

А.В. Волков, О.Г. Линева, К.Х. Кузикянц, Г.В. Лукина, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

## ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И ДРУГИЕ МАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Контакты:** Александр Витальевич Волков [sandyvlk@yahoo.com](mailto:sandyvlk@yahoo.com)

Эндоthелиальная дисфункция играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза. Увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом (РА) свидетельствует о значении воспаления в возникновении и прогрессировании атеросклероза. Ритуксимаб (РТМ, моноклональные антитела к CD20-позитивным В-лимфоцитам) применяется для лечения пациентов с активным РА.

**Цель.** Оценить влияние РТМ на эндоthелиальную функцию у пациентов с активным РА.

**Материал и методы.** В исследование было включено 20 пациентов с активным РА ( $DAS\ 28 > 5,0$ ), средний возраст 50 (41,5; 63) лет, средняя длительность заболевания 95,7 (24; 144) мес. Всем пациентам назначался внутривенно РТМ (1 курс — 2 инфузии в дозе 1000 мг с интервалом 2 нед). Для оценки функции эндоthелия использовался метод поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии, которая проводилась всем пациентам на скрининге (до первой инфузии), а также на 2, 8, 16 и 24-й неделях после второй инфузии.

**Результаты.** В исследуемой группе пациентов до применения РТМ не было выявлено статистически значимых отклонений показателей ПЗВД от таковых в группе контроля, сопоставимой по полу и возрасту. ПЗВД коррелировала с возрастом ( $r = -0,44$ ,  $p = 0,049$ ), длительностью заболевания ( $r = 0,6$ ,  $p = 0,017$ ), уровнем холестерина ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,045$ ), толщиной комплекса интима—медиа общих сонных артерий ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,023$ ), а также наличием кардиоваскулярных факторов риска ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,027$ ). После проведения курса лечения РТМ не было выявлено статистически значимых различий ПЗВД между исходным значением и на 8, 16, 24-й неделях ( $12,8 \pm 5,7$ ;  $11,3 \pm 5,2$ ;  $14,3 \pm 7,1$ ;  $12,5 \pm 5,2\%$  соответственно). Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от реакции (увеличение или уменьшение ПЗВД в динамике). Пациенты первой группы (10 человек) демонстрировали достоверное увеличение показателя с  $10,74 \pm 5,75$  (на скрининге) до  $14,17 \pm 5,13\%$  (на 24-й неделе;  $p < 0,05$ ). Снижение ПЗВД во второй группе (10 пациентов) также было статистически достоверным (с  $14,87 \pm 5,15$  до  $10,88 \pm 4,89\%$ ). 4 больных из второй группы к 24-й неделе имели дисфункцию эндоthелия. У пациентов с улучшением функции эндоthелия отмечались более длительное течение РА ( $144 \pm 111$  против  $47 \pm 38$  мес), меньший исходный уровень С-реактивного белка ( $26,5$  против  $35,6$  мг/л), а также меньший показатель ПЗВД на скрининге ( $10,1 \pm 5,8$  против  $14,9 \pm 5,2\%$ ). Различий между группами по возрасту, активности заболевания ( $DAS\ 28$ ) и наличию кардиоваскулярных факторов риска и/или атеросклероза сонных артерий не обнаружено.

**Заключение.** Наше исследование показало, что применение РТМ в целом не влияет на функцию эндоthелия у пациентов с активным РА. Обнаруженная разнонаправленная реакция постокклюзионной гиперемии диктует необходимость широкого внедрения методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы у больных РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, ритуксимаб, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, эндоthелиальная функция, поток-зависимая вазодилатация

### IMPACT OF RITUXIMAB THERAPY ON ENDOTHELIAL FUNCTION AND OTHER MARKERS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

A.V. Volkov, O.G. Lineva, K.Kh. Kuzikyan, G.V. Lukina, E.L. Nasonov  
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Contact:** Aleksandr Vitalyevich Volkov [sandyvlk@yahoo.com](mailto:sandyvlk@yahoo.com)

Endothelial dysfunction plays a key role in the pathogenesis of atherosclerosis. An increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis (RA) suggests that inflammation is of importance for the occurrence and progression of atherosclerosis. Rituximab (RTM, monoclonal antibodies to CD20-positive B lymphocytes) is used to treat patients with active RA.

