

УДК 616. 12 – 008. 334 – 085: 616. 721 – 002. 77

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА И РИГИДНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Князева Л.И., Гуреева Н.А., Горяйнов И.И.

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

Проведено исследование содержания цитокинов провоспалительного действия (интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α)), уровня растворимого рецептора интерлейкина-6 (sIL-6r) и параметров ригидности сосудистой стенки ((dP/dt) $_{max}$ – максимальная скорость нарастания артериального давления; ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx-индекс аугментации; СПВ – скорость распространения пульсовой волны; РТТ – время распространения пульсовой волны) у 74 пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС). Установлены различия в уровне исследованных цитокинов и показателях жесткости артериального русла у больных с различной длительностью заболевания. Определена высокая эффективность корригирующего действия инфликсимаба на клинические проявления АС, показатели цитокинового статуса и параметры ригидности сосудистой стенки, большая результативность терапии достигнута у пациентов с анамнезом заболевания менее 5 лет.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, иммунный статус, инфликсимаб, ригидность артерий

THE INFLUENCE OF THE TREATMENT ON THE IMMUNE STATUS AND PARAMETERS OF VESSEL WALL RIGIDITY IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Knyazeva L.I., Gureeva N.A., Goryainov I.I.

Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: kafedra_n1@bk.ru

The concentration of proinflammatory cytokines (interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α)), level of a soluble receptor of interleukin-6 (sIL-6r) and parameters of vessel wall rigidity (the maximum speed of increase of arterial pressure (dP/dt) $_{max}$; arterial stiffness index (ASI); augmentation index (AIx); the speed of pulse wave (SPW)) were measured in 74 patients with ankylosing spondylitis. The analyses done showed the differences in cytokine levels and markers of vessel wall rigidity between the patients with various duration of the disease. It was found out that infliximab significantly affected the clinical features, cytokine status disorders and parameters of vessel wall rigidity in patients with ankylosing spondylitis, with maximal efficacy in patients with the 5-year history of the disease.

Keywords: ankylosing spondylitis, immune status, infliximab, rigidity of arteries

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) относится к серонегативным спондилоартритам. Это заболевание характеризуется хроническим прогрессирующим течением и приводит к анкилозированию илеосакральных и межпозвоночных суставов и ограничению подвижности позвоночника. Кроме того, для АС характерны разнообразные системные проявления и высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии [1]. Основным фактором повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АС считают персистирующее системное воспаление [11]. С учетом ключевой роли хронического воспаления и аутоиммунных нарушений в развитии атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений, важное значение в их профилактике имеет проведение эффективной противовоспалительной терапии. В последние годы в лечении ревматологической патологии в качестве базисных противовоспалительных средств применяются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Наиболее эффективным

ГИБП для лечения АС является ингибитор фактора некроза опухолей α (ФНО- α) – инфликсимаб. Однако до настоящего времени не определены сосудистые эффекты препарата, его влияние на жесткость артериального русла у больных АС, что обуславливает актуальность проведения исследований в этом направлении.

Целью исследования явилось изучение влияния инфликсимаба на провоспалительную цитокинемию и параметры жесткости сосудистого русла у больных анкилозирующим спондилитом.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 74 пациента (мужчины) с определенным идиопатическим АС умеренной и высокой степени активности. Диагноз АС устанавливался согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям. Средний возраст больных составил $35,4 \pm 7,3$ лет. Группа контроля была представлена 20 клинически здоровыми лицами мужского пола в возрасте $34,5 \pm 6,4$ лет. Критериями включения пациентов в исследование явились: АС 2–3-й степени активности; пациенты, получавшие в качестве БПВП инфликсимаб; информированное согласие на

участие в исследовании. Критерии исключения: АС 1 степени активности, больные АС в возрасте моложе 18 и старше 60 лет, инфекционно-воспалительные процессы любой локализации. Оценка активности АС и выраженность функциональных нарушений осуществлялись с использованием валидированной русскоязычной версии вопросника BASDAI и BASFI [6]. В зависимости от длительности заболевания все больные были рандомизированы на 2 группы: 1 группу ($1n = 38$) составили пациенты с длительностью АС 1–5 лет, 2 группу ($2n = 36$) – больные с продолжительностью анамнеза болезни более 5 лет (6–10 лет). Определение показателей цитокинового статуса в сыворотке крови и параметров жесткости сосудистой стенки проводилось до начала терапии, после 2-х и 6 месяцев лечения. Все больные в качестве базисной противовоспалительной терапии получали инфликсимаб в/в капельно по 200 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: 0, 2, 4, 6 недели, затем каждые 8 недель. Исследование показателей цитокинового статуса в сыворотке крови (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) проводили иммуноферментным методом (тест-системы «Протеиновый контур», Россия). Уровень растворимого рецептора ИЛ-6 (рИЛ-6р) в сыворотке крови – количественным иммуноферментным методом (ОМБ, г. Москва). Исследование параметров жесткости сосудистой стенки оценивали с помощью монитора АД компании «Пётр Телегин», г. Новосибирск и программного комплекса BPLab. Определялись следующие параметры: dp/dt – максимальная скорость нарастания артериального давления (мм рт. ст/с); ASI – индекс ригидности стенки артерий (усл. ед.); AIx – индекс аугментации (%); SAI –

