

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЛИЯНИЯ ПОДКОЖНОЙ ФОРМЫ МЕТОТРЕКСАТА НА УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ЦИТОКИНЕМИИ И МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Л.А. КНЯЗЕВА<sup>1</sup>, Ё.У. САИДОВ<sup>2</sup>, Л.И. КНЯЗЕВА<sup>1</sup>, Х.Р. МАХМУДОВ<sup>2</sup>, Н.С. МЕЩЕРИНА<sup>1</sup>, И.И. ГОРЯЙНОВ<sup>1</sup>, М.А. СТЕПЧЕНКО<sup>1</sup>, И.М. НИКУЛИНА<sup>1</sup>, И.С. КУДИНОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра внутренних болезней №1, Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

**Цель:** оценить влияние подкожной формы метотрексата (методжект – МТД) на уровень провоспалительной цитокинемии и морфо-функциональные характеристики сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом.

**Материал и методы:** исследованы уровень провоспалительной цитокинемии и морфо-функциональные характеристики сонных артерий у 94 больных ревматоидным артритом (РА), позитивных по IgM ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цетруллинированному пептиду (АЦЦП).

**Результаты:** установлено, что у больных РА на фоне увеличения сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) имеет место субклиническое поражение магистральных артерий, проявляющееся увеличением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и индекса жёсткости общей сонной артерии (ОСА), величина которых коррелировала с длительностью РА, индексом активности DAS28, уровнем РФ и концентрацией АЦЦП. Применение МТД у больных РА сопровождалось статистически значимым снижением индекса DAS28, снижением провоспалительной цитокинемии с достижением значений контроля при ранних стадиях заболевания, уменьшением толщины КИМ ОСА и локальной (каротидной) ригидности сосудистого русла, более выраженным при длительности РА менее 2-х лет. Продемонстрировано, что терапия МТД, наряду с высокой противовоспалительной активностью, обладает вазопротективным действием, что характеризуется уменьшением признаков ремоделирования ОСА.

**Заключение:** результаты исследования свидетельствуют не только о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости подкожной формы МТД, но и показывают, что он обладает высокой противовоспалительной активностью, оказывает вазопротективное действие на крупные сосуды эластического типа (аорта и общие сонные артерии).

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, метотрексат, методжект, толщина комплекса интима-медиа, общая сонная артерия, провоспалительные цитокины.

## EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF INFLUENCE OF THE SUBCUTANEOUS FORM OF METHOTREXATUM TO THE LEVEL OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINEMIA AND THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

L.A. KNYAZEVA<sup>1</sup>, YO.U. SAIDOV<sup>2</sup>, L.I. KNYAZEVA<sup>1</sup>, H.R. MAHMUDOV<sup>2</sup>, N.S. MESHCHERINA<sup>1</sup>, I.I. GORYAYNOV<sup>1</sup>, M.A. STEPCHENKO<sup>1</sup>, I.M. NIKULINA<sup>1</sup>, I.S. KUDINOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Diseases №1, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

<sup>2</sup> Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

**Objective:** To assess the effect of the subcutaneous form of methotrexatum (metoject) on the level of pro-inflammatory cytokinemia and the morphofunctional characteristics of the vascular wall in patients with rheumatoid arthritis.

**Methods:** The level of pro-inflammatory cytokinemia and the morphofunctional characteristics of carotid arteries were studied in 94 patients with rheumatoid arthritis (RA) positive for RF-IgM and/or anti-citrullinated protein antibody (ACPA).

**Results:** It has been established that in patients with RA as a result of an increase in the serum concentration of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) the subclinical lesion of the major arteries, manifested by an increase in the thickness of the intima-media complex (IMC) and the stiffness index of the common carotid artery (CCA) was observed, the magnitude of which was correlated with the duration of RA, the activity index of DAS28, the level of RF and the concentration of ACPA. The use of metoject in RA patients led to a statistically significant decrease in the DAS28 index, a decrease in pro-inflammatory cytokinemia with attainment of control values in the early stages of the disease, a decrease in the thickness of IMC of the CCA, and local (carotid) rigidity of the vascular bed, which is more pronounced with RA duration less than 2 years. It was demonstrated that metoject therapy along with high anti-inflammatory activity, possesses a vasoprotective effect, which is characterized by a decrease in remodeling signs of CCA.

**Conclusions:** The results of the study confirm not only the high clinical efficiency and good tolerancy of the subcutaneous form of metoject, but also show that it possesses a high anti-inflammatory activity, which provides a vasoprotective effect on large vessels of the elastic type (aorta and common carotid arteries).

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, methotrexatum, metoject, thickness of intima-media complex, common carotid artery, pro-inflammatory cytokines.

