

Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логинова, Д.С. Новикова, Л.Н. Денисов,  
 Э.С. Мач, Н.В. Климова, А.А. Новиков, Ш.Ф. Эрдес, Н.Н. Фирсов<sup>1</sup>

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва;  
<sup>1</sup>РГМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

## ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ $\alpha$ НА КЛИНИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ, РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И СОСТОЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

**Контакты:** Татьяна Викторовна Коротаева [tatianakorotaeva@gmail.com](mailto:tatianakorotaeva@gmail.com)

Сосудистая дисфункция и воспаление при псориатическом артрите (ПсА) имеют общий патогенетический механизм развития, где ключевую роль играет провоспалительный цитокин — фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ). Лечение ингибиторами ФНО  $\alpha$  эффективно подавляет воспаление при ПсА, однако их влияние на состояние стенки крупных артерий не исследовано. **Цель.** Оценить влияние адалимумаба (АДА) на состояние артериальной стенки и реологические свойства крови у больных ПсА. **Материал и методы.** 18 больным ПсА (12 женщин, 6 мужчин), средний возраст  $43,1 \pm 10,2$  года, DAS=4,78 (4,0; 5,45), вводили АДА по 40 мг подкожно каждые 2 нед в течение 12 нед. Состояние сосудистой стенки оценивали на основании измерения средней и максимальной толщины комплекса интима—медиа (т-КИМ) общих сонных артерий методом ультразвукового дуплексного сканирования и артериальной ригидности (АР) с определением индексов отражения (ИО, %) и ригидности (ИР, м/с) методом объемной цифровой фотоплетизмографии и доплерометрии с измерением скорости распространения пульсовой волны аорты на каротидно-фemorальном сегменте (СРПВ аорты, м/с; Micromedical, Великобритания) до и после лечения. Параметры агрегации эритроцитов (АЭ) [Т<sub>i</sub> (с); К<sub>t</sub> (усл. ед.);  $\beta$  (с<sup>-1</sup>), I<sub>2.5</sub> (%)] измеряли методом регистрации интенсивности обратного светорассеяния, уровень липидов крови [общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и коэффициент атерогенности (КА)] определяли стандартными методами на автоматическом анализаторе Express plus, Bayer, Германия до начала терапии, через 4 и 12 нед. Рассчитывали медиану и межквартильный разброс [Ме (Q25; Q75)], изменения показателей оценивали по критериям Уилкоксона (кр. Уил.) и Фридмана (кр. Фр.) для зависимых выборок, статистически значимым считали  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Через 12 нед терапии АДА наряду с достоверным снижением активности ПсА [DAS с 4,79 (4,0; 5,45) до 1,6 (1,3; 2,03), кр. Фр.,  $p < 0,05$ ] значительно улучшилось состояние артериальной стенки — уменьшилась средняя т-КИМ сонной артерии [от 0,78 (0,74; 0,84) до 0,73 (0,61; 0,74) кр. Уил.,  $p < 0,028$ ], а также большинство параметров АР — ИО снизился с 69,5 (58; 74) до 49,5 (44; 64) (кр. Уил.,  $p < 0,005$ ), СРПВ аорты с 9,9 (7,7; 17,7) до 9,2 (7,4; 10,6) (кр. Уил.,  $p < 0,05$ ). Исходные значения показателей АЭ [Т<sub>i</sub>= 5,98 (5,42; 6,99); К<sub>t</sub> = 0,39 (0,33; 0,53);  $\beta$  = 58,32 (47; 77,3), I<sub>2.5</sub> = -8 (-9; -7)] значительно улучшились уже к 4-й неделе лечения [Т<sub>i</sub>= 8,77 (7,9; 10,1); К<sub>t</sub> = 0,22 (0,17; 0,28);  $\beta$  = 32,46 (20,7; 42,49), I<sub>2.5</sub> = -26 (-29; -20)] и сохранили положительную динамику к 12-й неделе [Т<sub>i</sub>=9,2 (8,4; 11,4); К<sub>t</sub>=0,22 (0,2; 0,27);  $\beta$ =34 (26,5; 41,9), I<sub>2.5</sub> = -27,5 (-32; -22)] (кр. Фр.,  $p < 0,002$  для всех параметров АЭ). На фоне АДА отмечалось значимое увеличение уровня ОХС и ТГ с 4,9 (4,1; 5,8) до 5,5 (4,9; 6) и с 0,85 (0,75; 1,26) до 1,09 (0,94; 1,43) (кр. Уил.,  $p < 0,007/0,021$ ) соответственно. КА оставался неизменным.

