру: I/II/III/IV, абс. число	1/10/9/0	0/7/10/0	1/8/9/0	1/10/11/0	0,56
Функциональный класс: I/II/III/IV, абс. число	4/15/1/0	2/14/1/0	5/11/2/0	5/16/1/0	0,4

Здесь: ЛПВП и ЛПНП — липопротеины высокой и низкой плотности, ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет.

Для оценки клинической эффективности терапии использовали критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28 [1].

Группу контроля составили 46 клинически здоровых лиц в возрасте 38,6 [32,1; 47,8] лет (из них 39 женщин (84,7%) и 7 мужчин (15,3%)).

Всем больным РА исходно и через 12 мес терапии проводилось обследование согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России [1].

Исследование эндотелиальной функции включало проведение пробы с реактивной гиперемией на аппарате «АнгиоСкан-01» («АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с рекомендуемыми требованиями по технике выполнения теста [10]. По результатам пробы дважды оценивали состояние функции эндотелия в мелких резистивных (индекс окклюзии по амплитуде) и крупных мышечных (сдвиг фаз между каналами) артериях: исходно (до лечения) и через 12 мес терапии ГИБП.

Статистическую обработку цифровых данных выполняли с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Характер распределения вариантов определялся по критерию Колмогорова–Смирнова, равенство генеральных дисперсий контролировали с помощью F-критерия Фишера. Полученные результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25Q; 75Q). Для установления значимости различий между группами применяли непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) по критериям Крускала–Уоллиса (для независимых групп) и Вилкоксона (для зависимых групп). Анализ взаимосвязи между изучаемыми параметрами осуществляли с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного исследования у больных РА выявлены признаки микро- и макроциркуляторной эндотелиальной дисфункции. Исходно более выраженные изменения вазомоторной функции эндотелия определены у РФ/АЦЦП-позитивных пациентов, у которых индекс окклюзии по амплитуде и величина сдвига фаз между каналами были ниже значений контроля в среднем в 1,8 ($p=0,024$) и в 2,8 раза ($p=0,001$) соответственно. У больных с РФ/АЦЦП-негативным субтипом заболевания установлено снижение индекса окклюзии по амплитуде в среднем на 34,5% ($p=0,004$) и уменьшение величины сдвига фаз между каналами в среднем на 42,6% ($p=0,01$) в сравнении с контролем.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязей между величиной индекса окклюзии по амплитуде, показателем сдвига фаз по каналам с длительностью РА ($r=-0,53$, $p=0,01$; $r=-0,42$, $p=0,022$ соответственно) и величиной индекса DAS 28 ($r=-0,68$, $p=0,01$; $r=-0,39$, $p=0,002$). Корреляционные взаимосвязи были установлены между сывороточной концентрацией IgM РФ, АЦЦП и 1) индексом окклюзии по амплитуде ($r=-0,52$, $p=0,01$; $r=-0,48$, $p=0,003$), а также 2) величи-

ной сдвига фаз по каналам ($r=-0,58$, $p=0,001$; $r=-0,54$, $p=0,02$). Полученные данные свидетельствуют о вкладе болезнь-ассоциированных факторов (активность и длительность хронического иммуновоспалительного процесса, серопозитивность по IgM РФ и АЦЦП) в механизмы формирования и прогрессирования эндотелиальной дисфункции при РА.

Проведенная неинвазивная оценка эндотелиальной функции на микро- и макроциркуляторном уровне выполнена нами в соответствии с современными направлениями исследований в когорте больных РА молодого и среднего возраста без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12]. Полученные при этом данные согласуются с результатами большинства ранее опубликованных работ, в которых было установлено наличие вазорегулирующей дисфункции эндотелия у больных РА [5–7, 13], в том числе в дебюте заболевания [14], также у молодых больных с низким уровнем активности иммуновоспалительного процесса [15].

