УДК 616.72 – 002.77–08 : 616.12 – 008.334 – 08

ВЛИЯНИЕ ИНФЛИКСИМАБА НА ФАКТОРЫ НЕОАНГИОГЕНЕЗА И ЖЕСТКОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

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

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Курск, e-mail: kafedra_№1@bk.ru

В данной статье представлены результаты исследования сывороточного содержания факторов роста (ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ) и параметров ригидности сосудистой стенки у 38 пациентов с серонегативным (АЦЦП-отрицательным) 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: жесткость сосудистой стенки, инфликсимаб, ревматоидный артрит, факторы роста

INFLIXIMAB IMPACT ON NEOANGIOGENESIS FACTORS AND ARTERIAL VASCULATURE RIGIDITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

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

GBOU VPO «Kursk State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia», Kursk, e-mail: kafedra_№1@bk.ru

This article the results of research of serum levels of growth factors (VEGF-A, TGF-β1, FGF) and vasculature rigidity parameters in 38 patients with the seronegative (ACCP-negative) 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 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.

Keywords: vasculature rigidity, infliximab, rheumatoid arthritis, growth factors

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов и у большинства пациентов приводит к быстрой потере временной и стойкой трудоспособности, сокращению продолжительности жизни. При этом причиной преждевременной смерти у половины больных РА являются заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные, прежде всего, с атеросклеротическим поражением сосудов [10, 13]. В настоящее время в качестве факторов, способствующих ускоренному развитию атеросклероза у больных РА, рассматриваются маркеры воспаления – С-реактивный белок, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, ростовые факторы [3]. Важная роль в этом процессе 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].

Принимая во внимание ключевую роль хронического воспаления в развитии атеросклероза и связанных с ним 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 ингибитор ФНО-α – инфликсимаб – свыше 10 лет применяется в лечении ревматических заболеваний, РА в том числе. Тем не менее, до сих пор нет четких представлений о действии инфликсимаба на сердечно-сосудистую систему, что обусловлено противоречивостью имеющихся данных и недостаточной изученностью механизмов развития и про-

грессирования сердечно-сосудистых заболеваний при РА [11, 12, 13]. С учетом ведущей роли ростовых факторов (ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ) в процессах неоангиогенеза и прогрессирования РА представляется актуальным изучение их связи с показателями артериальной ригидности, а также оценки их динамики на фоне терапии инфликсимабом.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния инфликсимаба на уровнь факторов роста (ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ) в сыворотке крови и жесткость сосудистой стенки у больных РА.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 38 пациентов с развернутой стадией ревматоидного артрита умеренной и высокой активности заболевания; длительность РА не превышала 2-х лет. Средний возраст больных составил 32,6 ± 8,5 года. Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие серонгегативного варианта, АЦЦП-независимого РА 2–3 степени активности, показания и отсутствие противопоказаний к применению инфликсимаба, информированное согласие пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования явились: РА 1 степени активности, серопозитивный вариант заболевания, инфекционные процессы любой локализации, сахарный диабет, нарушения функции печени и почек, застойная сердечная недостаточность. Диагноз «ревматоидный артрит» 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 [7]. Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28.

Содержание в сыворотке крови трансформирующего фактора роста – β1 (ТФР-β1) определяли иммуноферментным методом (Amersharm Pharmacia Biotech). Уровень васкулоэндотелиального фактора роста-А (ВЭФР-А) исследовали методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа тест-системы (BenderMedsystems). 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®. Определялись следующие параметры: PTT – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения пульсовой волны (вычислялась по формуле

$$\text{СРПВ} = \frac{l_{Ao} + l_{\text{ср}}(ASc + AA + 1/3AB)}{PTT},$$

где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерии, измеренное сонографически; $l_{\text{ср}}$(ASc + AA + 1/3 AB) сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой.

Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить сопутствующие заболевания.

Для сравнительной оценки концентрации факторов роста и жесткости сосудистой стенки в исследование были включены 20 практически здоровых лиц в возрасте 42,5 ± 6,4 лет, составившие контрольную группу.

Оценка уровня ростовых факторов и параметров жесткости сосудистой стенки проводилась до начала лечения и через 12 месяцев терапии инфликсимабом.

До лечения инфликсимабом базисная противовоспалительная терапия больных включала метотрексат 11,8 ± 8,2 мг/неделю. Инфликсимаб вводили в/венно капельно по 200 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: 0, 2, 4, 6 недели, затем каждые 8 недель в течение 12 месяцев.

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 арифмитических совокупностей. В случае двух несвязанных выборок использовался t-критерий Стьюдента с раздельной 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

У обследованных больных РА определено достоверное увеличение более чем в 3,3 ± 0,6 раза ($p < 0,05$) концентрации ВЭФР-А в сыворотке крови, повышение содержания фактора роста фибробластов (ФРФ) на 56,2 ± 2,1 % ($p < 0,05$), также установлено увеличение уровня ТФР-β1 на 42,3 ± 2,4 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (табл. 1).

