

# Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом

Князева Л.А.<sup>1</sup>, Дамьянов Н.<sup>2</sup>, Князева Л.И.<sup>1</sup>, Мещерина Н.С.<sup>1</sup>, Горяйнов И.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;  
<sup>2</sup>Кафедра внутренней медицины Белградского университета, Институт ревматологии, Белград, Сербия  
<sup>1</sup>305041, Курск, ул. К. Маркса, 3;  
<sup>2</sup>Сербия, Белград

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia; <sup>2</sup>Institute of Rheumatology, Belgrade University School of Medicine  
<sup>1</sup>3, Karl Marx St., Kursk 305041, Russia;  
<sup>2</sup>Belgrade, Serbia

**Контакты:** Лариса Александровна Князева;  
kafedra\_n1@bk.ru

**Contact:** Larisa Knyazeva;  
kafedra\_n1@bk.ru

Поступила 24.04.18

**Цель исследования** – оценить влияние голимумаба на систему трансмембранных молекул лиганда рецептора активации ядерного фактора каппа В (RANKL)/остеопротегерин (ОПГ) и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом (РА).

**Материал и методы.** Обследовано 36 больных РА, рандомизированных на две группы по длительности заболевания (менее или более двух лет). Исследовалось содержание в сыворотке крови ОПГ, RANKL. Выполнялись двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, контурный анализ пульсовой волны до и после 52 нед лечения голимумабом (ГЛМ).

**Результаты и обсуждение.** У больных 1-й группы содержание ОПГ в сыворотке крови было в среднем в 3,6 раза выше, чем в контроле ( $p=0,005$ ), и в 2,1 раза выше, чем у больных 2-й группы ( $p=0,01$ ). У пациентов 2-й группы концентрация RANKL была в 9 раз выше контрольной ( $p=0,001$ ) и на 30,6% выше, чем в 1-й группе ( $p=0,01$ ). У обследованных больных обнаружены признаки субклинического поражения магистральных артерий [увеличение индексов аугментации (AIp), жесткости (SI) и отражения (RI)], прогрессирующего с увеличением длительности РА. После терапии ГЛМ содержание в сыворотке крови ОПГ и RANKL у больных 1-й группы уменьшилось в 2,1 раза ( $p<0,001$ ) и в 1,7 раза ( $p<0,01$ ) соответственно. Во 2-й группе уровень RANKL снизился на 32,2% ( $p<0,01$ ) при отсутствии достоверных изменений содержания ОПГ. Параметры контурного анализа пульсовой волны у больных 1-й группы после лечения ГЛМ не отличались от значений контроля; во 2-й группе выявлено достоверное снижение индексов AIp в среднем в 1,8 раза ( $p<0,01$ ), SI в 1,2 раза ( $p<0,01$ ) и RI в 1,6 раза ( $p<0,01$ ).

**Заключение.** Терапия ГЛМ у больных РА сопровождается уменьшением дисбаланса в системе трансмембранных молекул RANKL и ОПГ и оказывает вазопротективное действие на крупные сосуды эластического типа (снижение AIp и SI) и на мелкие артерии мышечного типа (снижение RI).

**Ключевые слова:** артериальная ригидность; голимумаб; контурный анализ пульсовой волны; остеопротегерин; ревматоидный артрит; RANKL.

**Для ссылки:** Князева ЛА, Дамьянов Н, Князева ЛИ и др. Влияние голимумаба на иммунологические маркеры метаболизма костной ткани и артериальную ригидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):286-292.

## EFFECT OF GOLIMUMAB ON IMMUNOLOGICAL MARKERS FOR BONE METABOLISM AND ON ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Knyazeva L.A.<sup>1</sup>, Damjanov N.<sup>2</sup>, Knyazeva L.I.<sup>1</sup>, Meshcherina N.S.<sup>1</sup>, Goryainov I.I.<sup>1</sup>

**Objective:** to evaluate the effect of golimumab (GLM) on the receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) transmembrane molecular system and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis (RA).

**Subjects and methods.** Thirty-six patients with RA were examined and randomized into 2 groups based on disease duration (less than or more than 2 years). The serum levels of OPG, and RANKL, were investigated. Dual-energy X-ray absorptiometry and pulse wave contour analysis were performed before and 52 weeks after GLM treatment.