Проведенная сравнительная оценка клинической эффективности и влияния ГИБП на выявленные нарушения вазомоторной функции эндотелия у больных РА показала следующие результаты. Определение эффективности терапии ГИБП установило снижение индекса DAS 28 у всех больных РА начиная с 6-й недели лечения; к концу наблюдения клиническое улучшение (хороший/умеренный эффект по критериям EULAR) было достигнуто у 76% больных, получавших терапию инфликсимабом, и у 77% больных — на фоне терапии ритуксимабом (рис. 1). При этом терапия инфликсимабом отличалась большей результативностью при РФ/АЦЦП-негативном варианте заболевания (1-я группа), применение же ритуксимаба сопровождалось более высокой клинической эффективностью при РФ/АЦЦП-позитивном субтипе РА (4-я группа), что согласуется с исследованиями других авторов [9, 16, 17].

Оценка динамики индекса окклюзии по амплитуде у РФ/АЦЦП-негативных больных на фоне 12 мес лечения показала его увеличение до значений контроля в обеих группах (1-я и 2-я группы) независимо от вида терапевтического вмешательства (рис. 2, а). Полученные результаты свидетельствуют о восстановлении функции эндотелия в системе микроциркуляции у обследованных больных, что может происходить за счет купирования болезнь-опосредованного воспаления сосудистой стенки. Также у этой категории больных РА после применения инфликсимаба и ритуксимаба установлено повышение величины сдвига фаз между каналами по сравнению с исходными значениями в среднем в 1,5 ($p=0,008$) и 1,6 раза ($p=0,024$) соответственно (рис. 2, б).

При РФ/АЦЦП-позитивном варианте заболевания также выявлено улучшение функционального состояния сосудистого эндотелия у больных РА, что проявилось в повышении индекса окклюзии по амплитуде на 23,5% ($p=0,005$) после терапии инфликсимабом и на 48,8% ($p=0,001$) — на фоне лечения ритуксимабом (рис. 3, а). При этом у больных РА, получавших инфликсимаб, определено увеличение сдвига фаз между каналами в среднем в 1,3 раза ($p=0,028$), однако дан-



