

Изменение концентрации молекул адгезии и фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови при применении амтолметина гуацила у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом: результаты 56-недельного проспективного открытого контролируемого наблюдения

И.З. ГАЙДУКОВА, Э.В. ХОНДКАРЯН, А.В. АПАРКИНА, А.П. РЕБРОВ

ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка изменений концентрации молекул адгезии и фактора роста эндотелия сосудов при дополнительном 30-дневном применении амтолметина гуацила (АМГ) у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом (АС), не ответивших на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в течение года.

Материал и методы. Обследовали 20 пациентов с активным АС, не достигших BASDAI <4 в течение 52 нед приема НПВП, и 10 здоровых лиц, сопоставимых с больными АС по факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с АС после 52 нед приема НПВП на 30 дней назначали АМГ внутрь в дозе 1200 мг/сут. Определяли концентрацию молекул адгезии (sICAM-1 и sVCAM-1) и фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF-A). У больных АС определяли индексы активности BASDAI, ASDAS, С-реактивный белок (СРБ). Концентрацию молекул адгезии и фактора роста исследовали у больных АС исходно, через 52 нед от начала лечения НПВП и через 30 дней от начала приема АМГ (56 нед), у здоровых лиц — исходно и через 30 дней.

Результаты. У больных АС концентрация sICAM-1 исходно, на 52-й и 56-й неделях составила $987,0 \pm 217,39$, $938,98 \pm 293,31$ и $364,25 \pm 363,3$ нг/мл, у здоровых — исходно и через 30 дней соответственно $769,25 \pm 189,32$ и $740,05 \pm 225,76$ нг/мл. Различия с исходной концентрацией у больных АС достоверны ($p < 0,05$), у здоровых — нет ($p \geq 0,05$), различия между концентрациями у больных АС и у группы контроля достоверны исходно и на 52-й неделе ($p < 0,05$). Концентрация sVCAM-1 исходно, на 52-й и 56-й неделях у больных АС составила $364,25 \pm 160,49$, $325,34 \pm 245,1$ и $319,1 \pm 248,73$ нг/мл соответственно, у здоровых лиц — $245,13 \pm 40,4$ и $248,73 \pm 34,42$ нг/мл соответственно ($p < 0,05$ для различия с исходной и с показателями здоровых). Концентрация VEGF-A у больных АС не отличалась от таковой у здоровых, но уменьшилась на фоне лечения. Выявлены связи между концентрацией молекул адгезии и уровнем СРБ ($p < 0,01$).

Заключение. У пациентов с АС по сравнению со здоровыми выявлено повышение концентрации молекул адгезии. Проявлена эффективность лечения АМГ у пациентов с АС. Лечение НПВП/АМГ ассоциируется с уменьшением концентрации молекул адгезии. Предикторами снижения концентрации молекул адгезии служат снижение уровня СРБ. Исходный уровень VEGF-A не отличался от такового у здоровых лиц, но на фоне лечения НПВП отмечено снижение его уровня.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, нестероидные противовоспалительные препараты, амтолметин гуацил, молекулы адгезии, факторы роста эндотелия, дисфункция эндотелия.

Changes in the serum concentrations of adhesion molecules and vascular endothelial growth factor in active ankylosing spondylitis patients taking amtolmetin guacil: Results of a 56-week prospective open-label controlled observational study

I.Z. GAYDUKOVA, E.V. KHONDKARYAN, A.V. APARKINA, A.P. REBROV

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia

Aim. To estimate changes in the concentrations of adhesion molecules and vascular endothelial growth factor A after 30-day additional use of amtolmetin guacil (AMG) in patients with active ankylosing spondylitis (AS) who were unresponsive to previous one-year treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Subjects and methods. 20 patients with active AS who had not reached a BASDAI score <4.0 at week 52 of NSAID therapy and 10 healthy individuals matched for cardiovascular risk factors were examined. After 52 weeks of NSAID therapy, AMG was administered orally at 1200 mg/day to patients with AS for 30 days. The concentrations of adhesion molecules (sICAM-1 and sVCAM-1) and VEGF-A were measured. BASDAI and ASDAS scores and C-reactive protein (CRP) levels were determined in AS patients. The concentrations of adhesion molecules and VEGF-A were investigated in patients with AS at baseline, at 52 weeks after NSAID treatment start, and at 30 days following AMG initiation (at week 56) and in healthy individuals at baseline and at 30 days.

