

УДК 616.12-008.334-085:616.72-002.158

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ ИНФЛИКСИМАБА НА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ ЦИТОКИНЕМИЮ И НАРУШЕНИЯ УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Мащенко Е.В., Князева Л.А., Степченко М.А.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»,
Курск, e-mail: kafedra_n1@bk.ru

В данной статье представлены результаты исследований провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, p ИЛ-6r, ФНО- α), С-реактивного белка, жесткости (скорость распространения пульсовой волны) и эластичности (индексы AIx, ASI) сосудистого русла у 76 больных псориатическим артритом (ПсА) с высокой и умеренной активностью заболевания. Установлено увеличение сыровоточной концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, p ИЛ-6r, ФНО- α), С-реактивного белка, повышение жесткости (увеличение СРПВ) и снижение эластичности (увеличение индексов AIx, ASI) сосудистого русла при ПсА. Достоверные прямые корреляционные связи установлены между уровнем провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, скоростью пульсовой волны, индексами AIx, ASI. Выявлено, что терапия инфликсимабом в течение 50 недель наряду с терапевтической активностью и противовоспалительным действием обладает корригирующим влиянием на нарушения упругоэластических свойств сосудов у больных ПсА.

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, вчС-реактивный белок, жесткость и эластичность сосудистого русла, инфликсимаб, псориатический артрит

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF INFLIXIMAB THERAPY TO THE PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND DISTURBANCES OF RESILIENT-ELASTIC PROPERTIES OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Mashchenko E.V., Knyazeva L.A., Stephenko M.A.

Kursk state medical university, Kursk, e-mail: kafedra_n1@bk.ru

76 patients with psoriatic arthritis high and middle disease activity were determined according concentration of proinflammatory cytokines (interleukin -1 β (IL-1 β), Interleukin - 6 (IL-6), soluble interleukin- 6 receptor (sIL-6r), IL-6r tumor necrosis factor - α (TNF- α), C-reactive protein (CRP)) and some parameters of elasticity of vessel wall (AIx, ASI indexes). It was found out the increased concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 β , sIL-6r, IL-6, TNF- α), CRP and increased rigidity of vessel wall (increased speed of pulse wave spreading - SPWS), and decrease elasticity of vessel wall (increased indexes AIx, ASI). In psoriatic arthritis patients. There was a significant association between the levels of proinflammatory cytokines, SPWS, and AIx, ASI indexes. Infliximab - treated patients during 50 weeks demonstrated except good clinical response decreased levels of proinflammatory cytokines and increased elasticity of vessel. There was a significant association between the levels of proinflammatory cytokines, SPWS and AIx, ASI indexes.

Keywords: proinflammatory cytokines, C-reactive protein, and elasticity of vessel wall, infliximab, psoriatic arthritis

Псориатический артрит (ПсА) – это хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, обычно ассоциированное с псориазом [3]. Заболеваемость ПсА в различных популяциях составляет от 3 до 8 на 100000 населения, а распространенность – около 1% [3]. В последние годы отмечен рост заболеваемости ПсА. Увеличивается число случаев тяжелого течения болезни, приводящее к деструкции и деформации суставов, потере их функции, что отражается на качестве жизни, работоспособности и продолжительности жизни больных [5]. Установлено увеличение показателя смертности у больных ПсА (на 65% у мужчин и 59% у женщин) по сравнению с популяционными показателями, при этом летальность больных ПсА обусловлена, в первую очередь, поражением сердечно-сосудистой системы [8, 9, 11]. В последние годы обсуждается активность

иммунного воспаления в качестве одной из причин неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных воспалительными заболеваниями суставов [7]. Поэтому изучение взаимосвязи между активностью иммунного воспаления, определяющего прогрессирование ПсА, и жесткостью сосудистой стенки, как независимого фактора риска сердечно-сосудистой патологии, имеет важное значение с позиций уточнения механизмов развития кардиоваскулярного континуума при ПсА, что позволит оптимизировать методы терапии, улучшить прогноз и качество жизни больных ПсА.

К настоящему времени доказана высокая клиническая эффективность ингибиторов ФНО- α в частности инфликсимаба, при ПсА, включающая контроль симптомов заболевания, улучшение функциональной активности и качества жизни пациентов и подавление рентгенологического про-

грессирования заболевания [6, 15]. Однако влияние инфликсимаба на нарушения упруго-эластических свойств сосудов, сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность до сих пор окончательно не установлено, что обуславливает перспективность дальнейших исследований в этом направлении.

