

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РИТУКСИМАБА НА ПАРАМЕТРЫ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА**

Князева Л.И., Мещерина Н.С., Горяйнов И.И.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России» Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3), e-mail: kafedra_n1@bk.ru

В данной статье представлены результаты исследования структурно-функциональных свойств сосудистого русла у 60 больных ревматоидным артритом. Установлено достоверное снижение времени распространения пульсовой волны (РТТ), повышение индексов ригидности (АСИ), аугментации (АІх) и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), увеличение диаметра общей сонной артерии (ОСА), толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и индекса жесткости, более выраженные изменения определены при серопозитивном по Jg M РФ варианте ревматоидного артрита. Установлено, что наряду с противовоспалительной активностью ритуксимаб оказывает влияние на параметры жесткости артериального русла при ревматоидном артрите. При этом большая эффективность корректирующего действия ритуксимаба на параметры ремоделирования сосудистого русла выявлена у больных с серопозитивным по Jg M РФ вариантом ревматоидного артрита.

Ключевые слова: жесткость сосудистой стенки, ревматоидный артрит, ремоделирование артериальной стенки, ритуксимаб, эластичность сосудистой стенки.

**COMPARATIVE EVALUATION OF RITUXIMAB IMPACT ON PARAMETERS OF
VASCULATURE REMODELLING IN PATIENTS WITH VARIOUS CLINICAL-
IMMUNOLOGICAL VARIANTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

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

GBOU VPO Kursk State Medical University of Ministry of Health and Social Development of Russia, Kursk, Russia (305041, Kursk, K. Marx street, 3), e-mail: kafedra_n1@bk.ru

This article presents the results of research of structural-functional vasculature properties in 60 patients with rheumatoid arthritis (RA). Significant decrease of pulse wave transmission time (PTT), increase of area systolic index (ASI), augmentation index (Alx) and pulse wave transmission velocity (PTV), increase of common carotid artery (CCA) diameter, intima-media complex (IMC) thickness and rigidity index were determined; more prominent changes were found out in Jg M-RF-seropositive variant of RA. It was found out that apart from the anti-inflammatory activity, rituximab affects the vasculature rigidity parameters in rheumatoid arthritis. Higher efficacy of rituximab's corrective impact on vasculature remodeling parameters was determined in patients with Jg M-RF-seropositive variant of RA.

Key words: vasculature rigidity, rheumatoid arthritis, arterial wall remodeling, rituximab, vasculature elasticity.

Несмотря на достигнутые в последние годы значительные успехи в лечении ревматоидного артрита (РА), продолжительность жизни больных остаётся ниже популяционной. Основной причиной смерти больных РА являются сердечно-сосудистые катастрофы, обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов. Уровень сердечно-сосудистой смертности при РА на 60% выше в сравнении с общей популяцией. При этом высокий риск сердечно-сосудистых осложнений регистрируется на 10 лет раньше, чем у лиц без ревматических

заболеваний. Его увеличение определяется уже в дебюте РА и ассоциировано, помимо традиционных факторов риска, с активностью воспалительного процесса, внесуставными проявлениями, прогрессирующим течением болезни и серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) [15]. Известно, что большинство факторов сердечно-сосудистого риска реализует свое действие через изменение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки.

В последние годы в качестве интегрального показателя сердечно-сосудистого риска при кардиоваскулярной патологии рассматривается жесткость артериальной стенки, позиционируемая в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в популяции в целом [8]. Повышение жесткости артериального русла при РА связывают с увеличением смертности [16]. Согласно современным представлениям атеросклероз относится к хроническим воспалительным заболеваниям [4]. Поэтому аспект кардиоваскулярной патологии при РА непосредственно связан с изучением роли воспаления в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. Многие из медиаторов воспаления, принимающих участие в развитии РА (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , хемокины и т.д.), имеют важное значение в атерогенезе [9].

Известно, что в последние годы в лечении РА достигнут огромный прогресс, связанный с применением новой группы противовоспалительных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), одним из которых является ритуксимаб (РТМ) [5; 7]. Надо отметить отсутствие четких представлений о действии ГИБП на сердечно-сосудистую систему, к настоящему времени в единичных работах изучено влияние РТМ на систему транспорта холестерина крови и выраженность атеросклеротического поражения сосудов у больных РА [2]. С учетом имеющихся данных о роли В-клеток в атерогенезе при РА, можно полагать, что подавление В-клеточных реакций в стенке артерий у пациентов с РА может стать одной из мишеней предотвращения развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, а следовательно снижения кардиоваскулярного риска [11].