Results. The concentration of sICAM-1 in patients with AS was 987.0 ± 217.39 , 938.98 ± 293.31 , and 364.25 ± 363.3 ng/ml at weeks 0, 52, and 56, respectively; that in healthy individuals was 769.25 ± 189.32 and 740.05 ± 225.76 ng/ml at baseline and at 30 days, respectively. The differences from the baseline concentration were significant in patients with AS ($p < 0.05$) and insignificant in healthy subjects ($p \geq 0.05$); the differences between the concentrations in patients with AS and the controls were significant at

baseline and at 52 weeks ($p < 0.05$). The concentration of sVCAM-1 in patients with AS was 364.25 ± 160.49 , 325.34 ± 245.1 , and 319.1 ± 248.73 ng/ml at weeks 0, 52 and 56, respectively; that in healthy individuals was 245.13 ± 40.4 and 248.73 ± 34.42 ng/ml, respectively ($p < 0.05$ vs baseline values and values in healthy subjects). The level of VEGF-A in AS patients was not different from that in healthy individuals, but decreased during treatment. Correlations were found between the concentration of adhesion molecules and the level of CRP ($p < 0.01$).

Conclusion. Elevated concentrations of adhesion molecules have been found in AS patients compared with healthy individuals. The study has demonstrated that AMG treatment is efficient in treating patients with AS. NSAID/AMG treatment is associated with lower concentrations of adhesion molecules. Decreased CRP levels serve as predictors for reduced concentration of adhesion molecules. The level of VEGF-A at baseline did not differ from that in healthy subjects, but was decreased during treatment with NSAIDs.

Keywords: ankylosing spondylitis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, amolmetin guacil, adhesion molecules, vascular endothelial growth factors, endothelial dysfunction.

АД — артериальное давление

АМГ — амтолметин гуацил

АС — анкилозирующий спондилит

ГК — глюкокортикоиды

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

НЯ — нежелательные явления

СРБ — С-реактивный белок

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ФР — факторы риска

sICAM-1 — растворимая молекула межклеточной адгезии 1-го типа

sVCAM-1 — растворимая молекула сосудистой адгезии 1-го типа

VEGF-A — фактор роста эндотелия сосудов

Анкилозирующий спондилит (АС) представляет собой заболевание, ассоциирующееся как со снижением качества жизни из-за поражения опорно-двигательного аппарата, так и с уменьшением ее продолжительности в основном из-за сердечно-сосудистых причин [1, 2]. Число препаратов, используемых для лечения больных АС, невелико. В настоящее время в лечении АС применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и при их неэффективности антагонисты фактора некроза опухоли α или ингибиторы интерлейкина 17А [2–5]. В соответствии с рекомендациями ASAS/EULAR синтетические базисные препараты и глюкокортикоиды (ГК) применяются только для лечения периферической формы АС и играют незначительную роль в лечении аксиальной формы АС [2–5]. С учетом указанных причин существует острая необходимость в разработке новых терапевтических стратегий для пациентов с активным АС. Вместе с тем трудности лечения больных АС обусловлены не только малой численностью эффективных препаратов, но и сложностями в обеспечении безопасности лечения. Безопасность лечения непросто обеспечить в первую очередь из-за хронического, непрерывно рецидивирующего характера течения заболевания, что обуславливает необходимость длительного (годами) лечения [2–8]. Ни одно из существующих лекарственных средств не продемонстрировало способность вызывать безлекарственную ремиссию [2–5]. Это приводит к разработке и появлению на фармацевтическом рынке новых препаратов, обладающих повышенным профилем безопасности. Так, амтолметин гуацил — АМГ (найзилат, фирмы «Др. Реддис») показал наличие одновременной противовоспалительной и гастропротективной активности, обусловленной стимуляцией препаратом синтеза оксида азота (NO) слизистой оболочкой желудка, известного как важнейшее звено локальной гастропротек-

ции [9]. Собственная гастропротективная активность АМГ является важной составляющей обеспечения безопасности лечения пациентов с АС [9]. Если желудочно-кишечная безопасность АМГ изучена в большом числе работ, то влияние АМГ на сосудистую стенку, функцию эндотелия и сердечно-сосудистую безопасность нуждается в дополнительном изучении [9–11]. Ранее в научной программе КОРОНА мы впервые продемонстрировали достаточную клиническую безопасность АМГ и его нейтральность в отношении вазорегулирующей функции эндотелия [10, 11]. Цель настоящей работы — изучение изменения концентраций молекул адгезии и факторов роста эндотелия при 30-дневном применении АМГ у пациентов с активным АС, не ответивших на лечение НПВП в течение года.