**Выводы.** АДА снижает клиническую активность ПсА, нормализует реологические свойства крови, улучшает состояние сосудистой стенки крупных артерий в виде уменьшения т-КИМ сонной артерии и параметров АР, связанных с сосудами микроциркуляторного русла.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, агрегация эритроцитов, артериальная ригидность, адалимумаб

### THE EFFECT OF AN ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ AGENT ON DISEASE ACTIVITY, BLOOD RHEOLOGICAL PROPERTIES, AND THE ARTERIAL WALL IN PSORIATIC ARTHRITIS

T.V. Korotaeva, E.Yu. Loginova, D.S. Novikova, L.N. Denisov, E.S. Mach, N.V. Klimova, A.A. Novikov, Sh.F. Erdes, N.N. Firsov<sup>1</sup>

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian State Medical University, Moscow

**Contact:** Tatiana Viktorovna Korotaeva [tatianakorotaeva@gmail.ru](mailto:tatianakorotaeva@gmail.ru)

Vascular dysfunction and inflammation in psoriatic arthritis (PsA) share the same pathogenetic mechanism wherein the proinflammatory cytokine tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) plays a key role. Treatment with anti-TNF- $\alpha$  agents is effective in inhibiting inflammation in PsA; however, their effect on the wall of large arteries has not been studied.

**Objective.** To evaluate the effect of Adalimumab (ADA) on the arterial wall and blood rheological properties in PsA.

**Subjects and methods.** Eighteen patients with PsA [12 women and 6 men; mean age  $43.1 \pm 10.2$  years; disease activity scores (DAS), 4.78 (4.0; 5.45)] were subcutaneously injected ADA, 40 mg/every two weeks, for 12 weeks. The investigators assessed the vascular wall, by measuring the mean and maximum common carotid intima-media thickness (IMT) by ultrasound duplex scanning, and arterial rigidity (AR), by determining the refraction index (RI, %) and the rigidity index by digital volume photoplethysmography and Doppler study measuring the aortic pulse wave velocity (PWV) in the carotid-femorally segment (Micromedical, UK), before and after treatment. Erythrocyte aggregation (EA) parameters [T<sub>i</sub> (sec), K<sub>t</sub> (c.u.);  $\beta$  (sec<sup>-1</sup>), I<sub>2.5</sub> (%)] were measured recording the rate of inverse light scattering and the levels of blood lipids [total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides (TG)], and atherogenicity coefficient (AC) by routine methods on an automated Express plus analyzer (Bayer, Germany) at baseline, 4, and 12 weeks. The median and the interquartile range [Me (Q25; Q75)] were calculated; the changes in the parameters were estimated by the Wilcoxon test (Wt) and the Friedman test (Ft) for dependent samples;  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results.** Along with a significant reduction in PsA activity [DAS from 4.79 (4.0; 5.45) to 1.6 (1.3; 2.03),  $Ft_1$ ;  $p < 0.05$ ], there was a considerable improvement in the arterial wall (the mean IMT decreased from 0.78 (0.74; 0.84) to 0.73 (0.61; 0.74),  $Wt_1$ ;  $p < 0.028$ ) and most AR parameters (there were reductions in RI from 69.5 (58; 74) to 49.5 (44; 64),  $Wt_1$ ;  $p < 0.005$ ) and aortic PWV from 9.9 (7.7; 17.7) to 9.2 (7.4; 10.6),  $Wt_1$ ;  $p < 0.05$ ). The baseline EA values [ $T_1 = 5.98$  (5.42; 6.99),  $Kt = 0.39$  (0.33; 0.53),  $\beta = 58.32$  (47; 77.3),  $I_{2.5} = -8$  (-9; -7)] significantly improved at just 4 weeks of treatment [ $T_1 = 8.77$  (7.9; 10.1);  $Kt = 0.22$  (0.17; 0.28);  $\beta = 32.46$  (20.7; 42.49),  $I_{2.5} = -26$  (-29; -20)] and preserved their positive changes at 12 weeks [ $T_1 = 9.2$  (8.4; 11.4);  $Kt = 0.22$  (0.2; 0.27);  $\beta = 34$  (26.5; 41.9),  $I_{2.5} = -27.5$  (-32; -22)] ( $Ft_1$ ;  $p < 0.002$  for all EA parameters). ADA treatment caused a significant increase in TC and TG from 4.9 (4.1; 5.8) to 5.5 (4.9; 6) and from 0.85 (0.75; 1.26) to 1.09 (0.94; 1.43), respectively;  $Wt_1$ ;  $p < 0.007/0.021$ ). AC remained unchanged.

**Conclusion.** ADA lowers PsA activity, normalizes blood rheological properties, and improves the wall of large arteries as reductions in carotid IMT and AR parameters associated with the vessels of the microcirculatory bed.

**Key words:** psoriatic arthritis, erythrocyte aggregation, arterial rigidity, Adalimumab

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, обычно ассоциированное с псориазом [1], которое сопровождается повышением риска смертности от кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) по сравнению с популяцией в 1,3 раза [2]. В иммунопатогенезе ПсА заметная роль принадлежит провоспалительному цитокину — фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ), обладающему разнообразными биологическими эффектами, включая влияние на сосудистую стенку [3, 4].

В настоящее время состояние артериальной стенки оценивают на основании толщины комплекса интима—медиа (т-КИМ) и жесткости, т. е. артериальной ригидности (АР). АР является показателем, связанным с системной резистентностью сосудов, эластичностью крупных и мелких артерий (артериол) [5]. Увеличение одного из показателей АР — скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте аорты (СРПВ аорты; «золотой стандарт» оценки АР) — регистрируется уже на ранних стадиях сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, по данным проспективных исследований, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [6].