**Results and discussion.** Group 1 patients demonstrated increased serum OPG levels that were on average 3.6 times higher than in the controls ( $p=0.005$ ) and 2.1 times higher than in Group 2 ( $p=0.01$ ). In Group 2 patients, the RANKL concentration was 9-fold higher than that in the controls ( $p=0.001$ ) and 30.6% higher than in Group 1 ( $p=0.01$ ). The examinees were found to be diagnosed with subclinical damage to the great arteries (increases in augmentation index (AIp), stiffness index (SI), and reflection (RI) index), which progressed with a longer RA duration. After GLM treatment, serum OPG and RANKL levels decreased in Group 1 patients by 2.1- ( $p<0.001$ ) and 1.7-fold ( $p<0.01$ ), respectively. In Group 2, the level of RANKL dropped by 32.2% ( $p<0.01$ ), without significant OPG concentration changes. After GLM treatment, the pulse wave contour analysis parameters in Group 1 did not differ from those in the controls; Group 2 showed significant decreases in AIp by an average of 1.8 times ( $p<0.01$ ), in SI by 1.2 times ( $p<0.01$ ), and in RI by 1.6 times ( $p<0.01$ ).

**Conclusion.** GLM treatment in RA patients is accompanied by a lower imbalance in the RANKL/OPG transmembrane molecular system and exerts a vasoprotective effect on the large elastic vessels (reductions in AIp and SI) and small muscular arteries (a decrease in RI).

**Keywords:** arterial stiffness; golimumab; pulse wave contour analysis; osteoprotegerin; rheumatoid arthritis; RANKL.

**For reference:** Knyazeva LA, Damjanov N, Knyazeva LI, et al. Effect of golimumab on immunological markers for bone metabolism and on arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):286-292 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-286-292

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим заболеванием, характеризующимся системным воспалением и приводя-

щим к формированию костных эрозий с прогрессированием функциональной недостаточности суставов и развитием вторичного

остеопороза (ОП) [1]. Социальные потери и экономические затраты при РА значительно возрастают при развитии коморбидной кардиоваскулярной патологии, которая обусловлена атеросклеротическим поражением артериального русла у данной категории больных, и оказывают негативное влияние на качество жизни и прогноз. Сложившаяся ситуация определяет актуальность исследований по изучению механизмов формирования сердечно-сосудистой патологии при РА. В настоящее время одним из наиболее обсуждаемых аспектов этой проблемы является возможная связь нарушений костного метаболизма и поражения сосудистой стенки [2].

Работы последних лет свидетельствуют о том, что у пациентов с ОП имеет место более высокий кардиоваскулярный риск (КВР), чем у лиц со здоровой костной тканью, и дают основание предполагать наличие корреляции между ОП и атеросклерозом [3, 4] как параллельно протекающими деструктивными процессами в двух тканях с развитием фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий [5] и повышением риска переломов костей. В пользу данной гипотезы свидетельствует обнаружение в артериальной стенке ряда белков – регуляторов процессов костеобразования и костной резорбции. Кроме того, в атеросклеротической бляшке выявлена экспрессия медиаторов костеобразования, структурных белков костной ткани, лиганд-рецепторной системы «рецептор активации ядерного фактора каппа В / лиганд рецептора активации ядерного фактора каппа В / остеопротегерин» (RANK/RANKL/ОПГ) [6]. Несколько проведенных исследований установили важную роль данной цитокиновой системы в атерогенезе [7] и ОП [8], продемонстрировав, что активация RANKL и его связывание с RANK потенцируют активность остеокластов и костную резорбцию с формированием кальцификации сосудов.

Кальцификация кровеносных сосудов позиционируется в настоящее время как активный процесс, регулируемый клетками, связанный с оссификацией, и рассматривается в качестве общего фактора сердечно-сосудистого риска, в 3–4 раза увеличивающего смертность и являющегося предиктором коронарной болезни сердца [9]. Развитие кальцификации сосудов снижает эластичность стенки артерий и повышает смертность при артериальной гипертензии (АГ), гипертрофии миокарда, инфаркте миокарда (ИМ), аортальном стенозе [10]. При этом надо отметить дискуссионность механизмов участия системы RANK/RANKL/ОПГ в атерогенезе и повышении КВР при РА, что во многом определяется иницирующим периодом этого направления исследований, преобладанием в основном экспериментальных данных о возможной общности механизмов атерогенеза и ОП, клинические аспекты в основном рассмотрены у больных сахарным диабетом (СД), ОП при новообразованиях костей [11,12].