Целью работы явилось изучение взаимосвязи между показателями активности иммунного воспаления, жесткости сосудистого русла и их динамики на фоне терапии инфликсимабом у больных ПсА.

Материалы и методы исследования

Обследовано 76 больных с умеренной ($2,4 < DAS4 < 3,7$) и высокой ($DAS4 > 3,7$) активностью ПсА, длительностью заболевания от 2-х до 10 лет (из них 50 женщин и 26 мужчин). Средний возраст обследованных составил $42,3 \pm 8,2$ года. Группа контроля представлена 20 здоровыми донорами.

Критериями включения пациентов в исследование явились полиартритическая (ревматоидно-подобная) форма ПсА; высокая и умеренная активность ПсА; распространенный псориаз; наличие информированного согласия пациента о включении в исследование; пациенты, получавшие в качестве базисного-противовоспалительного препарата инфликсимаб.

Критериями исключения пациентов из исследования явились ПсА минимальной степени активности; все другие формы ПсА за исключением ревматоидноподобной; инфекционно-воспалительные процессы любой локализации.

Содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем НОО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург). Уровень растворимых рецепторов ИЛ-6 (р ИЛ-6р) в сыворотке крови определяли количественным иммуноферментным методом (ОМБ, г. Москва).

Параметры жесткости сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Петр Телегин» г. Новосибирск и программного комплекса VPLab.

Определялись следующие показатели: РТТ – 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

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

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

Контроль эффективности проводимой терапии осуществлялся на основании анализа клинической симптоматики ПсА с использованием комбинированного индекса активности заболевания – индекс PASI (Psoriatic Area Severity Index); DAS (Disease Activity Score); ACR (критерии Американской коллегии Ревматологов) и PSARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) после 50 недель терапии. До назначения инфликсимаба все больные, включенные в исследование в качестве базисной противовоспалительной терапии, получали метотрексат (15–20 мг в неделю) и внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов. Инфликсимаб вводили внутривенно капельно по 200 мг в соответствии с рекомендуемой схемой: через 2, 4, 6 недель после первой инфузии, затем каждые 8 недель в течение 50 недель.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена с применением программного комплекса STATISTICA 6,0 for Windows.

Результаты исследований и их обсуждение

С учетом патогенетического значения дисбаланса провоспалительных цитокинов в патогенезе ПсА, также важной их роли в реализации процессов регуляции тонуса сосудов, дисфункции эндотелия и модуляции функций сосудистой стенки [2, 9], проведено определение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α в сыворотке крови больных с ревматоидноподобной формой ПсА.

Установлено достоверное увеличение концентрации ФНО- α в $6,9 \pm 1$, раза ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – в $2,7 \pm 0,8$ раза ($p < 0,05$), ИЛ-6 – в $13,1 \pm 1,7$ раза ($p < 0,05$), р ИЛ-6р в $1,35$ раза ($p < 0,05$) в сравнении с контрольными показателями (таблица).

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ПсА

№ п/п	Группы обследованных	ФНО- α , пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	рИЛ-6, мг/л
1.	Группа контроля	$32,2 \pm 4,6$	$36,1 \pm 6,3$	$13,2 \pm 1,9$	$1002,4 \pm 29,9^{*1}$
2.	Больные ПсА	$224,4 \pm 14,2^{*1}$	$96,8 \pm 7,4^{*1} \pm$	$172,4 \pm 9,2^{*1}$	$1360,2 \pm 14,4$

Примечание: * – отмечены достоверные различия средних арифметических ($p < 0,05$).

В каскаде провоспалительных цитокинов при ПсА ключевое значение принадлежит ФНО- α , концентрация которого повышается в биологических средах и тканях организма, в частности, очагах псориаза, синовиальной оболочке, энтезах, синовиальной жидкости и крови [1].

Известно, что ФНО- α проявляет множественные провоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, имеющие важное функциональное значение в развитии аутоиммунных, тромботических и атеросклеротических нарушений при ревматических заболеваниях. ФНО- α активизирует моноциты,

стимулирует фагоцитоз и продукцию свободных радикалов, индуцирует экспрессию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИНФ- γ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, трансформирующего фактора роста β_1), молекул межклеточной адгезии, вызывает неоангиогенез; увеличивает выработку коллагена II типа. ФНО- α может способствовать развитию инсулинорезистентности, дислиппротеинемии, резорбции костной ткани и других метаболических нарушений, потенцирующих поражение эндотелия сосудов, увеличение жесткости артериального русла [13, 14]. ФНО- α и ИЛ-1 β являются мощными индукторами ИЛ-6, которому принадлежит важная роль в патогенезе ПсА. ИЛ-6 синтезируется в большом количестве в ответ на системное воспаление, синергически взаимодействуя с ИЛ-1 β и ФНО- α , вызывает гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса. ИЛ-6 играет ведущую роль в регуляции острофазового ответа, потенцируя синтез гепатоцитамибелков острой фазы, в том числе СРБ [11].