Данные положения обуславливают актуальность исследований по изучению влияния РТМ на факторы риска сердечно-сосудистых осложнений при РА.

Целью исследования явилось проведение сравнительной оценки влияния РТМ на структурно-функциональные параметры артериального русла у больных с различными клинико-иммунологическими вариантами РА.

Материалы и методы исследования. Обследовано 60 пациентов с РА умеренной и высокой активностью; длительность заболевания составляла от 12 месяцев до 5 лет. Средний возраст больных составил $38,2 \pm 6,5$ года. Группа контроля включала 20 клинически здоровых лиц в возрасте $40,5 \pm 4,3$ года. Критериями включения пациентов в исследование явились:

наличие РА 2-3 степени активности; наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению РТМ; наличие информированного согласия пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования явились: РА 1 степени активности; инфекционные процессы любой локализации, сахарный диабет, нарушение функции печени и почек, застойная сердечная недостаточность. Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR, 1987/2010. Общая активность РА и функциональный класс (ФК) определялись согласно классификации РА, принятой на пленуме ассоциации ревматологов России в 2007 году. Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR [10]. Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28.

Все больные были рандомизированы на две группы: первую группу (1n=21) составили пациенты с серонегативным по Jg M РФ вариантом РА, вторую (2n=39) – больные с серопозитивным по Jg M РФ вариантом заболевания.

Уровень РФ оценивали иммуноферментным методом (Orgentect, Германия). Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить сопутствующие заболевания.

До лечения РТМ базисная противовоспалительная терапия больных включала метотрексат $11,8 \pm 8,2$ мг/неделю. РТМ вводили в/венно капельно по 1000 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: дважды с интервалом 2 недели.

Определение состояния сосудистой стенки проводилось до лечения и спустя 24 недели после лечения РТМ.

Состояние упруго-эластических свойств сосудистой стенки оценивали с помощью суточного монитора АД компании «Петр Телегин» г. Нижний Новгород и программного обеспечения BPLab®. Визуализацию общих сонных артерий выполняли с использованием ультразвукового комплекса Acuson X /10, оснащенного линейным датчиком 7 МГц в β-режиме.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0 for Windows. Статистический анализ количественных переменных основывался на различии средних арифметических совокупностей. В случае двух несвязанных выборок использовался t-критерий Стьюдента с 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 и Уилкоксона.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что у всех обследованных больных РА имеет место уменьшение эластичности сосудистой стенки по сравнению с контрольной группой. При этом следует отметить статистически более значимые изменения структурно-функциональных свойств сосудов у больных с серопозитивным по Jg M РФ вариантом РА. Так, показатель времени распространения пульсовой волны (РТТ) у больных этой группы был достоверно ниже на $29,1 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем и $9,1 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с величиной у больных с серонегативным по Jg M РФ вариантом РА (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние РТМ на ригидность артериального русла у больных РА в зависимости от серопозитивности по Jg M РФ

Показатель	Группы обследованных больных				
	Группа контроля (n=20)	Больные с серонегативным по Jg M РФ вариантом РА		Больные с серопозитивным по Jg M РФ вариантом РА	
		До лечения (n=21)	После лечения (n=21)	До лечения (n=39)	После лечения (n=39)
РТТ, мс	$163,2 \pm 3,9$	$139,3 \pm 3,4^{*1}$	$144,9 \pm 3,6^{*1,2}$	$128,6 \pm 2,8^{*1}$	$151,6 \pm 3,6^{*1,3,4}$
(dPdt) _{max} , мм.рт.ст./с	$1204,7 \pm 11,5$	$933,6 \pm 10,8$	$987,5 \pm 10,7^{*1,2}$	$891,7 \pm 9,3^{*1}$	$1009 \pm 11,3^{*1,3,4}$
ASI	$37,1 \pm 2,7$	$43,3 \pm 1,8$	$40,1 \pm 1,9^{*1,2}$	$51,4 \pm 2,6^{*1}$	$41,6 \pm 2,1^{*1,3,4}$
AIx, %	$-30,7 \pm 2,1$	$-17,7 \pm 0,8$	$-20,7 \pm 2,3^{*1,2}$	$-12,9 \pm 0,6^{*1}$	$-24,4 \pm 2,1^{*1,3,4}$
Ssys, %	$53,5 \pm 2,6$	$63,1 \pm 1,5$	$60,1 \pm 1,8^{*1,2}$	$67,9 \pm 3,1^{*1}$	$54,3 \pm 2,7^{*1,3,4}$

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

Максимальная скорость нарастания артериального давления (dPdt_{max}) была в $1,5 \pm 0,2$ раза ($p < 0,05$) меньше у больных с серопозитивным вариантом РА по сравнению с ее величиной при негативном по Jg M РФ варианте РА. Индекс ригидности (ASI) у больных с серонегативным РА на $13,9 \pm 0,4\%$ и $12,6 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$) соответственно превышал среднее значение контрольной группы и показателя при серопозитивном РА.

