

ЭНДОТЕЛИОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТОДЖЕКТА И РИТУКСИМАБА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ENDOTHELIO TROPIC EFFECTS METOJECT AND RITUXIMAB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN COMBINATION WITH HYPERTENSION

Гришина О.В.
Покровская Т.Г.

Grishina O.V. Pokrovskaya T.G.

Курский государственный медицинский
университет
Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет

Kursk State Medical University
Belgorod state national research University

E-mail: olvglrishina@yandex.ru

Резюме

Гипертоническая болезнь (ГБ) является наиболее часто встречающейся коморбидной патологией при ревматоидном артрите (РА). Обследовано 205 пациентов с низкопозитивным РА (нпРА) и высокопозитивным РА (впРА) по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинорванному пептиду (АЦЦП) на фоне ГБ 2 степени и эндотелиальной дисфункции (ЭД). Изучены фармакологические эффекты комбинированной терапии ритуксимаба (РТМ) и подкожной формы метотрексата (МТД) 10 мг/мл и 20 мг/мл на артериальную жесткость и функциональное состояние эндотелия. Использование РТМ с МТД 10 мг/мл у пациентов с нпРА и РТМ с МТД 20 мг/мл с впРА было в равной степени эффективным по снижению артериальной жесткости (уменьшение индексов $Alp75$, SI, RI) и улучшение эндотелиальной функции (постокклюзионный прирост индекса окклюзии и сдвига фаз). При сопутствующей ГБ 2 степени и умеренной ЭД при нпРА и впРА фармакологическая коррекция носила слабый положительный ответ. Фармакотерапевтические вмешательства при ГБ 2 степени и выраженной ЭД у нпРА и впРА не влияли на функциональный статус эндотелия и артериальную жесткость.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция, артериальная жесткость, метотрексат, ритуксимаб

Summary

Hypertension is the most common comorbid pathology in rheumatoid arthritis (RA). Examined 205 patients with low-positive RA (lpRA) and high-positive RA (hpRA) by rheumatoid factor (RF) and antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) with hypertension and endothelial dysfunction (ED). Pharmacological effects of combined therapy of rituximab (RTM) and subcutaneous methotrexate (MTD) 10 mg/ml and 20 mg/ml on arterial stiffness and functional state of the endothelium were studied. Using RTM with the MTD of 10 mg/ml in patients with NEPAD and RTM with MTD of 20 mg/ml when right was equally effective at reducing arterial stiffness (reduction indexes $Alp75$, SI, RI) and improvement in endothelial function (post-occlusive increase of the index of occlusion and the phase shift). In related hypertension 2 degrees and moderate ED in lpRA and hpRA pharmacological correction wore weak positive response. Pharmacotherapeutic interventions in hypertension 2 grade and expressed ED in lpRA and hpRA did not affect the functional status of the endothelium and arterial stiffness.

Key words: rheumatoid arthritis, hypertension, endothelial dysfunction, arterial stiffness, methotrexate, rituximab

Библиографическая ссылка на статью

Гришина О.В., Покровская Т.Г. Эндотелиотропные эффекты методжекта и ритуксимаба у больных ревматоидным артритом и гипертонической болезнью // Innova. - 2018. - № 4 (13) - С. 14-27.

References to the article

Grishina O.V., Pokrovskaya T.G. Endotheliotropic effects metoject and rituximab in patients with rheumatoid arthritis in combination with hypertension // Innova. - 2018. - № 4 (13) - P. 14-27.

DOI:

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое заболевание, характеризующееся аутоиммунными расстройствами и цитокиновым

дисбалансом. Гиперпродукция аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинорванному пептиду

(АЦЦП), связаны с более тяжелым течением заболевания и худшими исходами [5, 17]. Немаловажным аспектом течения РА является высокая распространенность сопутствующей патологии, среди которой наиболее часто встречается гипертоническая болезнь (ГБ) [6, 12]. Известно также, что по результатам нескольких исследований был отмечен более высокий уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и/или их событий у серопозитивных пациентов [5, 13, 16]. Кроме того, у пациентов с ССЗ в бляшках были идентифицированы цитруллированные пептиды, против которых нацелен АЦЦП [15]. Поэтому на сегодняшний день одной из стратегий контроля над сердечно-сосудистым риском при РА – это контроль активности заболевания [9, 14]. В эру раннего агрессивного использования синтетических и биологических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), неясно, изначально ли повышена частота кардиоваскулярных событий при РА или же она возрастает в течении заболевания, сопряженная с увеличением синтеза аутоантител. Так же неясны сроки возникновения ГБ относительно начала заболевания РА. В некоторых источниках сообщается о повышенной атеросклеротической нагрузке у пациентов РА с длительностью заболевания менее года [4, 8, 11, 12]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является ранним индикатором атерогенеза. Сосудистые функциональные нарушения могут быть оценены неинвазивно потоком опосредованной вазодилатацией периферических артерий, дуплексной сонографией каротидных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), определением артериальной жесткости на основе индексов аугментации (AIp75), жесткости (SI) и отражения (RI). Эти методы тесно связаны с эндотелиальным повреждением и являются маркерами кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [11, 16].

Для достижения контроля заболевания в настоящее время разработано большое количество синтетических и биологических БПВП. Среди синтетических БПВП неизменным лидером является метотрексат (или его подкожная форма методжект – МТД) с уже доказанной клинической эффективностью [2, 3, 7, 10]. Появление биологических БПВП коренным образом изменило представление о лечении РА – «*treat to target*». В данном классе особого внимания заслуживают анти-В-клеточные препараты, где наибольшей доказательной базой обладает ритуксимаб (РТМ). В течение многих лет использования БПВП накоплены данные о их влиянии на клиническую симптоматику и способность снижать иммунологические и воспалительные реакции. Однако, достаточно мало уделялось внимания их влиянию на эндovasкулярное состояние. Интерес к этой новой

терапевтической области быстро расширяется, о чем свидетельствует большое количество текущих клинических испытаний. Лишь в последние годы стала появляться информация об их эффектах на сосудистый гомеостаз у пациентов с аутоиммунной патологией [1, 4]. Однако, и получаемые данные имеют противоречивый характер. В тоже время, не проводилась оценка эффективности комбинированной терапии синтетическими и биологическими препаратами при различных дозовых режимах на функциональное состояние сосудистого русла у пациентов с коморбидной патологией при РА.

Цель данного исследования состояла в том, чтобы изучить дозозависимые эндотелиотропные эффекты комбинированной терапии методжекта и ритуксимаба у пациентов с низко- и высокопозитивным иммунотипами РА в сочетании с ГБ.

Материалы и методы

Клинико-лабораторно-инструментальному исследованию были подвергнуты 205 пациентов с установленным диагнозом РА, отвечающих классификационным критериям, среди которых были лица с ГБ 2 степенью (n=112) с низким и умеренным риском по модифицированной шкале SCORE. Длительность РА у пациентов с нормотонией составляла $3,9 \pm 1,3$ года; в группе с РА и ГБ 2 степенью – $4,7 \pm 1,9$ года, а средняя длительность ГБ – $3,1 \pm 1,2$ года. У всех пациентов ГБ зарегистрирована после дебюта РА. Подробная характеристика испытуемых представлена в таблице 1. Группа контроля состояла из 31 условно здоровых добровольцев, соизмеримых по демографическим параметрам без хронических ревматических и кардиососудистых заболеваний.