### ВВЕДЕНИЕ

За последние годы, наряду с существенным прогрессом в изучении ключевых вопросов патогенеза ревматоидного артрита (РА) и внедрением в клиническую практику новой группы

лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), способствовавшим расширению возможностей патогенетической терапии заболевания, произошли существенные изменения в понимании стратегии лечения данного заболе-

вания [1]. Однако, несмотря на постоянное совершенствование способов терапии, сохраняющееся снижение продолжительности и качества жизни, избыточная преждевременная летальность пациентов с РА от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), по-прежнему, остаются актуальной проблемой современной ревматологии.

Среди причин сложившейся ситуации у пациентов с РА выделяют ряд взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов, включающих как накопление традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и высокую распространённость коморбидных состояний (артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), метаболический синдром (МС) и т.д.), персистенция хронического аутоиммунного воспаления и длительную терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а также недостаточно пристальное внимание к профилактике ССО у данной категории больных со стороны врачей [2].

Поэтому вполне оправданной представляется необходимость оценки морфо-функционального состояния сосудистой стенки у больных РА для своевременного выявления лиц с умеренным и/или высоким риском развития ССЗ, что лежит в основе стратегии их профилактики. Поскольку в последнее время было убедительно продемонстрировано, что повышение артериальной ригидности (АР), снижение эластичности артериальных сосудов, увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), нарушение эндотелиальной функции и утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) связаны с наличием системного воспаления и ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3].

В свою очередь, в качестве единого механизма, лежащего в основе патогенеза РА и атерогенеза, рассматривается хроническое воспаление, в частности, гиперпродукция ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , синтезируемых активированными Т-клетками, макрофагами и В-лимфоцитами и играющими ведущую роль в развитии ревматоидного синовита.

Поэтому предполагается, что активная патогенетическая терапия может оказывать положительное влияние на состояние артериального русла при РА, а снижение кардиоваскулярного риска при данной патологии является одним из приоритетных направлений научных исследований в ревматологии на ближайшие годы [4]. Реализация этих задач во многом зависит от оптимизации лечения РА с использованием стандартных болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП), среди которых в рамках международной программы Treat to target (T2T) – «Лечение до достижения цели» – метотрексат (MT) получил статус «золотого стандарта» и рассматривается как основной компонент стратегии «первой линии» лечения активного РА [5]. Однако следует отметить, что не более одной трети больных РА могут продолжать лечение одним и тем же БМАРП более четырех лет [6]. Эти обстоятельства обосновывают как необходимость создания новых групп препаратов, так пересмотра и совершенствования традиционных подходов и стратегий лечения заболевания в целом. Примером тому служит создание инъекционной формы MT, обладающей доказанной стабильно высокой биодоступностью, достоверно большей эффективностью и меньшей токсичностью [7, 8]. В связи с этим, чрезвычайный интерес представляет изучение влияния подкожной формы MT (методжент – МТД) на активность иммунного воспаления и морфо-функциональное состояние сосудистой стенки при РА.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния подкожной формы метотрексата (методжент – МТД) на уровень провоспалительной цитокинемии и морфо-функциональные характеристики сосудистой стенки у больных РА.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 94 больных РА, соответствующих классификационным критериям ACR (1987) или ACR/EULAR (2010), позитивных по IgM ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цетруллинированному пептиду (АЦЦП). Средний возраст больных составил 39,4 $\pm$ 6,5 лет. Среди больных, включённых в исследование, внесуставные проявления РА были определены у 62 (66%) пациентов с РА. При этом, наиболее часто встречались: ревматоидные узелки (n=28), амиотрофический синдром (n=68), анемия (n=18), периферическая нейропатия (n=17). Большинство обследованных больных РА (90,4%) получало в качестве БПВП метотрексат (15,0-20,0 мг в неделю), 76 (81%) пациентов – системные глюкокортикоиды (ГК), 82 пациента принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Критериями включения явились: информированное согласие пациента, активное течение РА в течение последних 3 месяцев, индекс DAS28 на момент включения в исследование – 3,2 балла и выше, наличие 5 и более болезненных, 5 и более припухших суставов, уровень СРБ выше 6 мг/л и/или СОЭ – более 20 мм/ч, сохранённая способность к самообслуживанию, отсутствие противопоказаний к применению МТД.

Критериями исключения были: низкая активность РА (индекс DAS28 менее 3,2 баллов), наличие коморбидной патологии (АГ, ИБС, застойная сердечная недостаточность, СД), инфекционных процессов любой локализации, гепатита В или С, заболевания почек (уровень креатинина выше 133 мкмоль/л) и печени (уровени АСТ, АЛТ, билирубина в 3 и более раз превышающие нормальные значения), ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>), проведение внутрисуставных инъекций ГК менее, чем за 4 недели до рандомизации, приём преднизолона или его эквивалентов внутрь в дозе более 20 мг/сутки, вакцинация живыми вакцинами менее, чем за 4 недели до начала лечения.