Систолический индекс площади (Ssys) был повышен у больных с серопозитивным и серонегативным вариантом заболевания на $29,1 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$) и $11,4 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем.

СРПВ, определяющая жесткость артериального русла, при серонегативном РА составила $125,6 \pm 3,4$ см/с, при серопозитивном по РФ течением заболевания $132,4 \pm 3,2$ см/с (рис. 1), что соответственно на $10,6 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) и на $15,1 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$) превышало значение контроля ($117,2 \pm 2,6$ см/с). При серопозитивном РА СРПВ была на $7,4 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$) выше, чем у больных с серонегативным РА. Установлена достоверная корреляционная связь между СРПВ и сывороточной концентрацией РФ ($r = 0,53$; $p < 0,05$).

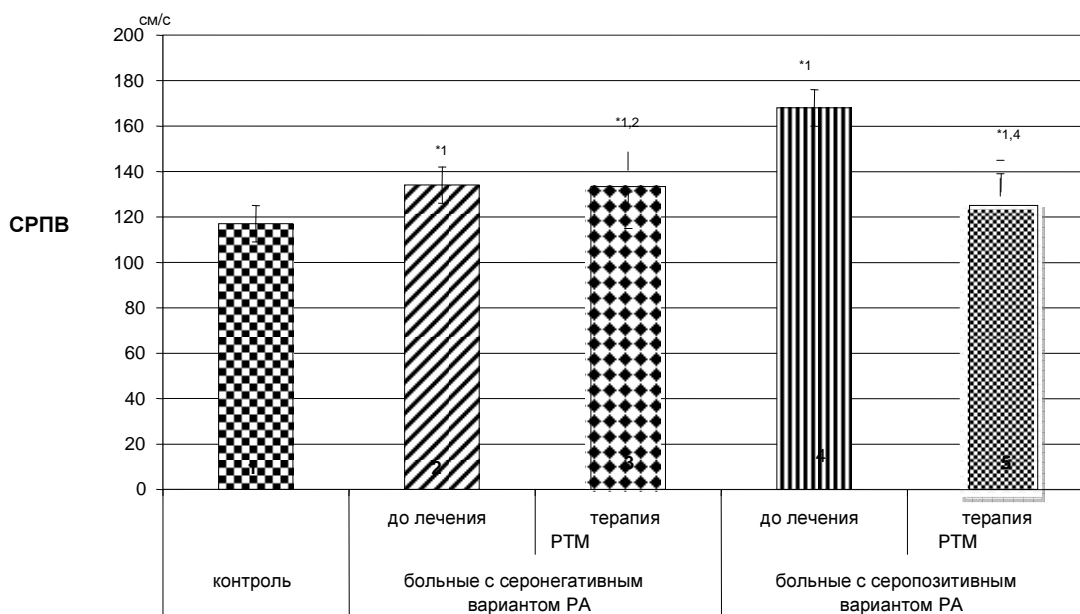


Рисунок 1. Динамика СРПВ у больных РА в зависимости от серопозитивности по Jg М ревматоидному фактору.

Сравнительный анализ упруго-эластических свойств артериального русла показал, что при серопозитивном варианте РА в большей степени повышена жесткость (увеличение СРПВ) и снижена эластичность (увеличение AIx , ASI) в сравнении с показателями при серонегативном варианте РА.

Проведенный корреляционный анализ установил наличие положительных достоверных связей между СРПВ и индексом активности DAS28 ($r = 0,41$, $p < 0,05$); индексами DAS28 и AIx ($r = 0,49$, $p < 0,05$); DAS28 и ASI ($r = 0,39$, $p < 0,05$). Установлена достоверная связь между СРПВ и длительностью РА ($\chi^2 = 14,2$, $p < 0,05$). Обратная корреляционная связь установлена между DAS28 и РТТ ($r = -0,37$, $p < 0,05$), что свидетельствует о патогенетической роли активности и длительности воспаления в развитии структурно-функциональных нарушений сосудистого русла при РА.