С учетом проводимой фармакологической коррекции пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-ая получала лечение РТМ 1000 мг (по схеме) с МТД в дозе 10 мг/мл в неделю, в которую входили лица с низкопозитивным РА (нпРА) по АЦЦП ($6 - 15$ Ед/мл) и/или РФ ($21 - 60$ МЕ/мл); 2-ая группа – РТМ 1000 мг (по схеме) с МТД в дозе 20 мг/мл в неделю с высокопозитивным РА (впРА) по АЦЦП (≥ 15 Ед/мл) и/или РФ (≥ 61 МЕ/мл). Потому как РФ и АЦЦП часто сосуществуют, при классификации РА предпочтение отводилось АЦЦП, как более специфичному и чувствительному маркеру.

Оценка клинико-лабораторных и инструментальных данных проводилась до начала фармакологической коррекции и через 12 месяцев.

Критериями исключения служили: серонегативный вариант РА по РФ и АЦЦП, IV рентгенологическая стадия и ФК; индекс DAS28

<3,2 балла; наличие симптоматической артериальной гипертензии, ГБ 1 и 3 степени, высокий и очень высокий риск; наличие таких традиционных факторов риска, как дислипидемия, курение, ожирение, сахарный диабет; предшествующее лечение биологическими ГИБП; сопутствующие заболевания: любые формы ишемической болезни сердца, декомпенсированные заболевания сердца, печени и почек, декомпенсированные формы дыхательной недостаточности.

Исследование функционального статуса эндотелия происходило на аппарате «АнгиоСкан-01» (Россия) при анализе данных пульсовой волны, полученных до и после окклюзии плечевой артерии (5 минут) с помощью сфигмоманометрической манжеты и расчетом изменения постокклюзионных сигналов: индекса окклюзии по амплитуде (ИО) и сдвига фаз между каналами (СФ). Оценка жесткости периферических артерий базировалась на контурном анализе пульсовой волны с анализом индексов жесткости (SI), отражения (RI) и аугментации (AIp75). Локальная жесткость в макрососудистом русле осуществлялась при

ультразвуковом сканировании общих сонных артерий на аппарате высокого класса с линейным датчиком высокого разрешения (7,5–10,0 МГц) с измерением ТКИМ и расчетом усредненной величины.

Статистический анализ осуществлялся на программах Microsoft Excel и статистической среды RStudio (версия 3.5.1, 2018). Данные презентированы как среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) при нормальном распределении, при неоднородном – в виде медианы с интерквартильным размахом [Me25; Me75 процентиль]. При ненормальном распределении для установления значимости различий между признаками проводился корреляционный анализ по Спирмену, при упорядоченном – по Пирсону. Значимость различий "до-после лечения" проверяли по t-критерию Стьюдента (до 2 групп) или Ньюмена-Кейлса (несколько групп), при неупорядоченной совокупности - по критерию Манна-Уитни (до 2 групп) или Крускала-Уоллиса (несколько групп). Для сравнения качественных свойств в несвязанных группах применялся дисперсионный анализ (ANOVA).

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика обследованных больных

Показатели		Значения исследуемых показателей	
		РА (n=93)	РА+ГБ (n=112)
Пол	Женский, n (%)	59 (63,4)	74 (66,1)
	Мужской, n (%)	34 (36,6)	38 (33,9)
Возраст, годы		40,8±4,3	46,5±5,1
Индекс массы тела		23,9 [20,7; 27,1]	26,2 [23,6; 28,7]
Длительность РА, годы		3,9±1,3	4,7±1,9
ЧБС 28		8 [5; 11]	10 [6; 14]
ЧПС 28		7 [5; 11]	9 [7; 13]
Утренняя скованность, мин.		80 [60; 100]	105 [70; 140]
DAS 28		4,6 [4,2; 5,3]	4,9 [4,4; 5,9]
CDAI		28 [24; 32]	33 [27; 41]
SDAI		33,8 [28,1; 46,3]	40,6 [29,4; 51,9]
ВАШ, мм		67 [54; 81]	74 [61; 88]
	I	20 (21,5)	10 (8,9)
	II	34 (36,6)	43 (38,4)

Рентгенологическая классификация по Steinbrocker, n (%):	III	39 (41,9)	59 (52,7)
	IV	0	0
Функциональный класс, n (%):	I	19 (20,4)	10 (8,9)
	II	30 (32,3)	34 (30,4)
	III	44 (47,3)	68 (60,7)
	IV	0	0

Результаты исследования и их обсуждение

Проводимая комбинированная терапия как при нпРА (РТМ и МТД 10 мг/мл), так и впРА (РТМ и МТД 20 мг/мл) сопровождалась положительной динамикой на клиническую симптоматику и иммунологическую активность РА. На фоне терапии РТМ с МТД 10 мг/мл у 33,6% пациентов зарегистрирована ремиссия заболевания, а при применении МТД в дозе 20 мг/мл – у 32,2%. Стоит отметить, что случаев «не ответа» на проводимую терапию в данном исследовании не зарегистрировано. Полученные результаты в полной мере согласуются с имеющимися литературными данными.

Оценка фармакологических эффектов на эндотелиальную функцию, показатели ригидности и тонус сосудов имеет принципиальное значение у больных с РА в связи с наличием повышенного кардиоваскулярного риска в данной когорте.

Оценка макрососудистых изменений базировалась на измерении ТКИМ при ультразвуковом сканировании. Выявлено увеличение ТКИМ у всех пациентов с ГБ 2 ст. как с умеренной (при нпРА – в 1,5 раза, $p < 0,05$; при впРА – в 1,6 раза, $p < 0,05$), так и с выраженной ЭД (при нпРА – в 1,6 раза, $p < 0,05$; при впРА – в 1,9 раза, $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой, а также у пациентов с РА и нормальным уровнем АД, но с признаками ЭД (см. рис. 1). У всех пациентов с РА без ЭД величина ТКИМ не отличалась от группы контроля. У пациентов впРА с ГБ 2 ст. и выраженной ЭД ТКИМ статистически незначимо превышала значения из группы нпРА.

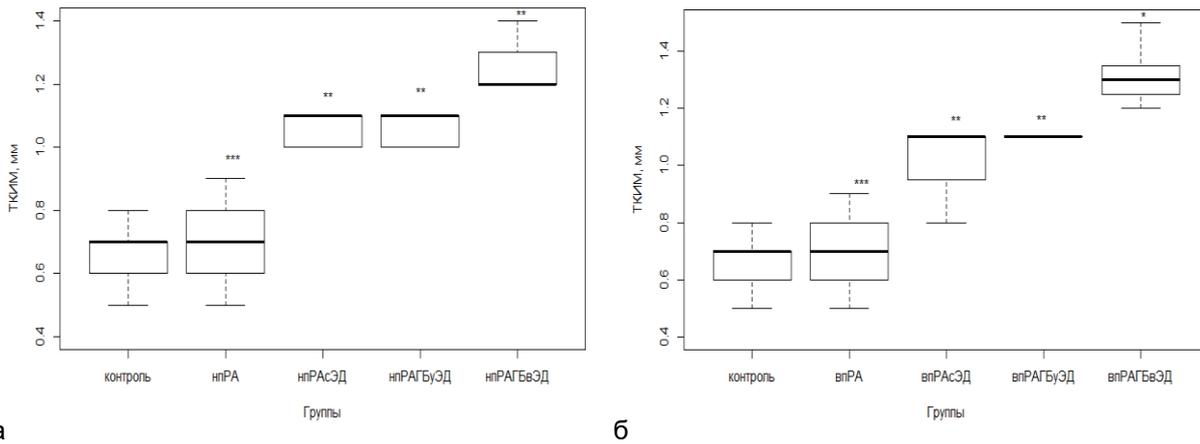
Терапия РТМ с МТД 10 мг/мл у пациентов с нпРА без ЭД не приводила к изменению ТКИМ (см. рис. 2), при этом статистических различий между исходными показателями и контролем не наблюдалось ($p > 0,05$), а при наличии ЭД – уменьшение ТКИМ не представляло статистической достоверности. У пациентов с нпРА и ГБ 2 ст. при лечении РТМ с МТД 10 мг/мл отмечено статистически незначимое снижение ТКИМ ($p > 0,05$) от исходных показателей. При этом ТКИМ при нпРА с ГБ 2 ст. и умеренной ЭД

превышала значения контрольной группы в 1,4 раза ($p < 0,05$), а при выраженной – в 1,5 раза ($p < 0,05$) (см. рис. 2).