Рис. 1. Оценка эффективности терапии ревматоидного артрита по критериям EULAR

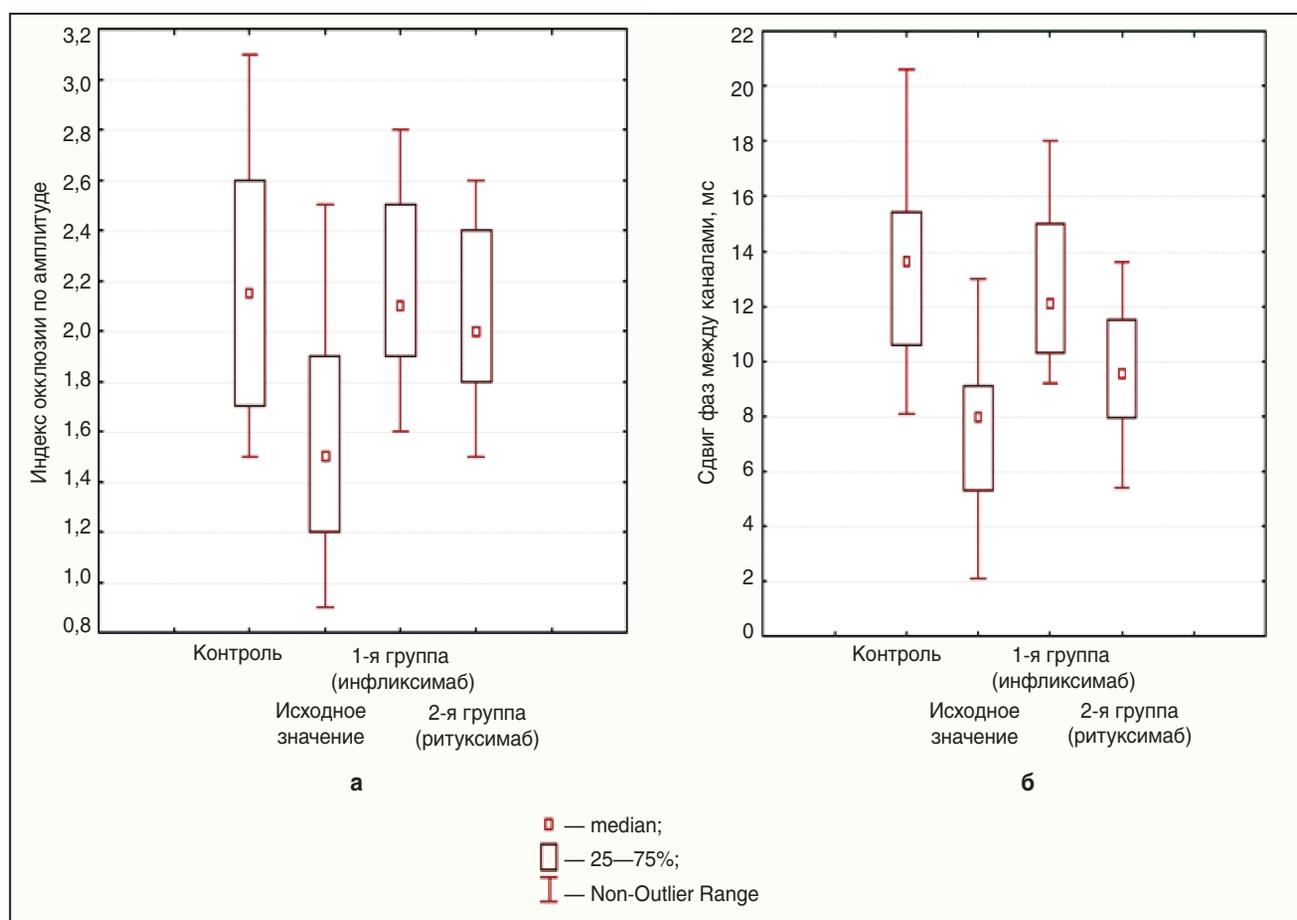


Рис. 2. Динамика индекса окклюзии по амплитуде (а) и величины сдвига фаз между каналами (б) через 12 мес терапии у РФ/АЦЦП-негативных больных ревматоидным артритом (1-я и 2-я группы)

низкий показатель оставался на 18,2% ($p=0,03$) ниже контрольного (рис. 3, б). После применения ритуксимаба у данных больных величина сдвига фаз между каналами достигала значения контрольной при исходно более

низком ее уровне в сравнении с показателем у больных с РФ/АЦЦП-негативным РА.

Полученные результаты свидетельствуют, что наряду с высокой противовоспалительной активностью