В связи с обсуждаемой связующей ролью системы RANK/RANKL/ОПГ в патогенезе ОП и атеросклероза при РА представляет интерес оценка влияния генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), прежде всего ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), на механизмы развития и прогрессирования субклинического поражения артериального русла. Данная группа ГИБП представляет наибольший интерес, поскольку патогенетическая роль ФНО $\alpha$  в процессах

костного ремоделирования при РА, реализуемая за счет усиления RANKL-зависимого остеокластогенеза, не вызывает сомнений [13]. Полагают, что терапия ингибиторами ФНО $\alpha$  способствует предотвращению системной резорбции кости у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, приводит к увеличению минеральной плотности кости (МПК) и массы кости [14], оказывает корригирующее влияние на маркеры метаболизма костной ткани [15, 16]. При этом подчеркивается, что в настоящее время практически отсутствуют результаты исследований, позволяющие оценить непосредственное действие ингибиторов ФНО $\alpha$  на сосудистое ремоделирование через призму системы RANK/RANKL/ОПГ при РА [17]. Наименее изученным с позиций влияния на систему RANK/RANKL/ОПГ и жесткость сосудистой стенки остается голимумаб (ГЛМ), в связи с чем выполнение данной работы позволит наиболее полно охарактеризовать терапевтический потенциал препарата, разработать дифференцированный подход в стратегии контроля КВР у больных РА, влиять на прогноз.

**Цель исследования** – оценить влияние ГЛМ на систему трансмембранных молекул RANKL/ОПГ и артериальную ригидность у больных РА.

#### Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом КГМУ. От каждого пациента получено информированное согласие.

В исследовании приняли участие 36 больных с серонегативным по ревматоидному фактору / антителам / к циклическому цитруллинированному пептиду (РФ/АЦЦП) вариантом РА без кардиоваскулярной патологии. Диагноз РА соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. и/или критериям ACR / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г.

Критериями исключения из исследования являлись: низкая активность РА (индекс DAS28 <3,2 балла), наличие любой коморбидной патологии, включая АГ, ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, СД, инфекционные процессы любой локализации, в том числе гепатит В и С, онкологические заболевания в течение последних 5 лет, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы, патологию почек (уровень креатинина >133 мкмоль/л) и печени (уровни аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, в 3 раза и более превышающие нормальные значения), внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (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.

Все больные РА были разделены на две группы: в первой длительность заболевания была менее 2 лет (n=16); во второй – более 2 лет (n=20; табл. 1).

У всех пациентов имел место неэффективность предшествовавшей терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами: метотрексат полу-

чали 22 (61,1%), сульфасалазин – 2 (5,5%), лефлуномид – 12 (33,4%) больных. Кроме того, 20 (55,5%) пациентов принимали нестероидные противовоспалительные препараты, 13 (36,1%) – ГК. Все больные РА, включенные в исследование, не получали ранее ГИБП.

У 13 (36,1%) больных имел место отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) семейный анамнез; при оценке по модифицированной шкале SCORE, адаптированной для больных РА, в соответствии с рекомендациями EULAR и Клиническими рекомендациями по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническими артритами суммарный КВР был умеренным (n=23) или низким (n=13; <http://rheumatolog.ru/system/files/pdf/nacrec/natrec20.pdf>).

В группу контроля вошли 26 практически здоровых лиц, которые не имели какой-либо клинически значимой патологии опорно-двигательного аппарата, острых и хронических органических заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания и были сопоставимы по полу и возрасту с больными РА: медиана возраста – 38,8 [31,6; 46,7] года, 19 (73%) женщин и 7 (27%) мужчин.

В ходе исследования у больных РА иммуноферментным методом оценивали уровень IgM РФ и АЦЦП (ORGenTec Diagnostika, Германия). Содержание трансмембранных белков – ОПГ и RANKL – в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа (Bender Med Systems и Biomedica, Австрия).

Всем больным была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) на аппарате CHALLENGER Optima Series (производитель – DMS, Франция; Ver. 1.7.6) с оценкой МПК и Т-критерия в проксимальном отделе бедра.

Исследование регионарной артериальной жесткости включало оценку контурного анализа пульсовой волны на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подго-

товке испытуемого и процедуре проведения тестов [18]. Протокол исследования: контурный анализ пульсовой волны проводился в затемненной комнате после 15-минутного отдыха, в утренние часы, натощак, в удобном положении сидя с неподвижными кистями рук с фотоплетизмографическими датчиками на концевых фалангах указательных пальцев. При контурном анализе пульсовой волны оценивались следующие параметры: индекс жесткости (SI – stiffness index), индекс отражения (RI – reflection index), индекс аугментации (AIp – augmentation index), центральное систолическое давление – прогноз (SPa – Systolic Pressure Aortic – prognosis).

Всем больным назначали ГЛМ в дозе 50 мг подкожно 1 раз в месяц.

Анализ результативности вмешательства базировался на промежуточных «суррогатных» критериях. Оценка эффективности терапии проводилась по критериям EULAR. Оценку 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 для 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) ± стандартное отклонение или медианы (Me) [25-й; 75-й перцентили] при распределении, отличном от нормального. Данные для качественных показателей представлены в виде абсолютных частот и в процентах. Для установления значимости различий между группами до лечения по количественным признакам применялся 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 р=0,05.