При фармакологической коррекции РТМ и МТД в дозе 20 мг/мл у больных впРА без ЭД изменения ТКИМ до и после лечения не выявлено, как и статистических отличий от значений контроля. При ЭД у впРА отмечалось уменьшение ТКИМ от исходных показателей в 1,2 раза ($p < 0,05$), но в тоже время в 1,2 раза ($p < 0,05$) превышала показатели контрольной группы (см. рис. 3в). Среди впРА и ГБ 2 ст. терапия РТМ и МТД 20 мг/мл приводила к незначимому снижению ТКИМ как при умеренной ЭД ($p > 0,05$), так и при выраженной ЭД ($p > 0,05$) и не достигали показателей контрольной группы (см. рис. 3г).

Полученные результаты показывает, что противоревматическая терапия оказывает положительное влияние на процессы ремоделирования аортальной стенки. Значимый положительный ответ на проводимую терапию отмечался у пациентов с РА без/с исходными эндотелиальными нарушениями, но в отсутствие коморбидной патологии. Эффективность фармакологической коррекции при осложненном течении РА гипертонией, снижалась пропорционально возрастанию эндотелиальных расстройств. Полученные результаты говорят о том, что фармакологический эффект противовоспалительной терапии тем лучше, чем раньше начато лечение. Использование высокодозового режима МТД в комбинации с РТМ предпочтительно у пациентов с РА при коморбидной патологии как с умеренными, так и выраженными исходными эндотелиальными расстройствами. В первом случае, достигается положительный фармакологический эффект, во втором – не происходит прогрессирования имеющихся сосудистых нарушений.

Анализ данных, полученных в ходе изучения пульсовой волны, показал достоверное индексов $AIp75$ и SI , характеризующих эластичность артериальной стенки крупных сосудов, во всех исследуемых группах и в наибольшей степени при сопутствующей ГБ 2 ст. (см. рис. 3 а,б,в,г).

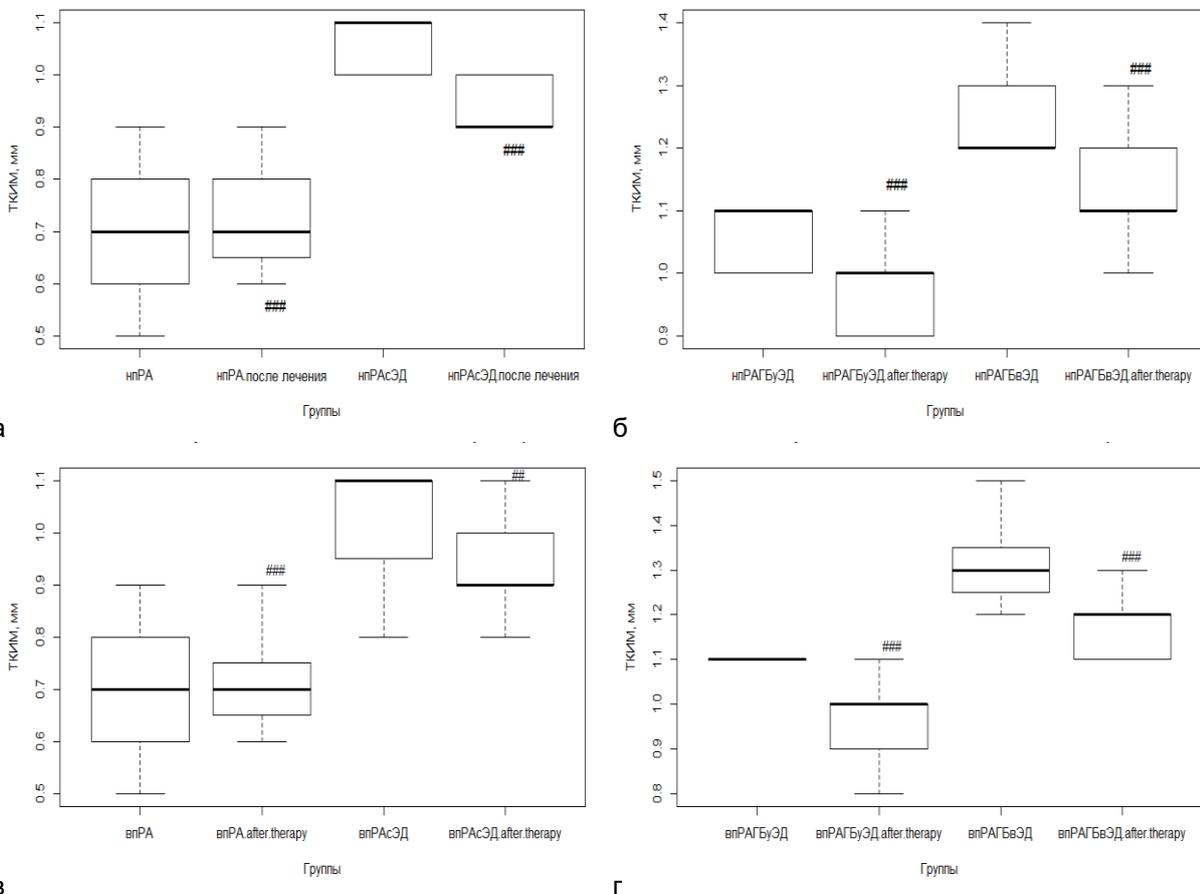


а

б

Примечание: Здесь и далее достоверное отличие от группы контроля: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,05$; *** - $p > 0,05$.

Рисунок 1. Толщина КИМ у пациентов с нпРА (а) / впРА (б) и ГБ 2 степени.



а

б

в

г

Примечание: Здесь и далее достоверное отличие от исходных значений: # - $p < 0,01$; ## - $p < 0,05$; ### - $p > 0,05$. Здесь и далее статистическая значимость определялась при помощи ДА (ANOVA) по Крускалу-Уоллису, разницу показателей считалась достоверной при $p < 0,05$.

Рисунок 2. Динамика ТКИМ у пациентов с нпРА (а,б) и впРА (в,г) с ГБ 2 степенью на фоне терапии.