Материалы и методы

Основу статьи составили результаты двух последовательно выполненных научных программ — ПРОГРЕСС и ГИАЦИНТ. Научная программа ГИАЦИНТ (изменение концентрации молекул адгезии, фактора роста эндотелия в сыворотке крови при применении Амтолметин гуацила у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом — 56-недельное проспективное открытое контролируемое наблюдение) зарегистрирована в ЕГИСУ 17.02.2016, регистрационный номер: АААА-А16-116021760052-9 и явилась продолжением научной программы ПРОГРЕСС (Программа мониторинга активности и функционального статуса пациентов со Спондилоартритами в Саратовской области — проспективное когортное одноцентровое исследование, регистрационный номер 01201376830), пациенты которого согласились участвовать в исследовании ГИАЦИНТ, в том числе предоставить ранее собранные биологические и информационные материалы.

Обследованная популяция. Суммарно в исследование включили 30 человек. Основную группу составили 20 пациентов с активным АС, группу сравнения — 10 относительно здоровых добровольцев. Критерии включения в основную группу: возраст ≥ 18 лет; АС согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям [12]; индекс BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) $\geq 4,0$ [13]; возможность и желание пациента дать письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Контактная информация:

Гайдукова Инна Зурабиевна — к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии лечебного факультета; тел.: +7(845)249-1437; e-mail: ubp1976@list.ru

Сведения об авторах:

Хондкарня Эрсила Валодиевна — асп. каф. госпитальной терапии лечебного факультета

Апаркина Алена Васильевна — асс. каф. госпитальной терапии лечебного факультета

Ребров Андрей Петрович — д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии лечебного факультета

довании и соблюдение требований программы; для женщин: невозможность деторождения (менопауза в течение года или хирургическая стерилизация) или желание и возможность использовать надежные методы контрацепции в течение времени наблюдения; для мужчин: хирургическая стерилизация (например, вазэктомия) или наличие желания и возможности применять надежные методы контрацепции в течение времени наблюдения; если пациент принимает ГК: доза (эквивалентная преднизолону) не должна превышать 10 мг/сут и должна быть стабильной в течение 2 нед или более, предшествовавших исходному визиту; если пациент принимает метотрексат, доза не должна превышать 25 мг/нед и должна быть стабильной в течение 4 нед и более, предшествовавших исходному визиту; если пациент принимает сульфасалазин, доза не должна превышать 3 г/сут и должна быть стабильной в течение 4 нед и более, предшествовавших исходному визиту; если пациент принимает анальгетики, доза должна быть стабильной в течение недели, предшествовавшей исходному визиту; если пациент принимает антигипертензивные препараты, доза должна быть стабильной в течение 4 нед и более, предшествовавших исходному визиту. Критерии исключения: беременность или кормление грудью; непереносимость препарата или появление побочных эффектов; лечение внутривенными, внутримышечными или интра/периартикулярными ГК за 4 нед и менее до исходного визита; язвы пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки или кишечника или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, инфаркт мозга или преходящие нарушения мозгового кровообращения, артериальные и венозные тромбозы в анамнезе; сердечная недостаточность (III–IV функциональный класс по классификации NYHA); большие хирургические вмешательства (например, на грудной и брюшной полостях) в период меньше 12 нед до исходного визита; наличие бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких или гиперреактивности бронхов; наличие любой другой тяжелой неконтролируемой патологии желудочно-кишечного тракта, печени, мочевыделительной, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной или эндокринной систем; наличие любой активной вирусной, бактериальной или грибковой инфекции на момент обследования, наличие интеркуррентных, клинически значимых инфекционных заболеваний в анамнезе, инфекций, потребовавших применения антибактериальной терапии менее чем за 4 нед до исходного визита; хронические инфекции, такие как вирусный гепатит В или С этиологии, ВИЧ-инфекция; первичный или вторичный иммунодефицит; любые другие состояния, несовместимые, по мнению исследователя, с участием в настоящей программе; пациенты с наличием в анамнезе острых психических заболеваний, которые могут повлиять на способность пациента понимать требования; фибромиалгия; алкогольная зависимость или употребление наркотических веществ в течение 12 мес, предшествовавших исследованию; вакцинация живыми вакцинами менее чем за 12 нед до исходного визита; наличие гиперчувствительности к любому компоненту исследуемого препарата; одно из следующих изменений лабораторных показателей на этапе скринингового обследования: гемоглобин <85 г/л, число тромбоцитов <125·10⁹/л, глюкоза крови натощак ≥7 ммоль/л, креатинин сыворотки крови >140 мкмоль/л для женщин или 160 мкмоль/л для мужчин, повышение активности аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы или щелочной фосфатазы или γ-глутамилтранспептидазы более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы; пациенты, находящиеся в уголовном преследовании.