### Результаты и обсуждение

Содержание RANKL и ОПГ в сыворотке крови больных РА было достоверно выше, чем в контроле (р=0,001). В 1-й группе уровень ОПГ был в среднем в 3,6 раза выше, чем в контроле (2,3 [2,0; 4,2] пмоль/л; р=0,005) и в 2,1 раза выше, чем у больных 2-й группы (4,2 [3,8; 7,7] пмоль/л; р=0,01). Концентрация RANKL у пациентов 2-й группы более чем в 9 раз превышала значение

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатели	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=20)	p
Возраст, годы	39,4 [31,6; 49,1]	34,5 [28,1; 48,5]	0,052
Курение, п	6	4	0,4
Длительность РА, мес	16,8 [10,9; 22,3]	17,4 [12,6; 20,9]	0,16
ЧБС28	13,8 [12,3; 17,1]	12,7 [10,1; 16,3]	0,32
ЧПС28	13,1 [10,2; 15,9]	12,8 [9,8; 14,6]	0,8
Боль по ВАШ, мм	59,2 [51,8; 68,1]	61,3 [48,0; 66,9]	0,22
Утренняя скованность, мин	91,6 [86,4; 142,3]	99,8 [76,81; 128,10]	0,69
DAS28, баллы	4,4 [4,1; 5,2]	4,2 [3,8; 4,8]	0,84
СОЭ, мм/ч	41,3 [28,3; 48,4]	34,9 [31,6; 48,8]	0,39
СРБ, мг/л	17,1 [15,3; 27,4]	16,9 [13,9; 28,1]	0,44
Рентгенологическая стадия по Штейнбрюкеру: I/II/III/IV, п	1/10/5/0	0/12/8/0	0,56
Функциональный класс: I/II/III/IV, п	1/14/1/0	2/16/2/0	0,4
МПК проксимального участка бедренной кости	0,602 [0,557; 0,687]	0,567 [0,521; 0,717]	0,38
Т-критерий проксимального участка бедренной кости	-2,17 [-1,53; -2,62]	-2,25 [-1,78; -2,71]	0,45

**Примечание.** Данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.

контроля (0,18 [0,06; 0,26] пмоль/л;  $p=0,001$ ) и на 30,6% – его уровень у больных 1-й группы (1,1 [0,9; 1,4] пмоль/л;  $p=0,01$ ).

Во 2-й группе величина RANKL/ОПГ составила  $0,29 \pm 0,04$  и в 1,6 раза ( $p=0,03$ ) превышала соответствующее значение в 1-й группе.

Корреляционный анализ выявил наличие положительных связей сывороточного уровня RANKL с длительностью РА ( $r=0,53$ ;  $p=0,05$ ), величиной Т-критерия проксимального участка бедренной кости и МПК проксимального участка бедренной кости ( $r=0,63$ ;  $p=0,004$  и  $r=0,55$ ;  $p=0,001$  соответственно). Отношение RANKL/ОПГ коррелировало с Т-критерием проксимального участка бедренной кости ( $r=0,68$ ;  $p=0,001$ ). Отмечалась также обратная зависимость между содержанием ОПГ и Т-критерием проксимального участка бедренной кости ( $r=0,62$ ;  $p=0,01$ ).

Таким образом, проведенные исследования выявили изменения в системе трансмембранных молекул RANKL/ОПГ у больных РА, что может быть связано с активностью паннуса, клетки которого обладают способностью к агрессивному росту и являются продуцентами целого ряда провоспалительных медиаторов, прежде всего ФНО $\alpha$ , интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ1 $\beta$ ), ИЛ6, факторов роста, потенцирующих гиперэкспрессию RANKL [14]. В свою очередь ОПГ, продуцируемый остеобластами, является естественным антагонистом RANKL, препятствующим его взаимодействию с RANK, в результате чего разрушение костей остеокластами тормозится [5]. Поэтому выявленное в нашем исследовании преимущественное увеличение в сыворотке крови содержания ОПГ на ранних стадиях РА можно рассматривать как компенсаторный механизм, направленный на нивелирование активности RANKL. В то же время у больных с длительным анамнезом заболевания выявлено преобладание гиперпродукции RANKL, что вызывает сдвиг соотношения RANKL/ОПГ в сторону RANKL и указывает на прогрессирование процессов костной деструкции. Полагают также, что высокий уровень RANKL приводит к повышению соотношения RANKL/ОПГ, направляя гладкомышечные клетки сосудов по пути остеобластической дифференциации [5].

