



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ
ЛЕФЛУНОМИДОМ ПАРАМЕТРОВ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Понкратов В.И., Мещерина Н.С.
Курский государственный медицинский
университет

2021

Актуальность исследования



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

- Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических аутоиммунных заболеваний, который сопровождается доказанным высоким риском преждевременной смертности, в структуре которой лидирующие позиции занимают сердечно-сосудистые осложнения.
- Основным морфологическим проявлением кардиоваскулярной патологии у больных РА является акселерация атеросклероза, индуцированного хроническим воспалением, с формированием типичных субклинических проявлений – эндотелиальной дисфункции и увеличения артериальной ригидности на фоне уменьшения эластичности сосудистой стенки.
- Полагают, что активная патогенетическая терапия может оказывать положительное влияние на состояние артериального русла при РА. В настоящее время среди БПВП, используемых при РА, лефлуномид рассматривается в качестве «второй линии» лечения активного РА и назначается при неэффективности либо непереносимости метотрексата.
- С этих позиций особый интерес представляет изучение влияния лефлуномида на структурно-функциональные параметры сосудистой стенки при РА, что позволит оптимизировать терапию и разработать дифференцированные подходы к снижению риска кардиоваскулярных осложнений в данной категории больных.



Цель исследования:



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

**изучение влияния
лефлуномида на
структурно-
функциональные
характеристики
сосудистой стенки у
больных РА**

Комплексное обследование 52 больных РА в рамках одномоментного поперечного исследования

Критерии включения: возраст не моложе 18 и не старше 60 лет, информированное согласие, верифицированный диагноз РА в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010), способность соблюдать процедуры протокола, отсутствие психических и ментальных расстройств, наркомании и алкоголизма.

Критерии включения

1. Активное течение РА в течение последних 3 месяцев.
2. Средняя или высокая активность болезни по индексу DAS28.
3. Сохраненная способность к самообслуживанию.
4. Неэффективность предшествующей терапии метотрексатом (или наличие противопоказаний к его применению).
5. Отсутствие противопоказаний к применению лефлуномида.

Критерии исключения

1. Низкая активность РА по индексу DAS28.
2. Наличие тяжелой сопутствующей патологии: СД, заболевания почек (уровень креатинина выше 133 мкмоль/л) и печени (уровень АСТ, АЛТ, билирубина, в 3 и более раза превышающий нормальные значения), ожирение (ИМТ более 30 кг/м²).
4. Проведение внутрисуставных инъекций ГКС в течение 4 недель до начала исследования.
5. Прием преднизолона или его эквивалентов внутрь в дозе более 20 мг/сут.
6. Вакцинация живыми вакцинами в течение 4 недель до начала исследования.

Клиническая характеристика больных РА, включенных в исследование



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

➤ Общая активность РА и функциональный класс (ФК) регистрировались в соответствии с классификацией РА, принятой на пленуме Ассоциации ревматологов России в 2007 году

➤ Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (Disease Activity Score), рекомендованного EULAR (www.das28.nl).

$$\underline{DAS28 = 0,56 \cdot \sqrt{ЧБС} + 0,28 \cdot \sqrt{ЧПС} + 0,70 \cdot \ln COЭ + 0,014 \cdot ООЗБ}$$