Гиперэкспрессия ИЛ-6 и р ИЛ-6р потенцирует эффекты ключевых медиаторов воспаления в синовиальной оболочке, запуская деструктивные процессы в суставах, стимулирует остеокластогенез и вместе с другими цитокинами (ИЛ-1 β , ФНО- α) способствует развитию костной и хрящевой деструкции сустава, прогрессированию заболевания [14].

Среди широкого спектра биологических маркеров и медиаторов воспаления, используемых в клинической практике для оценки активности воспаления, особое значение придают С-реактивному белку. Полагают, что даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке. Определение этого острофазового белка с помощью высокочувствительных методов служит дополнительным тестом для оценки риска развития и прогрессирования атеросклероза и атеротромбоза [7]. Определение уровня вч СРБ в сыворотке крови больных АГ показало достоверное повышение его концентрации в $1,8 \pm 0,4$ раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем ($1,6 \pm 0,6$ мг/л), но при этом ниже в $1,3 \pm 0,2$ раза, чем у больных АГ с МС.

Исследования последних лет показали важную взаимосвязь патологических изменений, связанных с повышенной жесткостью артериального русла и частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений [5]. При этом жесткость сосудистого русла и механизмы ее прогрессирования при ПсА нуждаются в уточнении.

Определение показателей, характеризующих упругоэластические свойства артериального русла у больных ПсА показало снижение показателя времени распространения пульсовой волны (РТТ) на $13,5 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Максимальная скорость нарастания артериального давления ($dPdt$)_{max}, косвенно отражающая нагрузку на стенки сосудов во время прохождения пульсовой волны, была в $1,5 \pm 0,3$ раза меньше (при $p < 0,01$) у больных ПсА ($620,8 \pm 10,9$ мм рт. ст./с) по сравнению с группой контроля. Индекс ригидности (ASI) составил $45,4 \pm 3,1$ у больных сПсА, что на $1,3 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) раза превышало контрольные значения ($35,1 \pm 2,8$).

Индекс аугментации (AIx), определяющий эластичность артериального русла, был выше в $3,1 \pm 0,6$ раза у больных с ПсА по сравнению с показателем в группе контроля ($-9,7 \pm 0,8\%$ и $-29,8 \pm 2,3\%$ соответственно). Выявлено повышение систолического индекса площади (Ssys) на $16,8 \pm 1,6\%$ в группе обследованных больных с ПсА в сравнении с контролем. Данные изменения свидетельствуют о снижении эластических свойств сосудов у больных ПсА. Установлены достоверные зависимости между длительностью ПсА и индексом ригидности, индексом аугментации ($\chi^2 = 11,8$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 12,4$, $p < 0,05$ соответственно).

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), являющейся критерием жесткости сосудистой стенки и маркером кардиоваскулярного риска, выявило ее повышение у больных с ПсА на $10,8 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем ($119,8 \pm 4,1$ см/с). Проведенный корреляционный анализ установил наличие достоверных связей между величиной индекса DAS4, определяющим активность заболевания, и СРПВ ($r = 0,59$, $p < 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных ПсА имеют место нарушения упругоэластических свойств сосудистого русла, характеризующиеся снижением эластичности и повышением жесткости сосудистой стенки, коррелирующие с длительностью и активностью заболевания.

Проведение многофакторного корреляционного анализа установило наличие достоверных прямых взаимосвязей между параметрами жесткости сосудистой стенки и показателями цитокинового профиля. Положительная корреляционная зависимость определена между сывороточной концентрацией ИЛ-1 β и величиной СРПВ ($r = 0,54$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и СРПВ ($r = 0,47$, $p < 0,05$); рИЛ-6р и СРПВ ($r = 0,42$, $p < 0,05$); ФНО- α и СРПВ ($r = 0,58$, $p < 0,05$); между ИЛ-1 β

и АІх, АSI ($r = 0,39$, $p < 0,05$, $r = 0,43$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и АІх, АSI ($r = 0,51$, $p < 0,05$, $r = 0,49$, $p < 0,05$ соответственно); рИЛ-6р и АІх, АSI ($r = 0,52$, $p < 0,05$, $r = 0,48$, $p < 0,05$ соответственно); ФНО- α и АІх, АSI ($r = 0,63$, $p < 0,05$, $r = 0,66$, $p < 0,05$); вч СРБ и АІх, АSI ($r = 0,43$, $p < 0,05$, $r = 0,47$, $p < 0,05$); вч СРБ и СРПВ ($r = 0,51$, $p < 0,05$).