Все больные РА были рандомизированы на две группы: в I (n=44) длительность заболевания была менее 2-х лет, во II (n=50) – более 2-х лет. Клиническая характеристика больных РА, включённых в исследование, представлена в таблице 1.

Количественная оценка активности РА и эффективности терапии проводилась с использованием индекса DAS28 (Disease Activity Score). Суммарный КВР определяли по шкале SCORE, в случае наличия внесуставных проявлений у РФ/АЦЦП-позитивных больных РА, в соответствии с рекомендациями EULAR, вводили поправочный коэффициент – 1,5, так же учитывали соотношение общих ХС/ХС-ЛПВП (<http://www.heartscore.org>, [www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

В ходе исследования у больных РА содержание в сыворотке крови ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 устанавливали методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург, Россия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Визуализацию общих сонных артерий выполняли с использованием метода дуплексного сканирования в М- и В-режимах после 10 минутного отдыха пациента на ультразвуковом ком-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика обследованных групп больных РА (n=94)

Показатели	I группа (n=44)	II группа (n=50)
ЧБС 28	13,1[11,3;15,9]	14,2[11,9;17,3]
ЧПС 28	14,2 [11,3;15,3]	13,7 [10,1;16,8]
ВАШ боль, мм	55,7 [50,3;67,8]	60,4 [51,0;70,1]
DAS 28, баллы	5,8 [4,6;6,48]	5,7 [4,44;6,7]
СОЭ, мм/ч	36,3 [33,8;51,4]	38,9 [29,3;46,1]
СРБ, мг/мл	18,5[16,7;26,8]	20,3[14,6;25,3]
Рентгенологическая стадия по Штейнброккеру: I / II / III / IV	0/18 (41)/26 (59)/0	0/8 (16)/42 (84)/0
Функциональный класс: I / II / III / IV	4 (9)/38 (86)/2 (5)/0	1 (2)/30 (60)/9 (18)/0
Курение	8 (18)	13 (26)
Отягощённый анамнез по ССЗ	6 (14)	8 (16)
Общий ХС, ммоль/л	3,9 [3,1;5,3]	4,8 [3,6;5,6]
ЛПВП, ммоль/л	1,51 [1,32;1,69]	1,58 [0,8;1,91]
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,18;2,96]	2,8 [2,1;3,2]
Индекс атерогенности, усл. ед.	2,2 [1,7;3,1]	2,5 [1,4;3,8]
Суммарный КВР: низкий / умеренный / высокий / очень высокий	12 (27)/30 (68)/2 (5)/0	7 (14)/31 (62)/12 (24)/0

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом 25-75 перцентиль ([25Q;75Q]) или n (%); ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ИМТ – индекс массы тела, КВР – кардиоваскулярный риск.

плексе Acuson X /10, оснащённом линейным датчиком 7,5 МГц. Измерение толщины КИМ ОСА осуществлялось в В-режиме в соответствии со стандартным протоколом [4] на трёх уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке ОСА с обеих сторон. В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ, как среднее из всех 12-ти измерений. В соответствии с рекомендациям ASE Consensus Statement, для оценки толщины КИМ использовались средние значения, полученные в Carotid Atherosclerosis Progression Study, где показатели выше 75-й перцентили в соответствующей возрастной группе считались высокими и соответствовали увеличению кардиоваскулярного риска [9]. Для оценки структурно-функциональных свойств ОСА определялся индекс жёсткости (stiffness index  $\beta$ ), характеризующий локальную ригидность сосудистого русла, который вычисляли по формуле:  $\beta = \log(\text{САД}/\text{ДАД})/(\Delta\text{Д}/\text{Д})$  (усл. ед.), где Д – диаметр общей сонной артерии в диастолу;  $\Delta\text{Д}$  – разница диаметров общей сонной артерии в систолу и диастолу; САД – систолическое артериальное давление (АД); ДАД – диастолическое АД [10].