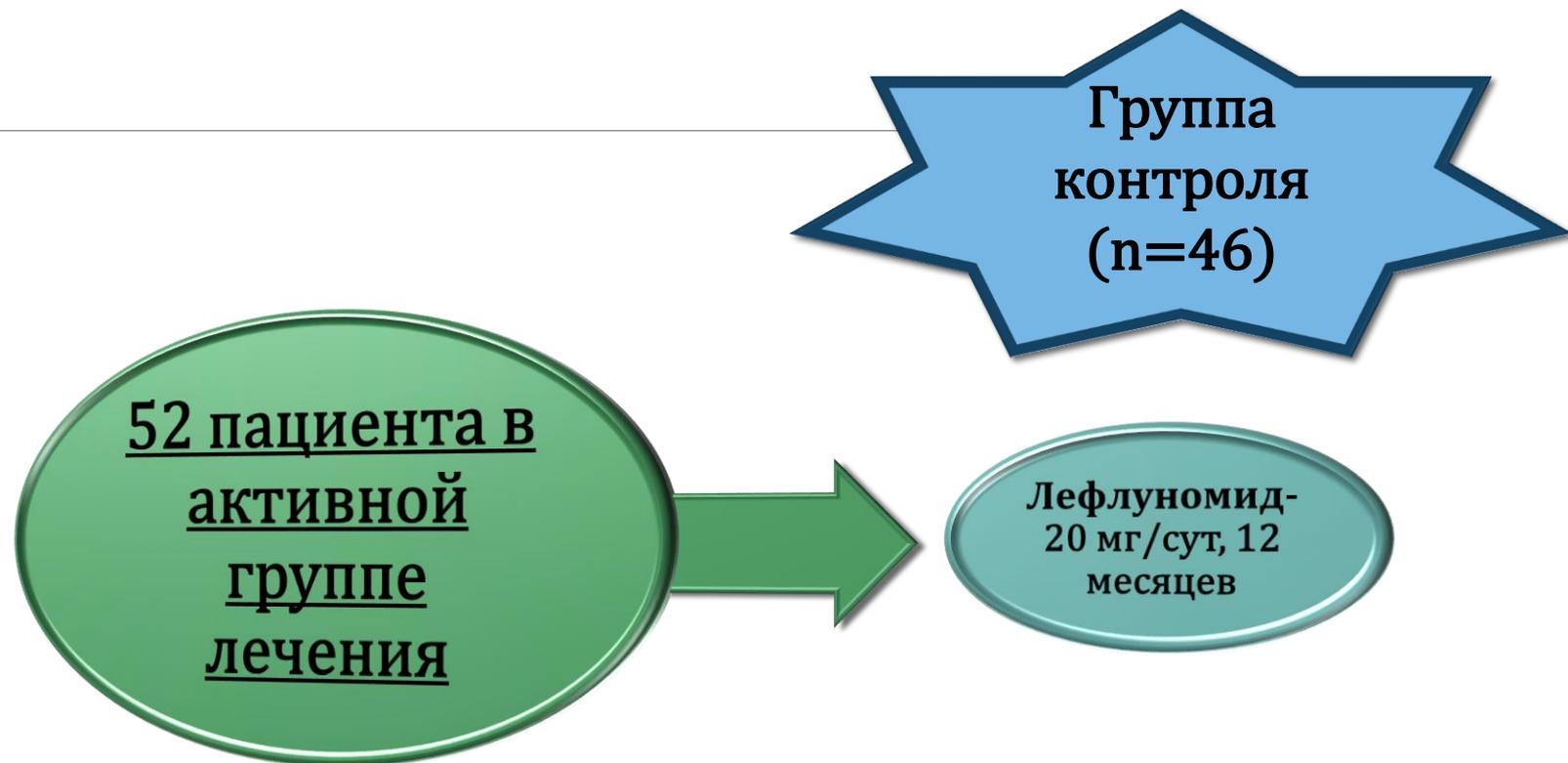
➤ Оценка эффективности терапии основывалась на динамике индекса DAS 28: улучшение DAS 28 по сравнению с исходными более чем на 1,2 ($DAS28 \leq 3,2$) отражает хороший ответ на лечение, уменьшение $DAS28 > 0,6, \leq 1,2$ ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) – умеренный ответ; динамика $DAS28 \leq 0,6$ ($DAS > 5,1$) – отсутствие ответа на лечение; $DAS28 < 2,6$ – ремиссия заболевания.

➤ Клиническое обследование больных РА проводили по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России.