Ранее нами было показано, что при ПсА нарушение суспензионной стабильности крови, отражающее состояние микрокровоотока (в том числе и в артериолах), коррелирует как с суммарным риском развития КВЗ, так и сердечно-сосудистых катастроф [7].

Признание важной роли ФНО  $\alpha$  в патогенезе ПсА послужило основанием для широкого применения в лечении этого заболевания ингибиторов ФНО  $\alpha$ , в частности адалимумаба (АДА — Хумира, Abbott Laboratoris, США) [8, 9].

В связи с этим очевидна актуальность оценки влияния АДА не только на основные параметры активности ПсА и реологические свойства крови, но и на состояние артериальной стенки, в частности т-КИМ общих сонных артерий и АР. На наш взгляд, такого рода исследования способствуют поиску патогенетически обоснованных путей снижения риска развития КВЗ у больных ПсА.

**Цель исследования** — оценить влияние ингибитора ФНО  $\alpha$  АДА на основные параметры активности, реологические свойства крови и состояние артериальной стенки при ПсА.

**Материал и методы.** В наблюдение было включено 18 пациентов (6 мужчин) с достоверным ПсА, соответствующим критериям CASPAR, 2006 [10], средний возраст —  $43,1 \pm 10,2$  года (от 24 до 56 лет), средняя длительность ПсА  $9,2 \pm 6,7$  года (от 1,5 до 23 лет), псориаза —  $16,7 \pm 9,6$  года (от 4 до 33 лет), DAS 4,8 (4; 5,45), с неэффективностью предшествующей стандартной терапии [прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в сочетании с внутрисуставными инъекциями глюкокортикоидов (ВСГК)

и/или одного или двух базисных противовоспалительных препаратов (БПВП)], наличием не менее 5 болезненных и припухших суставов, без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, в период с ноября 2008 г. по март 2009 г. после подписания информированного согласия. За 4 нед до начала терапии АДА исключались ВСГК, а также смена дозы и/или фармакологической группы НПВП и/или БПВП. Критерием исключения больного из наблюдения было наличие сведений в анамнезе о лечении любыми генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). АДА вводили в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед в течение 12 нед в антицитокиновом центре НИИР РАМН.

Активность ПсА определяли на основании числа болезненных и припухших суставов (ЧБС/ЧПС 78/76). По визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм) проводилась оценка выраженности боли в суставах пациентом (ОБП) и активности заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача (ОЗВ).

Рассчитывали суставной индекс Ричи (ИР) и DAS. Использовали следующие пороговые значения DAS: высокая активность —  $DAS > 3,7$ ; умеренная активность —  $DAS = 2,4 - 3,7$ ; низкая активность —  $DAS \leq 2,4$  [11].

Всем больным, включенным в исследование, измеряли уровень С-реактивного белка (СРБ) методом иммунонефелометрии (ВМ, ProSPEC, Siemens), оценивали СОЭ, определяли концентрацию общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) в плазме крови стандартными методами на автоматическом анализаторе Express plus, Bayer, Германия, рассчитывали величину ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и коэффициент атерогенности (КА, усл. ед.) по Климову:  $КА = ОХС - ХС ЛВП / ХС ЛВП$ .

У пациентов измеряли основные параметры агрегации эритроцитов (АЭ) в эритроагрегометре методом регистрации интенсивности обратного светорассеяния от образца крови, стабилизированной ЭДТА, при стандартном гематокрите 0,40 не позднее чем через 4 ч после забора [12]. Рассчитывали следующие показатели:

$Kt$  ( $c^{-1}$ ) — общая скорость образования агрегатов эритроцитов;

$T_1$  (с) — время образования линейных агрегатов эритроцитов;

$I_{2.5}$  (%) — параметр, характеризующий прочность самых крупных агрегатов эритроцитов;

$\beta$  ( $c^{-1}$ ) — гидродинамическая прочность агрегатов эритроцитов.

Состояние АЭ оценивали на основании классификации тяжести реологических нарушений по степеням: I — минимальные, II — умеренные, III — тяжелые нарушения. Рассчитывали общую среднюю степень тяжести реологических нарушений (ОТРН) для всей группы [12].

При оценке состояния сосудистой стенки использовали следующие характеристики: т-КИМ общих сонных артерий и АР. Измерение т-КИМ общих сонных артерий проводили методом дуплексного сканирования линейным датчиком с частотой излучения 7,5 МГц на аппарате «Voluson 730 Expert» (Австрия) с двух сторон в трех точках: общая сонная артерия — 10 мм до луковицы; 5—10 мм краниальнее начала луковицы; внутренняя сонная артерия — 10 мм после разветвления. Вычисляли среднее и максимальное значения т-КИМ.