Определение уровня провоспалительных цитокинов и параметров ремоделирования артериального русла у больных РА проводилось до лечения и после 12 месяцев терапии МТД в дозе 20 мг в неделю, подкожно, на фоне приёма 5 мг фолиевой кислоты.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA Base for Windows версия 6,0 (StatSoft) и включала методы как параметрического, так и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову-Смирнову. Полученные результаты представлены в виде средних значений (M)  $\pm$  стандартное отклонение (s) или медианы (Me) с интерквартильным

размахом 25-75 перцентиль ([25Q;75Q]) при распределении, отличном от нормального. Данные для показателей с номинальным (качественным) типом шкалы представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах. Для установления значимости различий между группами до лечения по количественным признакам применялся непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) по критериям Манна-Уитни (для 2-х независимых групп) или Крускала-Уоллиса (для 3-х и более независимых групп). Для оценки зависимости между изучаемыми количественными параметрами рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки статистической значимости изменений исследуемых показателей на фоне лечения для зависимых групп применялся критерий Вилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали  $p = 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6) при РА показала статистически значимое повышение их концентрации в обеих группах обследованных больных в сравнении с контролем и отличия в их концентрации у пациентов с различной длительностью заболевания (табл. 2). Уровень ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови больных I группы был существенно выше в сравнении с показателями II группы.

Так, средняя концентрация ФНО- $\alpha$  в I группе на 12,6% ( $p=0,046$ ), ИЛ-1 $\beta$  на 10,6% ( $p=0,048$ ) превосходила данные показатели у больных II группы. Следует при этом отметить, что содержание ИЛ-6 у больных с длительным анамнезом РА в среднем на 23,5% ( $p=0,026$ ) было выше, чем при длительности заболевания менее 2-х лет.

**Таблица 2.** Содержание провоспалительных цитокинов у больных РА (n=94), Me [25Q;75Q]

Показатель	Контроль (n=46)	Длительность РА		Значение p
		I группа (n=44)	II группа (n=50)	
		1	2	
ФНО-α, пг/мл	34,3 [16,3;41,1]	168,6 [150,7;183,4]	150,3 [139,2;171,7]	p <sub>1-2</sub> =0,001 p <sub>1-3</sub> =0,012 p <sub>2-3</sub> =0,046
ИЛ-1β, пг/мл	28,9 [4,07;30,2]	151,2 [130,4;168,2]	135,7 [116,3;158,6]	p <sub>1-2</sub> =0,001 p <sub>1-3</sub> =0,004 p <sub>2-3</sub> =0,048
ИЛ-6, пг/мл	8,78 [4,13;30,47]	179,4 [169,1;198,5]	234,6 [201,3;258,1]	p <sub>1-2</sub> =0,008 p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,026

**Примечание:** статистическую значимость определяли с помощью ДА (ANOVA) по критерию Крускала-Уоллиса, разницу показателей считали статистически значимой при p<0,05.

Определение корреляционных связей показало наличие ассоциации гиперпродукции провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) с длительностью РА (r=0,61, p=0,001; r=0,54, p=0,01 и r=0,88, p=0,008 соответственно) и активности заболевания (индекс DAS28) (r=0,62, p=0,001; r=0,56, p=0,04 и r=0,64, p=0,01 соответственно). Кроме того, выявлено наличие прямой связи между уровнем ИЛ-6 и концентрацией РФ и АЦЦП (r=0,54, p=0,022 и r=0,61, p=0,018 соответственно), обратная зависимость имела место между концентрацией ФНО-α и уровнем РФ и АЦЦП (r= -0,48, p=0,039 и r= -0,62, p=0,01).

Выполненные исследования морфо-функциональных свойств сосудистой стенки показали увеличение толщины КИМ ОСА в обеих группах обследованных больных РА в сравнении с контролем. Установлено, что доля пациентов с РА, толщина КИМ ОСА которых превышала значение 75-й процентиля, что соответствует высокому кардиоваскулярному риску [9], составила 76,5% (n=72) и была значимо выше, чем в группе здоровых лиц 32,6% (n=15). При этом надо отметить, что у больных РА наблюдалось увеличение частоты выявления утолщения КИМ ОСА с длительностью заболевания. Так, если в I группе (n=44) утолщение КИМ ОСА зарегистрировано у 30 больных (68,1%), то во II группе (n=50) подобные изменения были определены у 84% (42 больных), что соответственно на 34,8% и 51,4% (p<0,001) встречалось чаще, чем в группе контроля.