*Клиническая характеристика больных
РА, включенных в исследование*



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY



❖ Визуализацию общих сонных артерий выполняли с использованием метода дуплексного сканирования в М- и В-режимах после 10 минутного отдыха пациента на ультразвуковом комплексе Acuson X/10, оснащенного линейным датчиком 7,5 МГц.

❖ Для оценки структурно-функциональных свойств ОСА определялся индекс жесткости (stiffness index β), который характеризует локальную жесткость сосудистого русла.

❖ Индекс жесткости вычисляли по формуле:

$$\beta = \log \left(\frac{\text{САД}/\text{ДАД}}{\Delta\text{Д}/\text{Д}} \right) \text{ (усл. ед.)}, \text{ где}$$

Д – диаметр общей сонной артерии в диастолу;

$\Delta\text{Д}$ – разница диаметров общей сонной артерии в систолу и диастолу;

САД – систолическое АД;

ДАД – диастолическое АД.



❖ Исследование региональной артериальной жесткости включало оценку контурного анализа пульсовой волны, зарегистрированной методом фотоплетизмографии на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов.

❖ При контурном анализе пульсовой волны оценивались следующие параметры:

- индекс жесткости (SI, stiffness index),
- индекс отражения (RI, reflection index),
- индекс аугментации (Alx, augmentation index),
- центральное систолическое давление – прогноз (Spa, Systolic Pressure Aortic – prognosis).



Влияние лефлуномида на лабораторные показатели активности РА

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев	p
СОЭ, мм/ч	32,9 [22,6; 49,8]	21,6 [11,3; 32,2]	0,0001
СРБ, мг/л	2,1 [0,98; 6,3]	1,2 [0,6; 1,4]	0,002

Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом 25-75 процентиль ([25Q; 75Q]); p – по сравнению с исходными значениями в данной группе.

Влияние лефлуномида на ультразвуковые характеристики ОСА

Показатель	Исходно	Через 12 месяцев	p
Толщина КИМ ОСА, мм	0,8 [0,63; 1,05]	0,58 [0,4; 0,72]	<0,01
Индекс жесткости ОСА	5,2 [4,4; 6,8]	4,06 [3,5; 4,6]	<0,05

Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом 25-75 процентиль ([25Q; 75Q]); p – по сравнению с исходными значениями в данной группе.

Результаты



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

Изменения показателей контурного анализа пульсовой волны у больных РА на фоне терапии лефлуномидом

Показатель	Группа контроля	Основная группа		
		исходно	Через 12 месяцев	p
AIx, %	-12,1 [6,8; -18,6]	11,6 [18,3; -4,1]	-8,6 [9,7; -16,2]	0,0001
SI, м/с	6,7 [5,9; 7,8]	8,1 [7,4; 9,1]	7,4 [6,2; 7,6]	0,001
RI, %	25,6 [20,8; 36,9]	45,7 [39,5; 54,3]	30,5 [27,1; 34,5]	0,008
SPa, мм рт.ст.	118 [105; 123]	125 [121; 130]	122 [118; 128]	НД

Примечание: полученные результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным размахом 25-75 процентиль ([25Q; 75Q]); p – по сравнению с исходными значениями в данной группе. НД – статистически недостоверные различия.

Клинический пример



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

Больная А., 32 года поступила в ревматологическое отделение с жалобами на:

- припухлость мелких суставов обеих кистей, ограничение движения в них, утреннюю скованность, сохраняющуюся в течение 3-х часов;
- немотивированное снижение веса, слабость, головокружение, боли в мышцах, повышение температуры тела в вечернее время до 37,3°C.
- Из анамнеза: считает себя больной около 8 месяцев, самостоятельно принимала НПВП с непродолжительным эффектом, за медицинской помощью не обращалась, в детстве перенесла корь.

Клинический пример



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

Объективно:

- Кожные покровы бледные, отмечается припухлость пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов кистей с обеих сторон, положительный симптом поперечного сжатия кисти, ограничение движений в вышеуказанных суставах.
- Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС 78 уд. в мин., АД 120/75 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется.