АР исследовали двумя методами: первый — объемная дигитальная фотоплетизмография с измерением индекса ригидности (ИР, м/с) и индекса отражения (ИО, %), второй — доплерометрия с измерением скорости распространения пульсовой волны аорты на каротидно-фemorальном сегменте (СРПВ аорты, м/с) (Micromedical, Великобритания). Необходимо отметить, что ИР связан со скоростью распространения пульсовой волны в крупных артериях, а ИО — с тономом мелких артерий (артериол) [13].

Клинические и реологические параметры измеряли трижды — до начала лечения, через 4 нед (после второй инъекции) и через 12 нед (окончание лечения). Показатели, характеризующие состояние артериальной стенки (ИР, ИО, СРПВ аорты и т-КИМ общих сонных артерий), измеряли дважды — до начала лечения и через 12 нед.

**Статистическая обработка результатов.** Рассчитывали медиану (Me) и межквартильный разброс (Q25; Q75), для оценки динамики изучаемых показателей использовали критерий Уилкоксона для зависимых выборок, статистически значимым уровнем различий считали  $p < 0,05$ .

**Результаты.** На фоне лечения АДА отмечена выраженная положительная динамика основных параметров клинической активности ПсА: ЧБС, ЧПС, DAS. Так, значение индекса DAS до начала лечения составляло 4,8, а спустя 4 нед снизилось до 2,9 (табл. 1). Через 12 нед от начала приема препарата значение показателя составило 1,59. Уровень ЧБС, составлявший 14,5 у больных ПсА, снизился после начала лечения через 4 нед почти в 3 раза — до 5, а затем, спустя 12 нед, еще более чем в 3 раза — до 1,5. Значение показателя ЧПС, которое составило 11 до начала лечения, через 4 нед уменьшилось в 2 раза — до 5,5, а спустя 12 нед — до 1.

До начала лечения у всех больных были обнаружены умеренные изменения реологических свойств крови, а по-

Таблица 1

*Классификация реологических нарушений*

Показатели агрегации эритроцитов	I степень	II степень	III степень	Норма
Kt, с <sup>-1</sup> Общая скорость образования АЭ	0,25±0,4	0,4±0,7	>0,7	<0,2
T <sub>1</sub> , с      Время образования линейных АЭ	7,7±5,8	5,8±4,5	<4,5	10 (δ=2,3)
β, с <sup>-1</sup> Гидродинамическая прочность АЭ	34,6±46,8	46,8±60	>60	28,5 (δ=6,1)
I <sub>2,5</sub> , %    Прочность самых крупных АЭ	-15,5±4,5	-4,5±6,5	>6,5	-21 (δ=5,5)

**Примечание.** АЭ — агрегаты эритроцитов.

Таблица 2

*Динамика клинико-лабораторных показателей у больных ПсА при лечении АДА (n=18), Me (Q25; Q75)*

Показатели	До лечения	Срок после начала приема АДА	
		4 нед	12 нед
DAS	4,8 (4,0; 5,45)	2,9 (2,07; 3,09)*	1,6 (1,34; 2,04)*
ЧБС	14,5 (9; 17)	5 (2; 8)*	1,5 (0; 4)*
ЧПС	11 (8; 15)	5,5 (2; 8)*	1 (0; 2)*
СРБ, мг/л	27,2 (11,4; 34,6)	1,7 (1,4; 3,2)*	1,75 (0,7; 3,6)*
ОХС, ммоль/л	4,9 (4,1; 5,8)	5,5 (4,9; 6,0)*	5,45 (4,8; 6,2)*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,11 (2,7; 4,1)	3,66 (3,2; 3,8)*	3,6 (3,2; 3,8)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,26 (1,1; 1,5)	1,32 (1,2; 1,45) *	1,31 (1,2; 1,5)
КА, усл. ед.	2,6 (2,3; 3,6)	2,7 (2,4; 3,7)	3,16 (2,3; 3,6)
ТГ, ммоль/л	0,85 (0,75; 1,26)	0,95 (0,70; 1,51)	1,09 (0,94; 1,43)*

**Примечание.** Здесь и далее \* — различия достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении с соответствующими значениями до лечения.

Таблица 3

*Динамика параметров АЭ у больных ПсА на фоне лечения АДА (n=18), Me (Q25; Q75).*

Параметры АЭ	До лечения	Срок после начала приема АДА	
		4 нед	12 нед
ОТРН	1,63 (1,25; 1,75)	0,25* (0,25; 0,75)	0,25* (0,25; 0,75)
β, с <sup>-1</sup>	58,3 (47; 77,3)	32,5* (20,7; 42,49)	34* (26,5; 41,9)
T <sub>1</sub> , с	5,99 (5,42; 6,99)	8,8* (7,9; 10,1)	9,2* (8,4; 11,4)
Kt, с <sup>-1</sup>	0,4 (0,33; 0,53)	0,22* (0,17; 0,28)	0,23* (0,20; 0,27)
I <sub>2,5</sub> , %	-8 (-9; -7)	-26,5* (-29; -20)	-27,5* (-32; -22)