**Objective.** To evaluate the effect of RTM on endothelial function in patients with active RA.

**Subjects and methods.** The study enrolled 20 patients with active RA ( $DAS\ 28 > 5.0$ ); their mean age was 50 (range 41.5 to 63) years; mean disease duration was 95.7 (range 24 to 144) months. Intravenous RTM was used (as a course of 2 infusions in a dose of 1000 mg at a 2-week interval) in all the patients. Brachial artery flow-dependent vasodilation (FDVD) that was carried out in all the patients at screening (before the first infusion) and also at 2, 8, 16, and 24 weeks after the second infusion was employed to evaluate endothelial function.

**Results.** Before RTM therapy, the study group of patients showed no statistically significant deviations of FDVD values from those in the gender- and age-matched control group. FDVD correlated with age ( $r = -0.44$ ;  $p = 0.049$ ), disease duration ( $r = 0.6$ ;  $p = 0.017$ ), cholesterol level ( $r = 0.48$ ;  $p = 0.045$ ), common carotid artery intima-media thickness ( $r = 0.52$ ;  $p = 0.023$ ), and cardiovascular risk factors ( $r = 0.51$ ;  $p = 0.027$ ). No statistically significant differences were found in the baseline value of FDVD and those observed after a course of RTM therapy and at weeks 8, 16, 24 ( $12.8 \pm 5.7$ ,  $11.3 \pm 5.2$ ,  $14.3 \pm 7.1$ , and  $12.5 \pm 5.2\%$ , respectively). All the patients were

divided into 2 groups according to their response (an increase or a reduction in FDVD over time). Group 1 patients ( $n=10$ ) demonstrated a significant increase in this index from  $10.74\pm 5.75$  (at screening) to  $14.17\pm 5.13\%$  (at week 24) ( $p<0.05$ ). In Group 2 patients ( $n=10$ ), the reduction in FDVD was also statistically significant (from  $14.87\pm 5.15$  to  $10.88\pm 4.89\%$ ). Four patients from Group 2 had endothelial dysfunction by week 24. Patients with improved endothelial function were found to have a longer RA duration ( $144\pm 111$  versus  $47\pm 38$  months), a lower baseline C-reactive protein level ( $26.5$  versus  $35.6$  mg/l), and a lower screening FDVD index ( $10.1\pm 5.8$  versus  $14.9\pm 5.2\%$ ). No group differences found in age, disease activity (DAS 28), and cardiovascular risk factors and/or carotid artery atherosclerosis.

**Conclusion.** Our study has shown that the use of RTM generally fails to affect endothelial function in patients with active RA. The found heterodirectional postocclusive reactive hyperemia makes it necessary to widely introduce methods for evaluating the cardiovascular system in patients with RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis, rituximab, cardiovascular diseases, atherosclerosis, endothelial function, flow-dependent vasodilation

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное заболевание, ассоциированное с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ранней сердечно-сосудистой летальностью. Среди прочих причин смерти (инфекции и опухоли) сердечно-сосудистая летальность занимает значимые позиции и по данным крупных когортных исследований составляет от 15 до 50% [1–3]. Помимо традиционных факторов риска и генетической предрасположенности, длительно текущее хроническое воспаление приводит к «раннему» атеросклерозу и как следствие — к ССЗ [4, 5].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет ключевую роль в развитии преждевременного атеросклероза и способствует развитию клинических проявлений поздних стадий сосудистых осложнений. Поскольку доказана взаимосвязь функции эндотелия плечевой и коронарных артерий, ее исследование с помощью ультразвука позволяет в настоящее время расценивать ее как ранний маркер атеросклероза [6]. Эту гипотезу подтверждают полученные данные о тесной связи нарушения функции эндотелия с традиционными факторами риска, такими как уровень холестерина (ХС) и дислипидемия, которая в большей степени проявляется у лиц с низким относительным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Аналогичные тенденции к связи дисфункции эндотелия и уровня С-реактивного белка (СРБ) выявлены в популяции у лиц с предрасположенностью к развитию сосудистых заболеваний. При этом уровень СРБ находился в пределах «нормальных» значений, свидетельствующих об отсутствии клинически выраженного воспаления [8, 9]. По мнению ряда авторов [10], существует зависимость ЭД и уровней воспалительных маркеров, а также связь ее с определенными субтипами болезни, в том числе генетически детерминированными [10, 11]. Таким образом, дисфункция эндотелия как в популяции, так и у больных РА позволяет выделять группы риска, мониторировать функциональное состояние сосудистой стенки, прогнозировать развитие ССЗ [12].