систолический индекс площади (%); СРПВ – скорость распространения пульсовой волны (см/с); РТТ – время распространения пульсовой волны (мс). Статистический анализ полученных данных проводился с использованием парного и непарного критерия Стьюдента, коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование уровня ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, рИЛ-6р в сыворотке крови больных в обследованных группах выявило увеличение их содержания по сравнению с контролем (табл. 1). Следует отметить достоверно более высокую концентрацию исследуемых цитокинов у больных с длительностью заболевания свыше 5 лет, уровень ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, рИЛ-6р у больных этой группы соответственно составил $298 \pm 13,7$; $194,7 \pm 12,3$; $168,5 \pm 9,1$ пг/мл, $1529,0 \pm 11,4\%$ мг/мл ($p < 0,05$). У больных с продолжительностью анамнеза АС менее 5 лет среднее содержание ФНО- α было меньше на $24,2 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – на $13,4 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на $20,2 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$), рИЛ-6р – на $17,2 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с показателями у больных второй группы (с длительностью АС 6–10 лет).

Таблица 1

Динамика показателей цитокинового статуса в сыворотке крови больных АС

Группы обследованных		№ п/п	Показатели			
			ФНО- α , пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	рИЛ-6р, мг/мл
Группа контроля ($n = 20$)		1	$36,2 \pm 4,6$	$16,1 \pm 6,3$	$6,2 \pm 1,1$	$1004,2 \pm 9,8$
Больные с длительностью АС менее 5 лет ($n = 38$)	До лечения	2	$226,5 \pm 10,8^{*1}$	$168,4 \pm 11,7^{*1}$	$134,5 \pm 10,1^{*1}$	$1266,2 \pm 12,4^{*1}$
	После 2 месяцев лечения инфликсимабом	3	$95,4 \pm 6,2^{*1,2}$	$86,1 \pm 6,5^{*1,2}$	$63,7 \pm 11,7^{*1,2}$	$1115 \pm 10,5^{*1,2}$
	После 6 месяцев лечения инфликсимабом	4	$41,2 \pm 3,2^{*1-3}$	$31,1 \pm 1,8^{*1-3}$	$19,5 \pm 1,6^{*1-3}$	$1041 \pm 1,9^{*1-3}$
Больные с длительностью АС более 5 лет ($n = 36$)	До лечения	5	$298,4 \pm 13,7^{*1}$	$194,7 \pm 12,3^{*1}$	$168,5 \pm 9,1^{*1}$	$1529,0 \pm 11,4^{*1}$
	После 2 месяцев лечения инфликсимабом	6	$298,4 \pm 13,7^{*1}$	$194,7 \pm 12,3^{*1}$	$168,5 \pm 9,1^{*1}$	$1529,0 \pm 11,4^{*1}$
	После 6 месяцев лечения инфликсимабом	7	$58,9 \pm 1,8^{*1,5,6}$	$57,4 \pm 1,6^{*1,5,6}$	$41,3 \pm 1,3^{*1,5,6}$	$1137,5 \pm 1,2^{*1,5,6}$

Установлена прямая связь между длительностью заболевания и уровнем исследованных провоспалительных цитокинов $\chi^2 = 11,4, p < 0,05$; $\chi^2 = 12,4, p < 0,05$; $\chi^2 = 9,1, p < 0,05$; $\chi^2 = 8,9, p < 0,05$ соответственно.

