

ВЛИЯНИЕ ИНФЛИКСИМАБА НА УРОВЕНЬ ФАКТОРОВ РОСТА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Мещерина Н.С., Князева Л.А., 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 сывороточного содержания факторов роста (ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ) и параметров ригидности сосудистой стенки у 54 пациентов с серонегативным по Jg M РФ вариантом ревматоидного артрита на фоне терапии инфликсимабом. Установлено повышение концентрации ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ в сыворотке крови у обследованных больных в сравнении с контролем. Выявлены нарушения структурно-функциональных свойств артериального русла, характеризующиеся достоверным снижением у всех обследованных больных РА времени распространения пульсовой волны (РТТ), увеличением индексов ригидности, аугментации и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Установлено, что жесткость артериального русла коррелирует с содержанием ростовых факторов в сыворотке крови у обследованных больных РА. Терапия инфликсимабом сопровождается достоверным снижением сывороточного уровня ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ и уменьшением жесткости сосудистой стенки у больных РА.

Ключевые слова: инфликсимаб, жесткость сосудистой стенки, ревматоидный артрит, факторы роста.

IMPACT OF INFLIXIMAB ON GROWTH FACTOR LEVEL AND VASCULATURE REMODELING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Mescherina N.S., Knyazeva L.A., Goryainov I.I.

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

This article presents the results of research of serum levels of growth factors (VEGF-A, TGF-β1, FGF) and vasculature rigidity parameters in 54 patients with the Jg M-RF-seronegative variant of rheumatoid arthritis against the background of treatment with infliximab. Increase of serum levels of VEGF-A, TGF-β1, FGF was determined in examined patients compared to the control group. Disturbances of arterial vasculature structural-functional properties were also found out – all examined patients with RA had a significant decrease of pulse wave transmission time (PTT), increase of rigidity and augmentation indices, as well as of pulse wave transmission velocity. It was determined that arterial vasculature rigidity correlated with serum levels of growth factors in the blood serum of examined patients with RA. Treatment with infliximab is accompanied by significant decrease of serum levels of VEGF-A, TGF-β1, FGF and decrease of vasculature rigidity in patients with RA.

Key words: growth factors, infliximab, rheumatoid arthritis, vasculature rigidity.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [7]. Кроме того, в настоящее время признанным фактом является повышение заболеваемости и смертности от преждевременных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА. Ассоциацию ревматоидного артрита с ранним развитием кардиоваскулярной патологии во многом объясняют наличием хронического воспаления, оказывающего существенное влияние на развитие и прогрессирование 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 [11; 13]. Кроме того, важная роль в повышении сердечно-сосудистой заболеваемости отводится изменениям структурно-функциональных свойств артериального русла. В качестве независимого фактора кардиоваскулярного риска названа жесткость артериальной стенки, основными характеристиками которой являются скорость распространения пульсовой волны и индекс аугментации [5]. 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 [13].

Принимая во внимание ключевую роль хронического воспаления в развитии атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА, можно полагать, что значимые позиции в их профилактике занимает назначение рациональной и эффективной противовоспалительной терапии [3; 4]. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение влияния на сердечно-сосудистую систему противоревматических лекарственных средств, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), селективно блокирующих важные звенья иммунопатогенеза РА. Известно, что ФНО- α вовлечен во все стадии атеросклероза, включая дисфункцию эндотелия, образование и разрыв бляшек и усиление протромботического состояния [15]. При хронических заболеваниях ФНО- α также способен индуцировать инсулинрезистентность и дислипидемию [9; 14]. 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 [8; 12]. Напротив, в исследованиях Jacobsson L.T. et al., 2005 показано снижение кардиоваскулярных осложнений у больных РА под влиянием терапии ГИБП [10]. Все выше изложенное обуславливает актуальность проведения дальнейших исследований по оценке кардиоваскулярных эффектов ГИБП. С учетом ведущей роли ростовых факторов (ВЭФР-А, ТФР- β 1, ФРФ) в процессах неоангиогенеза и прогрессирования РА [2] представляется актуальным изучение их связи с показателями ремоделирования сосудистого русла, а также оценки их динамики на фоне терапии инфликсимабом.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния инфликсимаба на уровень факторов роста (ВЭФР-А, ТФР- β 1, ФРФ) в сыворотке крови и ремоделирование артериального русла при ревматоидном артрите.