Увеличение толщины комплекса интима—медиа (КИМ) сонных артерий также является маркером раннего субклинического атеросклероза, часто развивающегося у пациентов с РА с минимальным сердечно-сосудистым риском [13]. Ультразвуковой мониторинг КИМ позволяет оценивать влияние течения заболевания, традиционных факторов риска и лекарственных препаратов. Несколькими пилотными исследованиями показана инверсия ЭД и КИМ на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [14–18], несмотря на усугубление дислипидемии, которая, возможно, является класс-зависимым эффектом [19].

Ритуксимаб (РТМ) представляет собой генно-инженерные химерные высокоаффинные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам CD20-лимфоцитов (В-лимфоцитов). Полагают, что действие РТМ заключается в удалении В-лимфоцитов за счет комбинации нескольких механизмов — комплементзависимая клеточная цитотоксичность, антителозависимая клеточная цитотоксичность и индукция апоптоза В-клеток. В настоящее время проведены и продолжаются исследования, подтвердившие высокую эффективность РТМ при РА у больных, резистентных как к терапии «стандартными» БПВП, так и ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО), что позволяет рассматривать РТМ как высокоэффективный базисный противовоспалительный ГИБП [20].

В процессе формирования атеросклеротической бляшки, особенно на ранних этапах, большую роль играют миграция иммунокомпетентных клеток в субинтимальное пространство и выработка провоспалительных цитокинов. При типичном атеросклеротическом поражении коронарных артерий лейкоцитарный клеточный инфильтрат сосудистой стенки представлен преимущественно Т-лимфоцитами. Однако, по некоторым данным, у пациентов с РА инфильтрат может содержать преимущественно В-клетки [21]. Таким образом, подавление В-клеточных реакций в стенке артерий у пациентов с РА может стать одной из мишеней предотвращения развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза.

#### Цель исследования

Оценить влияние РТМ на эндотелиальную функцию и другие маркеры атеросклероза у пациентов с активным РА.

#### Материал и методы

В исследование было включено 20 пациентов (из них 18 женщин) с активным РА, средний возраст пациентов составил 50 (41,5; 63) лет, средняя длительность заболевания — 95,7 (24; 144) мес. У 19 пациентов активность РА оценена как высокая (DAS 28 >5,1), у 1 пациентки — умеренная (DAS 28=4,84), среднее значение DAS 28 в группе — 6,05 (5,45; 6,59). Исследуемая группа была разнородна по рентгенологической стадии заболевания и получаемой базисной терапии. Все пациенты до и во время исследования принимали стабильную дозу преднизолона/метипреда (1–2 таблетки) и/или метотрексата (МТ) (10–15 мг/нед), других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП: лефлуноמיד, сульфасалазин, проспидин), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (табл. 1).

До назначения терапии у всех пациентов, помимо оценки активности заболевания (DAS 28), определения маркеров воспаления (скорости оседания эритроцитов — СОЭ; СРБ), а также иммунологических показателей: ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), — выявлялись наличие кардиоваскулярных факторов риска (курение, уровень артериального давления — АД; белково-липидный спектр крови), а также проводилось инструментальное исследование маркеров атеросклероза.

В изучаемой группе больных ССЗ имели место у 8 пациентов, возраст которых был >50 лет: артериальной гипертензией (АГ) страдали 7 пациентов, ишемической болезнью сердца (ИБС) — 4 больных.