Проведенные исследования упруго-эластических свойств артериального русла показали, что показатель РТТ был ниже на $25,1 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) у больных с длительностью АС до 5 лет в сравнении с контролем: $123,9 \pm 1,6$ и $165,2 \pm 1,8$ мс соответственно (табл. 2). Наименьшее значение РТТ было зарегистрировано в группе больных АС с продолжительностью заболевания 6–10 лет ($102,7 \pm 1,6$ мс), которое на

$37,8 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$) было ниже контрольной величины и на $16,9 \pm 1,4\%$ – показателя РТТ у пациентов с длительностью болезни до 5 лет. Максимальная скорость нарастания артериального давления (dp/dt)_{max} была уменьшена в 1,7 раза ($p < 0,05$) у больных первой группы в сравнении с контролем. В группе больных АС с длительностью заболевания более 5 лет величина (dp/dt)_{max} была минимальной ($645,8 \pm 7,9$ мм рт. ст., $p < 0,05$). У пациентов с анамнезом АС до 5 лет ASI равнялся $46,4 \pm 1,8$ усл. ед., у пациентов с большей продолжительностью заболевания (6–10 лет) ASI составлял $54,2 \pm 2,7$ усл. ед., что на $20,1 \pm 0,8$

и $31,5 \pm 1,4\%$ соответственно ($p < 0,05$) превосходило значение контроля. А1х у больных АС был увеличен в среднем в 3,6 раза по сравнению с контролем. Наибольший его уровень, превышавший в 3,9 раза показатель контрольной группы, определен у больных с длительным анамнезом болез-

ни. Определение СРПВ выявило её увеличение на $20,8 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$) у больных с продолжительностью заболевания менее 5 лет по сравнению с контрольной группой. Достоверно большее значение данного параметра ($168,4 \pm \text{см/с}$ при $p < 0,05$) зарегистрировано при длительности АС 6 – 10 лет.

Таблица 2

Влияние инфликсимаба на показатели эластичности сосудистой стенки у больных АС

Группы обследованных	№ п/п	Показатели					
		РТТ, мс	(dPdt) _{max} ² мм рт. ст.	ASI, усл. ед.	Aix, %	СРПВ, см/с	
Группа контроля (n = 20)	1	165,2 ± 1,8	1204,7 ± 11,5	37,1 ± 1,7	-30,7 ± 2,1	118,2 ± 2,1	
Больные с длительностью анкилозирующего спондилита менее 5 лет (n = 38)	До лечения	2	123,9 ± 1,6* ¹	701,8 ± 8,9* ¹	46,4 ± 1,8* ¹	-9,2 ± 0,8* ¹	149,3 ± 6,4* ¹
	После 2 месяцев лечения инфликсимабом	3	138,3 ± 1,8* ^{1,2}	945,3 ± 7,2* ^{1,2}	40,2 ± 1,3* ^{1,2}	-15,1 ± 0,6* ^{1,2}	125,2 ± 5,1* ^{1,2}
	После 6 месяцев лечения инфликсимабом	4	160,4 ± 2,1* ^{2,3}	1189,5 ± 9,1* ^{2,3}	38,1 ± 1,6* ^{2,3}	-20,1 ± 2,3* ^{2,3}	119,5 ± 1,9* ^{2,3}
Больные с длительностью анкилозирующего спондилита более 5 лет (n = 36)	До лечения	5	102,7 ± 1,6* ¹	645,8 ± 7,9* ¹	54,2 ± 2,7* ¹	-7,3 ± 0,6* ¹	168,4 ± 8,4* ¹
	После 2 месяцев лечения инфликсимабом	6	119,1 ± 1,9* ^{1,5}	804,2 ± 7,3* ^{1,5}	47,4 ± 1,6* ^{1,5}	-11,3 ± 0,7* ^{1,5}	153,6 ± 5,6* ^{1,5}
	После 6 месяцев лечения инфликсимабом	7	149,2 ± 4,2* ^{6,7}	836 ± 3,9* ^{6,7}	45,4 ± 2,3* ^{6,7}	-14,2 ± 1,3* ^{6,7}	140,1 ± 2,3* ^{6,7}

Установленные изменения свидетельствуют о снижении эластических свойств сосудистого русла у больных АС, нарастающие с длительностью течения заболевания. Достоверные связи установлены между индексами ASI, Aix и длительностью АС ($\chi^2 = 8,9$, $p < 0,05$; $\chi^2 = 10,3$, $p < 0,05$, соответственно).

Проведенные исследования показали наличие провоспалительной цитокинемии и нарушений упруго-эластических свойств артериального русла у больных АС, данные изменения прогрессировали с увеличением длительности заболевания.