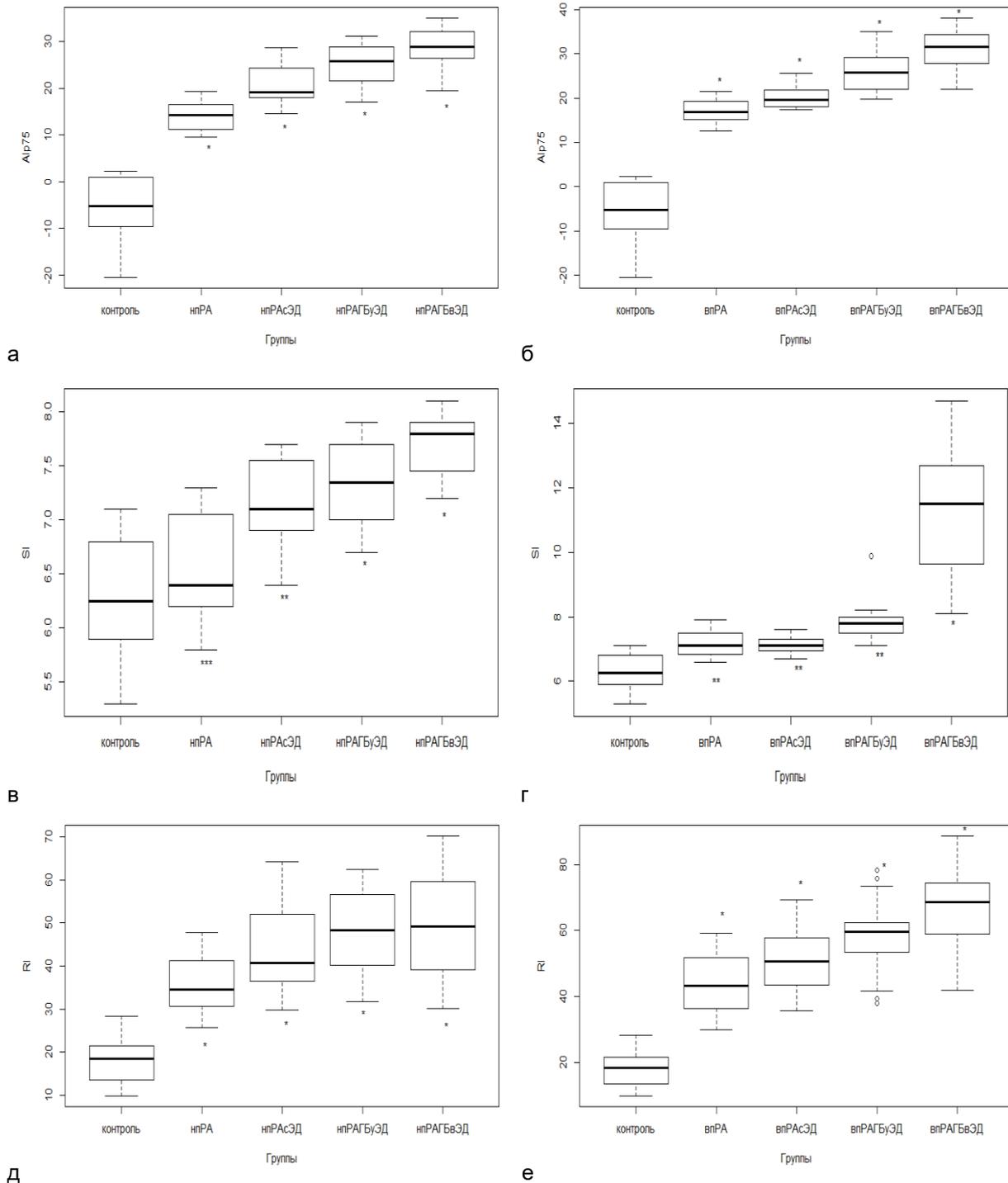


Рисунок 3. Параметры пульсовой волны (индексы Alp75, SI и RI) у пациентов с нПРА (а,в,д) и вПРА (б,г,е) и ГБ 2 степени.

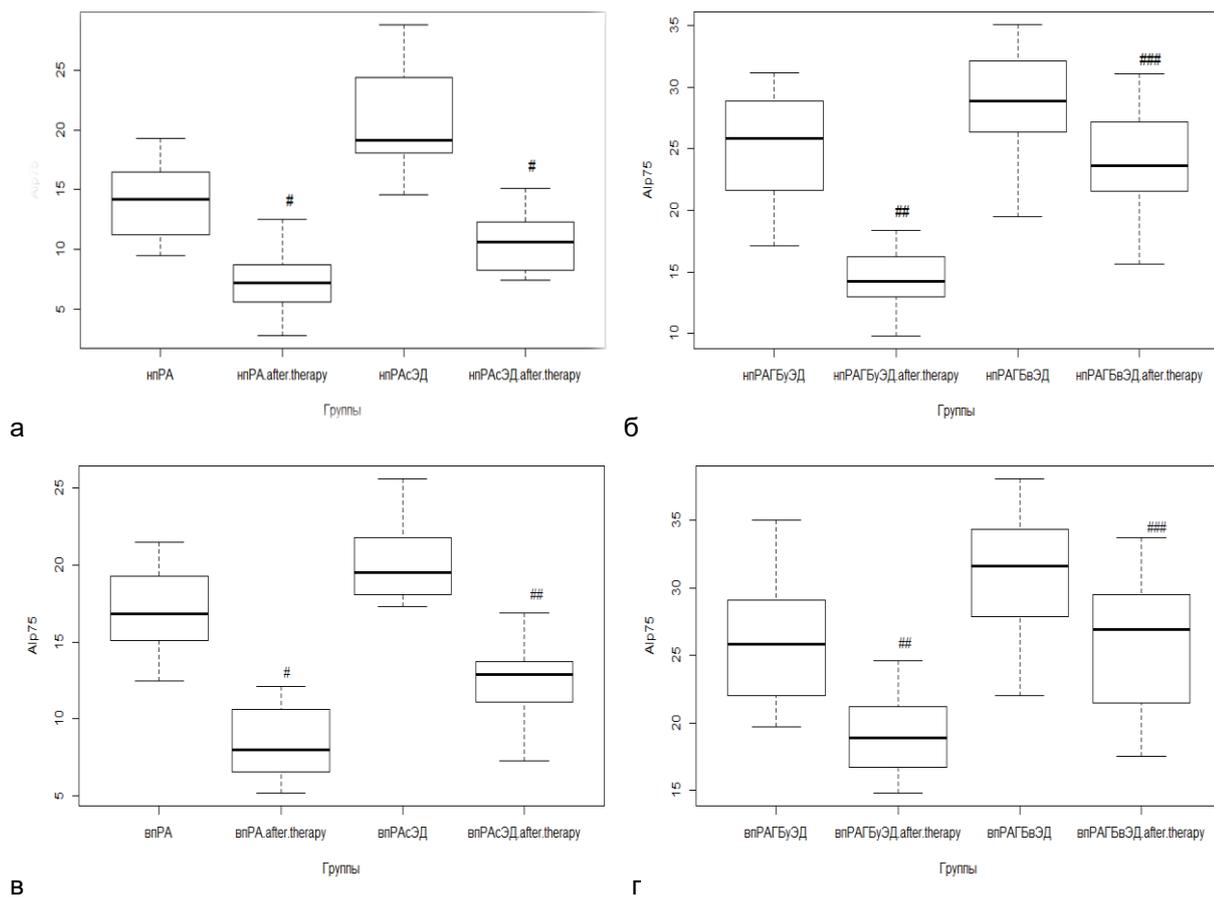


Рисунок 4. Динамика индекса AIP75 у пациентов с нРА (а,б) и вРА (в,г) с ГБ 2 степенью на фоне лечения.