Концентрацию АЦЦП определяли иммуноферментным методом (ИФМ) с помощью коммерческих наборов Axis Shield Diagnostics (Великобритания), верхняя граница нормы — 5,0 ЕД/мл. IgM РФ и вЧСРБ определялись методом лазерной нефелометрии на автоматическом анализаторе BN-100 (Dade Behring, Германия), верхняя граница нормального содержания IgM РФ — 15 МЕ/мл, вЧСРБ — <5 мг/л.

Для оценки функции эндотелия использовался метод поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии, оцениваемой с помощью ультразвука [23]. Исследования проводились всем пациентам на скрининге (до первой инфузии), а также на 2, 8, 16 и 24-й неделях после второй инфузии на ультразвуковом сканере Vivid7 (GE, США) мультисекторным датчиком 7–13 МГц. Группы контроля составили 16 добровольцев, сопоставимых с основной группой по полу, возрасту, уровню АД, показателем липидов крови, отношению к табакокурению.

Пациентам назначался внутривенно 1 курс РТМ — 2 инфузии в дозе 1000 мг с интервалом 2 нед. Для обработки результатов использовались непараметрические методы статистики, результаты представлены в виде среднего значения по выборке с указанием в скобках 25-го и 75-го квартилей. Исследование было одобрено комитетом по этике НИИР РАМН.

### Результаты

На фоне применения РТМ отмечено достоверное уменьшение DAS 28 уже к 8-й неделе, максимально выраженное к 24-й неделе [3,74 (3,01; 4,35),  $p < 0,001$ ]. Недостаточная эффективность была отмечена только у 2 больных (у первой DAS 28 уменьшился с 6,30 до 6,03, у второй — с 5,5 до 5). К 24-й неделе у 1 пациентки сохранялась высокая степень активности, у 14 пациентов активность РА по DAS 28 соответствовала умеренной, у 2 — низкой, у 2 развилась ремиссия. Аналогичные изменения претерпели уровни СРБ и СОЭ.

По данным ультразвукографии атеросклероз сонных артерий выявлен у половины (10) пациентов, в эту группу вошли пациентки, возраст которых был >50 лет, а также 2 мужчин, участвующих в исследовании. Суммарный коронарный риск (Фрамингемская шкала) был невысоким — лишь у 3 больных он был >10%. К 24-й неделе исследования была выявлена тенденция к снижению системического АД, развития новых кардиоваскулярных заболеваний не отмечено. Суммарный коронарный риск в ходе исследования изменений не претерпел [до исследования — 4,39 (0,65; 6,0), к 24-й неделе — 4,23 (0,75; 7,0)].

В исследуемой группе пациентов до применения РТМ не было выявлено статистически значимых откло-

Таблица 1

Общая характеристика больных РА, включенных в исследование

Показатель	Значение
Пол (ж./м.)*	18/2
Средний возраст, годы	50 (41,5; 63)
Средняя длительность заболевания, мес	95,7 (24; 144)
Активность (DAS 28)	6,05 (5,45; 6,59)
Рентгенологическая стадия:*	
II	8
III	8
IV	4
Проводимая терапия:*	
глюкокортикоиды	10
метотрексат	12
лефлуномид	5
сульфасалазин	2
другие	1
НПВП	20

Примечание. \* — число больных.

нений показателей ПЗВД от таковых в группе контроля, сопоставимой по полу и возрасту. Средние показатели ПЗВД составили 12,81 (8,14; 18,37)% (минимальное значение 4%, максимальное — 21,5%). Только у 4 пациентов на скрининге была выявлена дисфункция эндотелия, ПЗВД была ниже 8% (4,0; 5,4; 7,2; 7,5%), коррелировала с возрастом ( $r = -0,44$ ,  $p = 0,049$ ), длительностью заболевания ( $r = 0,6$ ,  $p = 0,017$ ), уровнем холестерина ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,045$ ), толщиной КИМ общих сонных артерий ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,023$ ), а также суммарным коронарным риском ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,027$ ). Не было обнаружено связи между ПЗВД и активностью РА — DAS 28 ( $r = 0,06$ ,  $p = 0,79$ ), числом болезненных и припухших суставов ( $r = 0,02$ ,  $p = 0,93$ ), продолжительностью утренней скованности ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,11$ ), а также с лабораторными показателями — уровнями РФ ( $r = -0,11$ ,  $p = 0,63$ ) и АЦЦП ( $r = -0,14$ ,  $p = 0,56$ ), СРБ ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,09$ ) и СОЭ ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,32$ ).