Известно, что данные цитокины не только экспрессируются в костном мозге и определяют дифференциацию предшественников остеокластов в остеокласты [19], но также продуцируются атеросклеротической бляшкой [11]. Кроме того, в наблюдательном исследовании было показано, что повышение уровня ОПГ ассоциировалось с развитием и тяжестью коронарной и цереброваскулярной болезни, периферическим атеросклерозом, регистрировалось у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), коронарными бляшками и бляшками в сонных артериях [20]. Кроме того, ОПГ обсуждается как предиктор роста бляшки у женщин в общей популяции [6]; авторы полагают, что уровень ОПГ может быть новым маркером для скрининга КВР. Однако су-

ществует и другое мнение об участии ОПГ в атерогенезе: подчеркивается, что его роль как маркера КВР может быть не связана с содержанием его как медиатора, а определяется значимостью в качестве маркера активности системы RANK/RANKL/ОПГ. В связи с этим ОПГ можно сравнить с СРБ, отражающим активность воспаления [21]. Вместе с тем К. Caidahl и соавт. [22] показали, что RANK/RANKL играет важную роль в инициации кальцификации сосудов, а ОПГ ее ингибирует. Однако W. Lieb и соавт. [23] не обнаружили достоверной связи между уровнем RANKL и КВР. Более того, генетически обусловленное снижение уровня ОПГ у мышей свидетельствует об антиатерогенном влиянии, что противоречит данным других исследователей. Таким образом, можно предположить, что ОПГ, обсуждаемый в качестве маркера КВР, не является важным медиатором атеросклероза, но может быть стабильным маркером механизмов, вовлеченных в атерогенез.

Приведенные результаты исследований по оценке значимости системы RANK/RANKL/ОПГ в качестве одного из механизмов поражения сосудистого русла при РА достаточно противоречивы и указывают на необходимость дальнейшего рассмотрения этой проблемы. В последние годы особое внимание уделяется определению артериальной жесткости, которая является интегральным показателем КВР [24]. Нами также проведено комплексное исследование регионарной жесткости сосудов эластического и мышечного типа.

У всех больных РА в сравнении с контролем наблюдалось статистически значимое повышение индекса A $\rho$ , который имел положительные значения и нарастал по мере увеличения длительности заболевания (табл. 2). При этом значения A $\rho$  у больных 2-й группы были в среднем в 1,6 раза выше, чем у пациентов 1-й группы ( $p=0,036$ ).

Определение индекса SI также выявило его повышение у всех больных РА по сравнению с контролем при отсутствии статистически значимых различий в сравниваемых группах. Следует отметить, что данный параметр отражает среднюю скорость распространения пульсовых волн (СРПВ) по крупным резистивным сосудам (в первую очередь по аорте), которая возрастает с увеличением их жесткости. При этом необходимо подчеркнуть, что у обследованных нами больных РА увели-

**Таблица 2** Параметры контурного анализа пульсовой волны у больных РА, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Контроль (n=26)	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=20)	Значение p
	1	2	3	
A $\rho$ , %	-12,1 [6,8; -18,6]	9,8 [15,7; -2,15]	14,45 [6,1; 17,5]	$p_{1-2}=0,018$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,036$
SI, м/с	6,7 [5,9; 8,2]	8,1 [7,4; 9,1]	8,5 [8,1; 9,4]	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,068$
R $\rho$ , %	25,6 [20,8; 36,9]	29,9 [21,8; 35,1]	45,7 [39,5; 54,3]	$p_{1-2}=0,068$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,04$
SPa, мм рт. ст.	118 [105; 123]	125 [121; 130]	122 [118; 130]	$p_{1-2}=0,61$ $p_{1-3}=0,584$ $p_{2-3}=0,383$

*Примечание.* \* – результаты представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

чение индекса SI не зависело от показателя Spa, отражающего уровень артериального давления в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах, поскольку не имело статистически значимых межгрупповых отличий.

При анализе индекса RI, который отражает тонус мелких мышечных артерий и определяет наличие спазма, являющегося важным компонентом патогенеза ССЗ, установлено его увеличение у больных 2-й группы в среднем в 1,7 раза ( $p=0,01$ ) по сравнению с контролем и в 1,5 раза ( $p=0,04$ ) – по сравнению с показателем 1-й группы.

Выявлено наличие прямых корреляционных связей длительности РА с индексами APr и SI ( $r=0,53$ ;  $p=0,01$  и  $r=0,49$ ;  $p=0,04$  соответственно), что отражает вклад активности и длительности заболевания в процессы повышения ригидности сосудистой стенки при РА.