Структура исследования. Открытое, проспективное контролируемое наблюдение. В программу включены пациенты с активным АС, получавшие стандартное лечение АС в течение 52 нед, но не достигшие индекса BASDAI <4 (исходно — 52-я неделя), данные о которых собирали в рамках научной программы ПРОГРЕСС. На 52-й неделе (относительно вступления в программу ПРОГРЕСС) пациентам назначали АМГ в суточной дозе 1200 мг (по 600 мг 2 раза в сутки) внутрь строго натощак (за 30–60 мин до еды). Основные критерии оценки («первичные конечные точки») у пациентов определяли через 4 нед после назначения 1200 мг АМГ (56-я неделя). У лиц группы контроля (здоровые лица) ис-

следовали сыворотку исходно и на 4-й неделе для определения концентрации молекул адгезии и факторов роста эндотелия. Состояние пациентов, эффективность лечения, концентрация маркеров адгезии (sICAM-1 — растворимая молекула межклеточной адгезии 1-го типа, sVCAM-1 — растворимая молекула сосудистой адгезии 1-го типа) и факторов роста (VEGF-A — фактор роста сосудистого эндотелия) суммарно оценивали в ходе 3 визитов (исходно, 52-я, 56-я неделя). Контроль безопасности терапии выполнен путем учета нежелательных явлений (НЯ), контроля состояния жизненно важных функций, физического обследования и лабораторного контроля (рис. 1).

Определение активности АС. Для определения активности АС рассчитывали индекс активности BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [13], индекс активности ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [14–16], изучали уровень С-реактивного белка (СРБ), определяемого высокочувствительным методом с применением реактивов фирмы «Diasis» (аппарат Hitachi). Для оценки функционального статуса определяли индекс BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [17].

Концентрацию молекул адгезии и факторов роста определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением реактивов ELISA.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с применением пакета статистических программ SPSS17 и Graph-PadPrism и методов описательной статистики, корреляционного, дисперсионного и регрессионного анализа. Для сравнения показателей связанных групп применяли критерий Вилкоксона [18].

Проведение научных программ одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

Результаты

Клинические и лабораторные характеристики больных АС и здоровых на момент вступления в исследование отражены в табл. 1 и свидетельствуют о сопоставимости больных АС и здоровых по традиционным факторам риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В ходе программы установлена клиническая и лабораторная эффективность АМГ, в том числе у пациентов, длительно получавших НПВП, показано снижение как клинических, так и лабораторных показателей активности АС (табл. 2).

Продемонстрировано повышение концентрации молекул адгезии у пациентов с АС относительно их концентрации у здоровых лиц (как исходно, так и на фоне лечения НПВП). Показано, что лечение АМГ и связанное с ним снижение активности АС ассоциируется с уменьшением концентрации некоторых молекул адгезии в сыворотке крови, причем концентрация sICAM на фоне лечения становится сопоставимой с ее концентрацией у здоровых лиц (табл. 3). Исходный уровень VEGF-A не отличался от уровня у здоровых, тем не менее отмечено снижение его уровня на фоне лечения НПВП (см. табл. 3).

Путем выполнения корреляционного анализа показано наличие статистически значимых связей между показателями активности АС, ФР развития ССЗ и концентрацией молекул адгезии/факторов роста (табл. 4). Изменения концентрации VEGF-A связаны с изменением индексов активности ASDAS (R Спирмена=0,59; $p=0,008$), не связаны с исходным индексом BASDAI (R Спирмена=0,47; $p=0,38$) и исходной концентрацией СРБ (R Спирмена=0,47; $p=0,38$), но связаны с изменениями концентрации СРБ ($R=0,56$; $p=0,043$). Установлены прямые свя-