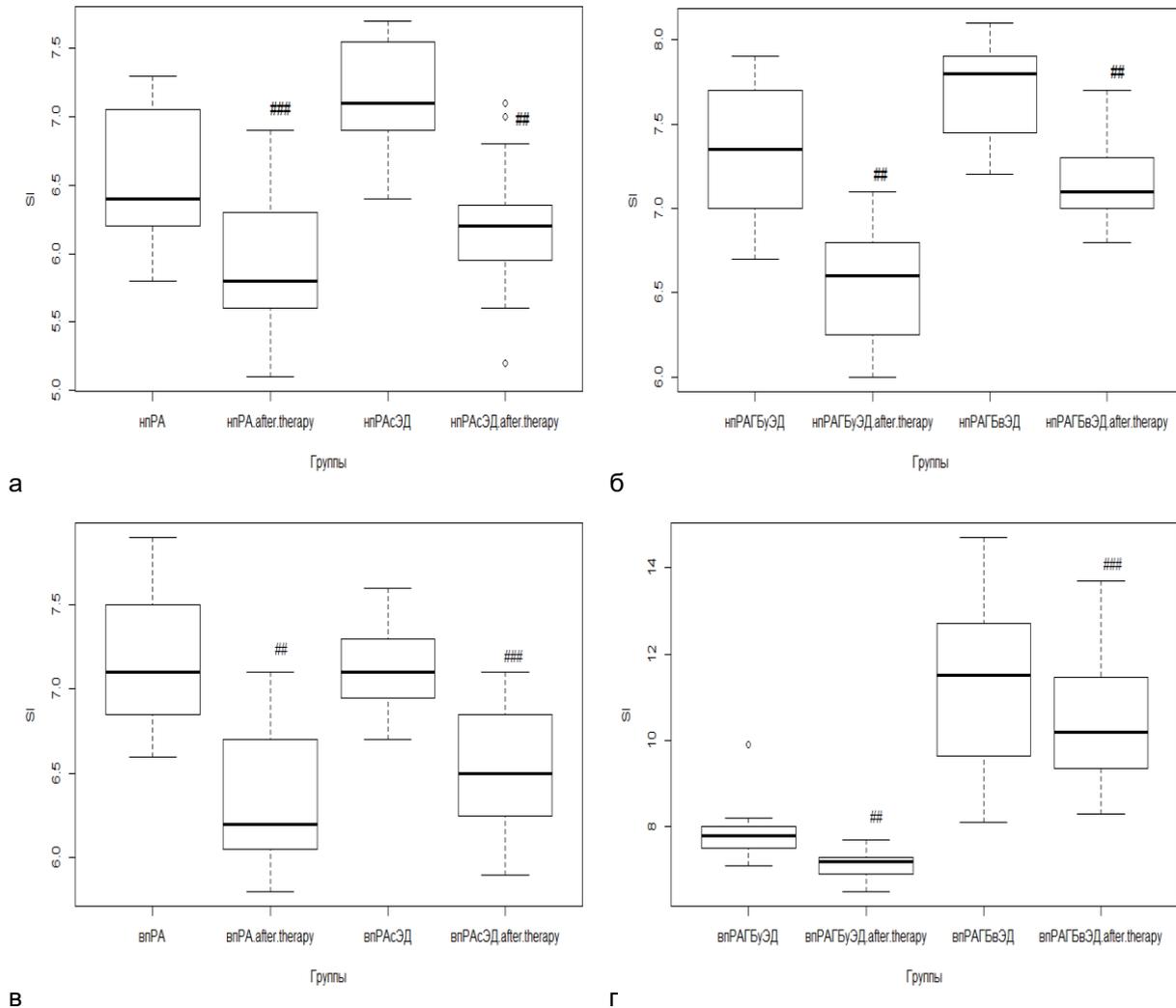


Рисунок 5. Динамика индекса SI у пациентов с npPA (а,б) и vpPA (в,г) с ГБ 2 степенью на фоне лечения.

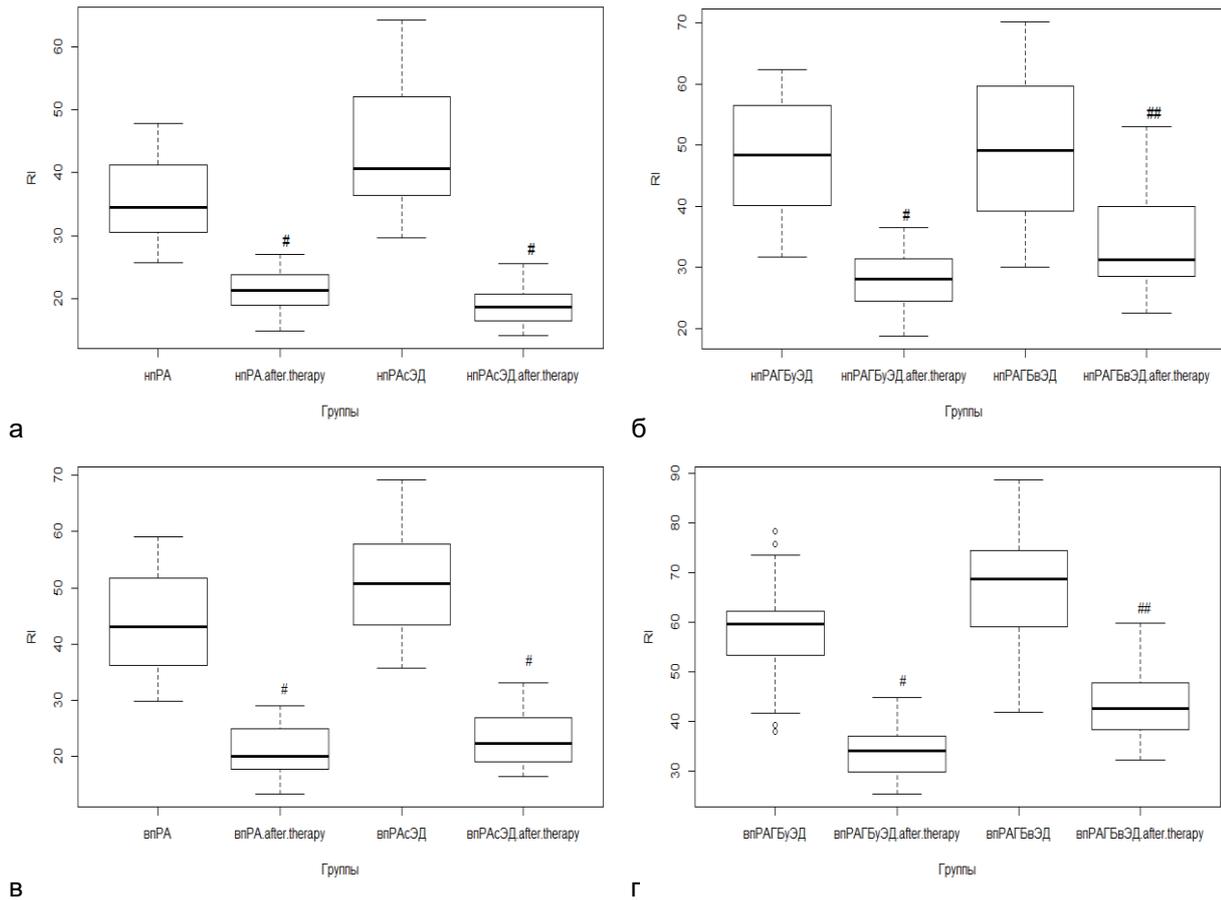


Рисунок 6. Изменение индекса RI у пациентов с нпРА (а,б) и впРА (в,г) и ГБ 2 степени на фоне лечения.

