

# Влияние голимумаба на артериальную ригидность у пациентов с ревматоидным артритом

Князева Л.А., Князева Л.И., Мещерина Н.С., Горяинов И.И., Степченко М.А., Хардикова Е.М.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3

Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia 3, Karl Marx St., Kursk 305041

**Контакты:** Лариса Александровна Князева; [kafedra\\_n1@bk.ru](mailto:kafedra_n1@bk.ru)

**Contact:** Larisa Knyazeva; [kafedra\\_n1@bk.ru](mailto:kafedra_n1@bk.ru)

Поступила 23.10.17

**Цель исследования** – оценить влияние голимумаба (ГЛМ) на артериальную ригидность у пациентов с различными клинико-иммунологическими субтипами ревматоидного артрита (РА).

**Материал и методы.** Обследовано 48 больных РА, соответствующих классификационным критериям ACR (1987) или ACR/EULAR (2010). Выполнены визуализация сонных артерий с определением локальной ригидности сосудистой стенки и исследование регионарной артериальной жесткости, включавшее оценку контурного анализа пульсовой волны, до лечения и через 52 нед начала терапии.

**Результаты и обсуждение.** У больных РА молодого и среднего возраста без сопутствующей кардиоваскулярной патологии установлено наличие субклинического поражения магистральных артерий, характеризующееся увеличением толщины комплекса интима–медиа (КИМ) и индекса жесткости  $\beta$  общей сонной артерии (ОСА); повышением индексов аугментации (AIp), жесткости (SI) и отражения (RI), выраженность изменения которых ассоциировалась с высокой активностью заболевания DAS28 и серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Лечение ГЛМ у больных РА сопровождалось статистически значимым снижением индекса DAS28, уменьшением толщины КИМ ОСА и локальной (каротидной) ригидности сосудистого русла. Более значимая коррекция исследованных показателей достигнута у больных с серонегативным субтипом заболевания, в этой группе пациентов толщина КИМ ОСА к концу наблюдения уменьшилась на 29% ( $p=0,01$ ), индекс жесткости  $\beta$  ОСА снизился в среднем на 28,7% ( $p=0,0001$ ). В этой подгруппе больных, по данным контурного анализа пульсовой волны, через 52 нед после начала терапии ГЛМ наблюдалось снижение индексов AIp, SI и RI до уровня контроля, при серопозитивном по РФ и/или АЦЦП варианте РА они уменьшались в среднем в 1,8 ( $p=0,0001$ ), в 1,2 ( $p=0,005$ ) и в 1,6 раза ( $p=0,001$ ) соответственно.

**Заключение.** Терапия ГЛМ у больных РА наряду с высокой противовоспалительной активностью обладает вазопротективным действием на стенки крупных сосудов эластического типа (уменьшение толщины КИМ и индекса жесткости  $\beta$  ОСА, AIp и SI) и мелких артерий мышечного типа (снижение RI).

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; артериальная ригидность; голимумаб; толщина комплекса интима–медиа; общая сонная артерия; контурный анализ пульсовой волны.

**Для ссылки:** Князева ЛА, Князева ЛИ, Мещерина НС и др. Влияние голимумаба на артериальную ригидность у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):41–47.

## THE EFFECT OF GOLIMUMAB ON ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Knyazeva L.A., Knyazeva L.I., Meshcherina N.S., Goryainov I.I., Stepchenko M.A., Khardikova E.M.

**Objective:** to evaluate the effect of golimumab (GLM) on arterial stiffness in patients with different clinical and immunological subtypes of rheumatoid arthritis (RA).

**Material and methods.** Examinations were made in 48 patients with RA meeting the 1987 ACR/2010 EULAR classification criteria. The investigators visualized carotid arteries with determination of local vessel wall stiffness and studied regional arterial stiffness with assessment of contour pulse wave analysis before and 52 weeks after initiation of therapy.

**Results and discussion.** Young and middle-aged RA patients without any concomitant cardiovascular diseases were found to have subclinical great artery involvement that was characterized by increases in intima-media thickness (IMT) and stiffness index  $\beta$  of the common carotid artery (CCA); by rises in peripheral augmentation index (AIp), stiffness index (SI), and reflection index (RI), the intensity of a change in which was associated with high DAS28 and seropositivity for rheumatoid factor (RF) and/or anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies. GLM treatment in patients with RA was accompanied by a statistically significant decrease in DAS28 and a reduction in CCA IMT and local (carotid) stiffness of the vascular bed. More significant correction of the investigated parameters was achieved in patients with the seronegative subtype of the disease; in this group of patients, CCA IMT decreased by 29% by the end of observation ( $p=0.01$ ), CCA SI  $\beta$  reduced by an average of 28.7% ( $p=0.0001$ ). At 52 weeks after GLM therapy initiation, contour pulse wave analysis indicated that this subgroup of patients was observed to have decreases in AIp, SI, and RI to the control level; in RA seropositive for RF and/or anti-CCP, they reduced by an average of 1.8 ( $p=0.0001$ ), 1.2 ( $p=0.005$ ) and 1.6 ( $p=0.001$ ) times, respectively.