В целом в изучаемой группе после проведения курса лечения РТМ не было выявлено статистически значимых различий ПЗВД между исходным значением и показателями, полученными на 2, 8, 16 и 24-й неделях (см. рисунок).

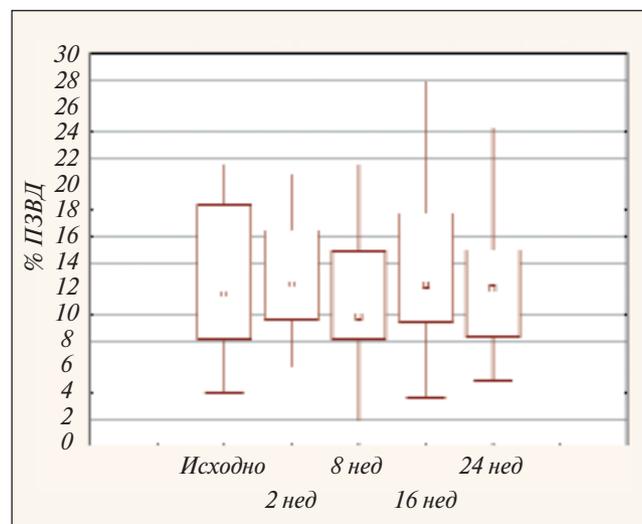
Обращает на себя внимание разнонаправленное влияние терапии на ПЗВД. В связи с этим все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от реакции (увеличение или уменьшение ПЗВД в динамике). Пациенты первой группы (10 человек) демонстрировали достоверное увеличение показателя с  $10,74 \pm 5,75\%$  (на скрининге) до  $14,17 \pm 5,13\%$  (на 24-й неделе) ( $p < 0,005$ ). Снижение ПЗВД во второй группе (10 пациентов) также было статистически достоверным (с  $14,87 \pm 5,15$  до  $10,88 \pm 4,89\%$ ,  $p = 0,004$ ). 4 больных из второй группы к 24-й неделе имели дисфункцию эндотелия (ПЗВД составила 4,97; 5,44; 7,77 и 7,67%); интересно, что снижение на фоне лечения показателя ПЗВД отмечено у обоих мужчин, включенных в исследование. Необходимо отметить, что средние значения ПЗВД во второй группе были существенно выше нижней границы нормы (8%).

При сопоставлении клинических и лабораторных данных были выявлены некоторые различия между группами. У пациентов с улучшением функции эндотелия отмечалось более длительное течение РА ( $144 \pm 111$  против  $47 \pm 38$  мес,  $p=0,07$ ), меньший исходный уровень СРБ ( $26,5$  против  $35,5$  мг/л, различие не достоверно), а также меньший показатель ПЗВД на скрининге ( $10,14 \pm 5,75$  против  $14,87 \pm 5,15\%$ , различие не достоверно). Других существенных отличий между группами выявлено не было. Группы не различались по возрасту ( $p=0,85$ ), активности заболевания (DAS  $28=5,97 \pm 0,59$  и  $6,15 \pm 1,11$ ;  $p=0,97$ ), наличию и уровням иммунологических маркеров — РФ и АЦЦП ( $p=0,90$  и  $0,78$  соответственно) и наличию сердечно-сосудистых факторов риска и/или атеросклероза сонных артерий ( $p=0,58$ ).

### Обсуждение

Продолжительность жизни больных РА на 5–15 лет короче, чем в популяции, и ССЗ являются одной из причин преждевременной смерти [1, 2]. Хроническое воспаление высокой степени выраженности, которое наблюдается у пациентов с активным РА, помимо классических факторов риска, прямым и непрямым образом способствует развитию у них сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с РА обнаруживаются повышенные концентрации протромбогенных и воспалительных факторов, высокий уровень окислительного стресса и сосудистой дисфункции, склонность к повышению АД [9–11]. Современная терапия, применяемая для лечения РА, также может оказывать как позитивное, так и негативное влияние на развитие атеросклероза.