казатель ОТРН составил 1,63 (1,25; 1,75) (табл. 2). На фоне применения АДА основные показатели АЭ нормализовались одновременно с параметрами клинической активности заболевания. Было установлено, что время образования линейных агрегатов эритроцитов (T<sub>1</sub>), составившее до начала лечения 5,99 с, спустя 4 нед значительно ( $p < 0,05$ ) увеличилось до 8,8 с, а спустя 12 нед оставалось на том же уровне — 9,2 с (табл. 3). Значение общей скорости образования

агрегатов (Kt), составлявшее до начала лечения  $0,4 \text{ с}^{-1}$ , значительно ( $p < 0,05$ ) уменьшилось почти вдвое, составив спустя 4 и 12 нед,  $0,22$  и  $0,23 \text{ с}^{-1}$  соответственно. Сходная значимая положительная динамика отмечена и по параметру прочности самых крупных АЭ ( $I_{2,5}$ ): с  $-8\%$  до начала терапии до  $-26,5$  и  $-27,5\%$  через 4 и 12 нед соответственно ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 3).

Оценка показателя  $\beta$  выявила почти двукратное уменьшение его значения на фоне лечения АДА. Так, если до начала терапии величина  $\beta$  составила  $58,3 \text{ с}^{-1}$ , то спустя 4 нед — достоверно снизилась до  $32,5 \text{ с}^{-1}$  и сохранялась на достигнутом уровне до 12-й недели —  $34 \text{ с}^{-1}$  ( $p < 0,05$ ). Динамика интегрального показателя ОТРН свидетельствует о быстрой нормализации реологических свойств крови: уже начиная с 4-й недели ОТРН заметно (в 6 раз) уменьшилась — с  $1,63$  до  $0,25$  — и сохранялась на том же уровне ( $0,25$ ) к окончанию лечения. Одновременно с параметрами АЭ достоверно уменьшилась концентрация СРБ. Так, если в начале наблюдения медиана СРБ составила  $27,2 \text{ мг/л}$ , то через 4 нед —  $1,70 \text{ мг/л}$ , а спустя 12 нед —  $1,75 \text{ мг/л}$  (см. табл. 1).

Лечение АДА сопровождалось изменением липидного состава крови. Отмечено увеличение ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП уже к 4-й неделе терапии: с  $4,9$  ( $4,1; 5,8$ ) до  $5,5$  ( $4,9; 6,0$ ) ммоль/л ( $p = 0,011$ ), с  $3,11$  ( $2,7; 4,1$ ) до  $3,66$  ( $3,2; 3,8$ ) ммоль/л ( $p = 0,039$ ) и с  $1,26$  ( $1,1; 1,5$ ) до  $1,32$  ( $1,2; 1,45$ ) ммоль/л ( $p = 0,02$ ) соответственно.

Достигнутые уровни липидов сохранялись до 12-й недели. Таким образом, КА практически не изменился в течение всего срока терапии, составив  $2,6$  ( $2,3; 3,6$ ) в начале лечения и  $3,16$  ( $2,3; 3,6$ ) к 12-й неделе ( $p = 0,83$ ). Выявлено повышение уровня ТГ с  $0,85$  ( $0,75; 1,26$ ) до  $1,09$  ( $0,94; 1,43$ ) ммоль/л к 12-й неделе ( $p = 0,02$ ) (см. табл. 1).

Проведенное исследование показало, что на фоне лечения АДА нормализация реологических свойств крови и уменьшение клинических проявлений воспаления у больных ПсА сопровождаются улучшением состояния артериальной стенки, о чем свидетельствует динамика параметров т-КИМ и АР.

Как видно из рис. 1, если до начала лечения средние и максимальные величины т-КИМ общих сонных артерий составили  $0,78$  и  $0,95 \text{ мм}$ , то после окончания курса терапии эти параметры достоверно уменьшились: средняя т-КИМ до  $0,69 \text{ мм}$ , максимальная — до  $0,8 \text{ мм}$  ( $p < 0,05$ ).

Сравнительная оценка показателей АР выявила существенное уменьшение СРПВ аорты с  $9,9$  до  $9,2 \text{ м/с}$  ( $p < 0,05$ ) и ИО — с  $69,5$  до  $49,5\%$  ( $p < 0,05$ ). ИР практически не изменился (табл. 4).

**Обсуждение результатов.** Несмотря на то что в настоящее время доказана важная роль ФНО  $\alpha$  в иммунопатогенезе ПсА, исследования по уточнению различных аспектов его