**Conclusion.** Along with high anti-inflammatory activity, GLM therapy in patients with RA has a vasoprotective effect on the walls of large elastic-type vessels (decreases in CCA IMT and SI  $\beta$ , AIp, and SI) and small muscular-type arteries (a reduction in RI).

**Keywords:** rheumatoid arthritis; arterial stiffness; golimumab; intima-media thickness; common carotid artery; contour pulse wave analysis.

**For reference:** Knyazeva LA, Knyazeva LI, Meshcherina NS, et al. The effect of golimumab on arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):41–47 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-41-47>

В настоящее время не вызывает сомнений, что ревматоидный артрит (РА) характеризуется высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и кардиоваскулярной летальности, превышающей на 48% уровень в общей популяции и сопоставимой с таковой у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [1, 2]. Важно отметить, что наиболее часто ССО развиваются у больных РА с низким или умеренным кардиоваскулярным риском (КВР), согласно существующим стандартным методам его определения, но с высокой клинико-иммунологической активностью болезни [3]. Выявление у больных ранним РА высокой частоты субклинического атеросклероза свидетельствует о повышенном КВР, несмотря на «благоприятный» липидный профиль, что обуславливает целесообразность применения неинвазивных визуализирующих методов обследования сердца и сосудов уже на ранних стадиях развития РА для стратификации КВР и выбора тактики ведения больных [4, 5].

В последние годы все большее значение приобретает определение интегральных показателей КВР, к которым относятся субклинические сосудистые маркеры сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – увеличение жесткости артериальных сосудов, аугментация центрального аортального давления (ЦАД), снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), кальцификация коронарных артерий, утолщение комплекса интима–медиа (КИМ) в сонных артериях. При этом особое внимание в развитии ССЗ уделяется определению артериальной жесткости, увеличение которой рассматривается в качестве независимого фактора КВР [6]. Аортальная ригидность является независимым предиктом смертности от всех причин и сердечно-сосудистой летальности от фатальных и нефатальных коронарных событий, а также фатальных инсультов у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией (АГ), СД, терминальной почечной недостаточностью, у пожилых лиц и в общей популяции [6, 7]. Установлено, что наряду с возрастом и генетическим фоном целый ряд патологических состояний, таких как ожирение, курение, гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к глюкозе, АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), сопровождается повышением артериальной ригидности [7]. Связь перечисленных факторов с прогрессированием артериальной жесткости достаточно хорошо изучена в мультивариантных анализах, установивших, что ведущими параметрами, которые имеют приоритет при ее оценке, являются возраст, уровень артериального давления (АД) и в меньшей степени пол и традиционные факторы риска (ТФР) [7]. Что касается РА, имеющиеся немногочисленные сведения свидетельствуют об увеличении жесткости сосудистой стенки при данной патологии [8, 9]. Результаты исследований указывают на многофакторный генез артериальной ригидности, включающий целый спектр механизмов, среди которых, наряду с ТФР ССЗ [10], обсуждаются «болезнь-ассоциированные» факторы, связанные с персистирующим аутоиммунным воспалением, которое сопровождается гиперпродукцией многочисленных медиаторов и «иммунных» клеток (провоспалительных цитокинов, молекул адгезии лейкоцитов, металлопротеиназ, факторов роста, аутоантител: ревматоидного фактора – РФ, антител к циклическому цитрулированному пептиду – АЦЦП – и др.) [5, 11]. Поэтому важным научно-практи-

ческим аспектом данной проблемы является изучение влияния противоревматических препаратов на сердечно-сосудистую систему (ССС), что позволит разработать комплекс профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска ССО и создание системы динамического контроля и наблюдения за прогрессированием атеросклероза при РА [5, 12].

В последние годы в связи с внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [13–15] появились первые результаты исследований их влияния на сосудистую стенку. В ряде работ установлено уменьшение толщины КИМ сонных артерий и снижение такого предиктора ССО, как скорость распространения пульсовой волны на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), в частности, этанерцептом и инфликсимабом [16–18].