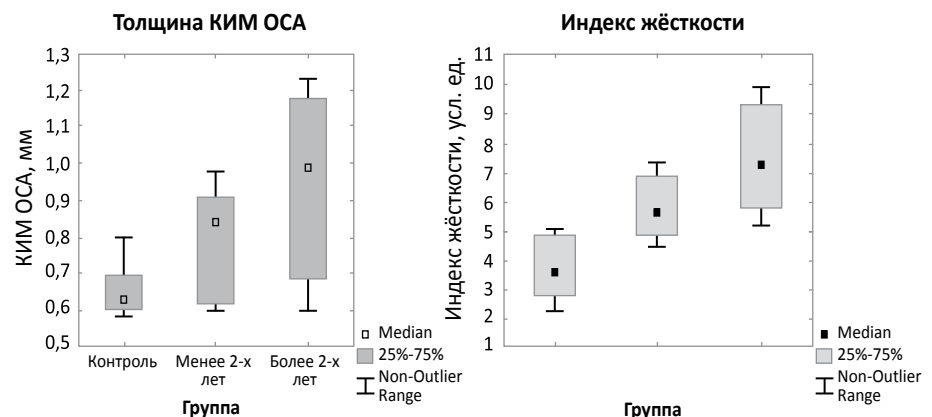
Изучение структурно-функциональных показателей ОСА показало, что в I группе больных РА толщина КИМ ОСА в среднем в 1,5 раза (p=0,004) превышала контрольное значение, при этом на 16% (p=0,001) была меньше, чем у больных II группы (рис. 1). Индекс жёсткости ОСА у больных с длительностью заболевания более 2-х лет в среднем в 1,8 раза (p=0,001) был выше в сравнении с контролем и на 31,7% (p=0,008) превосходил показатель в группе пациентов с менее продолжительным анамнезом РА.

Выявленные изменения толщины КИМ и индекса жесткости ОСА свидетельствуют о наличии у больных РА патологического ремоделирования ОСА, прогрессирующего с увеличением длительности заболевания. Результаты корреляционного анализа показали наличие прямых связей между DAS28 и толщиной КИМ

ОСА (r=0,45, p=0,008), длительностью РА, индексом жёсткости ОСА (r=0,48, p=0,028) и толщиной КИМ ОСА (r=0,51, p=0,04). Так же выявлена корреляция величины КИМ ОСА с уровнем РФ и концентрацией АЦЦП (r=0,49, p=0,04 и r=0,45, p=0,003 соответственно), содержанием провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6) (r=0,48, p=0,02; r=0,52, p=0,005 и r=0,56, p=0,001 соответственно). Кроме того, установлены корреляционные связи между уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) и индексом жёсткости ОСА (r=0,64, p=0,001; r=0,46, p=0,01 и r=-0,42, p=0,03 соответственно). Таким образом, данные корреляционного анализа подтверждают существенный вклад «болезнь-опосредованных» факторов при РА в формирование изменений архитектоники сосудистой стенки.

Полученные нами результаты согласуются с имеющимися в настоящее время сведениями о зависимости между жёсткостью сосудистой стенки у больных РА и активностью воспаления в дебюте заболевания, что поддерживает мнение о роли “low-grade” воспаления в качестве «модератора» АР при данной патологии [11]. Так же в недавно опубликованных работах установлено увеличение толщины КИМ и локальной ригидности сонных артерий у больных РА, которые коррелировали с активностью, тяжестью и длительностью заболевания, уровнем СРБ и СОЭ, приёмом ГК, и рассматривались в качестве предикторов ССЗ [12-15].

Все вышесказанное даёт основание полагать, что терапия, направленная на подавление активности заболевания при РА,



**Рис. 1.** Структурно-функциональные показатели ОСА у больных РА.



способна оказывать потенциальное влияние на кардиоваскулярный риск за счёт снижения вклада системного воспаления в процессы атерогенеза.

По данным нашего исследования, лечение МТД приводило к значимому снижению индекса DAS28 у больных РА: к концу наблюдения клиническое улучшение (хороший/умеренный эффект по критериям EULAR) суммарно было достигнуто у 89,3% больных (n=84); после 12-месячной терапии МТД хороший эффект был определён у 34% больных (n=32), умеренный эффект – у 55,3% пациентов (n=52), отсутствие эффекта зарегистрировано у 6,4% (n=6); при этом низкая активность заболевания имела место у 36 пациентов (38,2%), ремиссия – у 25 больных (26,5%). Следует подчеркнуть, что у подавляющего большинства больных до лечения была отмечена высокая степень активности РА (DAS28 > 5,1), имевшая место у 72,7% (n=32) пациентов с длительностью болезни до 2-х лет и у 82% (n=41) больных с анамнезом болезни более 2-х лет. После 12 месяцев лечения МТД ремиссия заболевания (DAS28 < 2,6) была определена у 18 (41%) больных с длительностью РА менее 2-х лет (n=44), низкая активность (DAS28<3,2) диагностирована у 10 (22,7%) больных. Что касается ответа на лечение у больных с более длительным анамнезом РА (n=50), ремиссия была достигнута у 7 (14%) больных, минимальная активность заболевания (DAS28<3,2) имела место у 26 (52%) пациентов, умеренная активность сохранялась у 11 (22%) больных РА; у 6 пациентов (12%) – ответ на лечение отсутствовал.