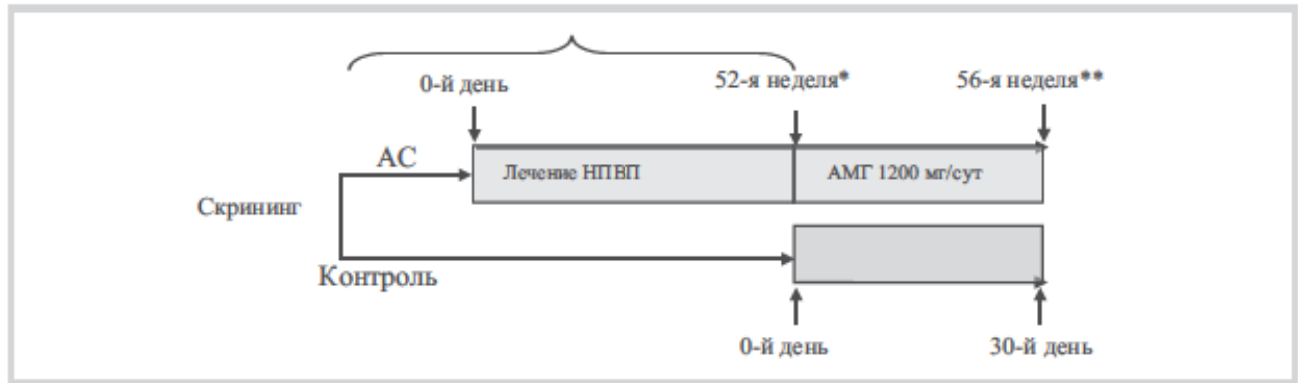


Рис. 1. Структура исследования: изменение концентрации молекул адгезии, фактора роста эндотелия в сыворотке крови при применении АМГ у пациентов с АС (ГИАЦИНТ) — 56-недельное проспективное открытое контролируемое наблюдение.

* — индекс BASDAI >4; ** — 30-й день после назначения АМГ; контроль.

Таблица 1. Характеристика участников научной программы ГИАЦИНТ на момент скринингового обследования

Показатель	Пациенты с АС (n=20)	Здоровые лица (n=10)	p
Возраст, годы	39,4±9,56	38,4±8,97	0,24
Мужчины	15 (75)	3 (30)	0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	23,16±4,76	22,98±5,1	0,92
Артериальная гипертензия	6 (30)	3 (30)	1,0
Систолическое АД, мм рт.ст.	123,25±12,63	122,15±9,3	0,8
Диастолическое АД, мм рт.ст.	76,25±8,8	73,14±8,7	0,37
Сахарный диабет	0	0	1,0
Курение	9 (45)	2 (20)	0,25
Дислипидемия	7 (35)	2 (20)	0,4
Общий холестерин, ммоль/л	5,61±1,65	5,31±1,22	0,62
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	1,54±0,54	1,51±0,53	0,87
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,3±0,4	1,1±0,63	0,29
Триглицериды, ммоль/л	0,86±0,3	0,79±0,1	0,48
Индекс SCORE, %	1,6±0,39	1,3±0,38	0,06
Высокий риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений в течение 10 лет	3 (15)	1 (10)	1,0
Продолжительность АС, годы (M±SD)	8,8±3,3	—	—
Псориаз	0	0	—
Болезнь Крона/язвенный колит	0	0	—
Увситы в настоящий момент	0	0	—
Увситы в анамнезе	2 (10)	0	—

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или M±SD. АД — артериальное давление.

зи между исходными концентрациями фактора роста эндотелия, молекул адгезии и их изменениями ($R=0,57, 0,61$ и $0,88$ для VCAM, sICAM и VEGF-A соответственно; $p<0,001$ для всех).

Методом логистической регрессии путем пошагового принудительного включения зависимых переменных из числа указанных ранее построено уравнение, показавшее сохранение устойчивости модели для зависимых переменных VCAM, sICAM и VEGF-A при применении в качестве независимой переменной СРБ (коэффициент $b=0,49, 0,18$ и $0,59$; $p=0,04, 0,04$ и $0,02$ соответственно). Многофакторный анализ показал независимую однонаправленную связь между степенью изменения концентрации СРБ и изменением концентрации молекул адгезии (рис. 2).

Выполнен анализ безопасности лечения АМГ. Серьезных НЯ в ходе исследования не выявлено. Зафиксированные НЯ легкой и умеренной степени ($n=16$) не привели к отмене препарата, полностью купировались в ходе наблюдения за пациентами и дальнейшего лечения.