В то же время имеются сведения об усугублении нарушений липидного спектра крови после начала лечения РА с использованием ГИБП [19, 20] или отсутствии их влияния на толщину КИМ и артериальную ригидность у больных РА с сопутствующими ССЗ [21, 22]. По мнению других исследователей, инфликсимаб не вызывает проатерогенных изменений липидного спектра крови у больных РА [23]. В качестве одной из причин неоднозначности полученных результатов обсуждается гетерогенность применяемых ингибиторов ФНО $\alpha$  [21]. К настоящему времени синтезировано пять препаратов, блокирующих активность этого цитокина: инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб (ГЛМ), цертолизумаба пэгол – моноклональные антитела к ФНО $\alpha$ , этанерцепт – растворимый рецептор ФНО $\alpha$ . Однако в ряде регистровых исследований продемонстрировано наличие существенных различий между ингибиторами ФНО $\alpha$  в реальной практике [24–26], что обусловлено вариабельностью их способности связывать и нейтрализовать растворимые и связанные с мембраной формы ФНО $\alpha$  [27].

Следует отметить, что ГЛМ в Российской Федерации был зарегистрирован относительно недавно (в мае 2012 г.) и разрешен к применению у пациентов в возрасте старше 18 лет с РА, анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом. ГЛМ – полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО $\alpha$ , которое связывает растворимый и трансмембранный ФНО $\alpha$ . ГЛМ, так же как инфликсимаб и адалимумаб, относится к IgG1. В клинических исследованиях показано, что препарат снижает сыровоточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ6), металлопротеиназы 3 (ММП3), внутриклеточной молекулы адгезии. Важными положительными особенностями терапии ГЛМ являются его доказанная в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость и безопасность, независимо от вида предшествующей терапии [28]. Однако до настоящего времени отсутствуют достоверные подтверждения влияния ГЛМ на ранние проявления и выраженность атеросклеротического поражения сосудов при РА, что не позволяет вынести окончательное суждение о воздействии препарата на структурно-функциональное состояние артериального русла у данной категории больных. Решение этой проблемы весьма актуально, поскольку позволит наиболее полно охарактеризовать терапевтический потенциал препарата, осуществлять контроль риска развития ССО у больных РА, влиять на прогноз.

**Цель** исследования — оценить влияние ГЛМ на артериальную ригидность у пациентов с различными клинико-иммунологическими субтипами РА.

#### Материал и методы

Обследовано 48 больных РА молодого и среднего возраста без кардиоваскулярной патологии. Диагноз РА соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и/или критериям ACR / Европейской антивоспалительной лиги (EULAR) 2010 г. Среди обследованных больных было 38 женщин и 10 мужчин, медиана [25-й; 75-й перцентили] возраста которых составила 36,1 [26,3; 47,8] года, длительности болезни — 18,2 [9,6; 35,6] мес. У 9 (18,8%) пациентов наблюдалась умеренная, у 39 (81,2%) — высокая активность заболевания по DAS28 и/или CDAI, SDAI. У 38 (79%) больных была II и у 10 (21%) — III рентгенологическая стадия по Штейн-брокеру.

У всех пациентов имела место неэффективность предшествовавшей терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП): метотрексатом — 30 (62,5%), сульфасалазином — 3 (6,2%), лефлуномидом — 15 (31,3%) — на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов — 20 (41,6%) и глюкокортикоидов (ГК) — 13 (27%). Все больные РА, включенные в исследование, ранее не получали ГИБП. У 10 больных выявлены ревматоидные узелки, у двух — нейропатия.

У 10 (21%) больных имел место отягощенный по ССЗ семейный анамнез, при оценке по модифицированной шкале SCORE, адаптированной для больных РА, в соответствии с рекомендациями EULAR и «Клиническими рекомендациями по снижению риска ССО у пациентов с хроническими артритами» (<http://rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec20.pdf>) определен умеренный (n=28) или низкий (n=20) суммарный КВР.

**Критериями исключения** из исследования являлись: низкая активность РА (индекс DAS28 <3,2 балла), наличие любой коморбидной патологии, включая АГ, ИБС, застойную сердечную недостаточность, СД, инфекционные процессы любой локализации, гепатит В или С, онкологические заболевания в течение последних 5 лет, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы, патологию почек (уровень креатинина выше 133 мкмоль/л) и печени (уровни аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, в 3 раза и более превышающие нормальные значения), внутрисуставные инъекции ГК менее чем за 4 нед до рандомизации, прием преднизолона или его эквивалентов внутрь в дозе >20 мг/сут, вакцинация живыми вакцинами менее чем за 4 нед до начала лечения, аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе.

До начала исследования все пациенты подписывали информированное согласие; протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом.