Материалы и методы. В одномоментное поперечное исследование было включено 54 больных с достоверным по классификационным критериям ACR/EULAR (1987/2010) с диагнозом РА с серонегативным по JgM ревматоидного фактора (РФ) вариантом заболевания. Средний возраст больных составил $32,6 \pm 8,5$ года. Количественная оценка активности РА и эффективности терапии проводилась с использованием индекса DAS 28 (DiseaseActivityScore), рекомендованного EULAR [7]. Группа контроля включала 20 клинически здоровых лиц в возрасте $42,5 \pm 5,3$ года. Критериями включения пациентов в исследование явились: серонегативный по JgM 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 JgM 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 (Orgentect, Германия). Содержание в сыворотке крови трансформирующего фактора роста $-\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) определяли иммуноферментным методом (Amersham Pharmacia Biotech). Уровень васкулоэндотелиального фактора роста-А (ВЭФР-А) исследовали методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа тест-системы (Bender Medsystems). Концентрацию фактора роста фибробластов (ФРФ) определяли иммуноферментным методом (Biosource). Исследование параметров состояния 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. Определение факторов роста, параметров жесткости сосудистой стенки и ремоделирования артериального русла у больных РА в сыворотке крови проводилось до лечения и после 12 месяцев терапии инфликсимабом (в/венно капельно по 200 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: 0, 2, 4, 6 недель, затем каждые 8 недель в течение 12 месяцев). 95,6% больных получали ИФ в комбинации с метотрексатом в дозе $11,8 \pm 8,2$ мг/неделю.

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 сравнения исследуемого показателя до лечения с группой контроля использовали критерий Ньюмена-Кейлса. Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применялись критерии Стьюдента и Уилкоксона.

Результаты исследования. У обследованных больных РА определено достоверное увеличение более чем в $3,1 \pm 0,7$ раза ($p < 0,05$) концентрации ВЭФР-А в сыворотке крови, повышение содержания фактора роста фибробластов (ФРФ) на $61,8 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$), также установлено увеличение уровня ТФР- β_1 на $44,5 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. (табл. 1).

Таблица 1 – Влияние терапии инфликсимабом на уровень факторов роста в сыворотке крови больных РА

Показатели (пкг/мл)	Контроль (n=20)	Больные РА	
		До лечения (n=54)	После терапии инфликсимабом (n=54)
ФРФ	$2,7 \pm 1,1$	$6,4 \pm 1,3^{*1}$	$3,1 \pm 1,2^{*2}$
ВЭФР-А	$13,4 \pm 3,6$	$44,7 \pm 12,7^{*1}$	$26,3 \pm 11,9^{*1,2}$
ТФР- β_1	$40,9 \pm 6,9$	$65,2 \pm 4,5^{*1}$	$54,1 \pm 3,4^{*1,2}$

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

Изучение упруго-эластических свойств сосудистой стенки показало достоверное снижение у всех обследованных больных РА в сравнении с контролем времени распространения пульсовой волны (РТТ) – на $26,8 \pm 1,4\%$; увеличение индекса ригидности (ASI) – на $25,8 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$), индекса аугментации (AIx) – на $63,1 \pm 4,9\%$ ($p < 0,05$), систолического индекса площади (SAI) – на $22,8 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$) (табл. 2). Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), рассматриваемой в качестве интегрального показателя сердечно-сосудистого риска, показало её увеличение на $15,1 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Полученные результаты свидетельствует об увеличении жесткости артериального русла у обследованных больных РА.

Таблица 2 – Влияние инфликсимаба на показатели жесткости сосудистой стенки у больных РА

Параметры	Контроль (n=20)	Больные РА	
		До лечения (n=54)	После терапии инфликсимабом (n=54)

СРПВ (см/с)	117,8±14,5	138,4±6,8* ¹	123,3±6,4* ^{1,2}
РТТ (мс)	164,5±2,4	132,4±8,4* ¹	141,1±9,1* ^{1,2}
ASI	37,3±5,1	49,6±3,1* ¹	43,5±4,8* ^{1,2}
AIx (%)	-30,9 ±4,2	-12,6±1,1* ¹	-18,8±1,6* ^{1,2}
SAI (%)	54,8±2,3	66,3±2,4* ¹	58,4±1,6* ^{1,2}

В настоящее время, в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска рассматривают субклиническое поражение сонных артерий [1]. 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±0,6% ($p>0,05$) в сравнении с контролем (6,0±0,2 мм). Толщина КИМ составила 0,91±0,2 мм и на 17,5±0,4% ($p<0,05$) превышала контрольное значение. Индекс жесткости, характеризующий процессы ремоделирования сосудистого русла, у больных РА в 1,4±0,2 раза ($p<0,05$) превосходил контрольный уровень.

Таблица 3 – Эффективность влияния инфликсимаба на структурно-функциональные показатели общих сонных артерий у больных РА

Группы обследованных	Показатели		
	Диаметр ОСА, мм	Комплекс интима-медиа, мм	Индекс жесткости, усл. ед.
Контроль (n=20)	6,0±0,2	0,75±0,1	4,8±0,4
Больные РА до лечения (n=54)	6,4±0,2* ¹	0,91±0,2* ¹	6,2±0,2* ¹
Больные РА после 12 месяцев терапии (n=54)	6,1±0,1* ²	0,80±0,2* ²	5,3±0,3* ²