Для оценки процессов ремоделирования сосудистого русла проведено изучение структурно-функциональных показателей общих сонных артерий (ОСА) у больных РА (табл. 2), показавшее большую степень изменения параметров ОСА при серопозитивном варианте заболевания, что проявлялось увеличением диаметра ОСА на $8,4\pm 0,4\%$ ($p<0,05$), толщины КИМ на $15,1\pm 1,3\%$ ($p<0,05$), индекса жесткости на $11,2\pm 0,5\%$ ($p<0,05$) в сравнении с их значениями у больных с серонегативным РА.

Таблица 2 – Эффективность влияния РТМ на структурно-функциональные показатели общих сонных артерий у больных РА в зависимости от серопозитивности по Jg М РФ

№ п/п	Группы обследованных	Показатели		
		Диаметр ОСА, мм	Комплекс интима-медиа, мм	Индекс жесткости, усл. ед.
1.	Контроль (n= 20)	$6,0\pm 0,2$	$0,75\pm 0,1$	$4,8\pm 0,4$
До лечения				
2.	Больные РА с серопозитивным по Jg М РФ (n=39)	$6,7\pm 0,3^{*1}$	$1,2\pm 0,1^{*1}$	$6,9\pm 0,3^{*1}$
3.	Больные РА с серонегативным по Jg М РФ (n=21)	$6,4\pm 0,2^{*1,2}$	$0,91\pm 0,2^{*1,2}$	$6,3\pm 0,2^{*1,2}$
После лечения				
4.	Больные РА с серопозитивным по Jg М РФ (n=39)	$6,1\pm 0,1^{*1,2}$	$0,89\pm 0,1^{*1,2}$	$5,8\pm 0,2$
5.	Больные РА с серонегативным по Jg М РФ (n=21)	$6,2\pm 0,1^{*3,4}$	$0,82\pm 0,2^{*1,3,4}$	$5,7\pm 0,3^{*1,3,4}$

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

С учетом установленной связи показателей иммунного статуса с параметрами ремоделирования сосудистого русла несомненный интерес представляло изучение кардиоваскулярных эффектов ритуксимаба.

Оценка клинической симптоматики после 24 недель лечения РТМ показала большую эффективность терапии при серопозитивном варианте РА, о чем свидетельствуют следующие данные: ремиссия ($DAS28<2,6$) была диагностирована у 21 (72,5%) больного ($p<0,05$); у 8 (27,5%) больных ($p<0,05$) определена минимальная активность заболевания ($DAS28<3,2$). При серонегативном РА клинико-лабораторная ремиссия была достигнута у 6 (28,5%) больных ($p<0,05$), минимальная активность заболевания имела место у 8 (38,3%) больных и умеренная активность заболевания сохранялась у 6 (28,5%) пациентов; отсутствие клинического эффекта определено у 1 (4,7%) пациента.

Изучение влияния РТМ на показатели ригидности сосудистого русла показала, что у больных с серопозитивным вариантом РА показатель РТТ увеличился на $16,1 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$); при серонегативном варианте заболевания после лечения повышение РТТ составило $9,8 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$), однако оставалось ниже показателя, определенного после лечения у больных с серопозитивным вариантом РА (на $8,4 \pm 0,2\%$, $p < 0,05$). После терапии РТМ у больных с серопозитивным РА установлено достоверное увеличение dP/dt_{\max} на $11,6 \pm 0,3\%$, при серонегативном РА dP/dt_{\max} увеличилась до $987,5 \pm 10,7$ мс, при этом оставалась ниже на $9,1 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$) данного показателя при серопозитивном варианте заболевания. Выявлено также достоверное снижение индекса ригидности (ASI) после лечения у всех обследованных РА, в большей степени при серопозитивном варианте заболевания. На фоне терапии РТМ определена достоверная положительная динамика индекса аугментации (AIx), определяющего эластичность артериальной стенки. У больных с серопозитивным РА после лечения индекс AIx был на $18,1 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) ниже показателя при серонегативном варианте заболевания. Величина Ssys после применения РТМ у больных с серопозитивным РА уменьшилась до $58,3 \pm 2,7\%$ ($p < 0,05$) и приближалась к контролю ($53,5 \pm 2,6\%$); при серонегативном варианте заболевания после лечения Ssys составляла $58,1 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$) и превосходила эту величину при серопозитивном РА на $10,1 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$).