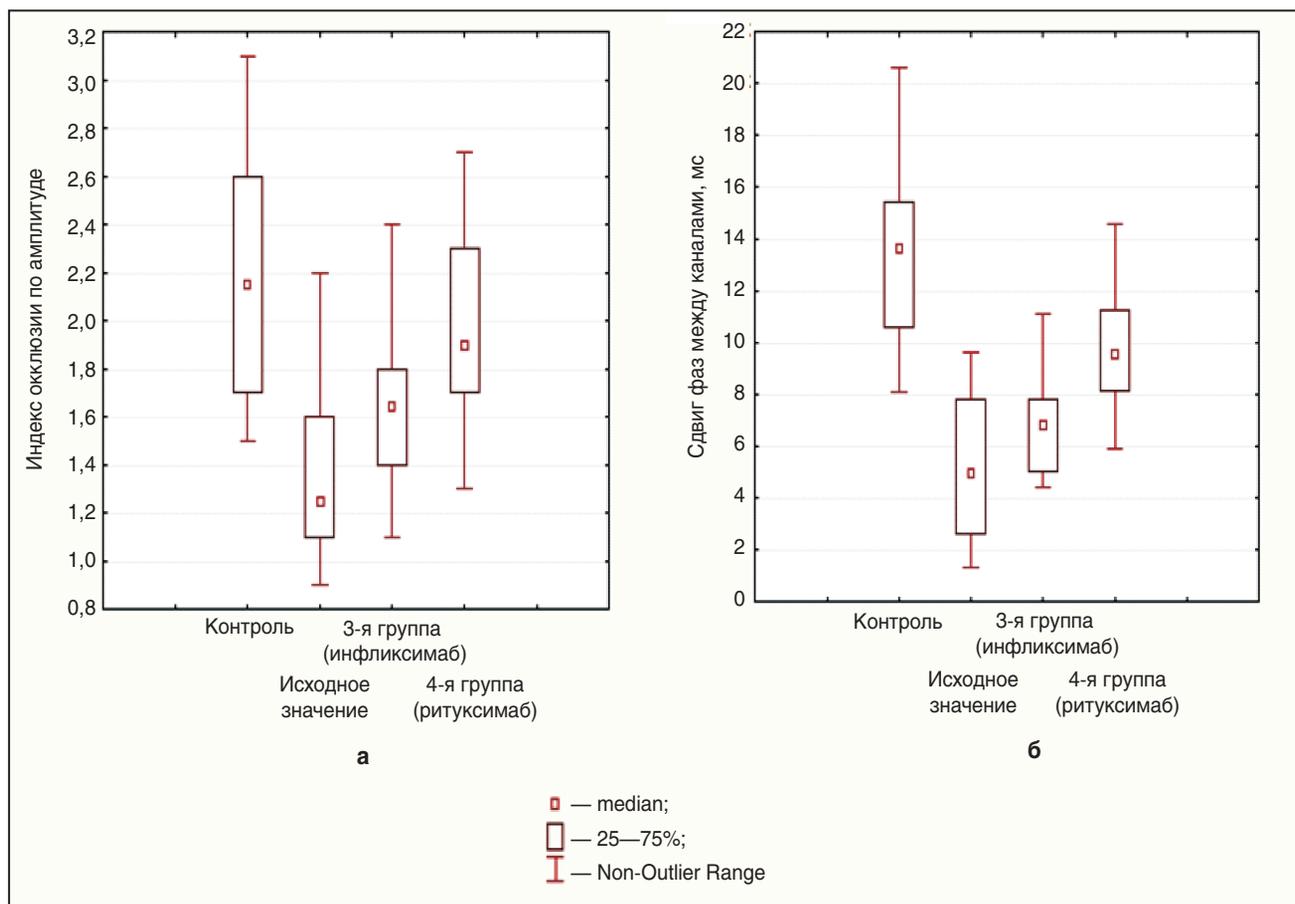


Рис. 3. Динамика индекса окклюзии по амплитуде (а) и величины сдвига фаз между каналами (б) через 12 мес терапии у РФ-АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом (3-я и 4-я группы)

применение инфликсимаба и ритуксимаба у больных РА без кардиоваскулярной патологии сопровождается уменьшением признаков вазомоторной дисфункции эндотелия в системе мелких резистивных сосудов и в крупных мышечных артериях. Причем эффективность применяемых препаратов существенно отличается у больных РА в зависимости от клинико-иммунологического варианта заболевания. Так, ритуксимаб показал большую активность противовоспалительного и вазопротективного действия при РФ/АЦЦП-позитивном РА; инфликсимаб оказывал более существенное корректирующее влияние на показатели активности иммунного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с серонегативным по РФ/АЦЦП субтипом заболевания.