Все больные РА были рандомизированы на две группы: в 1-й (n=28) имел место РФ/АЦЦП-серонегативный РА, во 2-й (n=20) — серопозитивный по РФ и/или АЦЦП субтип заболевания.

В группу контроля вошли 26 практически здоровых лиц, которые не имели какой-либо клинически значимой патологии опорно-двигательного аппарата, острых и хронических органических заболеваний ССС, почек, орга-

нов дыхания и были сопоставимы по полу и возрасту с больными РА: медиана возраста составила 38,8 [31,6; 46,7] года. В данной группе было 19 (73%) женщин и 7 (27%) мужчин.

Для оценки структурно-функционального состояния артериального русла выполняли визуализацию общих сонных артерий (ОСА) с использованием метода дуплексного сканирования в М- и В-режимах на ультразвуковом комплексе Acuson X/10, оснащенный линейным датчиком 7,5 МГц после 10-минутного отдыха пациента. Измерение толщины КИМ ОСА осуществлялось в В-режиме в соответствии со стандартным протоколом [29].

Оценка структурно-функциональных свойств ОСА включала определение индекса жесткости  $\beta$  (stiffness index  $\beta$ ), характеризующего локальную ригидность сосудистого русла, который вычисляли по формуле:

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

где Д — диаметр ОСА в диастолу;  $\Delta\text{Д}$  — разница диаметров ОСА в систолу и диастолу; САД — систолическое артериальное давление (АД); ДАД — диастолическое АД [30].

Исследование регионарной артериальной ригидности осуществлялось на основе контурного анализа пульсовой волны, регистрируемой методом фотоплетизмографии на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого [31] и следующим протоколом: тест проводился в затемненной комнате после 15-минутного отдыха, в утренние часы, натощак, в удобном положении сидя, с неподвижными кистями с фотоплетизмографическими датчиками на концевых фалангах указательных пальцев. За 24 ч до исследования исключались прием кофеина, алкоголя и других стимуляторов, физические нагрузки и курение. По результатам контурного анализа пульсовой волны анализировали такие параметры, как индекс жесткости (stiffness index — SI), индекс отражения (reflection index — RI), индекс augmentation (augmentation index — AIp), центральное систолическое давление — прогноз (SystolicPressureAortic — prognosis Spa).

В качестве базисной противовоспалительной терапии больным РА назначали ГЛМ в дозе 50 мг подкожно 1 раз в 4 нед в один и тот же день.

Анализ результативности вмешательства базировался на промежуточных «суррогатных» критериях. Оценка эффективности терапии проводилась по критериям EULAR. Оценка структурно-функциональных параметров артериального русла у больных РА проводили дважды: до лечения и после 52 нед терапии ГЛМ.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica Base for Windows, версия 6.0 (StatSoft, США) 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 (SD) или медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили] при распределении, отличным 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 при-

менялся непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) по критериям Манна–Уитни (для двух независимых групп) или Краскела–Уоллиса (для трех 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 обсуждение

Для выявления признаков субклинического атеросклероза, характеризующегося процессами ремоделирования сосудистого русла и повышением локальной жесткости, у больных РА без клинических проявлений ССЗ было проведено определение структурно-функциональных показателей ОСА, продемонстрировавшее отсутствие статистически значимых изменений диаметра ОСА у обследованных больных РА с различными клинико-иммунологическими вариантами заболевания (табл. 1).

Установлено, что в 1-й группе больных РА среднегрупповые значения толщины КИМ в среднем на 21,1% ( $p=0,012$ ) превосходили показатель в группе контроля и были в 1,5 раза ( $p=0,004$ ) выше в сравнении со значением данного показателя во 2-й группе. Оценка индекса жесткости  $\beta$  ОСА показала его статистически значимое увеличение у всех больных РА, причем во 2-й группе выявлены достоверно более высокие значения, которые в среднем в 1,7 раза ( $p=0,005$ ) превышали показатели 1-й группы. Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных РА патологического ремоделирования ОСА, проявляющегося увеличением толщины КИМ и индекса жесткости  $\beta$  ОСА. Кроме того, установлено, что более выраженные изменения показателей, характеризующих локальную жесткость ОСА, имеют место у больных с серопозитивным по РФ/АЦЦП вариантом заболевания, что подтверждается результатами корреляционного анализа, показавшего наличие прямых связей между величиной КИМ ОСА и уровнем РФ и АЦЦП ( $r=0,52$ ,  $p=0,01$  и  $r=0,56$ ,  $p=0,001$  соответственно), а также между DAS28, толщиной КИМ ОСА ( $r=0,51$ ,  $p=0,01$ ), индексом жесткости ОСА ( $r=0,48$ ,  $p=0,001$ ).