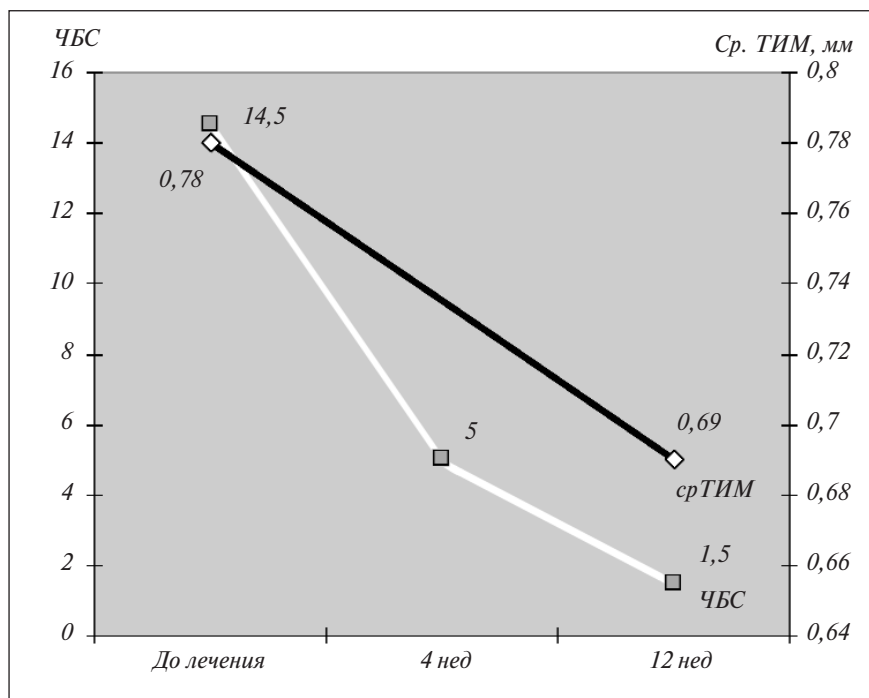


Рис. 1. Динамика средней т-КИМ сосудистой стенки сонной артерии и ЧБС у больных ПсА ( $n = 18$ ) на фоне лечения

Таблица 4

Динамика параметров АР у больных ПсА ( $n = 17$ ) на фоне лечения АДА, Ме ( $Q25; Q75$ )

Показатели АР	До лечения	Через 12 нед
СРПВ аорты, м/с	9,9 (7,7; 17,7)	9,2 (7,4; 10,6)*
ИО, %	69,5 (58; 74)	49,5 (44; 64)*
ИР, м/с	7,5 (6,3; 11,1)	8,6 (6,3; 11)

участия в развитии заболевания продолжают. Интенсивно изучается влияние ФНО  $\alpha$  на состояние сосудистой стенки, ангиогенез, обмен липидов, что связано с поиском факторов, участвующих в ускоренном атеросклерозе при ПсА [14].

В плацебоконтролируемом исследовании у человека *in vivo* показано, что внутриаартериальное введение ФНО  $\alpha$  вызывает локальное сосудистое воспаление, которое сопровождается признаками снижения эндотелий-зависимой вазомоции (уменьшение брадикинин- и ацетилхолин-зависимой вазодилатации) и значительным (более чем в 20 раз по сравнению с плацебо) высвобождением эндогенного тканевого активатора плазминогена [15].

При ПсА в ряде исследований выявлено утолщение т-КИМ сонных артерий [16] и повышение АР [17].

В последнее время появляется все больше сообщений о влиянии ингибиторов ФНО  $\alpha$  на состояние сосудистой стенки при различных ревматических заболеваниях (РЗ) [18]. Данные о влиянии ГИБП на проявления субклинического атеросклероза (т-КИМ сонных артерий) и АР противоречивы. Уменьшение т-КИМ сонных артерий у больных РА через 1 год применения инфликсимаба отмечено в исследовании F. Porto и соавт. (2007) [19]. Однако в исследовании S. van Doormun и соавт. (2005) не отмечено снижения АР у 14 больных РА после 6 нед терапии различными ГИБП (инфликси-

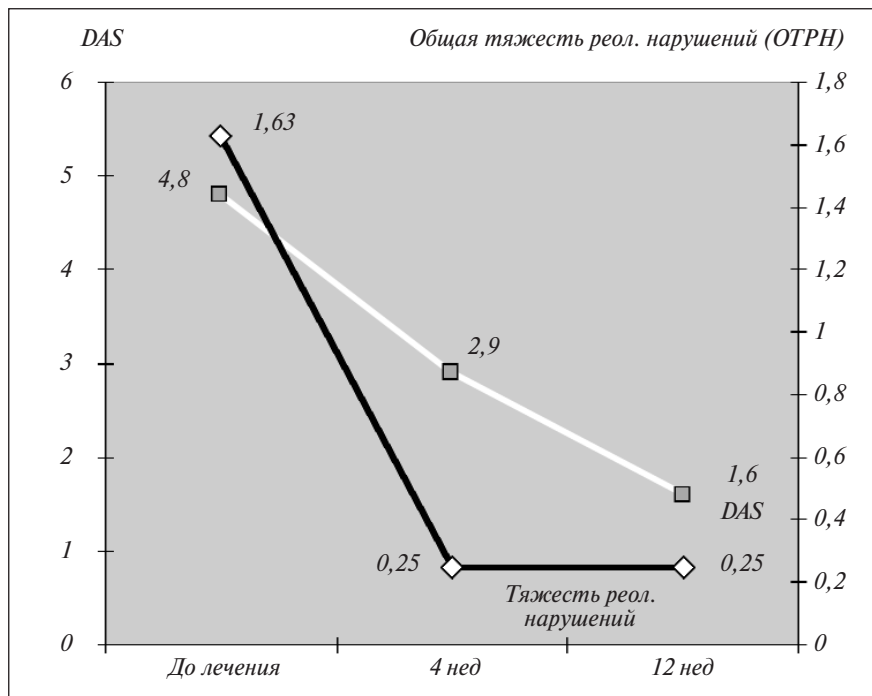


Рис. 2. Динамика показателя общей тяжести реологических нарушений и DAS у больных ПсА (n=18) на фоне лечения АДА

маб, адалимумаб, этанерцепт), несмотря на улучшение параметров клинической активности заболевания [20].