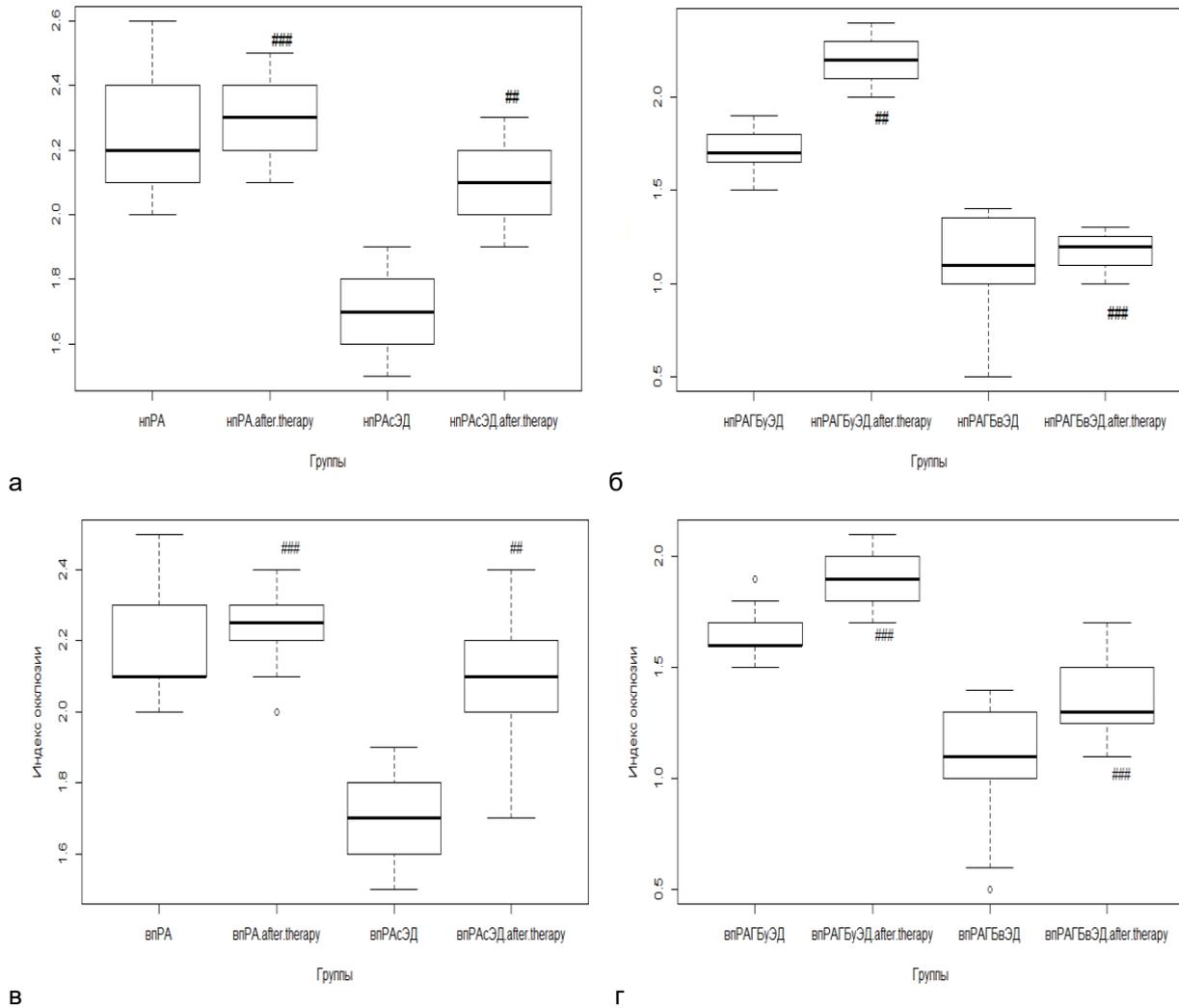


Рисунок 7. Прирост индекса окклюзии у пациентов с нпРА (а,б) и впРА (в,г) с ГБ 2 степенью на фоне лечения.

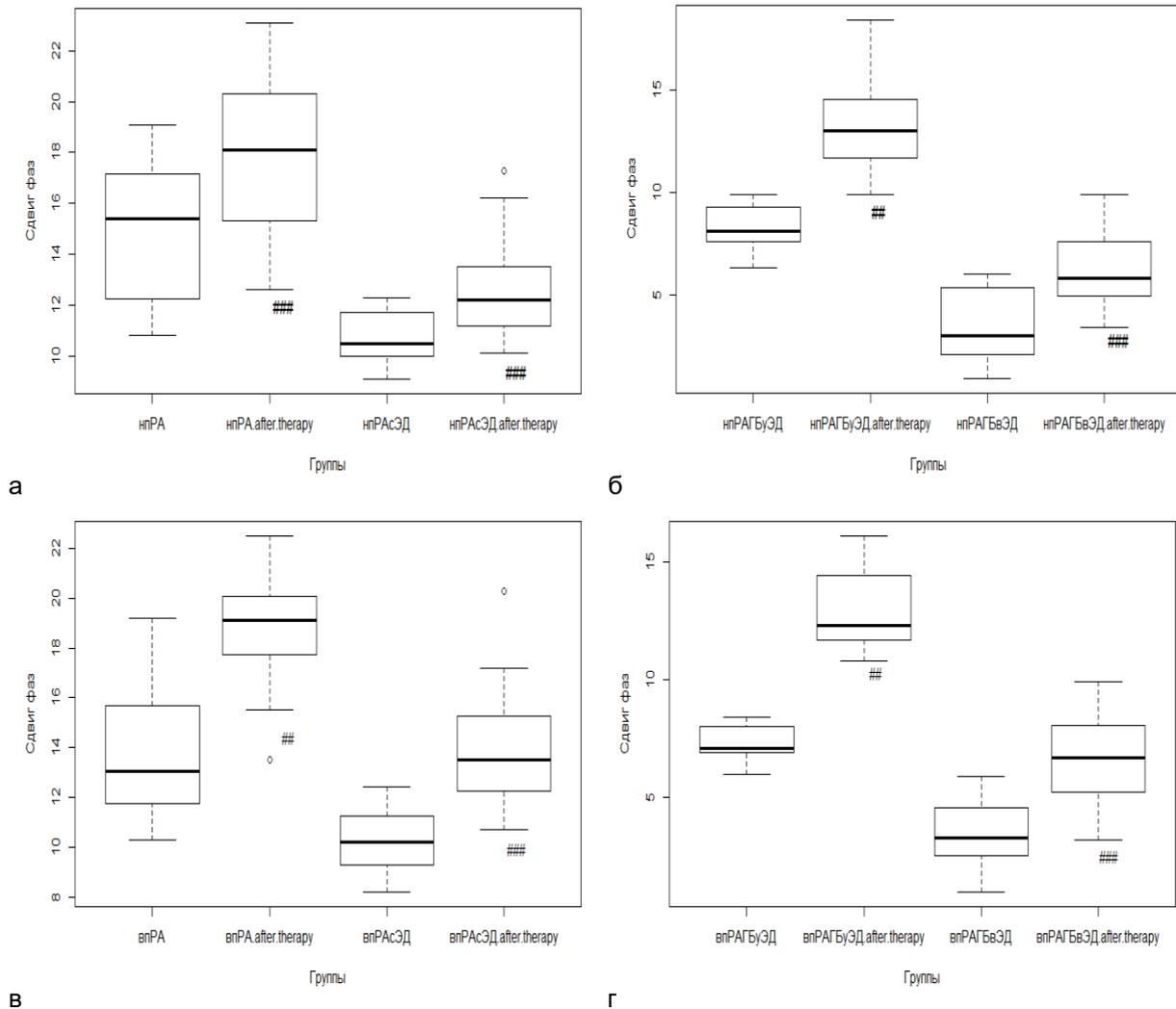


Рисунок 8. Величина сдвига фаз у пациентов с нпРА (а,б) и впРА (в,г) с ГБ 2 степени на фоне терапии РТМ и МТД.