Также установлено, что процесс ремоделирования ОСА при РА носит дезадаптивный характер и ассоциирован с утолщением КИМ и повышением индекса жесткости  $\beta$  на фоне сохраненного диаметра артерий. Известно, что процесс ремоделирования артерий характеризуется утолщением tunica media, уменьшением просвета сосуда и увеличением вне-

клеточного матрикса [32]. При этом на примере больных АГ было доказано, что изменения в сосудах эластического и мышечного типа обладают существенными различиями [32]. Так, в крупных эластических артериях, таких как аорта и сонная артерия, происходит «пассивное» увеличение их диаметра, т. е. повышенное давление растягивает артериальную стенку, в то время как утолщенный КИМ нормализует ее напряжение. В случае нормотензии, по-видимому, отсутствует истощающее влияние высокого уровня АД, особенно его пульсационного компонента, на такие элементы сосудистой стенки, как эластин и коллаген, что в определенной степени является сдерживающим фактором дегенеративных изменений сосудистой стенки и предупреждает расширение ее интерадвентициального диаметра [32].

Таким образом, в ремоделирование артерий крупного калибра и ухудшение эластических свойств ОСА у обследованных больных РА, вероятно, в первую очередь преимущественный вклад вносит эндотелиальная дисфункция, во многом обусловленная активностью хронического иммунного воспаления.

Принимая во внимание, что артериальные сосуды являются основным «морфологическим плацдармом» для формирования ССЗ, мы также провели комплексное исследование регионарной жесткости в сосудах эластического и мышечного типа. Для оценки состояния эластичности и жесткости крупных проводящих артерий и состояния сосудистого тонуса мелких мышечных артерий и артериол нами был использован аппарат «АнгиоСкан-01» (Россия), функционирующий на основе метода фотоплетизмографии.

В ходе проведенного нами исследования у всех обследованных больных, независимо от клинико-иммунологического варианта РА, в сравнении с контролем наблюда-

**Таблица 1** Характеристика структурно-функциональных параметров сосудистой стенки у больных РА ( $n=48$ ), Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Контроль ( $n=26$ ) 1	Больные РА		Значение $p$
		1-я группа ( $n=28$ ) 2	2-я группа ( $n=20$ ) 3	
Диаметр ОСА, мм	6,0 [5,4; 6,7]	5,8 [5,3; 6,6]	6,0 [5,4; 6,9]	$p_{1-2}=0,087$ $p_{1-3}=0,062$ $p_{2-3}=0,075$
Толщина КИМ ОСА, мм	0,56 [0,5; 0,7]	0,88 [0,62; 1,1]	0,97 [0,58; 1,18]	$p_{1-2}=0,012$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,018$
Индекс жесткости $\beta$ , усл. ед.	3,6 [2,8; 4,9]	6,1 [3,9; 8,1]	7,1 [5,9; 9,1]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,008$
Alp, %	-12,1 [6,8; -18,6]	12,45 [6,1; 19,5]	21,6 [16,1; 32,8]	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,032$
SI, м/с	6,7 [5,9; 8,2]	8,4 [8,1; 9,1]	9,4 [8,6; 10,1]	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,022$
RI, %	25,6 [20,8; 36,9]	45,7 [39,5; 54,3]	71,1 [49,1; 83,4]	$p_{1-2}=0,048$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,001$
SPa, мм рт. ст.	120 [115; 123]	125 [121; 130]	126 [118; 130]	NS

**Примечание.** Статистическую значимость определяли по критерию Краскела–Уоллиса, разницу показателей считали статистически значимой при  $p<0,05$ ; NS – различия статистически не значимы.

лось статистически значимое повышение индексов AIp и SI, характеризующих структурно-функциональное состояние крупных резистивных сосудов, таких, как аорта и ее ветви. При этом следует отметить, что среднегрупповые значения индексов AIp и SI во 2-й группе были выше в среднем в 1,6 раза ( $p=0,036$ ) и на 18% ( $p=0,022$ ) соответственно, чем в 1-й группе.

При оценке индекса RI, отражающего тонус мелких мышечных артерий и наличие в них спазма, при РФ/АЦЦП-серонегативном РА выявлено его увеличение в среднем в 1,7 раза ( $p=0,01$ ) по сравнению с контролем. Однако RI у этих пациентов был в 1,5 раза ниже ( $p=0,04$ ), чем у больных с серопозитивным по РФ/АЦЦП субтипом заболевания.