Было выдвинуто предположение, что инфликсимаб не только снижает активность воспалительного процесса в суставах при РА, но и уменьшает проявления атеросклеротического поражения сосудов, что может в перспективе приводить к снижению риска кардиоваскулярной летальности [21]. По аналогии с РА сходный положительный эффект ингибиторов ФНО α на состояние артериальной стенки можно ожидать и при ПсА.

В настоящем исследовании показано, что краткосрочное (12 нед) лечение ингибитором ФНО α вызывает снижение как воспалительной активности ПсА, так и нормализацию реологических свойств крови за счет воздействия на эритроцитарный фактор агрегации (рис. 2). Отмечено, что начиная уже с 4-й недели наблюдения показатель OTPH значительно снизился — более чем в 6 раз (с 1,62 до 0,25) — с одновременным улучшением как субъективных (оцененных больным — ОЗП, ОБП) и объективных параметров клинического контроля (ИР, ЧБС, ЧПС, ОЗВ), так и СРБ. Наши данные согласуются с результатами крупных международных исследований, где доказано, что применение АДА при ПсА вызывает уменьшение активности артрита, псориаза, уровней острофазовых показателей воспаления (СРБ и СОЭ) [22, 23].

Необходимо отметить, что применение АДА в группе больных ПсА без клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы вызвало не только нормализацию параметров воспаления и реологических свойств крови, но и улучшение состояния артериальной стенки в виде уменьшения т-КИМ и АР в результате снижения как СРПВ аорты, так и ИО, который связан с состоянием артериол. Этот факт позволяет выдвинуть гипотезу о взаимосвязи между уровнем концентраций иммунологических медиаторов воспаления и состоянием сосудов микроциркуляторного русла при ПсА. Действительно, одним из основных патогенетических механизмов псориаза и ПсА являются специфические изменения стенок микрососудов и ранняя активация процессов неангиогенеза, приводящая к возникновению незрелых сосудов в коже и синовии [24]. На ранних стадиях ПсА увеличивается содержание сосудистых факторов роста в синовиальной жидкости, обнаруживается

повышенная экспрессия ангиопоэтина в периваскулярных зонах синовии и кожи, вовлеченной в псориатический процесс [22]. Возможно, подобные механизмы лежат в основе структурных изменений стенок магистральных артерий, приводя к длительно текущему воспалению в конечном счете к ускоренному атерогенезу и повышению риска развития КВЗ при ПсА.

Выявленное нами повышение уровня липидов крови (ОХС, ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП) на фоне лечения АДА не сопровождалось изменением КА. Возможно, это связано с уменьшением активности заболевания, поскольку ранее было отмечено, что при активном ПсА ОХС и ХС ЛНП снижаются [25].

Таким образом, полученные нами данные подтверждают предположение о том, что нейтрализация биологических эффектов ФНО α оказывает благоприятное влияние на состояние артериальной сосудистой стенки, а следовательно, может способствовать снижению риска возникновения различной кардиоваскулярной патологии, связанной с атеросклеротическим поражением сосудов, несмотря на обнаруженное повышение уровня ОХС, ХС ЛНП и ТГ. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований для оценки влияния ГИБП на факторы КВЗ при ПсА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Нац. руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;703 с.
2. Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A. et al. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthr Rheum* 2004;34:585—92.
3. Mease P. Tumor necrosis factor (TNF) in

- psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002;61:298—304.
4. Ritchlin C. Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:406—12.
5. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Мач Э.С. Ригидность артерий — интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом. *Науч-*

- практич ревматол 2009;4:20—5.
6. Лопатин Ю.М., Илюхин О.В. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции. *Сердце* 2007;6:128—32.
7. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Новикова Д.С. и др. Реологические свойства крови как маркер воспаления и кардиоваскулярного риска при псориатическом артрите. *Науч-практич ревматол* 2009;5:13—7.