Изучение ПЗВД у пациентов с РА показало ее нарушение с возможным восстановлением на фоне проводимой терапии. Исследование G. Vaudo и соавт. [13] 32 молодых больных РА с отсутствием ССЗ продемонстрировало достоверное снижение эндотелиальной функции по сравнению с контрольной группой. Примечательно, что наиболее выраженное снижение ПЗВД (в среднем  $3,2\%$ ) было обнаружено у больных с низкой активностью (DAS  $28 < 3,2$ ) и средними показателями СРБ, в среднем не превышающими  $10$  мг/л. Однако при этом имеются исследования, результаты которых противоположны. S. van Doornum и соавт. [14] обнаружили нормальные ПЗВД у 25 пациентов с активным, длительно текущим РА, возраст которых был  $< 55$  лет. Изучаемые группы были корректно сопоставимы по возрасту, факторам риска (избыточной массе тела, АГ, дислипидемии), но при этом в группе РА достоверно преобладали пациенты с инсулинорезистентностью. Таким образом, к настоящему времени не получено убедительных доказательств прямой связи дисфункции эндотелия со степенью выраженности воспаления (уровень СРБ) и уровнем активности при РА. Причиной этого может быть связь эндотелиального повреждения с самим фактом воспаления, а не с концентрацией; различия в воздействии на эндотелий высоких и низких концентраций СРБ, а также интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, не исключается опосредованное влияние СРБ на эндотелий, например через экспрессию молекул адгезии. Возможен и опосредованный механизм воздействия других провоспалительных цитокинов, в частности ФНО. Помимо блокады синтеза NO-синтазы и циклооксигеназы 1, ФНО также препятствует деградации асимметричного диметиларгинина — эндогенного ингибитора NO-



Динамика поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии на фоне лечения РТМ

синтазы. ИЛ 1 помимо увеличения синтеза ИЛ 6 и СРБ стимулирует выработку эндотелина 1 и супероксиданиона. Наконец, многие другие нарушения, опосредуемые воспалением, — инсулинорезистентность, дислипидемия, перекисное окисление — вызывают эндотелиальную дисфункцию.

Немногочисленные данные о влиянии ГИБП на атеросклероз и его суррогатные маркеры противоречивы или основаны на неконтролируемых исследованиях с малым количеством пациентов [15, 17, 18]. Это может также объясняться малой долей пациентов, у которых ЭД обнаруживается при высокоактивном РА.

К настоящему времени опубликовано два пилотных исследования о влиянии ритуксимаба на маркеры атеросклероза [16, 17], в которые было включено небольшое количество пациентов (6 и 5 соответственно). Показано достоверное увеличение ПЗВД плечевой артерии к 16-й неделе и к 6-му месяцу, ассоциированное со снижением уровня СРБ и индекса активности РА. При этом у всех пациентов до назначения терапии отмечалась эндотелиальная дисфункция. По-видимому, пациенты с нормальными или повышенными показателями ПЗВД, которых было существенно больше, в исследование не включались. Уровень ХС у пациентов до включения в исследование был низким или нормальным, несмотря на предшествующую длительную терапию ингибиторами ФНО. В течение этих двух исследований уровень липидов крови на фоне терапии существенно не менялся. Поскольку исследования не были рандомизированными, можно предположить, что включенные в них пациенты характеризовались небольшой продолжительностью заболевания и отсутствием клинически значимого поражения сосудов. Подобные результаты получены и в нашем исследовании, где увеличение ПЗВД обнаруживается у всех пациентов с исходно низким ее значением (табл. 2).