Клинический пример



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

При обследовании:

- **Общий анализ крови:** эр. $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb 105 г/л, MCV 90 фл; тромб. $520 \times 10^9/\text{л}$, лейкоц. $8,4 \times 10^9/\text{л}$, п. 6%, с. 68%, э. 1%, лимф. 21%, мон. 4%, СОЭ 40 мм/ч.
- **Биохимический анализ крови:** общий белок 68 г/л, креатинин 113 мкмоль/л, общ. билирубин 44 мкмоль/л, АСТ 106 Ед/л, АЛТ 98 Ед/л.
- **ИФА сыворотки крови:** АЦЦП 21 ЕД/мл ($N \leq 5$ ЕД/мл), РФ 64 МЕ/мл ($N \leq 20$ МЕ/мл).
- **Рентгенография кистей и стоп:** околоуставной остеопороз, щели кистевых суставов сужены, единичные кистовидные просветления в шиловидных отростках лучевых, локтевых костей, в костях запястья.

Клинический пример



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

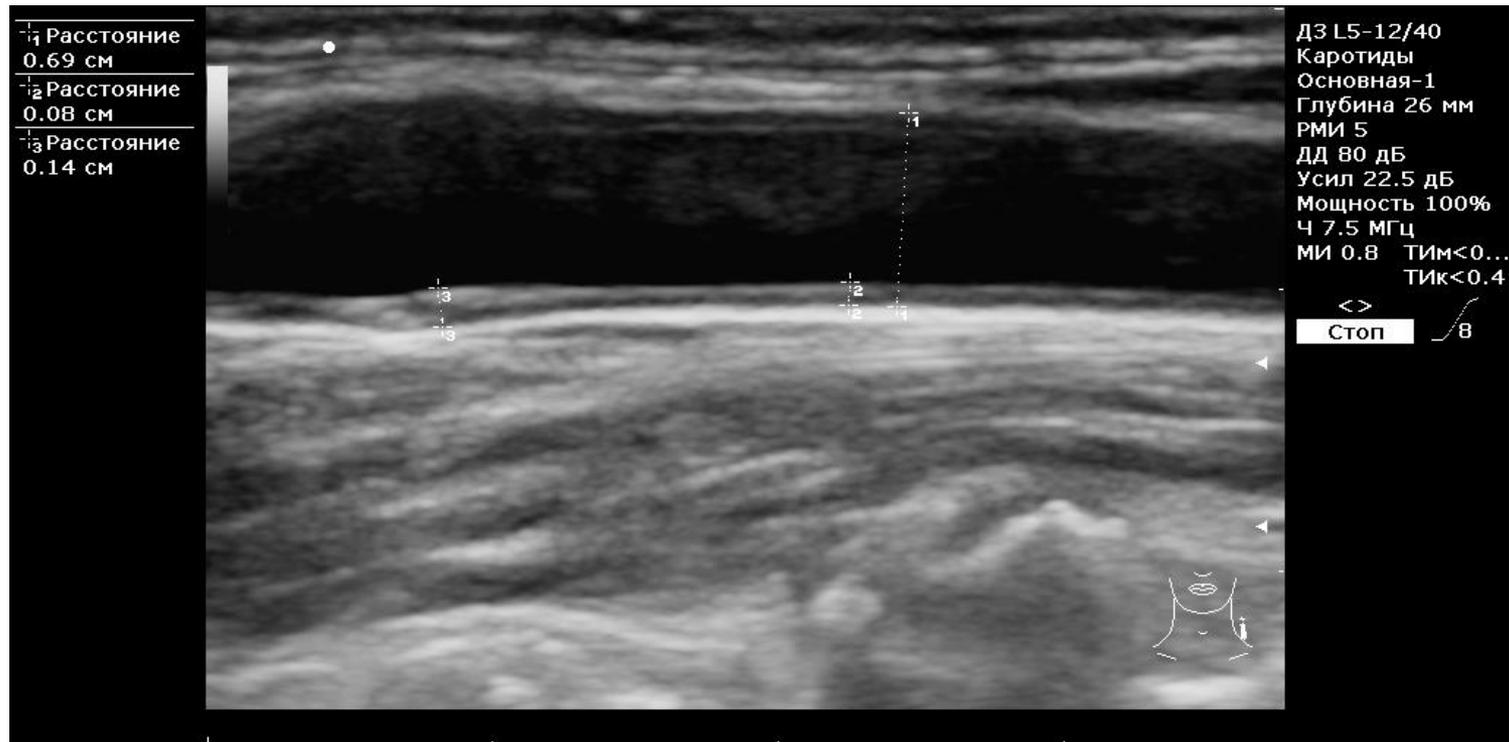
-
- **Заключение:** Ревматоидный артрит, серопозитивный по РФ и АЦЦП, активность II (DAS_{28} 4,9), ранняя стадия, неэрозивный вариант, II стадия по Штейнброккеру, с системными проявлениями: анемия, тромбоцитоз, лихорадка, ФК II.
 - В качестве базисной терапии назначен **лефлуномид** по 100 мг/сут в первые 3 дня, затем по 20 мг/сут.
 - На фоне терапии **лефлуномидом** имело место статистически значимое снижение СОЭ с 32 мм/ч до 13 мм/ч и СРБ с 5,6 мг/л до 1,2 мг/л, уровень АЦЦП снизился до 7 ЕД/мл, IgM РФ в сыворотке крови не выявлялся. Начиная с 6-й недели лечения, отмечалось снижение DAS_{28} ; к концу наблюдения была достигнута ремиссия РА ($DAS_{28}=1,8$).