Проведенный корреляционный анализ определил наличие прямых связей между уровнем ТФР-β_1, 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).

Известно, что ростовые факторы (ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ) играют важную роль в патогенезе РА, стимулируя активный рост сосудистой ткани, определяющей развитие ревматоидного паннуса, прогрессирование РА [2]. Следует отметить, что в литературе последних лет показана тесная связь процессов образования атеросклеротических бляшек, стенозирования сосудов с активацией процессов ангиогенеза [4, 6].

Изучение упруго-эластических свойств сосудистой стенки показало достоверное

снижение у всех обследованных больных РА в сравнении с контролем времени распространения пульсовой волны (PTT) – на 28,1 ± 1,6 %; увеличение индекса ригидности (ASI) – на 24,3 ± 2,8 % ($p < 0,05$), индекса аугментации (AIx) – на 64,8 ± 5,8 % ($p < 0,05$), систолического индекса площади (SAI) – на 21,4 ± 1,1 % ($p < 0,05$) (табл. 2).

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 = 38)	После терапии инфликсимабом (n = 38)
ФРФ	2,7 ± 1,1	6,4 ± 1,3*[1]	3,1 ± 1,2*[2]
ВЭФР-А	13,4 ± 3,6	44,7 ± 12,7*[1]	26,3 ± 11,9*[1,2]
ТФР-β_1	40,9 ± 6,9	65,2 ± 4,5*[1]	54,1 ± 3,4*[1,2]

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

Таблица 2

Влияние инфликсимаба на показатели жесткости сосудистой стенки у больных РА

Параметры	Контроль (n = 20)	Больные РА	
		До лечения (n = 38)	После терапии инфликсимабом (n = 35)
СРПВ (см/с)	117,8 ± 14,5	138,4 ± 6,8*[1]	123,3 ± 6,4*[1,2]
PTT (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]

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

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), рассматриваемой в качестве интегрального показателя сердечно-сосудистого риска, показало её увеличение на 14,8 ± 1,1 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Полученные результаты свидетельствует об увеличении жесткости артериального русла у обследованных больных РА.

Установлена прямая корреляционная зависимость между СРПВ и индексом, определяющим активность РА (DAS28) ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

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, 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-β1и PTT. ($r = –0,41$, $p < 0,05$, $r = –0,46$, $p < 0,05$ соответственно), что свидетельствует о роли гиперэкспрессии ростовых факторов как одного из механизмов повышения жесткости артериального русла при РА.

Известна определяющая роль ростовых факторов в процессе неоангиогенеза и формировании паннуса при РА. Следует отметить, что васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР-А) является специфическим митогеном для эндотелиальных клеток, потенцирует их антиапоптотическую активность [1]. ВЭФР-А также рассматривается в качестве локального эндогенного регулятора интегральности эндотелиальных клеток крупных сосудов. Было установлено, что его экспрессия выявляется в нормальных человеческих артериях и венах и особенно увеличена в артериях, суженых атеросклеротической бляшкой. Гиперэкспрессия ВЭФР-А в сосудистой стенке или/и бляшке средних и больших сосудов может рассматриваться как компенсаторная реакция, направленная на поддержание и восстановление сосудистого эндотелия. Факторами, индуцирующими экспрессию

ВЭФР-А являются ишемия и воспаление. Гиперэкспресия ВЭФР-А является одним из факторов комплексного процесса изменения функциональных свойств эндотелия сосудистого русла, вовлекающего большое количество разных типов клеток и факторов роста [8, 9].

Что касается гиперэкспресии ТФР-β_1, следует помнить о плейотропном характере его действия. Если на начальных этапах воспаления усиление продукции ТФР-β_1 играет защитную роль, направленную на подавление активности воспаления, то когда степень активации перестает быть адекватной, и гиперпродукция ТФВ-β_1 становится персистирующей, первоначальный защитный механизм перерастает в патологический процесс, результатом которого является гиперпролиферация фибробластов, гиперплазия гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что отражает хронизацию воспалительного процесса и обусловливает развитие нарушений упруго-эластических свойств артериальных стенок, прогрессирование ремоделирования сосудистого русла [8]. ТФР-β_1 является мощным регулятором иммунного ответа в сосудистой стенке, определяющим участие эндотелиальных клеток и лейкоцитов в воспалительных реакциях, приводящих к гиперэкспрессии ФРФ, потенциирующей процессы фиброзирования сосудов, развитие структурно-функциональных нарушений сосудистой стенки и повышение жесткости артериального русла.

Оценка результатов лечения показала, что у всех обследованных больных с серонегативным вариантом РА на фоне применения инфликсимаба была достигнута положительная клиническая динамика, характеризовавшаяся наличием «хорошего ответа» на лечение (DAS28 < 3,2) у 78,9 % (30 человек); ремиссия (DAS28 < 2,6) была определена у 5 больных (13,15 %), умеренная активность заболевания (3,2 > DAS28 < 5,1) сохранялась всего у 3 (7,95 %) больных.