Известно, что ФНО-α обладает локальным действием на сосудистую стенку, включающим экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, следствием чего является адгезия нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов с развитием воспалительной инфильтрации сосудистой стенки [2, 4]. Кроме того, ФНО-α является сильнейшим стимулом для продукции ИЛ-1β, являющегося главным медиатором развития и местной воспалительной реакции в сосудистой стенке, и острофазового ответа на уровне организма [4]. ИЛ-1β проявляет широкий спектр локальных и системных эффектов, к которым относятся: активация Т- и В-лимфоцитов, индукция синтеза молекул адгезии [8]. Поэтому повышение ИЛ-1β является неотъемлемым механизмом про-

грессирования эндотелиальной дисфункции. Растворимый рецептор ИЛ-6 – продукт протеолиза мембраносвязанного рецептора ИЛ-6. Роль этих рецепторов до конца не ясна, высказываются предположения об их способности повышать активность ИЛ-6 в условиях патологического процесса [10]. ИЛ-6 стимулирует продукцию антител, синтез С-3 компонента комплемента, вызывает активацию острофазового ответа путем индукции синтеза СРБ в печени, потенцирует экспрессию SVCAM-1 эндотелием, поэтому данный цитокин рассматривается многими авторами как фактор повреждения эндотелия сосудов [5, 9], функциональные нарушения которого лежат в основе повышения жесткости сосудистого русла. Повреждение эндотелия, в свою очередь, индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, поскольку продуцентами данных цитокинов могут быть измененные эндотелиальные клетки сосудистой стенки [7], что вызывает повышение жесткости артериального русла.

На фоне двухмесячной терапии инфликсимабом у больных с длительностью АС до 5 лет отмечено снижение уровня провоспалительной цитокинемии: средний уровень ФНО-α уменьшился на $57,8 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-1β – на $49,1 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на $52,3 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$), рИЛ-6р – на $11,9 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с ис-

ходными показателями. После продления терапии до 6 месяцев наблюдалось дальнейшее снижение средней концентрации исследуемых цитокинов, содержание ФНО- α уменьшилось на $28,3 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – на $63,5 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на $69,3 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$), рИЛ-6р – на $6,6 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с показателями, полученными после 2 месяцев лечения инфликсимабом. Оценка в динамике уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с длительностью АС 6–10 лет показала достоверное снижение средней концентрации ФНО- α на $47,5 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – на $46,8 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на $44,9 \pm 1,6\%$ ($p < 0,05$), рИЛ-6р – на $9,1 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) после 2 месяцев терапии инфликсимабом. Увеличение длительности применения инфликсимаба до 6 месяцев сопровождалось ещё большим уменьшением уровня провоспалительной цитокинемии у больных этой группы по сравнению с показателями до начала лечения: ФНО- α на $80,3 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-1 β – на $70,5 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$), ИЛ-6 – на $75,5 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$), рИЛ-6р – на $25,4 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$).

В первой группе больных максимальная скорость нарастания артериального давления (dP/dt)_{max} увеличилась на $25,8 \pm 0,9\%$ (при $p < 0,05$) после 2 месяцев терапии инфликсимабом, и на $41,1 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$) после 6 месяцев лечения по сравнению с исходным значением. У больных с длительностью заболевания более 5 лет на фоне терапии инфликсимабом выявлено статистически значимое увеличение (dP/dt)_{max} после 2 и 6 месяцев терапии, составившее $19,7 \pm 1,2$ и $23,8 \pm 1,4\%$ соответственно. После 2 месяцев приема инфликсимаба у больных с длительностью АС до 5 лет ASI уменьшился на $13,4 \pm 0,3\%$ ($p < 0,05$), при применении инфликсимаба в течение 6 месяцев – на $17,9 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). После проведенной терапии у больных с анамнезом заболевания более 5 лет снижение индекса ригидности на $12,6 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$) было определено уже через 2 месяца терапии, после 6 месяцев лечения его величина была на $16,3 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$) меньше исходного значения. У первой группы больных, получавших инфликсимаб в течение 2 месяцев, отмечалось уменьшение индекса аугментации на $39,1 \pm 1,5\%$ ($p < 0,05$), после 6 месяцев терапии значение данного показателя было на $54,2 \pm 2,7\%$ ($p < 0,05$) ниже исходного уровня. У пациентов с длительным анамнезом АС двухмесячная терапия инфликсимабом вызвала достоверное снижение индекса аугментации (на $31,1 \pm 0,4\%$), после 6 месяцев лечения

АIх уменьшился на $45,1 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$) в сравнении с исходным уровнем. Применение инфликсимаба у больных с длительностью АС менее 5 лет сопровождалось снижением СРПВ после 2 месяцев лечения на $16,2 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$), после 6 месяцев – на $20,1 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением. У больных второй группы уменьшение СРПВ после 2 и 6 месяцев применения инфликсимаба составило соответственно $8,8 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) и $16,8 \pm 2,4\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о большой клинической эффективности терапии инфликсимабом при непродолжительном (менее 5 лет) анамнезе АС, что подтверждают результаты исследований других авторов [3]. Выявлена высокая активность корригирующего влияния инфликсимаба на уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных АС. Снижение провоспалительной цитокинемии на фоне терапии инфликсимабом обуславливает улучшение функциональных свойств сосудистого русла, в большей степени при небольшой длительности заболевания.