Более широко представлены данные о влиянии ингибиторов ФНО на функцию эндотелия, в большинстве исследований демонстрируется положительный эффект на ПЗВД, однако отмечается достоверное повышение уровня липидов крови [15, 18, 29]. Так, S. Bosello и соавт. [15], исследовав ПЗВД у 10 больных РА, успешно леченных инфликсимабом, выявили обратимость улучшения

Таблица 2

Сравнительная оценка влияния РТМ на функцию эндотелия (по данным опубликованных исследований)

Исследование	Число пациентов	Средний возраст, годы	Исходное значение ПЗВД, %	Значение ПЗВД после исследования, %	Число пациентов с ДЭ до/после исследования
G. Kerekes et al., 2009	6	42 (29–56)	3,9±1,5	7,3±3,0	5/0
C. Gonzalez-Juanatey et al., 2008	5	65 (55–79)	3,4±1,6	7,7±1,7	5/0
НИИР РАМН, 2008	20	50 (33–70)	12,8±5,7	12,5±5,3	4/4
НИИР РАМН, пациенты с ЭД*	—	—	5,9±1,8	9,5±5,1	—

*Примечание.* \* — только больные РА (n=4), у которых до включения в исследования выявлялась эндотелиальная дисфункция (ЭД).

функции эндотелия, которое было транзиторным. Достоверное увеличение показателей эндотелиальной функции отмечалось лишь непродолжительное время после инфузии, на фоне уменьшения серологических и клинических признаков воспаления, и было обратимым ко времени повторного введения. Данные о влиянии на другие суррогатные маркеры (сосудистая жесткость и др.) противоречивы [25].

Поскольку в больших популяционных исследованиях обнаружена высокая степень связи между ПЗВД плечевой артерии и традиционными факторами риска, такими как уровень ХС и дислипидемия [26], влияние ГИБП на эти показатели у пациентов с РА представляет большой интерес и, возможно, объясняло бы неоднозначное воздействие этих препаратов на функцию эндотелия. В связи с этим одной из причин невнятной оценки действия ГИБП на сердечно-сосудистую систему являются противоречивость данных и недостаточная изученность механизмов развития и прогрессирования гипер- и дислипидемии при РА.

В настоящее время установлено, что снижение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеида (а) коррелируют с уровнем СРБ и, таким образом, с активностью заболевания. Интересен факт, что повышенный уровень СРБ (т. е. высокая активность заболевания) также может приводить к более низкой концентрации общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Доказательствами этой гипотезы являются обнаружение обратных зависимостей между уровнем воспалительных медиаторов и липидов крови, полученных в ряде исследований [27], а также нормальные или пониженные уровни общего ХС и триглицеридов у пациентов с ранним активным РА [28]. Дополнением к этому является факт, что при РА или схожих состояниях высокий уровень воспалительных маркеров — или высокая активность заболевания — тесно коррелируют с общим ХС и ХС ЛПВП, а также с аполипопротеинами В и А-I [29, 30]. Обнаруженная особенность в некоторой степени объясняет причины противоречивых результатов исследований ЭД при РА. Необходимо принять во внимание и генетическую детерминированность, т. е. возможность реализации активации и затем дисфункции эндотелия только у больных РА с определенным генотипом [11].

Схожие тенденции обнаруживаются и в нашем исследовании (см. табл. 2). По-видимому, взаимосвязь между классическими факторами риска, в частности гиперхолестеринемией и функцией эндотелия, в группах с высо-

кой выраженностью воспаления (подобно группам пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском) не выражена и утрачивает свое клиническое значение. Это подтверждается полученными данными о низкой степени связи, практически на границе достоверности, уровня ХС с показателями ПЗВД. Высокая корреляционная связь продолжительности заболевания и маркеров атеросклероза свидетельствует о неоднородности исследуемой выборки по возрасту на момент исследования и возрасту начала заболевания. Уже имеющееся на момент включения в исследование атеросклеротическое поражение сосудов у больных с большой длительностью заболевания (различающихся по возрасту) не позволило выявить зависимость между ПЗВД, другими маркерами атеросклероза и выраженностью воспаления.

Обнаружение разнонаправленной реакции эндотелия на терапию РТМ позволяет выделить группу пациентов с исходно имевшейся его дисфункцией, у которых показатели ПЗВД достоверно увеличивались, что свидетельствует о благоприятном воздействии исследуемого ГИБП на этот маркер атеросклероза. В пользу этого механизма свидетельствует обнаружение активированных В-лимфоцитов в субинтимальном слое сосудистой стенки и в атеросклеротических бляшках у пациентов с РА [21]. Воздействие на это патогенетическое звено у некоторой части больных с исходно имевшейся эндотелиальной дисфункцией вне зависимости от воздействия классических факторов риска, таких как гипер- и дислипидемия, гипертензия и/или инсулинорезистентность, может объяснять полученные нами на первый взгляд дискуссионные результаты.