Надо отметить небольшое количество выполненных к настоящему времени исследований по обсуждаемой проблеме и достаточную противоречивость их результатов. При оценке влияния анти-ФНО- α на функцию эндотелия при РА в ряде работ [18–20] показано, что инфликсимаб способен улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию, не оказывая существенного действия на эндотелийнезависимую вазодилатацию, при этом положительное влияние препарата на эндотелиальную дисфункцию оказывается непродолжительным. Наряду с этим снижение активности заболевания, по данным

исследований, выполненных в НИИ ревматологии РАМН [9], не приводит к изменению потокзависимой вазодилатации у этой категории больных. Относительно влияния анти-В-клеточной терапии на вазорегулирующую функцию эндотелия имеющиеся результаты также немногочисленны и носят предварительный характер. Так, показано, что лечение ритуксимабом ассоциируется с увеличением потокзависимой вазодилатации у больных РА на фоне снижения уровня СРБ, DAS 28, уменьшения триглицеридов и повышения холиностеринов липопротеинов высокой плотности [21, 22, 23].

Существующие противоречия в оценке вазопротективных эффектов ГИБП могут быть обусловлены наличием ряда вмешивающихся факторов при выполнении работ, в том числе: погрешностями при отборе больных (недостаточное число наблюдений, отсутствие рандомизации и т.д.), недостаточной длительностью наблюдения и, самое главное, включением в исследования больных РА с широким спектром сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве одной из причин сложившейся ситуации рассматривается преобладание в первые годы применения ГИБП в клинической практике работ по изучению преимущественно клинической их эффективности, без оценки других свойств препаратов. Все вышесказанное обуславлива-

ет дальнейшие исследования, которые позволят вынести окончательное суждение о влиянии терапии ГИБП на функцию эндотелия при РА.

Заключение. Выявленные признаки эндотелиальной дисфункции у больных ревматоидным артритом без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний обосновывают целесообразность внедрения неинвазивной оценки функционального состояния эндотелия для ранней диагностики, определения групп высокого кардиоваскулярного риска и в качестве одного из показателей эффективности терапии. Результаты нашей работы показывают, что длительная терапия генно-инженерными биологическими препаратами обладает корригирующим влиянием на функциональное состояние эндотелия на микро- и макрососудистом уровнях (в системе мелких резистивных сосудов и в крупных мышечных артериях). Большая активность эндотелиопротективного действия ритуксимаба достигается при РФ/АЦЦП-положительном субтипе заболевания, применение инфликсимаба более результативно влияет на функцию эндотелия при РФ/АЦЦП-негативном РА. Полученные данные расширяют представления о спектре терапевтического действия препаратов, что открывает возможности для контроля кардиоваскулярного риска и улучшения прогноза при ревматоидном артрите.