Проведенный корреляционный анализ определил наличие прямых связей между уровнем ТФР-β₁, ВЭФР – А, ФРФ и индексом DAS28, характеризующим активность РА ($r=0,43$; $p<0,05$, $r=0,63$; $p<0,05$, $r=0,37$; $p<0,05$ соответственно). Установлена прямая корреляционная зависимость между СРПВ и индексом, определяющим активность РА (DAS28) ($r=0,41$; $p<0,05$). Проведенный корреляционный анализ установил наличие достоверных связей между сывороточным уровнем ВЭФР-А, СРПВ, индексами AIx, ASI (коэффициенты корреляции соответственно составили 0,53; 0,49; 0,43 ($p<0,05$)); также определены прямые корреляционные связи между ТФР-β₁, СРПВ, индексами ASI и AIx ($r=0,57$; $p<0,05$, $r=0,51$; $p<0,05$, $r=0,45$; $p<0,05$ соответственно); обратные корреляционные зависимости выявлены между содержанием ВЭФР-А, ТФР-β₁ и РТТ ($r=-0,41$, $p<0,05$, $r=-0,46$, $p<0,05$ соответственно), что свидетельствует о роли гиперэкспрессии ростовых факторов как

одного из механизмов повышения жесткости артериального русла при РА. Многофакторный корреляционный анализ показал наличие прямых связей между индексом DAS28 и КИМ ОСА ($r=0,45$, $p<0,05$). Выявлены прямые корреляционные связи между толщиной КИМ и концентрацией ТФР- β 1, ФРФ и ВЭФР-А ($r=0,62$, $p<0,05$; $r=0,54$, $p<0,05$; $r=0,58$, $p<0,05$ соответственно), что свидетельствует о существенном вкладе процессов неоангиогенеза в механизмы ремоделирования артериального русла при 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 ($DAS28<3,2$). Исследование лабораторных показателей после проведенной терапии инфликсимабом установило достоверное снижение уровня ВЭФР-А – в $1,5\pm 0,2$ раза, ТФР-1 β – в $1,6\pm 0,4$ раза. Уровень ФРФ после 12 месяцев терапии инфликсимабом статистически значимо не отличался от контроля.

Изучение параметров жесткости сосудистой стенки после терапии инфликсимабом выявило достоверное увеличение времени распространения пульсовой волны на $14,2\pm 2,1\%$ ($p<0,05$). Также достигнуто значимое увеличение индекса аугментации (AIx) в $1,3\pm 0,4$ раза и индекса ригидности (ASI) – на $9,6\pm 1,1\%$ ($p<0,05$), определяющих эластичность сосудистой стенки. У обследованных больных РА после терапии инфликсимабом установлено достоверное снижение СРПВ на $17,4\pm 1,4\%$ ($p<0,05$). Следует отметить, что СРПВ является мощным предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов не только с кардиальной патологией, но и при РА [10]. СРПВ напрямую зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ, и соответственно меньше РГТ. 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.

В нашем исследовании у больных РА под влиянием терапии инфликсимабом наряду с высокой клинической эффективностью достигнуто уменьшение уровня в сыворотке крови ВЭФР-А, ТФР- β 1, ФРФ, также определено снижение жесткости и увеличение эластичности артериальной стенки, уменьшение признаков ремоделирования сосудистого русла. Проведенные исследования установили наличие достоверных корреляционных зависимостей между сывороточным содержанием факторов роста, параметрами жесткости сосудистой стенки, что свидетельствует о значимости их гиперэкспрессии в качестве одного из звеньев процессов ремоделирования артериального русла при РА. Несомненно, что терапевтический

подход, обеспечивающий коррекцию процессов неангиогенеза, артериальной жесткости и структурно-функциональных параметров ОСА, представляется перспективным для профилактики и лечения сердечно-сосудистых событий при данной патологии.

Список литературы

1. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. ВНОК // Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2011. – 10 (6). – С. 46-47.
2. Марченко Ж.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита / Ж.А. Марченко, Г.В. Лукина // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 1. – С. 57-61.
3. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Антифосфолипидный синдром. – М. : Литера, 2004. – 298 с.
4. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии // Вестн. РАМН. – 2003. – № 7. – С. 6-10.
5. Недогада С.В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии // ConsiliumMedicum: Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 4. – С. 25-29.
6. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова, А.Н. Хелковская, Э.С. Мач и др. // Тер. архив. – 2007. – № 5. – С. 9-14.
7. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 852 с.
8. Chung E.S., Packer M, Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. 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. – № 107. – P. 3133–40.
9. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R. et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – № 1193. – P. 153-9.
10. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maratid-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola et al. // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – № 2. – P. 402-411.
11. Khan F., Galarraga B., Belch J.J. The role of endothelial function and its assessment in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – № 6. – P. 253-61.

12. Popa 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. – № 66. – P. 1503–7.
13. Sattar N., McCarey D.W., Cappell H., McInnes I.B. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation.* – 2003. – № 108. – P. 295–763.
14. 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. – № 26. – P. 1495-1499.
15. van Leuven S.I., Franssen R., Kastelein J.J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatol.* – 2008. – № 47. – P. 3-7.

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.