Определение СРПВ показало, что после 24 недель терапии РТМ было достигнуто достоверное снижение СРПВ во всех группах обследованных больных. Сравнение результатов терапии у больных с серонегативным и серопозитивным вариантами РА выявило снижение СРПВ при серопозитивном варианте до $122,9 \pm 2,9$ см/с ($p < 0,05$), что всего на $5,9 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$) превышало уровень контроля. При серонегативном РА СРПВ после лечения составила $129,2 \pm 2,5$ см/с ($p < 0,05$), что на $5,7 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$) превышало данную величину после лечения у больных серопозитивным РА.

Оценка результатов влияния терапии РТМ на параметры ремоделирования ОСА также показала большую активность действия препарата при серопозитивном варианте РА, что проявилось уменьшением диаметра ОСА до $6,1 \pm 0,1$ мм, КИМ до $0,89 \pm 0,1$ мм и индекса жесткости до $5,8 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), у больных с серонегативным вариантом болезни величина данных показателей была достоверно выше и составляла: $6,2 \pm 0,1$ мм, $0,82 \pm 0,2$ мм, $5,7 \pm 0,3$ усл. ед. соответственно.

Анализ полученных данных установил высокую клиническую эффективность терапии РТМ, что подтверждает результаты исследований других авторов [1; 3; 6; 13]. Установлено, что наряду с противовоспалительной активностью РТМ оказывает влияние на параметры жесткости артериального русла при РА. При этом вазопротективная эффективность РТМ варьировала в зависимости от клинико-иммунологического варианта заболевания, большее

влияние препарата на структурно-функциональные свойства артериального русла было достигнуто при серопозитивном варианте РА. Надо отметить, что снижение жесткости сосудистой стенки сопровождалось достоверным регрессом признаков ремоделирования ОСА, уменьшением КИМ и индекса жесткости ОСА.

Полученные данные свидетельствуют о корригирующем влиянии РТМ на сосудистую жесткость, что потенциально связано с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Безгин А.В. Эффективность влияния терапии ритуксимабом на показатели цитокинового статуса в синовиальной жидкости и клиническую симптоматику у больных ревматоидным артритом / А.В. Безгин, Л.А. Князева // Курский науч.-практич.вестн. «Человек и его здоровье». – 2011. – № 3.– С. 29-34.
2. Влияние РТМ на систему транспорта холестерина крови у больных ревматоидным артритом / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, О.Г. Линева и др. // Науч.-практ. ревматология. – 2010. – № 4. – С. 26-31.
3. Влияние ритуксимаба на показатели иммунного статуса у больных с ревматоидным артритом / Л.А. Князева, Л.И. Князева, А.В. Безгин [и др.] // Науч.-практич. ревматология. – 2010. – № 4. – С. 106.
4. Кухарчук В.В. Спорные и нерешенные вопросы в проблеме атеросклероза в первой декаде XXI века // Терапевтический архив. – 2009. – № 5. – С. 14-20.
5. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы // Рус. мед. журн. – 2006. – Т. 14. – № 18. – С. 573-578.
6. Насонов Е.Л. Применение РТМ при ревматоидном артрите / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – № 1. – С. 3-22.
7. Насонов Е.Л. Рациональная терапия ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасова. – М., 2010. – 223 с.
8. Новикова Д.С. Ригидность артерий – интегральный показатель риска у больных ревматоидным артритом / Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Э.С. Мари // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – № 5. – С. 38-47.
9. Попкова Т.В. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – 2011. – № 2. – С. 46-53.
10. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 852 с.

11. Aubry M.C., Riehle D.L., Edwards W.D. et al. B-Lymphocytes in plaque and adventitia of coronary arteries in two patients with rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: preliminary observations. *CardiovascPathol*2004;13(4):233–6.
12. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010 // *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (Suppl II): i2-i29.
13. Kerekes G., Soltész P., Der H. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis // *Clin Rheumatol.* – 2009 . – 28: 705–10.
14. Smolen J.S., Aletaha D., Machold K.P. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. // Clin. Rheumatol.* – 2005. – 19 (1): 163–177.
15. Solomon D.N. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis / D.N. Solomon, E.W. Karlson, E.B. Rimm // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1303-1307.
16. Van Halm V.P. Risk factors for cardiovascular disease in patient with rheumatoid arthritis / V.P. Van Halm, A.E. Voskuyl, W.F. Lems // *EULAR J.* – 2006. – Vol. 61. – P. 70-75.

Рецензенты

Никитин А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Минздравсоцразвития России, г. Воронеж.

Вишневецкий В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет» Минобрнауки России, г. Орел.