Финансирование исследования. Работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России (номер гос. регистрации 01201279989).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. Насонова Е.Л. М: ГЭОТАР-Медиа; 2010; 752 с.
2. Kremers H.M., Crowson C.S., Therneau T.M., Roger V.L., Gabriel S.E. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthr Rheum* 2008; 58(8): 2268–2274, <http://dx.doi.org/10.1002/art.23650>.
3. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A., Calvo-Alén J., Hørslev-Petersen K., Luukkainen R.K., Combe B., Burmester G.R., Devlin J., Ferraccioli G., Morelli A., Hoekstra M., Majdan M., Sadkiewicz S., Belmonte M., Holmqvist A.C., Choy E., Tunc R., Dimic A., Bergman M., Toloza S., Pincus T.; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(2): R30, <http://dx.doi.org/10.1186/ar2383>.
4. Wolfe F., Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: a cohort and nested case-control analysis. *Arthr Rheum* 2008; 58(9): 2612–2621, <http://dx.doi.org/10.1002/art.23811>.
5. Khan F., Galarraga B., Belch J.J. The role of endothelial function and its assessment in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(5): 253–261, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.44>.
6. Sandoo A., Hodson J., Douglas K.M., Smith J.P., Kitas G.D. The association between functional and morphological assessments of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(5): R107, <http://dx.doi.org/10.1186/ar4287>.
7. Князева Л.А., Мещерина Н.С., Горяинов И.И., Князева Л.И., Степченко М.А., Безгин А.В., Гришина О.В., Понкратов В.И. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных ревматоидным артритом. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2013; 4: 78–84.
8. Fietta P., Delsante G. Atherogenesis in rheumatoid arthritis: the “rheumatoid vasculopathy”? *Acta Biomed* 2009; 80(3): 177–186.
9. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Насонова Е.Л. М: ИМА-ПРЕСС; 2013; 552 с.
10. Парфенов А.С. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. *Мир измерений* 2008; 6: 74–82.
11. Канищева Е.М., Федорович А.А. Возможности оценки состояния микроциркуляторного русла и стенок крупных сосудов. *Сердце* 2010; 9(1): 65–70.
12. Sandoo A., Veldhuijzen van Zanten J.J., Metsios G.S., Carroll D., Kitas G.D. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(11): 2125–2139, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker275>.
13. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C. Inflammation, endothelial function and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 122, <http://dx.doi.org/10.1186/ar3891>.
14. Bergholm R., Leirisalo-Repo M., Vehkavaara S., Mäkimattila S., Taskinen M.R., Yki-Järvinen H. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1637–1641, <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000033516.73864.4E>.
15. Vaudo G., Marchesi S., Gerli R., Allegrucci R., Giordano A., Siepi D., Pirro M., Shoenfeld Y., Schillaci G., Mannarino E. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(1): 31–35, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.007740>.
16. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Позднякова Е.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Инфликсимаб в российской клинической практике. *Современная ревматология* 2012; 3: 37–43.
17. Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Lukina G.V., Kuzikyants K.Kh., Nasonov E.L. The Russian registry of rituximab. Analysis of the efficiency of therapy and the functional state of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 48(4): 31–40, <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1163>.
18. Komai N., Morita Y., Sakuta T., Kuwabara A., Kashihara N. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007; 17(5): 385–390, <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-007-0605-8>.
19. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R., Miranda-Fillo J.A., Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1193(1): 153–159, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05287.x>.
20. Bosello S., Santoliquido A., Zoli A., Di Campli C., Flore R., Tondi P., Ferraccioli G. TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with longstanding severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(7): 833–839, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-007-0803-y>.
21. Volkov A.V., Lineva O.G., Kuzikyants K.Kh., Lukina G.V.,

Nasonov E.L. Impact of rituximab therapy on endothelial function and other markers of atherosclerosis in patients with active rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2010; 6: 31–36, <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-820>.

22. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Vazquez-Rodriguez T.R., Diaz-Varela N., Garcia-Quiroga H., Gonzalez-Gay M.A. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthr Rheum* 2008; 59(12): 1821–1824, <http://dx.doi.org/10.1002/art.24308>.

23. Kerekes G., Soltész P., Dér H., Veres K., Szaby Z., Végvári A., Szegedi G., Shoenfeld Y., Szekanez Z. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28(6): 705–710, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1095-1>.

References

1. *Ревматология: клинические рекомендации* [Rheumatology: clinical recommendations]. Pod red. Nasonova E.L. [Nasonov E.L. (editor)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010; 752 p.

2. Kremers H.M., Crowson C.S., Therneau T.M., Roger V.L., Gabriel S.E. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthr Rheum* 2008; 58(8): 2268–2274, <http://dx.doi.org/10.1002/art.23650>.

3. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A., Calvo-Alén J., Hørslev-Petersen K., Luukkainen R.K., Combe B., Burmester G.R., Devlin J., Ferraccioli G., Morelli A., Hoekstra M., Majdan M., Sadkiewicz S., Belmonte M., Holmqvist A.C., Choy E., Tunc R., Dimic A., Bergman M., Toloza S., Pincus T.; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(2): R30, <http://dx.doi.org/10.1186/ar2383>.