Данные дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий:



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

До лечения – толщина КИМ ОСА 0,8 мм, с локальным утолщением до 1,2 мм с утраченной дифференцировкой на слои.

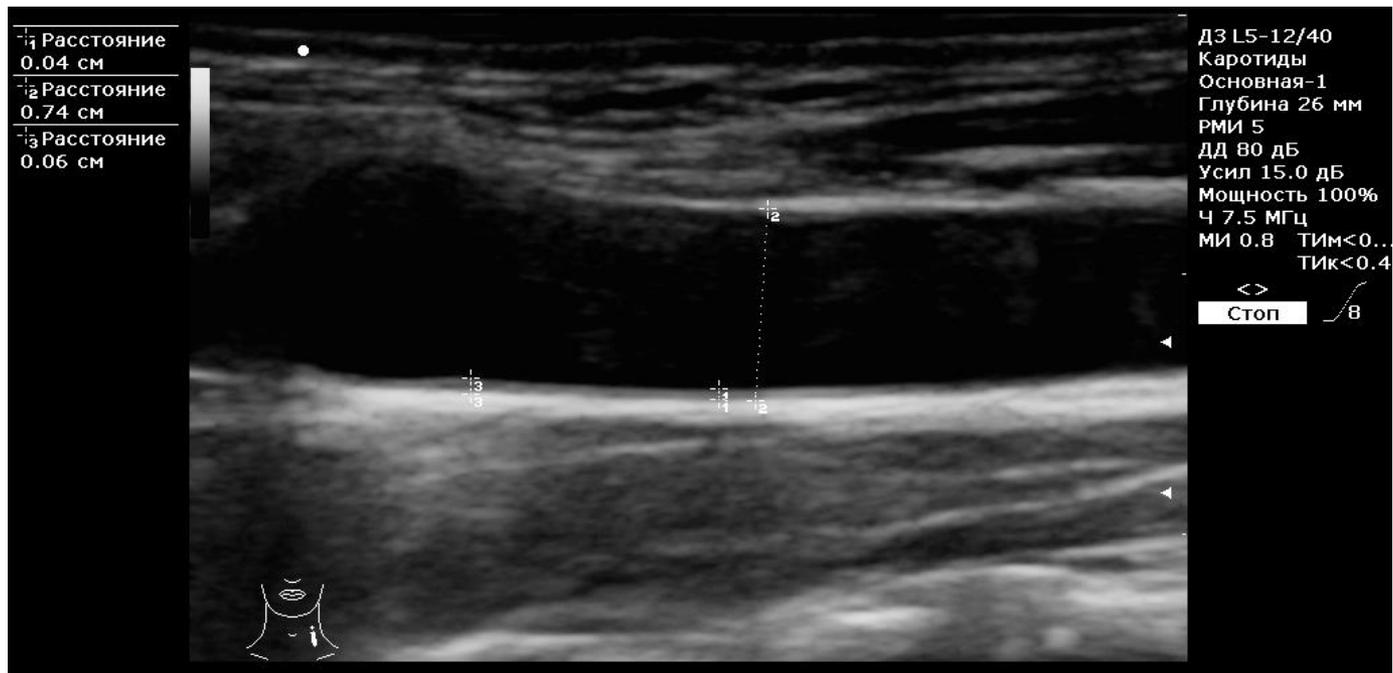


Данные дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий:



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

После 12 месяцев лечения лефлуномидом – толщина КИМ ОСА до 0,4 мм, в месте локального утолщения до лечения – 0,6 мм с сохраненной дифференцировкой на слои.