Наличие высокой степени корреляционной зависимости между параметрами жесткости сосудистой стенки и показателями иммунного статуса свидетельствует о патогенетической роли ИЛ-1 β , ИЛ-6, рИЛ-6р, ФНО- α , вчСРБ в повышении жесткости сосудов у больных ПсА, что напрямую обусловлено свойствами данных медиаторов воспаления не только определять прогрессирование заболевания, но и потенцировать развитие эндотелиальной дисфункции, активировать систему свертывания крови, усилить тромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия, снижать продукцию NO, поддерживать активность воспаления эндотелия сосудистого русла, усугублять гипер- и дислипидемию [1, 14].

Анализ клинической эффективности инфликсимаба у больных ПсА показал, что число пациентов с ответом по DAS (DAS $\leq 2,4$) равнялось 88,15%. Среднее значение индекса PASI после 50 недель терапии инфликсимабом составило $3,1 \pm 2,1$ балла, критериев ACR 20/50/70 достигли 25; 30,3 и 44,7% больных соответственно. К концу 50 недели терапии инфликсимабом критериям PSARC соответствовало 75% больных. PASI 70 и PASI 90 соответствовали 70 и 50% больных ПсА, что свидетельствует о существенной клинической эффективности инфликсимаба.

Изучение влияния терапии инфликсимабом на показатели иммунного статуса у больных ПсА показало следующие результаты. После 50 недель лечения имело место достоверное уменьшение сывороточной концентрации изучаемых цитокинов: содержание ФНО α снизилось на $69,5 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – на $60,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на $59,8 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$), р ИЛ-6р – на $49,2 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о подавлении инфликсимабом продукции провоспалительных проатерогенных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, рИЛр, ФНО- α , вч СРБ). Кроме того, под влиянием инфликсимаба происходит модуляция иммунокомпетентных клеток, что выражается в увеличении числа регуляторных Т-клеток, повышении порога активации CD3, восстановлении баланса между синтезом цитокинов Th₁/Th₂, что сопровождается положительной клинической динамикой заболевания [13].

Оценка упругоэластических свойств артериального русла после 50 недель применения инфликсимаба у больных ПсА показала достоверное увеличение РТТ на $9,1 \pm 0,2\%$ ($133,1 \pm 2,7$ мс).

Максимальная скорость нарастания артериального давления (dP/dt)_{max} (мм рт. ст./с) и Ssys в группе обследованных больных на фоне лечения инфликсимабом достоверно не отличалась от значений контроля. Индексы аугментации (АІх) и ригидности (АSI) уменьшились соответственно в $1,8 \pm 0,2$ раза ($p < 0,05$) и $23,2 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении эластичности артериального русла.

После терапии инфликсимабом СРПВ у обследованных больных ПсА уменьшилась на $7 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с исходным показателем. Известно, что СРПВ характеризует жесткость сосудистого русла, ее снижение свидетельствует об улучшении структурно-функциональных свойств сосудистого русла и уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ полученных данных установил высокую клиническую эффективность терапии инфликсимабом, что подтверждают результаты исследований других авторов [2]. Выявлено, что хроническое воспаление при ПсА способствует прогрессированию нарушений упругоэластических свойств артериального русла. Установлено, что наряду с противовоспалительной активностью инфликсимаб обладает вазопротективным действием, характеризующимся снижением жесткости и увеличением эластичности сосудистой стенки при ПсА.

Список литературы

1. Бадюкин В.В. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в терапии псориатического артрита / В.В. Бадюкин, И.А. Трошкина, Ю.Л. Корсанова // Соврем. ревматология. – 2010. – №4. – С. 72–76.
2. Клинические рекомендации. Ревматология / год ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2 изд., исправл. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 752с.
3. Лопатин Ю.М. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции. / Ю.М. Лопатин, О.В. Илюхин // Сердце. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 128–132.
4. Логинова Е.Ю. Ранний псориатический артрит / Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева // Научно-практ. ревматология. – 2008. – №6. – С. 47–55.
5. Насонов Е.Л. Применение инфликсимаба при ревматических заболеваниях. – М., 2005. – 56 с.
6. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии // Научно-практ. ревмат. – 2004. – №5. – С. 4–9.
7. Реологические свойства крови при псориатическом артрите: связь с воспалением и кардиоваскулярным риском / Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логинова, Д.С. Новикова и др. // Науч.-практ. ревм. – 2009. – №5. – С. 13–17.
8. Терапия псориатического артрита инфликсимабом / В.В. Бадюкин, Ю.Л. Корсакова, В.Г. Барскова и др. // Совр. ревмат. – 2009. – №1. – С. 29–34.