4. Wolfe F., Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: a cohort and nested case-control analysis. *Arthr Rheum* 2008; 58(9): 2612–2621, <http://dx.doi.org/10.1002/art.23811>.

5. Khan F., Galarraga B., Belch J.J. The role of endothelial function and its assessment in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6(5): 253–261, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.44>.

6. Sandoo A., Hodson J., Douglas K.M., Smith J.P., Kitas G.D. The association between functional and morphological assessments of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(5): R107, <http://dx.doi.org/10.1186/ar4287>.

7. Knyazeva L.A., Meshcherina N.S., Goryainov I.I., Knyazeva L.I., Stepchenko M.A., Bezgin A.V., Grishina O.V., Ponkratov V.I. Evaluation of arterial wall endothelial function and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Kurskiy nauchno-prakticheskiiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* 2013; 4: 78–84.

8. Fietta P., Delsante G. Atherogenesis in rheumatoid arthritis: the "rheumatoid vasculopathy"? *Acta Biomed* 2009; 80(3): 177–186.

9. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biologic drugs in rheumatoid arthritis therapy]. Pod red. Nasonova E.L. [Nasonov E.L. (editor)]. Moscow: IMA-PRESS; 2013; 552 p.

10. Parfenov A.S. Instant diagnosis of cardiovascular diseases. *Mir izmereniy* 2008; 6: 74–82.

11. Kanishcheva E.M., Fedorovich A.A. State estimation possibilities of microvasculature and walls of great vessels. *Serdtse* 2010; 9(1): 65–70.

12. Sandoo A., Veldhuijzen van Zanten J.J., Metsios G.S., Carroll D., Kitas G.D. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(11): 2125–2139, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker275>.

13. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C. Inflammation, endothelial function and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 122, <http://dx.doi.org/10.1186/ar3891>.

14. Bergholm R., Leirisalo-Repo M., Vehkavaara S., Mäkimattila S., Taskinen M.R., Yki-Järvinen H. Impaired responsiveness to NO in newly diagnosed patients with rheumatoid arthritis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1637–1641, <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000033516.73864.4E>.

15. Vaudo G., Marchesi S., Gerli R., Allegrucci R., Giordano A., Siepi D., Pirro M., Shoenfeld Y., Schillaci G., Mannarino E. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(1): 31–35, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.007740>.

16. Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Pozdnyakova E.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Smirnov A.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L. Infliximab in Russian clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya* 2012; 3: 37–43.

17. Amirdzhanova V.N., Goryachev D.V., Lukina G.V., Kuzikyants K.Kh., Nasonov E.L. The Russian registry of rituximab. Analysis of the efficiency of therapy and the functional state of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 48(4): 31–40, <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1163>.

18. Komai N., Morita Y., Sakuta T., Kuwabara A., Kashihara N. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007; 17(5): 385–390, <http://dx.doi.org/10.1007/s10165-007-0605-8>.

19. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R., Miranda-Fillooy J.A., Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1193(1): 153–159, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05287.x>.

20. Bosello S., Santoliquido A., Zoli A., Di Campli C., Flore R., Tondi P., Ferraccioli G. TNF-alpha blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(7): 833–839, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-007-0803-y>.

21. Volkov A.V., Lineva O.G., Kuzikyants K.Kh., Lukina G.V., Nasonov E.L. Impact of rituximab therapy on endothelial function and other markers of atherosclerosis in patients with active rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2010; 6: 31–36, <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-820>.

22. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Vazquez-Rodriguez T.R., Diaz-Varela N., Garcia-Quiroga H., Gonzalez-Gay M.A. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthr Rheum* 2008; 59(12): 1821–1824, <http://dx.doi.org/10.1002/art.24308>.

23. Kerekes G., Soltész P., Dér H., Veres K., Szaby Z., Végvári A., Szegedi G., Shoenfeld Y., Szekanez Z. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28(6): 705–710, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1095-1>.