Таким образом, анализ полученных в нашем исследовании параметров структурно-функционального состояния артериального русла по данным фотоплетизмографии демонстрирует повышение жесткости сосудистой стенки у больных РА, что проявляется увеличением индексов AIp и SI. Вместе с тем наиболее выраженные изменения показателей, характеризующих артериальную ригидность и тонус мелких мышечных артерий, наблюдались при серопозитивном по РФ/АЦЦП варианте РА, что подтверждается установленными корреляционными зависимостями между уровнем РФ и индексами AIp, SI и RI ( $r=0,56$ ,  $p=0,01$ ;  $r=0,68$ ,  $p=0,04$  и  $r=0,42$ ,  $p=0,035$  соответственно), концентрацией АЦЦП и индексами AIp, SI и RI ( $r=0,48$ ,  $p=0,03$ ;  $r=0,62$ ,  $p=0,018$ ;  $r=0,48$ ,  $p=0,04$  соответственно).

В целом, полученные нами результаты не противостоят данным, представленным в ранее опубликованных работах, в которых подчеркивается важность достижения ремиссии РА на фоне противоревматической терапии для замедления прогрессирования атеросклероза [21, 33–35]. Поэтому важным представляется изучение влияния патогенетической терапии на наиболее ранние и, следовательно, потенциально обратимые механизмы развития и прогрессирования субклинического атеросклероза, диагностическими маркерами которого являются снижение эластичности и повышение резистентности артериальной стенки в различных сосудистых бассейнах.

С этих позиций особую значимость приобретает изучение кардиоваскулярных эффектов ГИБП, влияние которых на прогрессирование атеросклероза при РА до настоящего времени остается предметом дискуссий. При этом следует отметить, что данные, касающиеся перспектив использования ингибиторов ФНО $\alpha$ , в частности ГЛМ, для снижения КВР, крайне немногочисленны

и противоречивы. Так, результаты действия ГЛМ на липидный спектр и маркеры воспаления (СРБ, фибриноген, ИЛ6, ИЛ8, молекулы адгезии и сосудистый эндотелиальный фактор роста) были изучены в ходе рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований GO-BEFORE и CO-FORWARD. Полученные данные показали, что у больных РА, получавших комбинацию ГЛМ и метотрексата, несмотря на некоторое увеличение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности и стабильности индекса атерогенности, наблюдались благоприятные изменения в субфракции липопротеидов низкой плотности и положительная динамика концентрации воспалительных маркеров. Однако авторы не выносят окончательного суждения о влиянии ГЛМ на КВР и указывают на необходимость долгосрочных исследований с большей численностью больных [36].

Кроме того, в исследованиях GO-BEFORE, GO-FORWARD, а также GO-AFTER после 52 нед комбинированной терапии ГЛМ и метотрексатом были получены чрезвычайно вариабельные и разнонаправленные изменения толщины КИМ, отмечалась некоторая тенденция к ее увеличению [37]. Одновременно другие авторы приводят неубедительные доказательства влияния длительной терапии ГЛМ на толщину КИМ ОСА. При этом частота значимых кардиоваскулярных событий существенно не менялась [38].

В настоящем исследовании лечение ГЛМ начиная с 8-й недели сопровождалось значимым снижением DAS28 и существенным уменьшением артериальной ригидности. К концу наблюдения клиническое улучшение (хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR) суммарно было достигнуто у 44 (91,6%) больных; после 52 нед терапии ГЛМ хороший ответ был получен у 25 (52,1%), удовлетворительный – у 21 пациента (42,7%). У 2 (4%) больных лечение было неэффективно. При этом низкая активность заболевания была достигнута у 26 (54,2%), ремиссия – у 18 (37,5%) больных. Следует подчеркнуть, что у подавляющего большинства обследованных больных до лечения имела место высокая активность РА (DAS28 >5,1) которая в 1-й группе наблюдалась в 22 (78,6%), во 2-й – в 17 случаях (85%). После 52 нед терапии ГЛМ ремиссия заболевания (DAS28 <2,6) была достигнута у 16 (57,1%), низкая активность (DAS28 <3,2) – у 10 (35,7%) больных. Во 2-й группе ( $n=20$ ) ремиссия была достигнута у 2 (10%), низкая активность – у 11 (55%) пациентов, умеренная активность сохранялась у 6 (18%) больных РА; один пациент (5%) не ответил на лечение.