С учетом обсуждаемой в настоящее время индикаторной роли соотношения RANKL/ОПГ в процессах кальцификации сосудистой стенки [11] проведена оценка его взаимосвязи с параметрами контурного анализа пульсовой волны. Проведенный корреляционный анализ при внесении «поправки» на длительность заболевания показал наличие более значимых связей содержания RANKL с индексами APr и SI ( $r=0,54$ ;  $p<0,01$  и  $r=0,58$ ;  $p<0,001$  соответственно); а также уровня ОПГ в сыворотке крови с индексами APr и SI ( $r=-0,46$ ;  $p<0,05$  и  $r=-0,63$ ;  $p<0,001$  соответственно). Кроме того, индексы APr, SI, RI коррелировали с величиной T-критерия проксимального участка бедренной кости ( $r=0,52$ ;  $p=0,01$ ;  $r=0,58$ ;  $p=0,001$  и  $r=0,48$ ;  $p=0,01$  соответственно) и МПК проксимального участка бедренной кости ( $r=0,58$ ;  $p=0,001$ ;  $r=0,62$ ;  $p=0,01$  и  $r=0,44$ ;  $p=0,01$  соответственно), что отражает значение тяжести течения заболевания и выраженности ремоделирования костной ткани в процессах повышения ригидности сосудистой стенки при РА.

Известно, что ОПГ экспрессируется на остеобластах, эндотелиоцитах, гладкомышечных клетках меди артерий и вен, клетках сердца, почек, печени и является специфическим рецептором – «ловушкой» для RANKL [25], ингибирует его эффекты, предотвращает развитие остеокластов и резорбции костной ткани [26]. В свою

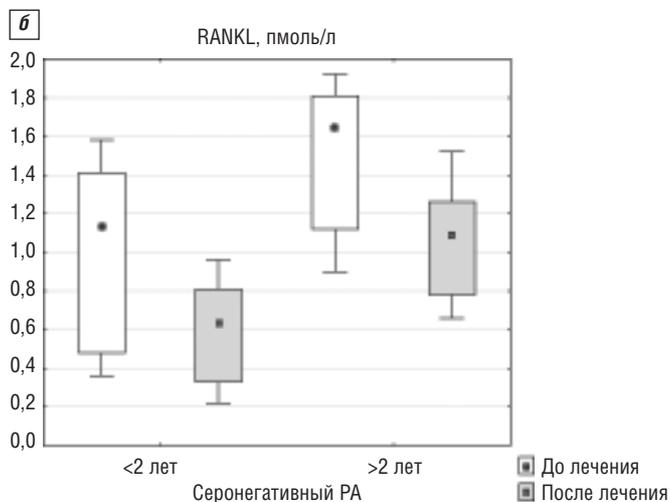
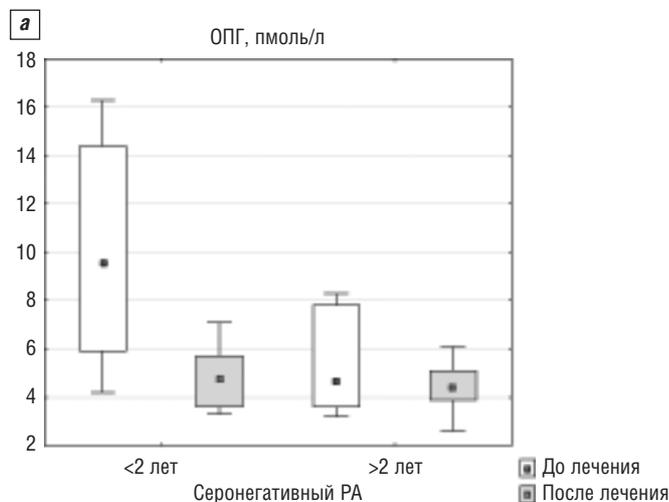
очередь высокий системный уровень RANKL препятствует его взаимодействию со своим рецептором RANK, что способствует остеобластической деформации гладкомышечных клеток сосудов с ускоренной минерализацией матрикса и формированием в дальнейшем кальцификации меди артерий [11]. При этом специфический рецептор – «ловушка» для RANKL, ОПГ подавляет остеобластическую дифференциацию гладкомышечных клеток. ОПГ, функционально – рецептор–«ловушка», блокирующий связь между RANK и его лигандом RANKL, приводит к угнетению его активности и предотвращению потери костной массы. Полученные факты позволяют предполагать наличие центральных патофизиологических механизмов, обуславливающих развитие параллельно протекающих процессов ОП с потерей костной массы, отложением в сосудах веществ костной ткани и прогрессированием патологической жесткости артериального русла при РА. Вероятно, эти данные следует учитывать при разработке методов коррекции выявленных нарушений.