Контурный анализ пульсовой волны



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

До лечения:

Средние значения результатов

ЧП, уд/мин	AIp75, %	TK, %	VA, лет	Стресс	SpO2, %	AIp, %	SI, м/сек	%ED, %	aSI, м/сек	RI, %	AGI	ED, мс	PD, мс	T1, мс	T2, мс	dTpp, мс	QI, %	SPa, мм рт.ст.	TdVMax, мс	MAX_val
71	19.6	A:100	69	321	98.1	22.4	7.7	29	9.4	49.2	-0.1	242	847	105	191	86	48	139	36	3.36

Графики пульсовых волн

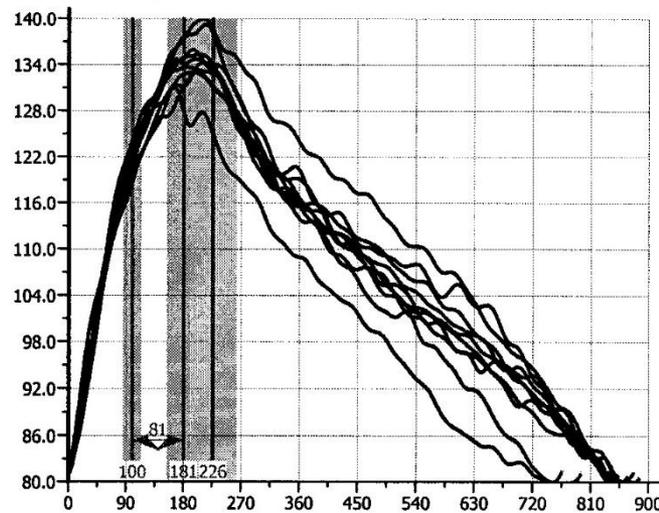
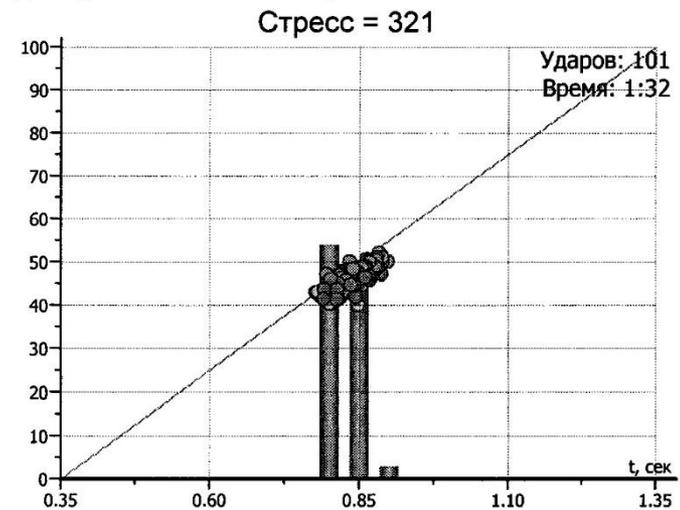