На фоне терапии МТД мы не наблюдали развития серьёзных нежелательных явлений, связанных с применением препарата. В целом, МТД характеризовался хорошей переносимостью, только у 8-х больных РА (8,5%) были зарегистрированы неблагоприятные эффекты, не потребовавшие отмены препарата, среди которых отмечались: снижение аппетита (n=4) и тошнота в начале лечения (n=2), выпадение волос (n=1), повышение активности АЛТ в 2,5 раза и АСТ в 1,5 раза (n=1), что не противоречит результатам выполненных ранее исследований [7, 8].

Кроме того, было установлено, что при ранних стадиях (I группа) РА достигается большая эффективность корригирующего влияния МТД на провоспалительную цитокинемию в сравнении с результатами, полученными во II группе, где средний уровень ФНО-α после терапии снизился в 3,5 раза (p<0,01), ИЛ-1β – в 2,6 раза (p<0,05), ИЛ-6 – в 3,1 раза (p<0,001), в то время как в I группе ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6 достигли контрольных значений.

Оценка структурно-функциональных показателей ОСА после проведённой терапии МТД показала, что среди больных

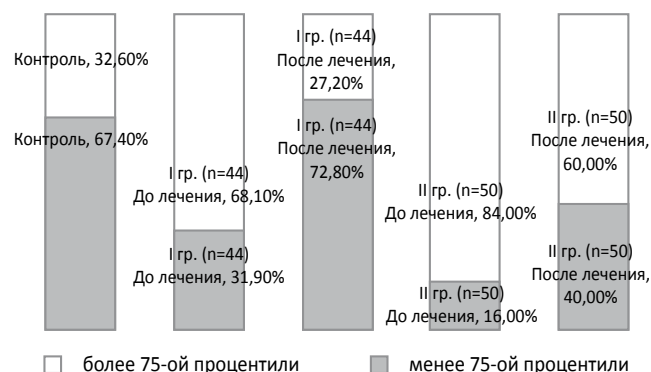


Рис. 2. Структура исследуемых групп в зависимости от процентильного распределения значений толщины КИМ у больных РА после лечения МТД.

РА имело место снижение доли пациентов с толщиной КИМ ОСА, превышавшей величину 75-й перцентили от средних значений, полученных в Carotid Atherosclerosis Progression Study в соответствующей возрастной группе (рис. 2); при этом у пациентов I группы высокий кардиоваскулярный риск сохранялся у 12 (27,2%) больных, а во II группе – у 20 (40%) пациентов.

Анализ морфо-функциональных показателей ОСА показал уменьшение среднегрупповых значений толщины КИМ ОСА в обеих группах больных после лечения: в I группе регресс толщины КИМ ОСА составил 29% (p<0,01), во II группе – 17,3% (p<0,01). После проведённой терапии индекс жёсткости ОСА у больных с длительностью РА менее 2-х лет в среднем снизился на 22,5% (p<0,05), в группе больных с более длительным анамнезом заболевания данный показатель уменьшился на 16,4% (p<0,05).

Таким образом, результаты нашего исследования показали уменьшение толщины КИМ ОСА и локальной (каротидной) ригидности сосудистого русла у больных РА на фоне терапии МТД, более значимые изменения были определены у больных с ранними стадиями РА.