Терапия ГЛМ при РА сопровождалась значимым снижением DAS28 начиная с 6-й недели лечения; к концу наблюдения клиническое улучшение (хороший/удовлетворительный эффект по критериям EULAR) было достигнуто у 97,3% больных ( $n=35$ ), хороший эффект был выявлен у 44,5% ( $n=16$ ), удовлетворительный – у 52,8% пациентов ( $n=19$ ), отсутствие эффекта зарегистрировано в одном случае (2,7%), низкая активность заболевания отмечалась у 14 (38,8%), а ремиссия – у 17 (42,7%) больных.

После 52 нед терапии ГЛМ уровень ОПГ в сыворотке крови больных 1-й группы снизился в 2,1 раза ( $p<0,001$ ), при этом он оставался выше контрольного в среднем на 39,1% ( $p<0,01$ ; см. рисунок). Статистически значимого изменения сывороточного содержания ОПГ во 2-й группе больных после проведенного лечения не отмечалось.

Концентрация RANKL в сыворотке крови больных 1-й группы уменьшилась в 1,7 раза ( $p<0,01$ ), но оставалась в 4 раза выше контрольной ( $p<0,001$ ), во 2-й группе отмечено снижение уровня RANKL после лечения в сравнении с исходным на 32,2% ( $p<0,01$ ).

Изменение параметров контурного анализа пульсовой волны у больных 1-й группы после терапии ГЛМ ха-



Концентрация ОПГ (а) и RANKL (б) в сыворотке крови больных РА на фоне терапии ГЛМ

ктеризовалось снижением индексов APr, SI, RI в среднем на 38,1% ( $p < 0,01$ ), 13,2% ( $p < 0,01$ ), 15,4% ( $p < 0,01$ ) соответственно; достигнутая их величина статистически значимо не отличалась от показателей контрольной группы. У больных 2-й группы после лечения ГЛМ было выявлено уменьшение индексов APr, SI, RI в среднем в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ), в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ) и в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ) соответственно, при этом значений контроля данные показатели не достигали ( $p < 0,05$  для всех).

Выявленные нами после терапии ГЛМ изменения у больных РА без клинических признаков ССЗ свидетельствуют об улучшении эластических свойств сосудистого русла, что потенциально связано со снижением КВР.

При этом следует отметить, что имеющиеся на сегодняшний день сведения, касающиеся влияния ГЛМ на КВР, крайне немногочисленны и противоречивы. Так, эффекты ГЛМ на липидный спектр и маркеры воспаления (СРБ, фибриноген, ИЛ6, ИЛ8, молекулы адгезии и васкулоэндотелиальный фактор роста) были изучены в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях GO-BEFORE и GO-FORWARD [27]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных РА, получавших комбинацию ГЛМ и метотрексата, несмотря на некоторое увеличение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), APr, как правило, оставался стабильным, наблюдались благоприятные изменения в субфракции ЛПНП и положительная динамика в концентрации воспалительных маркеров. При этом авторы подчеркивают, что, хотя лечение РА и может улучшить маркеры ССЗ, для оценки влияния ГЛМ на КВР необходимы долгосрочные исследования с большим числом больных [27].

Кроме того, в исследованиях GO-BEFORE, GO-FORWARD, а также GO-AFTER после 52 нед комбинированной терапии ГЛМ и метотрексатом также были получены чрезвычайно вариабельные и разнонаправленные изменения толщины комплекса интима–медиа, отмечалась некоторая тенденция к ее увеличению [28]. В то же время в другой работе продемонстрированы неубедительные доказательства влияния длительной терапии ГЛМ на толщину комплекса интима–медиа общей сонной артерии, также не было обнаружено увеличения или снижения числа значимых кардиоваскулярных событий [29].