Исследование лабораторных показателей после проведенной терапии инфликсимабом установило достоверное снижение уровня ВЭФР-А – в 1,6 ± 0,3 раза, ТФР-1β – в 1,3 ± 0,3 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 14,5 ± 2,1 % ($p < 0,05$). Также достигнуто значимое увеличение индекса аугментации (AIx) в 1,2 ± 0,4 раза и индекса ригидности (ASI) – на 9,7 ± 1,4 % ($p < 0,05$), определяющих эластичность сосудистой стенки.

У обследованных больных РА после терапии инфликсимабом установлено достоверное снижение СРПВ на 17,4 ± 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 РТТ. В нашем исследовании у больных РА под влиянием терапии инфликсимабом наряду с высокой клинической эффективностью достигнуто уменьшение уровня в сыворотке крови ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ, также определено снижение жесткости и увеличение эластичности артериального русла. Проведенные исследования установили наличие достоверных корреляционных зависимостей между уровнем факторов роста и параметрами жесткости артериального русла, что свидетельствует о значимости их гиперэкспрессии в качестве одного из звеньев процесса прогрессирования жесткости артериального русла при РА. Терапия инфликсимабом у больных с серонегативным РА наряду с клинической эффективностью сопровождалась достоверным уменьшением содержания в сыворотке ВЭФР-А, ТФР-β1, ФРФ, снижением жесткости и повышением эластичности сосудистой стенки (снижением скорости пульсовой волны, индекса аугментации и ригидности), что потенциально связано с уменьшением риска возникновения кардиоваскулярных осложнений при серонегативном варианте РА.

Список литературы

1. Кетлинский С.А. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с.

2. Марченко Ж.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита / Ж.А. Марченко, Лукина Г.В. // 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. Недогода С.В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии // Consilium Medicum: Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 4. – С. 25–29.

6. Новиков А.А. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.А. Диатроптова // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 2. – С. 71–82.

7. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 852 с.

8. Ющук Е.Н. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции / Е.Н. Ющук, Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова, П.Г. Филиппов // Клинич. фармакология и фармакотерапия. – 2005. – Т. 1, № 5. – С. 85–87.

9. Firestein G., Panayiand G., Wollheim F. Rheumatoid Arthritis. – Oxford University Press, 2006. – P. 173–92.

10. 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.

11. Infanger M., Kossmehl P., Shakibaei M., et al.Vascular endothelial growth factor inhibits programmed cell death of endothelial cells induced by clinorotation // J GravitPhysiol. – 2004. – № 11. – P. 199–200.

12. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2006. – № 18. – P. 28997.

13. Maki-Petaja K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy // Circulation. – 2006. – № 114. – P. 1185–92.

References

1. Ketlinskij, S.A. Citokiny. / S.A. Ketlinskij. S-Pb.: Foliant, 2008.550 p.

2. Marchenko Zh.A. Rol' sosudistogo jendotelial'nogo faktora rosta v patogeneze revmatoidnogo artrita / Zh.A. Marchenko, Lukina G.V. // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2005 no. 1. pp. 57-61.

3. Nasonov, E.L. Immunologicheskie markery ateroskleroza / E.L. Nasonov // Antifosfolipidnyj sindrom. M.: Litera, 2004. 298 p.

4. Nasonov, E.L. Problema aterotromboza v revmatologii / E.L. Nasonov // Vestn. RAMN. – 2003. no. 7. pp. 6–10.

5. Nedogoda S.V. Sosudistaja zhestkost' i skorost' rasprostranenija pul'sovoj volny: novye faktory riska serdechno-sosudistyh oslozhnenij i misheni dlja farmakoterapii / S.V. Nedogoda // Consilium Medicum: Bolezni serdca i sosudov. 2006. no. 4. pp. 25–29.

6. Novikov, A.A. Rol' citokinov v patogeneze revmatoidnogo artrita / A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, M.A. Diatroptova // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2010. no. 2. pp. 71–82.

7. Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. M.: GJeOTAR-Media, 2008. 852 p.

8. Juwuk, E.N. Jendotelial'naja disfunkcija pri zabolevanijah serdechno-sosudistoj sistemy i metody ee korrekcii / E.N. Juwuk, Ju.A. Vasjuk, A.B. Hadzegova, P.G. Filippov // Klinich. farmakologija i farmakoterapija. 2005. T. 1, no. 5. pp. 85–87.

9. Firestein G., Panayiand G., Wollheim F. Rheumatoid Arthritis. Oxford University Press, 2006;173–92.

10. 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.

11. Infanger M., Kossmehl P., Shakibaei M., et al.Vascular endothelial growth factor inhibits programmed cell death of endothelial cells induced by clinorotation. J GravitPhysiol 2004; 11: pp. 199–200.

12. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 2006;18:28997.

13. Maki-Petaja K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Circulation, 2006;114:1185–92.

Рецензенты:

Никитин А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Воронеж;

Вишневский В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Медицинского института ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел.

Работа поступила в редакцию 09.10.2012.