Проведенные исследования показали достоверно большую эффективность терапии инфликсимабом по влиянию на клиническую симптоматику, показатели цитокинового статуса и жесткости сосудистого русла у больных с длительностью АС менее 5 лет, что обосновывает целесообразность применения инфликсимаба на ранних этапах развития АС, с целью достижения более эффективного контроля за течением заболевания, развитием сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Бадюкин В.В. Комбинированная терапия анкилозирующего спондилоартрита // Ремедиум Приволжье. – 2008. – № 3. – С. 115–119.
2. Беленков Ю.Н. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т 1, №4. – С. 135–138.
3. Бочкова А.Г. Роль инфликсимаба в лечении анкилозирующего спондилита / А.Г. Бочкова // Consilium medicum. – 2005. – Т 7, №8. – С. 638–642.
4. Кетлинский С.А. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с.
5. Кремнева Л.В. Интерлейкин-6 и молекулы межклеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Клинич. фармакология и терапия. – 2002. – №5. – С. 78–81.
6. Поддубный Д.А. Русскоязычные версии шкалы оценки активности заболевания и функционального состояния при анкилозирующем спондилите / Д.А. Поддубный, А.П. Ребров, О.Л. Морозова // Клиническая медицина. – 2007. – № 85. – С. 40–45.
7. Прасолов А.В. Влияние бисопролола на иммунные маркеры сердечно-сосудистого риска, эластические свойства

сосудистой стенки и варибельность ритма сердца у больных стабильной стенокардией напряжения // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – №1. – С. 54–59.

8. Серебrenникова С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе / С.Н. Серебrenникова, И.Ж. Семинский // Сибир. мед. журн. – 2008 – №8. – С. 5–9.

9. Divecha H. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation / H. Divecha, N. Sattar, A. Rumley et al. // Clin. Sci. – 2005. – №109. – P. 171–176.

10. Nishimoto N. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial / N. Nishimoto, K. Yoshizaki, N. Miyasaka // Arthritis Rheum. – 2004. – №50. – P. 1761–9.

11. Sattar N., Explaining how «highgrade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. / N. Sattar, D.W. McCarey, H. Capell // Circulation 2003. – №108 (24). – P. 2957–2963.

12. Van der Linden S., Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria / S. Van der Linden, H.A. Valkenburg, A. Cats // Arthr. And Rheum. – 1984. – №27. – P. 361–368.

References

1. Badokin V.V. *Remedium Privolzhje*, 2008, no. 3, pp. 115–119.
2. Belenkov Yu.N., Ageev F.T., Mareev V.Yu. *Serdechnaya nedostatochnost.*, 2000, T 1, no. 4, pp. 135–138.
3. Bochkova A.G., *Consilium medicum.*, 2005, T 7, no. 8, pp. 638–642.
4. Ketlinskiy S.A. *Tsitokiny*. [Cytokines]. SPb, Foliant, 2008. 550 p.
5. Kremneva L.V., Shalaev S.V. *Klinich. farmakologiya i terapiya.*, 2002, no. 5, pp. 78–81.

6. Poddubnyy D.A., Rebrov A.P., Morova O.L. *Klinicheskaya meditsina.*, 2007, no. 85, pp. 40–45.

7. Prasolov A.V. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorove».*, 2010, no.1, pp.54–59.

8. Serebrennikova S.N., Seminskiy I.Zh. *Sibir. med. zhurn.*, 2008, no. 8, pp. 5–9.

9. Divecha H., Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation / H. Divecha, N. Sattar, A. Rumley et al. // Clin. Sci. 2005. no. 109. pp. 171–176.

10. Nishimoto N, Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. / N. Nishimoto, K. Yoshizaki, N. Miyasaka // Arthritis Rheum. 2004. no. 50. pp. 1761–9.

11. Sattar N., Explaining how «highgrade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. / N. Sattar, D.W. McCarey, H. Capell, // Circulation 2003. no.108 (24). pp. 2957–2963.

12. Van der Linden S., Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria / S. Van der Linden, H.A. Valkenburg, A. Cats // Arthr. And Rheum. 1984. no. 27. pp. 361–368.

Рецензенты:

Якунченко Т.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, г. Белгород;

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин медицинского института ГОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орёл.

Работа поступила в редакцию 25.06.2012.