9. Alenius G.M. Interleukin-6 and soluble Interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients of psoriatic arthritis / G.M. Alenius, C. Eriksson, S. Rantapaa Dakipist // Clin. Exp. Rheumatol. – 2009. – № 27(1). – p. 20–23.

10. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis / A.M. Entegart, H.A. Capeil, D. Crean et al. // Rheumatology (Oxford). – 2001. – №409(6). – P. 640–644.

11. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosingspondilitis / Han C., Robinson D.W.Jr., Hackett M.V. et. Al. // J. Rheumatol. – 2006. – №33. – P. 2167–72.

12. Haeh, B.H. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia / B.H. Hahn, G. Grossman, W. Chen. // J. Antoin. – 2007. – №28 (2-3). – P. 69–75.

13. Tumor necrosis factor antagonists mechanisms of actions: a comprehensive review / D. Tracey, L. Klareskog, E.H. Sasso et al. // Pharmacol. Therapeut. – 2008. – № 117. – P. 244–279.

14. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease. / D.E. Gurst, E.C. Keystone, B. Kirham et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – 67(Suppl 3). – P. 1102.

References

1. Badokin, V.V. Inhibitoryfaktorankrozaopukholia v terapiipsoriaticeskogoartrita / V.V. Badokin, I.A. Troshkina, Ju.L. Korsanova // Sovrem. Revmatologija. 2010. no. 4. pp. 72–76.

2. Klinicheskierekomendacii. Revmatologija / Pod red. akad. RAMN E.L. Nasonova. 2 izd., ispravl. idop. M: GEHOTAR–Media, 2010. – 752 p.

3. Lopatin, Ju.M. Kontrol' zhestkostisosudov. Klinicheskoeznachenieisposobykorrekcii. / Ju.M. Lopatin, O.V. Iljukhin // Serdce. 2007. T. 6. no. 3. pp. 128–132.

4. Loginova, E.Ju. Rannijpsoriaticeskijartrit / E.Ju. Loginova, T.V. Korotaeva // Nauchno-prakt. revmatologija. 2008. no. 6. pp. 47–55.

5. Nasonov E.L. Primenenieinfliksimumaprirevmaticheskikhzabolevanijakh M. 2005. 56 p.

6. Nasonov E.L. Kardiovaskuljarnyeproblemyrevmatologii // Nauchno-prakt. revmat. 2004. no. 5. P. 4–9.

7. Reologicheskie svojstva krovi pri psoriaticeskom artrite: svjaz' s vospaleniem i kardiovaskuljarnym riskom / T.V. Korotaeva, E.Ju. Loginova, D.S. Novikovai dr. // Nauch.-prakt. revm. 2009. no. 5. pp. 13–17.

8. Terapija psoriaticeskogo artrita infliksimumom / V.V. Badokin, Ju.L. Korsakova, V.G. Barskovai dr. // Sovr. revmat. 2009. no. 1. pp. 29–34.

9. Alenius, G.M. Interleukin-6 and soluble Interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients of psoriatic arthritis / G.M. Alenius, C. Eriksson, S. RantapaaDakipist // Clin. Exp. Rheumatol. – 2009. – no. 27(1). – p. 20–23.

10. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis / A. M. Entegart, H.A. Capeil, D. Crean et al. // Rheumatology (Oxford). 2001. no. 409(6). P. 640–644.

11. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosingspondilitis / Han C., Robinson D.W.Jr., Hackett M.V. et. Al. // J. Rheumatol. 2006. no. 33. pp. 2167–72.

12. Haeh, B.H. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia / B.H. Hahn, G. Grossman, W. Chen. // J. Antoin. 2007. no. 28 (2–3). pp. 69–75.

13. Tumor necrosis factor antagonists mechanisms of actions: a comprehensive review / D. Tracey, L. Klareskog, E.H. Sasso et al. // Pharmacol. Therapeut. 2008. no. 117. pp. 244–279.

14. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease. / D.E. Gurst, E.C. Keystone, B. Kirham et al. // Ann. Rheum. Dis. 2008. 67(Suppl 3). pp. 1102.

Рецензенты:

Ефремова О.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета, г. Белгород;

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

Работа поступила в редакцию 05.03.2012.