В этой связи, надо отметить диагностическое значение толщины КИМ в качестве важнейшего фактора КВР, определение которого повышает предсказательную ценность оценки абсолютного риска ССЗ. По данным Cardiovascular Health Study, утолщение КИМ ассоциировано с более высоким риском ИБС и ИМ [16]. Поэтому установленное ранее, и в данном исследовании, уменьшение толщины КИМ ОСА на фоне терапии МТД является благоприятным фактором, указывающим на снижение риска кардиоваскулярных осложнений у обследованных больных РА [17, 18]. В качестве одного из механизмов уменьшения артериальной ригидности на фоне лечения МТД является достижение контроля активности хронического аутоиммунного воспаления, рассматриваемого в качестве «болезнь-ассоциированного» механизма развития атеросклеротического поражения артериального русла при РА [2, 18]. Известно, что МТД реализует своё противовоспалительное действие посредством аденозина, который, взаимодействуя со своими рецепторами, приводит к индукции выработки эндотелиальными клетками артериального русла оксида азота [6], который, наряду с мощным вазодилатирующим действием, обладает высокой противовоспалительной активностью, что обуславливает достижение вазопротективного эффекта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют не только о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости подкожной формы МТ, но и показывают, что МТД обладает достаточной противовоспалительной активностью, оказывает вазопротективное действие на крупные сосуды эластического типа (аорта и общие сонные артерии). Большая результативность терапевтического влияния МТД, отмеченная у больных с длительностью РФ/АЦЦП-серопозитивного РА менее 2-х лет, обосновывает целесообразность его применения на ранних стадиях заболевания с целью оптимизации терапии и уменьшения риска развития кардиоваскулярной патологии. Кроме того, оценка морфо-функциональных свойств артерий у больных РА представляется полезной не только с позиций понимания патогенеза ССО и определения прогноза заболевания, но и приобретает особую важность в качестве инструмента контроля эффективности патогенетического лечения, обуславливая перспективы совершенствования терапевтической стратегии при РА с точки зрения как непосредственного, так и долговременного результатов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421-33. Available from: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-421-433>.
2. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Consilium Medicum*. 2010;2:112-8.
3. Antongiulio S, Fabio MP, Francesca C. Beyond the joint: Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *World J Orthop*. 2014;5(3):328-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v5.i3.328>.
4. Насонов ЕЛ. Прогресс ревматологии в начале XXI века. *Современная ревматология*. 2014;3:4-8.
5. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):8-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>.
6. Медведь ЕЭ, Дубиков АИ, Белоголовых ЛА. Влияние метотрексата и лефлуномида на цитокиновый профиль и метаболизм оксида азота у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2006;4:58-62.
7. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23144>.
8. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):117-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
9. James HS, Claudia EK, Hurst RT. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111.
10. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res*. 1987;144:345-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>.
11. Sella AP, Kristin A, Anne GS. Early prediction of increased arterial stiffness in patients with chronic inflammation: a 15-year follow-up study of 108 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(4):606-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100689>.
12. Ristić GG, Lepić T, Glisic B. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(6):1076-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep456>.
13. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(5):389-97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.06.006>.
14. Князева ЛА, Мещерина НС. Влияние терапии инфликсимабом на уровень иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска и ремоделирование артериального русла у больных ревматоидным артритом. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2012; 4:49-55.
15. Dalbeni A, Giollo A, Tagetti A. Traditional cardiovascular risk factors or inflammation: Which factors accelerate atherosclerosis in arthritis patients? *Int J Cardiol*. 2017. pii: S0167-5273(16)33190-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.072>. [Epub ahead of print].
16. Алиева АС, Ротарь ОП, Конради АО. Оценка субклинического поражения сосудов на популяционном уровне. *Трансляционная медицина*. 2014; 2:26-38.

## REFERENCES

1. Nasonov EL. Metotreksat pri revmatoidnom artrite: novye fakty i idei [Methotrexate in rheumatoid arthritis: New facts and ideas]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and practical rheumatology]*. 2015; 53(4):421-33. Available from: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-421-433>.
2. Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Kardiovaskulyarnye faktory riska pri revmaticheskikh zabolevaniyakh: svyaz' s vospaleniem [Cardiovascular risk factors for rheumatic diseases: association with inflammation]. *Consilium Medicum [Consilium Medicum]*. 2010;2:112-8.
3. Antongiulio S, Fabio MP, Francesca C. Beyond the joint: Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *World J Orthop*. 2014;5(3):328-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.5312/wjo.v5.i3.328>.
4. Nasonov EL. Progress revmatologii v nachale XXI veka [Progress of rheumatology in the beginning of the XXI century]. *Sovremennaya revmatologiya [Modern rheumatology]*. 2014;3:4-8.
5. Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. Novye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita (EULAR, 2013): mesto metotreksata [New recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis: the place of methotrexate] in: EULAR, 2013. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and practical rheumatology]*. 2014;52(1):8-26.
6. Medved' EE, Dubikov AI, Belogolovikh LA. Vliyaniye metotreksata i leflunomida na tsitokinovyy profil' i metabolizm oksida azota u bol'nykh revmatoidnym artritom [The effect of metatreksate and leflunomide on the cytokine profile and the metabolism of nitric oxide in patients with rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and practical rheumatology]*. 2006;4:58-62.
7. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23144>.
8. Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev Yu V. Pervoe rossiyskoe strategicheskoe issledovanie farmakoterapii revmatoidnogo artrita (REMARKA) [The first Russian strategic study of pharmacotherapy of rheumatoid arthritis (REMARKA)]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and practical rheumatology]*. 2013;51(2):117-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
9. James HS, Claudia EK, Hurst RT. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93-111.
10. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res*. 1987;144:345-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>.
11. Sella AP, Kristin A, Anne GS. Early prediction of increased arterial stiffness in patients with chronic inflammation: a 15-year follow-up study of 108 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(4):606-12. Available from: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100689>.
12. Ristić GG, Lepić T, Glisic B. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(6):1076-81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep456>.
13. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(5):389-97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.06.006>.
14. Knyazeva LA, Meshcherina NS. Vliyaniye terapii infliksimabom na uroven' immunologicheskikh markyrovov kardiovaskulyarnogo riska i remodelirovaniye arterial'nogo rusla u bol'nykh revmatoidnym artritom [Influence of infliximab therapy on the level of immunological markers of cardiovascular risk and remodeling of the arterial bed in patients with rheumatoid arthritis]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» [Kursk Scientific and Practical Bulletin «The Man and His Health»]*. 2012;4:49-55.
15. Dalbeni A, Giollo A, Tagetti A. Traditional cardiovascular risk factors or inflammation: Which factors accelerate atherosclerosis in arthritis patients? *Int J Cardiol*. 2017. pii: S0167-5273(16)33190-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.072>. [Epub ahead of print].
16. Alieva AS, Rotar' OP, Konradi AO. Otsenka subklinicheskogo porazheniya sosudov na populyatsionnom urovne [Assessment of subclinical vascular disease at the population level]. *Translyatsionnaya meditsina [Translational medicine]*. 2014;2:26-38.