Диаграмма индекса стресса



Контурный анализ пульсовой волны



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

После 12 месяцев лечения лефлуномидом:

Средние значения результатов

ЧП, уд/мин	AIp75, %	TK, %	VA, лет	Стресс	SpO2, %	AIp, %	SI, м/сек	%ED, %	aSI, м/сек	RI, %	AGI	ED, мс	PD, мс	T1, мс	T2, мс	dTpp, мс	QI, %	SPa, мм рт.ст.	TdVMax, мс	MAX_val
76	-8.2	B:10,C:90	40	439	95.5	-8.9	6.8	37	10.0	22.7	-0.8	292	791	126	212	86	87	134	49	2.87

Графики пульсовых волн

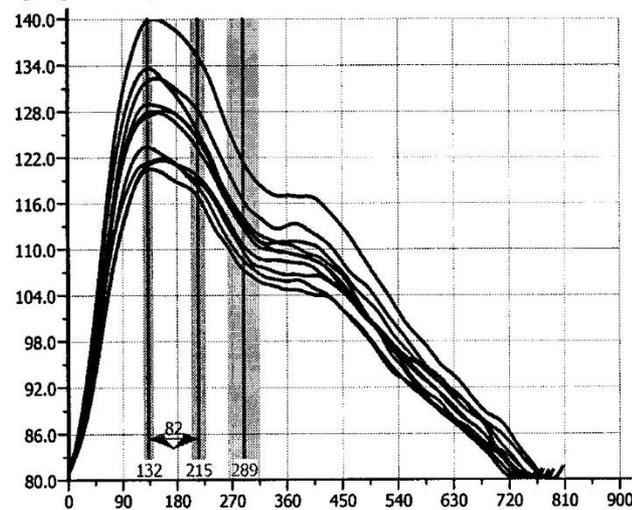
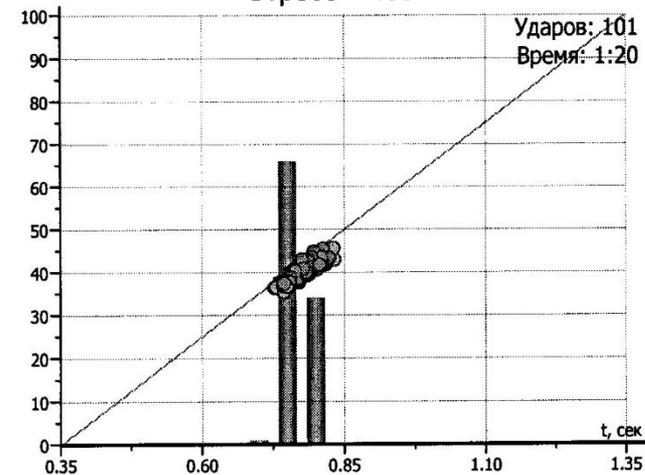


Диаграмма индекса стресса

Стресс = 439



ВЫВОДЫ



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

-
- 1) **Лефлуномид**, наряду с противовоспалительной активностью, обладает свойством уменьшать признаки субклинического поражения артериального русла, что проявляется уменьшением толщины КИМ ОСА, снижением локальной (каротидной) и региональной (аортальной) артериальной ригидности.
 - 2) Достигнутые изменения структурно-функционального состояния сосудистой стенки под влиянием терапии **лефлуномидом** потенциально связаны со снижением кардиоваскулярного риска на фоне контроля хронического воспаления при РА, что открывает перспективы для профилактики ССЗ, улучшения прогноза и качества жизни у данной категории больных.



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

***Благодарю за
внимание!***