Выявление пациентов с исходно имеющейся ЭД или с ее снижением/повышением в процессе лечения и их проспективное наблюдение позволят в дальнейшем идентифицировать субтип РА с высоким риском кардиоваскулярных осложнений, которые будут чувствительны в том числе и к терапии ГИБП.

Таким образом, наше исследование показало, что в целом применение РТМ не ухудшает функцию эндотелия у пациентов с активным РА. Обнаруженная разнонаправленная реакция ПЗВД, а также диспропорция различных «прямых» и «суррогатных» маркеров атеросклероза на фоне лечения РТМ диктует необходимость продолжить исследования для уточнения кардиоваскулярных эффектов ГИБП, а также более широкого использования методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы у больных РА.

1. Pincus T., Callahan L. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:123–46.
2. Symmons D., Jones M., Scott D. et al. Long term mortality outcomes in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25(6):1072–7.
3. Lopes-Gongo F., Oliver Minario D., De la Torre I. et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;61(4):419–24.
4. Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303–7.
5. Del Rincon I., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthr Rheum* 2001;44:2737–45.
6. Verma S., Buchanan M.R., Anderson T.J. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003;108(17):2054–9.
7. Witte D., Westerink J., Konning E. et al. Is the association between flow-mediated dilation and cardiovascular risk limited to low-risk populations? *J Am Coll Cardiol* 2005;45(12):1987–93.
8. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Л. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология* 2002;42(7):53–60.
9. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестн РАМН* 2003;7:6–10.
10. Sattar N., McCarey D.W., Capell H., McInnes I.B. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957–63.
11. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Ollier W.E. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: influence of HLA-DRB1 alleles. *Ann Rheum Dis* 2004;63(1):31–5.
12. Widlansky M., Gokce N., Keaney J. et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149–60.
13. Vaudo G., Marchesi S., Gerli R. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004;63(1):31–5.
14. Van Doornum S., McColl G., Jenkins A. et al. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: Comparison of two in vivo tests of vascular function. *Arthr Rheum* 2003;48(1):72–80.
15. Bosello S., Santoliquido A., Zoli A. et al. 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):833–9 [Epub. 2007 Dec 13].
16. Kerekes G., Soltesz P., Der H. et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009;28(6):705–10 [Epub. 2009 Mar 25].
17. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Vazquez-Rodriguez T. et al. 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):1821–4.
18. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Sanchez-Andrade A. et al. Short-term adalimumab therapy improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(3):309–12.
19. Garces S.P., Parreira Santos M.J., Vinagre F.M. et al. Anti-tumour necrosis factor agents and lipid profile: a class effect? *Ann Rheum Dis* 2008;67:895–6.
20. Насонов Е.Л. Новые направления в лечении ревматоидного артрита: место PTM. *Consilium Medicum* 2008;10(2):7–14.
21. 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. *Cardiovasc Pathol* 2004;13(4):233–6.
22. Touboul P.-J., Hennerici M.G., Mears S. et al. Mannheim Intima-Media Thickness Consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346–9.
23. Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al. Endothelium function and dysfunction. A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypert* 2005;23:7–17.
24. Situnayake R.D., Kitas G. Dyslipidemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:341–2.
25. Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005;44(11):1428–32.
26. Benjamin E., Larson M., Keyes M. et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilatation in the community. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;109:613–9.
27. Van Halm V., Nielen M.M., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:184–8.
28. Rossner S., Lofmark C. Dyslipoproteinaemia in patients with active, chronic polyarthritis. A study on serum lipoproteins and triglyceride clearance (intravenous fat tolerance test). *Atherosclerosis* 1977;28:41–52.
29. Sattar N., Crompton P., Cherry L. et al. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2007;56:831–9.
30. Choy E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460–9.