**Таблица 2** Показатели артериальной ригидности у больных РА на фоне терапии ГЛМ ( $n=48$ ), Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Контроль ( $n=26$ )	Больные РА					
		1-я группа ( $n=28$ )			2-я группа ( $n=20$ )		
		исходно	через 52 нед	$p$	исходно	через 52 нед	$p$
Толщина КИМ ОСА, мм	0,56 [0,5; 0,7]	0,88 [0,62; 1,1]	0,71 [0,58; 0,91]	$p=0,01$	0,97 [0,58; 1,18]	0,84 [0,61; 1,01]	$p=0,01$
Индекс жесткости $\beta$ , усл. ед.	3,6 [2,8; 4,9]	6,1 [3,9; 8,1]	4,8 [3,9; 5,8]	$p=0,0001$	7,1 [5,9; 9,1]	5,7 [5,2; 8,8]	$p=0,003$
AIp, %	-12,1 [6,8; -18,6]	12,45 [6,1; 19,5]	-8,6 [9,7; -16,2]	$p=0,0001$	21,6 [16,1; 32,8]	9,1 [16,3; -4,1]	$p=0,0001$
SI, м/с	6,7 [5,9; 8,2]	8,4 [8,1; 9,1]	7,4 [6,2; 7,6]	$p=0,001$	9,4 [8,6; 10,1]	7,7 [7,2; 8,5]	$p=0,005$
RI, %	25,6 [20,8; 36,9]	45,7 [39,5; 54,3]	30,5 [27,1; 38,5]	$p=0,04$	71,1 [49,1; 83,4]	40,1 [27,4; 64,1]	$p=0,001$

*Примечание.*  $p$  – по сравнению с исходными значениями (по критерию Вилкоксона).

Терапия ГЛМ характеризовалась хорошей переносимостью, отсутствием развития серьезных неблагоприятных реакций, связанных с применением препарата; отмены препарата в ходе исследования не потребовалось ни у одного пациента, что не противоречит результатам выполненных ранее исследований [28].

Анализ морфофункциональных показателей ОСА после лечения ГЛМ показал уменьшение среднегрупповых значений толщины КИМ на 29% ( $p=0,01$ ) в 1-й и на 15,2% ( $p=0,01$ ) во 2-й группе больных (табл. 2). Кроме того, после проведенной терапии у больных РА 1-й группы индекс жесткости  $\beta$  ОСА уменьшился на 28,7% ( $p=0,0001$ ) и не отличался от контроля. При РФ/АЦЦП-серопозитивном РА отмечено снижение индекса жесткости  $\beta$  ОСА в среднем на 16,7% ( $p=0,003$ ), при сохранении статистически значимых различий с соответствующим показателем контроля.

Изучение характеристик контурного анализа пульсовой волны у больных РФ-серонегативным РА после терапии ГЛМ установило снижение индексов AIp, SI и RI, которые в среднем уменьшились на 38,1% ( $p=0,0001$ ), 23,2% ( $p=0,001$ ) и 15,8% ( $p=0,04$ ) соответственно и статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы. У больных 2-й группы после лечения ГЛМ было достигнуто уменьшение индексов AIp, SI и RI в среднем в 1,8 ( $p=0,0001$ ), в 1,2 ( $p=0,005$ ) и в 1,6 раза ( $p=0,001$ ) соответственно, при этом значений контроля данные показатели не достигали ( $p<0,05$  для всех). Установленные после лечения

ГЛМ изменения исследуемых параметров у больных РА без клинических признаков ССЗ отражают улучшение эластических свойств сосудистого русла.

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют, что ГЛМ наряду с высокой противовоспалительной активностью обладает вазопротективным действием на стенку крупных сосудов эластического типа (уменьшение толщины КИМ и индекса жесткости  $\beta$  ОСА, снижение индексов AIp и SI) и мелких артерий мышечного типа (снижение индекса RI). Достигнутое уменьшение признаков субклинического поражения артериального русла у больных РА без кардиоваскулярной патологии под влиянием терапии ГЛМ, потенциально связано со снижением КВР на фоне контроля хронического воспаления при РА, что открывает новые возможности для профилактики ССЗ, улучшения прогноза и качества жизни данной категории больных.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alemao E, Cawston H, Bourhis F, et al. Cardiovascular risk factor management in patients with RA compared to matched non-RA patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May;55(5):809-16. doi: 10.1093/rheumatology/kev427
2. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:253-61. doi: 10.1016/j.acvd.2010.03.007
3. Горбунова ЮН, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Кардиоваскулярный риск у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противовоспалительной терапии (предварительные данные исследования РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):381-6 [Gorbunova YuN, Novikova DS, Popkova TV, et al. Cardiovascular risk in patients with early rheumatoid arthritis before disease-modifying antirheumatic therapy (preliminary data of the REMARCA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):381-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-381-386
4. Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):164-70 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: According to 18-month follow-up findings. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):164-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-164-170
5. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-8 [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):122-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
6. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012 Mar;30(3):445-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
7. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel LM, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl2542006
8. Vazquez-Del MM, Gomez-Banuelos E, Chavarria-Avila E, et al. Disease duration of rheumatoid arthritis is a predictor of vascular stiffness: a cross-sectional study in patients without known cardiovascular comorbidities: A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Aug;96(33):e7862. doi: 10.1097/MD.00000000000007862
9. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):916-30. doi: 10.1160/TH14-11-0921. Epub 2015 Feb 26.
10. Arida A, Zampeli E, Konstantonis G, et al. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors. *Clin Rheumatol*. 2015 May;34(5):853-9. doi: 10.1007/s10067-015-2914-1. Epub 2015 Mar 11.
11. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 2008 Oct;121(10 Suppl 1):S21-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.014
12. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, et al. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):934-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew506

13. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
14. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. A pilot study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
15. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
16. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;Mar;50(3):518-31. doi: 10.1093/rheumatology/keq316
17. Mäki-Petäjä KM, Wilkinson IB. Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction. *Curr Pharm Des*. 2009;15(3):290-303. doi: 10.2174/138161209787354221
18. Князева ЛА, Мешерина НС. Влияние инфликсимаба на параметры ремоделирования артериального русла, уровень RANKL и остеопротегерина у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):666-70 [Knyazeva LA, Meshcherina NS. Effect of infliximab on parameters of remodeling of arterial bloodstream, RANKL and osteoprotegerin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):666-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-666-70
19. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with treatment with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the TEAR trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1430-8. doi: 10.1002/art.37916 12
20. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1503-7. doi: 10.1136/ard.2006.066191
21. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.].
22. Sandoo A, Hodson J, Douglas KM, et al. The association between functional and morphological assessments of endothelial function in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R107. doi: 10.1186/ar4287
23. Kiortsis DN, Mavridis AK. Effects of infliximab lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheum Dis*. 2006;33:4921-3.
24. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. The comparative effectiveness of biologics among older adults and disabled rheumatoid arthritis patients in the Medicare population. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Dec;80(6):1447-57. doi: 10.1111/bcp.12709
25. Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, et al. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. *Acta Derm Venereol*. 2016 Feb;96(2):207-12. doi: 10.2340/00015555-2214
26. Shealy DJ, Cai A, Staquet K, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor  $\alpha$ . *MAbs*. 2010 Jul-Aug;2(4):428-39. doi: 10.4161/mabs.12304
27. Voulgari PV. Emerging drugs for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2008 Mar;13(1):175-96. doi: 10.1517/14728214.13.1.175
28. Чичасова НВ. Ингибитор фактора некроза опухоли  $\alpha$  голimumаб в лечении ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2014;(4):76-85 [Chichasova NV. The tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor golimumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):76-85 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-4-76-85
29. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10 (Прил. 2):64 [Cardiovascular prevention: national guidelines. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10 Suppl 2:64 (In Russ.)].
30. 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.
31. Парфенов АС. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Мир измерений. 2008;(6):74-82. [Parfenov AS. Express diagnostics of cardiovascular diseases. *Mir Izmerenii = World Measurements*. 2008;(6):74-82 (In Russ.)].
32. Мельникова ЛВ. Значение гемодинамических факторов в развитии ремоделирования сосудов мышечно-эластического типа при артериальной гипертензии. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;7(1):76-9 [Melnikova LV. Importance of hemodynamic factors in vascular remodeling of muscular elastic type in arterial hypertension. *Saratovskii Nauchno-Meditsinskii Zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(1):76-9. (In Russ.)].
33. Dalbeni A, Giollo A, Tagetti A, et al. Traditional cardiovascular risk factors or inflammation: Which factors accelerate atherosclerosis in arthritis patients? *Int J Cardiol*. 2017, Jan 14. pii: S0167-5273(16)33190-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.072. [Epub ahead of print].
34. Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24-31 [Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: Preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-24-31
35. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:389-97. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.006
36. Kirkham BW, Wasko MC, Hsia EC, et al. Effects of golimumab, an anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  human monoclonal antibody, on lipids and markers of inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):161-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202089
37. Bathon J, Wasko MC, Kirkham B, et al. Golimumab and cardiovascular disease: carotid artery ultrasound evaluation and cardiovascular adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 (Suppl 3):464.
38. Wasko MC, Hsia EC, Kirkham B, et al. Effect of Golimumab on Carotid Atherosclerotic Disease Measures and Cardiovascular Events in Inflammatory Arthritides. *J Clin Rheumatol*. 2014 Jan;20(1):1-10. doi: 10.1097/RHU.0000000000000053