При фармакологической поддержке РТМ и МТД 10 мг/мл у пациентов с нПРА снижение индекса $Alp75$ достигало 2,1 раза ($p < 0,01$), при ЭД – 1,6 раза ($p < 0,01$), а у лиц с вПРА с использованием РТМ и МТД 20 мг/мл – в 1,8 раза ($p < 0,01$) и в 1,3 раза ($p < 0,05$) без и с ЭД соответственно в сравнении с исходными значениями. Несмотря на положительную динамику индекс $Alp75$ оставался положительным (см. рис. 4 а,в). При использовании РТМ и МТД 10 мг/мл в группе нПРА с ГБ 2 ст. $Alp75$ снижался в 1,6 раза ($p < 0,05$) при умеренной ЭД, а при выраженной ЭД – недостоверным. В группе вПРА и ГБ 2 ст. с использованием РТМ и МТД 20 мг/мл динамика $Alp75$ была менее значимой: при умеренной ЭД уменьшался в 1,3 раза ($p < 0,05$), а при выраженной ЭД – снижение недостоверно (см. рис. 4 б,г).

Сохраняющиеся положительные значения индекса $Alp75$, указывает на повышенную жесткость в макрососудистом участке. В данном сосудистом бассейне наиболее эффективной коррекция была среди лиц без коморбидной патологии. Именно по этой причине, пациентам с исходно выявленными эндотелиальными нарушениями, вне зависимости от иммунотипа РА, стоит проводить более активную противовоспалительную терапию. Это связано с тем, что при умеренных эндотелиальных расстройствах у пациентов с РА возможно достижение улучшения аорто-эластического состояния стенки. В тоже время у пациентов с выраженной ЭД проводимые фармакологические вмешательства характеризовались минимальным положительным ответом.

Фармакологическая коррекция РТМ с МТД 10 мг/мл у пациентов нПРА не вызывала значимых изменений индекса SI. В случае же наличия ЭД у нПРА (см. рис. 5) зарегистрировано снижение SI в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными, который был сопоставим с группой контроля. При использовании РТМ и МТД 20 мг/мл при вПРА индекс SI уменьшался в 1,3 раза ($p < 0,05$) при отсутствии ЭД, а при исходной ЭД – в 1,2 раза ($p < 0,05$).

Слабая положительная реакция проявлялась в группах с умеренной ЭД при использовании РТМ с МТД 10 мг/мл (нПРА) и РТМ с МТД 20 мг/мл (вПРА), где снижение SI было в пределах 1,2 раза ($p < 0,05$) от исходных величин. При более выраженных эндотелиальных расстройствах лечение и РМТ с МТД 10 мг/мл и РТМ с МТД 20 мг/мл не приводило к статистически значимому уменьшению SI.

Индекс SI косвенно отражает эластическое состояние стенки крупных артерий. Результаты фармакологических вмешательств показывают, что при первоначально невыраженных эндотелиальных расстройствах у пациентов с РА возможно восстановление эластических качеств крупных артерий.

Проведение вмешательств у пациентов с сформировавшимися выраженными эндотелиальными расстройствами, независимо от иммунотипа РА, не влияет на улучшение упруго-эластических характеристик, однако, и не вызывает их прогрессирования.

Сосудистый тонус мелких артерий можно охарактеризовать индексом RI, при повышении которого судят о наличии вазоспазма в микрососудистом русле. Исходно RI у всех без исключения пациентов с РА был значительно повышен, говоря о более выраженных нарушениях в данном сосудистом бассейне. Использование РТМ и МТД 10 мг/мл при нПРА приводило к уменьшению RI в 1,4 раза ($p < 0,01$), а при ЭД – в 1,6 раза ($p < 0,01$). В тоже время при лечении РТМ с МТД 20 мг/мл в группе с вПРА снижение RI было в 2,1 раза ($p < 0,01$) без ЭД, а при ее наличии – в 2,4 раза ($p < 0,01$). Показатели RI после фармакологической коррекции у лиц без коморбидной патологии имели сопоставимые значения с группой контроля (см. рис. 6).

Более слабая положительная реакция зарегистрирована при сопутствующей ГБ 2 ст. (см. рис. 6). Так, при использовании РТМ и МТД 10 мг/мл у нПРА и ГБ 2 ст. и умеренной ЭД происходило снижение RI в 1,7 раза ($p < 0,01$), а при выраженной – в 1,3 раза ($p < 0,05$). С использованием РТМ и МТД 20 мг/мл у вПРА пациентов с ГБ 2 ст. достигалось уменьшение RI в 1,6 раза ($p < 0,01$) при умеренной ЭД и в 1,4 раза ($p < 0,01$) – при выраженной.

Учитывая полученные данные можно говорить о том, что комбинированная терапия синтетическими и биологическими БПВП, направленная на подавление аутоиммунной активности, более эффективна при коррекции нарушений развивающихся в микрососудистом бассейне. В тоже время, несмотря на наличие выраженных микро- и макрососудистых нарушений у пациентов с коморбидной патологией, фармакологическая коррекция также оказывала положительное воздействие, связанное с отсутствием прогрессирования уже имеющихся.

Говоря об оценке эффективности лечения у пациентов с РА на сосудистый гомеостаз стоит проанализировать функциональный ответ эндотелия. Оценка функционального эндотелиального состояния включала проведение 5-ти минутной окклюзионной пробы с постокклюзионной оценкой ИО и СФ. Контрольная окклюзионная проба показала, что использование РТМ с МТД 10 мг/мл при нПРА с ЭД приводило к приросту ИО на 23,4% ($p < 0,05$), а при использовании РМТ с МТД 20 мг/мл у вПРА – на 32,7% ($p < 0,05$) от исходных данных (см. рис. 7). У пациентов с нПРА и вПРА, при изначальном отсутствии ЭД, статистически значимого постокклюзионного роста ИО не зарегистрировано. При сопутствующей ГБ 2 ст. на

фоне фармакологической поддержки РТМ и МТД 10 мг/мл у пациентов с нПРА и умеренной ЭД отмечалась прирост ИО на 29,4% ($p < 0,05$) от исходных величин. При выраженной ЭД как у нПРА (РТМ с МТД 10 мг/мл), так и у вПРА (РТМ с МТД 20 мг/мл) достоверного возрастания постокклюзионного сигнала на фоне лечения не происходило (см. рис. 7).

Изучение величины СФ, характеризующее функцию эндотелия макрососудистого участка, показало достоверное увеличение прироста у пациентов с вПРА при лечении РТМ с МТД 20 мг/мл на 31,6% ($p < 0,05$). В остальных случаях использование РТМ с МТД 10 мг/мл у всех пациентов с нПРА и у лиц с вПРА и ЭД, получавших РТМ и МТД 20 мг/мл, статистического увеличения значений СФ не наблюдалось. В группе с ГБ 2 степенью и умеренной ЭД при нПРА прирост СФ достигал 42,8% ($p < 0,05$), а при вПРА – 47,9% ($p < 0,05$) на фоне терапии РТМ с МТД 10 мг/мл и РТМ с МТД 20 мг/мл соответственно. В тоже время, в группе пациентов с ГБ 2 ст. и выраженной ЭД ни применение РТМ с МТД 10 мг/мл ни РТМ с МТД 20 мг/мл не приводило к увеличению постокклюзионного ответа (см. рис. 8).