8. Коротаева Т.В., Насонов Е.Л. Стандарты терапии псориатического артрита. Науч-практич ревматол 2009;3:29—38.
9. Mease P., Antoni C.E. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl. 2):78—82.
10. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthr Rheum 2006;54:2665—73.
11. Gladman D., Helliwell P., Mease P. et al. Assessment of patients with psoriatic arthritis. Arthr Rheum 2004;50(1):24—35.
12. Коротаева Т.В., Фирсов Н.Н., Вышлова М.А. Классификация тяжести реологических нарушений. Реологические исследования в медицине 2000;2:136—41.
13. Рябиков А.Н., Малютин С.К., Иванов С.В. Жесткость артериальной стенки и отражение пульсовой волны: связь с установленными и обсуждаемыми детерминантами сердечно-сосудистых заболеваний. Новые возможности оценки артериальной ригидности — раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Матер. симпози. 14-й Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 2007;15.
14. Hahn V.H., Grossman J., Chen W. et al. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. J Autoimmun 2007;28(2—3):69—75.
15. Chia S., Qadan M., Newton R. et al. Endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans activator release in humans. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:695—701.
16. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Amigo-Diaz E. et al. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. Arthr Rheum 2007;57(6):1074—80.
17. Soy M., Yildiz M., Uyanic M. et al. Susceptibility to atherosclerosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis as determined by carotid-femoral (aortic) pulse-wave velocity measurement. Revista Espaola de Cardiologia (English ed.) 2009;62(1):96—9.
18. Szekanez Z., Kerekes G., Soltesz P. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. Nat Rev Rheumatol 2009;5:677—84.
19. Porto F., Lagana B., Lai B. et al. Response to anti-tumor necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. Rheumatology 2007;46:1111—5.
20. Van Doormun S., McColl G., Wicks I. et al. Tumor necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2005 Aug 2.
21. Antoni C., Dechant C., Hanns-Martin L. et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. Arthr Rheum 2002;47:506—12.
22. Markham T., Fearon U., Mullan R. et al. Anti-TNF alpha therapy in psoriasis: clinical and angiogenic responses. Br J Dermatol 2003;143(Suppl. 59):40.
23. Tam L.S., Tomlinson B., Chu T.T. et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation. Rheumatology 2008;47(5):718—23.
24. Fearon U., Griosios K., Fraser A. et al. Angiopietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. J Rheumatol 2003;30(2):260—8.
25. Jones S.M., Harris C.P., Lloyd J. et al. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. Ann Rheum Dis 2000;59:904—9.

Поступила 27.01.10

Л.В. Теплова, Л.П. Ананьева, В.Н. Лесняк<sup>1</sup>, М.Н. Старовойтова,  
О.В. Десинова, Т.А. Невская, Е.Н. Александрова

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

<sup>1</sup>Клиническая больница №83 ФМБА РФ, Москва

## СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ С ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА С БОЛЬНЫМИ БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

**Контакты:** Людмила Валерьевна Теплова [tepval@mail.ru](mailto:tepval@mail.ru)

**Цель.** Сравнить данные анамнеза и клинико-лабораторные параметры заболевания у больных системной склеродермией (ССД) с интерстициальным поражением легких (ИПЛ), верифицированным по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), с больными без поражения легких.

**Материал и методы.** Обследовано 138 последовательно поступивших в 2006—2008 гг. больных ССД: Ж : М — 124 : 14, лимитированная : диффузная : перекрестная формы — 78 : 40 : 20, средний возраст  $47 \pm 13$  лет, медиана длительности заболевания — 6 (2,5; 11) лет. Изучены данные анамнеза (профессиональные вредности, табакокурение, респираторные заболевания), клинические проявления ССД, лабораторные данные. Диагноз ИПЛ устанавливался на основании КТВР органов грудной клетки.

**Результаты.** Признаки интерстициального поражения легких разной выраженности по данным КТВР были выявлены у 82% больных ССД. Длительность ССД была одинаковой у больных с поражением легких и без него, но последние оказались достоверно моложе в дебюте болезни. Не выявлено достоверных различий между сравниваемыми группами по данным анамнеза, полу, клиническим формам ССД, частоте поражения висцеральных органов и систем. Крепитация выслушивалась только у больных с ИПЛ. Частота респираторных проявлений нарастала при увеличении числа вовлеченных отделов легких. Обнаружена положительная корреляция распространенности ИПЛ с возрастом больных в дебюте ССД ( $r=0,29$ ;  $p<0,0005$ ), индексом активности ССД ( $r=0,24$ ;  $p<0,005$ ), ЛДГ ( $r=0,39$ ;  $p<0,0004$ ), СОЭ ( $r=0,2$ ;  $p<0,02$ ) и СРБ ( $r=0,23$ ;  $p<0,01$ ). Антицентромерные антитела (АЦА) достоверно чаще определялись у больных без поражения легких.

**Заключение.** Клиническая и рентгенологическая картина ИПЛ не зависит от данных анамнеза, пола, субтипа ССД. Частота респираторных проявлений нарастает при увеличении числа пораженных отделов легких. Крепитация — важный физикальный признак ИПЛ, в большинстве случаев указывающий на распространенный характер изменений. Большая площадь вовлечения легочной паренхимы ассоциировалась с более высокой воспалительной активностью. У больных без поражения легких ССД начиналась в более молодом возрасте и чаще ассоциировалась с АЦА.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, интерстициальное поражение легких, компьютерная томография высокого разрешения