Обсуждение

Известно, что дисфункция эндотелия и изменение концентрации молекул адгезии являются этапами поражения сердечно-сосудистой системы, в итоге приводящими к ССЗ. Значение изменений функции эндотелия, проявляющееся в изменении концентрации молекул адгезии, заключается в ее обратимости. Соответственно изучение

Таблица 2. Показатели клинической и лабораторной активности АС (исходно, 52-я неделя, 56-я неделя)

Показатель	Исходно	52-я неделя	56-я неделя	<i>p</i> *	<i>p</i> **
Индекс BASDAI, баллы	5,64±2,13	4,28±1,47	2,31±1,57	0,000	0,000
Индекс ASDAS, баллы	3,22±0,98	2,45±0,77	1,76±0,67	0,000	0,000
Индекс BASFI, баллы	5,33±2,52	4,5±2,16	3,2±2,3	0,001	0,000
СРБ, мг/л	20,28±26,39	15,4±20,69	11,1±6,14	0,07	0,000
СОЭ, мм/ч	15,1±13,1	15,2±19,49	10,2±7,5	0,2	0,1

Примечание. * — исходно—52-я неделя; ** — исходно—56-я неделя.

Таблица 3. Концентрация молекул адгезии и факторов роста в сыворотке крови больных АС и здоровых лиц

Период исследования	sVCAM, нг/мл			sICAM, нг/мл			VEGF-A, нг/мл		
	больные АС (n=20)	здоровые (n=10)	<i>p</i> *	больные АС (n=20)	здоровые (n=10)	<i>p</i>	больные АС (n=20)	здоровые (n=10)	<i>p</i>
Исходный визит	987,0±217,39	769,25±189,32	0,01	364,25±160,49	245,13±40,4	0,02	613,38±419,88	409,12±158,63	0,15
52-я неделя АС	938,98±293,31	769,25±189,32	0,04	325,34±245,1	245,13±40,4	0,02	466,08±271,69	409,12±158,63	0,48
Итоговый визит (56-я неделя)	364,25±363,3	740,05±225,76	0,07	319,1±248,73	248,73±34,42	0,04	577,38±414,52	380,63±208,98	0,1
<i>p</i> **	0,06	0,17		0,4	0,35		0,02	0,3	
<i>p</i> ***	0,04	—		0,4		—	0,1		—

Примечание. * — для различий больных АС со здоровыми; ** — для различий итогового и исходного показателя; *** — для различий показателя на 52-й и 56-й неделях.

Таблица 4. Взаимосвязи показателей активности АС, ФР развития ССЗ и концентрации молекул адгезии/факторов роста

Параметр	sVCAM		sICAM		VEGF-A	
	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>p</i>
	<i>Исходно</i>					
Курение	ns	ns	ns	ns	0,62	0,005
СРБ	ns	ns	ns	ns	0,57	0,002
sICAM	ns	ns	ns	ns	0,55	0,028
Число тромбоцитов в крови	ns	ns	0,55	0,01	ns	ns
Подвижность поясничного отдела позвоночника, тест Шобера			-0,56	0,012	-0,64	0,003
Латеральная подвижность позвоночника	ns	ns	ns	ns	-0,58	0,08
Общая оценка боли в спине					0,51	0,02
	<i>52-я неделя</i>					
Курение	ns		0,4	0,04	0,6	0,049
Систолическое АД			0,53	0,01	0,54	0,013
	<i>56-я неделя</i>					
СРБ	0,6	0,08	0,5	0,02	0,4	0,03
sICAM исходно	0,48	0,03	0,39	0,03	0,45	0,000
sVEGF исходно	0,5	0,000	0,7	0,000	0,88	0,000

Примечание. *p* Пирсона, в рамках регрессионного анализа; *R* — коэффициент корреляции Спирмена.

факторов, способных влиять на концентрацию молекул адгезии, представляется важным, в том числе и как фактора профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в ряде популяций [19].

В настоящей работе показан ряд важных аспектов. Во-первых, у больных с высокой активностью АС показано повышение концентрации молекул адгезии и факторов роста эндотелия, т.е. нарушение функции эндотелия. Можно предположить, что данное нарушение является од-

ним из факторов повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у данной категории пациентов. Во-вторых, установили возможность снижения концентрации молекул адгезии на фоне приема НПВП и АМГ [20]. Снижение концентрации молекул адгезии ассоциируется с уменьшением клинической и лабораторной активности АС, а основным предиктором нормализации функции эндотелия является уменьшение концентрации СРБ. Следует отметить, что в ряде работ показаны связи между