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ГЛМ, наряду с противовоспалительным действием, обладает антирезорбтивным (купирование дисбаланса в системе трансмембранных молекул RANK/RANKL/ОПГ) и вазопротективным эффектами на крупные сосуды эластического типа (снижение APr и SI) и на мелкие артерии мышечного типа (снижение RI). Достигнутое уменьшение признаков субклинического поражения артериального русла под влиянием терапии ГЛМ потенциально связано со снижением КВР на фоне контроля хронического воспаления при РА, что открывает перспективы 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. Firesteinb GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):356-61. doi: 10.1038/nature01661
2. Schett G, Hayer S, Zwerina J, et al. Mechanisms of disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2005 Nov;1(1):47-54. doi: 10.1038/ncprheum0036
3. Alissa EM, Alnahdi WA, Alama N, et al. Bone mineral density and cardiovascular risk factors in postmenopausal women with coronary artery disease. *Bonekey Rep*. 2015 Nov 11;4:758. doi: 10.1038/bonekey.2015.127
4. Ye C, Xu M, Wang S, et al. Decreased Bone Mineral Density Is an Independent Predictor for the Development of Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 May 5;11(5):e0154740. doi: 10.1371/journal.pone.0154740
5. Долженко АТ, Сагаловски С. Клеточно-молекулярные механизмы развития остеопороза: современные концепции и будущее направление терапии. Современная ревматология. 2016;10(2):56-63 [Dolzhenko AT, Sagalovsky S. Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis: current concepts and future direction treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):56-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-56-63
6. Demer LL, Tintut J. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. *Circulation*. 2008;117(22):2938-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743161
7. Lutgens SP, Cleutjens KB, Daemen MJ, Heeneman S. Cathepsin cysteine proteases in cardiovascular disease. *FASEB J*. 2007;21(12):3029-41. doi: 10.1096/fj.06-7924com
8. Langdahl BL. New treatment of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia*. 2015;1(1):4-21. doi: 10.1016/j.afos.2015.07.007
9. Periard D, Folly A, Meyer MA, et al. Aortic calcification and risk of osteoporotic fractures. *Rev Med Suisse*. 2010;6(271):2200-3 (In French).
10. Tabas I, Garcia-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*. 2015;209(1):13-22. doi: 10.1083/jcb.201412052
11. Ndiip A, Williams A, Jude EB, et al. The RANKL/RANK/ОПГ signaling pathway mediates medial arterial calcification in diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabetes*. 2011 Aug;60(8):2187-96. doi: 10.2337/db10-1220. Epub 2011 Jun 9.
12. Герштейн ЕС, Тимофеев ЮС, Зуев АА, Кушлинский НЕ. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/ОПГ и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). Успехи молекулярной онкологии. 2015;2(3):51-9 [Gershtein ES, Timofeev YuS, Zuev AA, Kushlinskii NE. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own data). *Uspekhi Molekulyarnoi Onkologii = Advances in Molecular Oncology*. 2015;2(3):51-9 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59
13. Дыдыкина ПС, Дыдыкина ИС, Насонов ЕЛ. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на костную ткань больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):669-77 [Dydykina PS, Dydykina IS, Nasonov EL. Impact of biological therapy on bone in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;52(6):669-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-669-677

14. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1495-9. doi: 10.1136/ard.2005.044198
15. Perpetuo IP, Caetano-Lopes J, Rodrigues AM, et al. Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy on Osteoclasts Precursors in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2690402. doi: 10.1155/2017/2690402
16. Aguilar Del Rey FJ, Garcia Portales R, Haro Liger M, et al. Effect of tumour necrosis factor  $\alpha$  blockade on bone metabolism in chronic inflammatory joint diseases. *Med Clin (Barc).* 2016 Jul 15;147(2):56-62. doi: 10.1016/j.medcli.2016.03.029
17. Князева ЛА, Мещерина 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
18. Парфенов АС. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. *Мир измерений.* 2008;(6):74-82 [Parfenov AS. Express diagnostics of cardiovascular zabolevaniy. *World Measurements.* 2008;(6):74-82 (In Russ.)].
19. Van Tuyl LHD, Voskuyl AE, Boers M, et al. Baseline RANKL:OPG ratio and markers of bone and cartilage degradation predict annual radiological progression over 11 years in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1623-8. doi: 10.1136/ard.2009.121764
20. Vik A, Mathiesen EB, Brox J, et al. Serum osteoprotegerin is a predictor for incident cardiovascular disease, and mortality in a general population: the Tromsø Study. *J Thromb Haemostatic.* 2011;9(4):638-44. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04222.x
21. Van Compenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):321-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.033
22. Caidahl K, Ueland T, Aukrust P. Osteoprotegerin: a biomarker with many faces. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1684-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.208843
23. Lieb W, Gona P, Larson MG, et al. Biomarkers of the osteoprotegerin pathway: clinical correlates, subclinical disease, incident cardiovascular disease, and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1849-54. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199661
24. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension.* 2015;66(3):698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033
25. Labovsky V, Vallone VB, Martinez LM, et al. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, stromal cell-derived factor-1 and their receptors in epithelial metastatic breast cancer cell lines. *Cancer Cell Internat.* 2012;12(1):29. doi: 10.1186/1475-2867-12-29
26. Nelson CA, Warren JT, Wang MW, et al. RANKL employs distinct binding modes to engage RANK and the osteoprotegerin decoy receptor. *Structure.* 2012;20(11):1971-82. doi: 10.1016/j.str.2012.08.030
27. 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
28. 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.
29. 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