Выявленные изменения, связанные с приростом кровенаполнения в микрососудистом бассейне, преимущественно у пациентов с РА без коморбидной патологии, свидетельствуют об улучшении вазорегулирующей функции эндотелия в мелких резистивных артериях. Наличие изначальных выраженных нарушений эндотелиальной функции при РА и коморбидная патология приводила к снижению эффективности фармакологической коррекции. Это может быть связано с тем, что длительное существование эндотелиального дисбаланса приводит к гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток сосудистой стенки, усилению пролиферации соединительнотканного матрикса и утолщению меди. Все это неотъемлемо связано с утратой ее эластических свойств. Вероятно и продолжительность воздействия хронического аутоиммунного воспаления способствует развитию необратимых нарушений, где фармакологические вмешательства уже оказывают наименьший эффект, несмотря на «агрессивность» терапии. Менее выраженный эндотелиальный ответ в макрососудистом русле на фармакологическую коррекцию у пациентов с РА при коморбидном состоянии может быть также связан и с недостаточно продолжительным периодом терапии (12-ти месячное наблюдение).

Заключение

Таким образом, фармакологическая коррекция РТМ и МТД у пациентов с РА и коморбидной патологией, на фоне противовоспалительного эффекта оказывает и

эндотелиотропный эффект, проявляющийся в улучшении функционального состояния эндотелия и упруго-эластических свойств сосудистой стенки в микро- и в макрососудистых бассейнах. Стартовое использование агрессивной терапии (РТМ и МТД в более высоких дозах) у пациентов РА с умеренными сосудистыми нарушениями способствует регрессу эндотелиальных нарушений. Несмотря на недостаточную коррекцию у пациентов с вПРА и нПРА при выраженном ремоделировании сосудистой стенки, стоит использовать высокодозовый режим комбинированной терапии (РТМ и МТД 20 мг/мл), чтобы приостановить прогрессирование имеющихся изменений.

Литература

1. Волкова А.В., Линева О. Г., Кузикянц К. Х., Лукина Г. В., Насонов Е. Л. Влияние терапии ритуксимабом на функцию эндотелия и другие маркеры атеросклероза у пациентов с активным ревматоидным артритом // Науч.-практич. ревматол. – 2010. – №6. – с. 23-31.
2. Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Каратеев Д.Е. Вопросы оптимизации терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом // Науч.-практич. ревматол. – 2017. – №1. – с. 41-47. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-41-47>
3. Князева Л.А., Мещерина Н.С., Князева Л.И., Горяйнов И.И., Степченко М.А., Понкратов В.И. Влияние подкожной формы метотрексата на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом // Науч.-практич. ревматол. – 2015. – №3, с. 258-265. doi.org/10.14412/1995-4484-2015-258-265
4. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) // Науч.-практич. ревматол. – 2013. - №2, Т. 51. – с.163-169.
5. Ajejanova S., Humphreys J.H., Verheul M.K., van Steenberg H.W., van Nies J.A., Hafström I., Svensson B., Huizinga T.W., Trouw L.A., Verstappen S.M., van der Helm-van Mil A.H. Anticitrullinated protein antibodies and rheumatoid factor are associated with increased mortality but with different causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal study in three European cohorts // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – №11, Vol. 75. – p. 1924-1932. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208579. PMID: 26757747
6. Barber C.E., Esdaile J.M., Martin L.O., Faris P., Barnabe C., Guo S., Lopatina E., Marshall D.A. Gaps in addressing cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessing performance using cardiovascular quality indicators // J. Rheumatol. – 2016. – №11, Vol. 43. – p. 1965-

1973. PMID: 27481908 DOI: 10.3899/jrheum.160241 [abstract].
7. Bello A.E., Perkins E.L., Jay R., Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis // *Open Access Rheumatol.* – 2017. – Т. 9. – p. 67–79. doi: 10.2147/OARRR.S131668. PMID: PMC5386601. PMID: 28435338
 8. Bordy R., Totoson P., Prati C., Marie C., Wendling D., Demougeot C. Microvascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis // *Nature Reviews Rheumatology.* – 2018. – №7, Vol. 14. – p. 404–420. doi.org/10.1038/s41584-018-0022-8
 9. Chodara A.M., Wattiaux A., Bartels C.M. Managing cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: clinical updates and three strategic approaches // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2017. – №4, Vol. 19. – p. 16. doi: 10.1007/s11926-017-0643-y. PMID: PMC5789778. NIHMSID: NIHMS1500013. PMID: 28361332
 10. Curtis J.R., Zhang J., Xie F., Beukelman T., Chen L., Fernandes J., Ginsberg S., Spettell C., Yun H., Saag K.G., Schiff M. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* – 2014. – Vol. 66, №11. – p. 1604-1611. doi: 10.1002/acr.22383. PMID 24942466
 11. Ikdahl E., Rollefstad S., Wibetoe G., Olsen I.C., Berg I.J., Hisdal J., Uhlig T., Haugeberg G., Kvien T.K., Provan S.A., Semb A.G. Predictive value of arterial stiffness and subclinical carotid atherosclerosis for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol.* – 2016. – №9, Vol. 43. – p. 1622-1630. doi: 10.3899/jrheum.160053
 12. Kerola A.M., Kauppi M.J., Kerola T., Nieminen T.V. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – p. 1606–1615. PMID: 22736093 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201334.
 13. Mackey R.H., Kuller L.H., Deane K.D., Walitt B.T., Chang Y.F., Holers V.M., Robinson W.H., Tracy R.P., Hlatky M.A., Eaton C.B., Liu S., Freiberg M.S., Talabi M.B., Schelbert E.B., Moreland L.W. Rheumatoid arthritis, anti-cyclic citrullinated peptide positivity, and cardiovascular disease risk in the women's health initiative // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – №9, Vol. 67. – p. 2311-2322. doi: 10.1002/art.39198. PMID: 25988241 PMID: PMC4551571.
 14. Ridker P.M., Lüscher T.F. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease *Eur. Heart. J.* – 2014. – Vol. 35, №27. – p. 1782–1791. doi[10.1093/eurheartj/ehu203]. PMID: PMC4155455. PMID24864079
 15. Sokolove J., Brennan M.J., Sharpe O., Lahey L.J., Kao A.H., Krishnan E., Edmundowicz D., Lepus C.M., Wasko M.C., Robinson W.H. Brief report: citrullination within the atherosclerotic plaque: a potential target for the anti-citrullinated protein antibody response in rheumatoid arthritis // *Arthritis. Rheum.* - 2013. – №7, Vol. 65. – p. 1719-1724. doi: 10.1002/art.37961. PMID: 23553485 PMID: PMC3731137.
 16. Staub D., Meyerhans A., Bundi B., Schmid H.P., Frauchiger B. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness // *Stroke.* – 2006. – №3, Vol. 37. – p. 800-805. DOI: 10.1161/01.STR.0000202589.47401.c6. PMID: 16439703
 17. Taylor P., Gartemann J., Hsieh J., Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated Peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis // *Autoimmune Dis.* – 2011. doi: 10.4061/2011/815038. PMID: 21915375 PMID: PMC3170888.