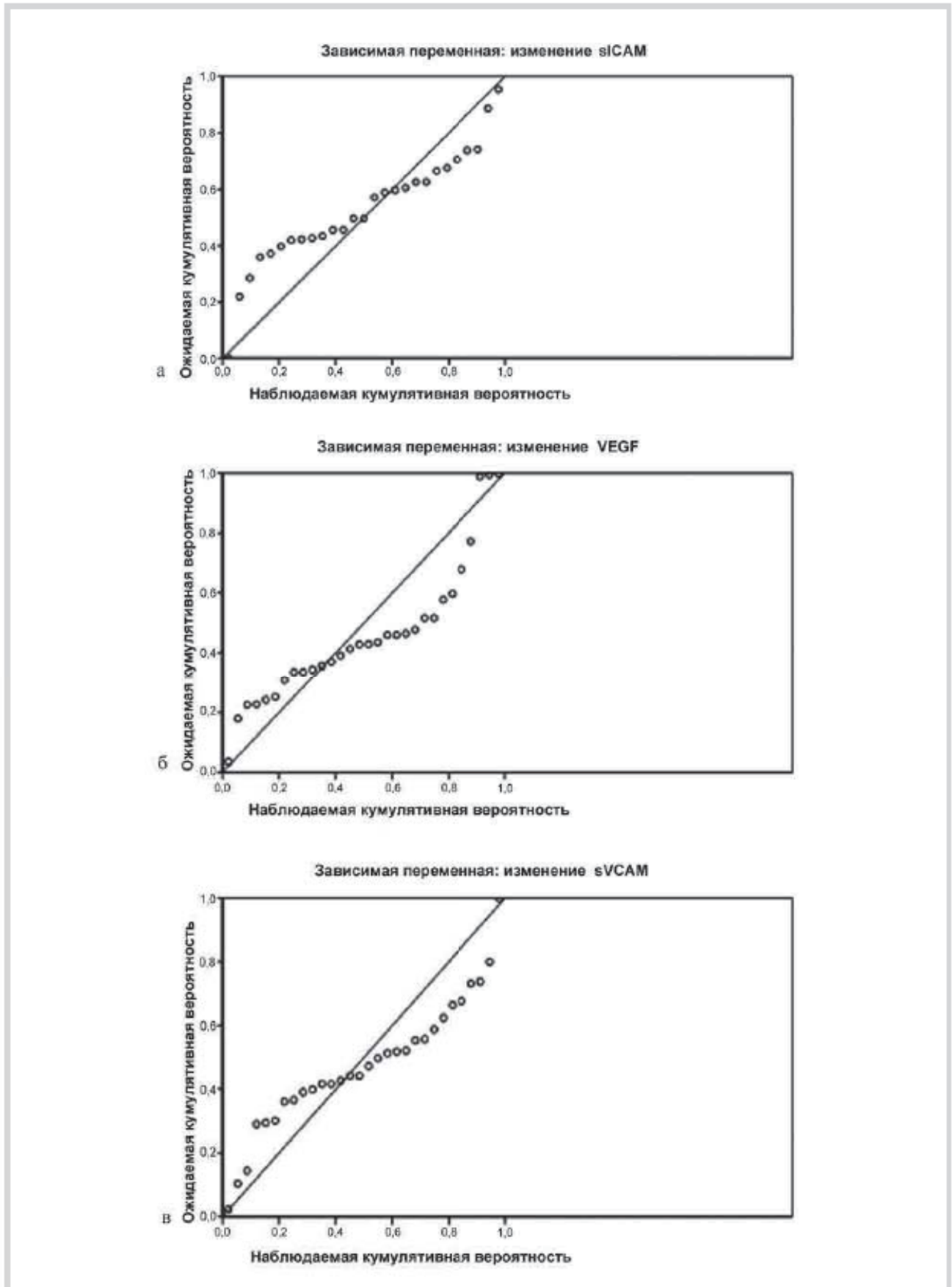


Рис. 2. Кумулятивная вероятность изменения концентрации sICAM (а), VEGF (б) и VEGF-A (в) при изменении концентрации СРБ.

VEGF-A и структурным прогрессированием при АС. Неясно, являются ли молекулы адгезии непосредственными участниками ремоделирования кости или лишь отражают неблагоприятное влияние на опорно-двигательный аппарат высокой активности системного воспаления [20].

В работе показана возможность благоприятного воздействия на эндотелий НПВП. Создается впечатление, что на фоне приема НПВП у пациентов с АС уменьшается выраженность воспаления, ассоциирующаяся с нормализацией функции эндотелия, что может предотвращать сердечно-сосудистые события. В нескольких исследованиях показано, что именно отказ от приема или редкий прием НПВП при АС ассоциируется с повышением сердечно-сосудистой смертности. Полученные в этих работах сведения хорошо согласуются с нашими результатами [21, 22].