17. Князева ЛА, Мещерина НС, Князева ЛИ, Горайнов ИИ, Степченко МА, Понкратов ВИ. Влияние подкожной формы метотрексата на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53(3):258-65. Available from: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-258-265>.
18. Махмудов ХР, Саидов ЁУ, Зубайдов РН. Оценка эффективности применения метотрексата у больных с ревматоидным артритом в свете имплементации стратегии «Тreat-To-Target» в реальной клинической практике. *Вестник Авиценны*. 2015;3:77-81.
17. Knyazeva LA, Meshcherina NS, Knyazeva LI, Goryaynov II, Stepchenko MA, Ponkratov VI. Vliyanie podkozhnoy formy metotreksata na strukturno-funktsional'noe sostoyanie sosudistoy stenki u bol'nykh revmatoidnym artritom [Effect of subcutaneous form of methotrexate on the structural and functional state of the vascular wall in patients with rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Scientific and practical rheumatology]*. 2015;53(3):258-65. Available from: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-258-265>.
18. Mahmudov KR, Saidov YU, Zubaidov RN. Otsenka effektivnosti primeneniya metotreksata u bol'nykh s revmatoidnym artritom v svete implementatsii strategii «Treat-To-Target» v real'noy klinicheskoy praktike [Evaluation of the effectiveness of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis in the light of the implementation of the «Treat-To-Target» strategy in real clinical practice]. *Avicenna Bulletin (Vestnik Avitsenny)*. 2015;3:77-81.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Князева Лариса Александровна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета

**Саидов Ёр Умарович**, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино

**Князева Лариса Ивановна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета

**Махмудов Хайём Рузибоевич**, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино

**Мещерина Наталья Сергеевна**, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 Курского государственного медицинского университета

**Горайнов Игорь Иванович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета

**Степченко Марина Александровна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета

**Никулина Ирина Михайловна**, заочный аспирант кафедры внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета

**Кудинова Ирина Сергеевна**, заочный аспирант кафедры внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Князева Лариса Александровна  
д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1 Курского государственного медицинского университета  
305007, Россия, г. Курск, ул. Сумская, 45-а  
Тел.: (+7) 910 310 2827  
E-mail: kafedra\_n1@bk.ru

### ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: КЛА, СЁУ  
Сбор материала: МХР, МНС, ГИИ, СМА, КИС, НИМ  
Статистическая обработка данных: МХР, МНС  
Анализ полученных данных: КЛА, СЁУ, КЛИ, МНС, ГИИ, СМА, КИС, НИМ  
Подготовка текста: КЛА, СЁУ, КЛИ  
Редактирование: КЛА, СЁУ  
Общая ответственность: КЛА, СЁУ

Поступила 03.02.2017  
Принята в печать 25.04.2017

## AUTHOR INFORMATION

**Knyazeva Larisa Aleksandrovna**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor at the Department of Internal Diseases № 1, Kursk State Medical University

**Saidov Yor Umarovich**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

**Knyazeva Larisa Ivanovna**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Internal Diseases № 1, Kursk State Medical University

**Mahmudov Hayom Ruziboevich**, Assistant at the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

**Meshcherina Natalya Sergeevna**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Diseases № 1, Kursk State Medical University

**Goryaynov Igor Ivanovich**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor at the Department of Internal Diseases № 1, Kursk State Medical University

**Stepchenko Marina Aleksandrovna**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor at the Department of Internal Diseases № 1, Kursk State Medical University

**Nikulina Irina Mihaylovna**, Post-graduate student at the Department of Internal Diseases № 1, Kursk State Medical University

**Kudinova Irina Sergeevna**, Post-graduate student at the Department of Internal Diseases № 1, Kursk State Medical University

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Knyazeva Larisa Aleksandrovna  
Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor at the Department of Internal Diseases № 1, Kursk State Medical University  
305007, Russia, Kursk, Sumskaya Street, 45-a  
Tel.: (+7) 910 310 2827  
E-mail: kafedra\_n1@bk.ru

Submitted 03.02.2017  
Accepted 25.04.2017