Безусловным ограничением работы является малое число включенных пациентов. Вместе с тем полученные результаты представляются клинически значимыми — они важны как предпосылка для последующих исследований в целях оценки влияния НПВП на разные аспекты функции эндотелия в условиях персистирующего системного воспаления.

Заключение

В ходе научной программы ГИАЦИНТ продемонстрировано увеличение концентрации молекул адгезии у пациентов с АС относительно их концентрации у здоровых лиц (как исходно, так и на фоне лечения НПВП). Установлена клиническая и лабораторная эффективность лечения амтолметина гуацилом пациентов с АС, в том числе получавших ранее НПВП в течение года, предшествовавшего назначению препарата. Показано, что лечение НПВП/АМГ и связанное с ним снижение активности АС ассоциируются с уменьшением концентрации некоторых молекул адгезии в сыворотке крови, причем концентрация sICAM в ходе лечения становится сопоставимой с концентрацией sICAM у здоровых лиц. Предикторами снижения концентрации молекул адгезии является изменение концентрации СРБ. Исходный уровень VEGF-A не отличался от его уровня у здоровых лиц, тем не менее выявлено снижение его уровня на фоне лечения НПВП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. О терминологии спондилоартритов. Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., Бутрова О.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., Дубиков А.А., Дубинина Т.В., Иванова О.Н., Коротасва Т.В., Лапшина С.А., Несмеянова О.Б., Никишина И.П., Оттсва Э.Н., Раскина Т.А., Ребров А.П., Румянцев О.А., Ситало А.В., Смирнов А.В. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-660. doi:10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017 Jan 19. pii: S0140-6736(16)31591-4. doi:10.1016/S0140-6736(16)31591-4
3. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770
4. Schoels MM, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewé R, Luger T, Mease P, Olivieri I, Reveille J, Ritchlin C, Rudwaleit M, Sieper J, Smolen JS, Wit MD, van der Heijde D. Treating axial and peripheral spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, to target: results of a systematic literature search to support an international treat-to-target recommendation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):238-242. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203860
5. Wendling D. Treating to target in axial spondyloarthritis: defining the target and the arrow. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(6):691-693. doi:10.1586/1744666X.2015.1039514
6. Wen-Yi Shau, Hsi-Chieh Chen, Shu-Ting Chen, Hsu-Wen Chou, Chia-Hsueh Chang, Chuei-Wen Kuo, Mei-Shu Lai. Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence. *BMC Cardiovascular Disorders* 2012;12:4.
7. K Srinath Reddy, Ambuj Roy. Cardiovascular Risk of NSAIDs: Time to Translate Knowledge into Practice. *PLOS Medicine*. 2013;10:Issue 2. URL e1001389
8. Johanne Brooks, Richard Warburton, Ian LP. Beales. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013;4(5):206-222.
9. Найзилат, описание препарата и инструкция по применению. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/niselat_33121.htm
10. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Хондкарян Э.В., Апаркина А.В. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. *Современная ревматология*. 2016;10(3):41-46. doi:10.14412/1996-7012-2016-3-41-46
11. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Хондкарян Э.В., Апаркина А.В. Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила в лечении больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева): окончательные результаты исследования корона. *Фарматека*. 2016;7(320):53-58.
12. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-368.
13. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing

- spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2286-2291.
14. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1438-1444. doi:10.1136/ard.2003.016717
 15. van der Heijde D1, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, Braun J, Landewé R ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing-spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1811-1818. doi:10.1136/ard.2008.100826
 16. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D; Assessment of SpondyloArthritis international Society Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47-53. doi:10.1136/ard.2010.138594
 17. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2281-2285.
 18. Реброва О.Ю., ред. В кн.: Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: Медиа-Сфера; 2002.
 19. Тавелла А., Урсини Дж. Клиническое исследование противовоспалительной активности и переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта Амтолметина гуацила (нового НПВП) по сравнению с диклофенаком у пациентов пожилого возраста с патологиями костно-суставной системы. *РМЖ*. 2013;32:1678-1680.
 20. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, Syrbe U, Appel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2137-2143. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203824
 21. Bakland G1, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1921-1925. doi:10.1136/ard.2011.151191
 22. Tsai WC, Ou TT, Yen JH, Wu CC, Tung YC. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126347. doi:10.1371/journal.pone.0126347

Поступила 07.02.2017