

Влияние голимумаба на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность при анкилозирующем спондилите

Князева Л.А.¹, Дамьянов Н.², Князева Л.И.¹, Мещерина Н.С.¹,
Горайнов И.И.¹, Степченко М.А.¹, Бобынцев Я.И.¹, Рудаков О.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;
²Кафедра внутренней медицины Белградского университета, Институт ревматологии, Белград, Сербия
¹305041, Курск, ул. К. Маркса, 3;
²Сербия, Белград

¹Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia; ²Department of Internal Medicine, University of Belgrade, Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia
¹3, Karl Marx St., Kursk 305041, Russia;
²Belgrade, Serbia

Контакты:

Лариса Александровна Князева;
kafedra_n1@bk.ru

Contact:

Larisa Knyazeva;
kafedra_n1@bk.ru

Поступила 05.04.19

Цель исследования — оценить влияние голимумаба (ГЛМ) на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность у больных анкилозирующим спондилитом (АС).

Материал и методы. Обследовано 42 пациента с развернутой стадией АС, старше 18 лет, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), с длительностью заболевания ≤ 5 лет. Проводилась визуализация сонных артерий с определением локальной ригидности сосудистой стенки, исследование регионарной артериальной жесткости, включавшее оценку контурного анализа пульсовой волны, пробу с реактивной гиперемией до лечения и после 104 нед терапии.

Результаты и обсуждение. У больных АС без сопутствующей кардиоваскулярной патологии обнаружены признаки субклинического поражения магистральных артерий, сопровождающегося нарушением вазорегулирующей функции эндотелия как мелких резистивных, так и крупных мышечных артерий, увеличением толщины комплекса интима–медиа (КИМ) и индекса жесткости (СИ) и отражения (RI), выраженность изменений которых коррелировала с длительностью и активностью заболевания по индексу ASDAS; показателями модифицированного теста Шобера, ротации в шейном отделе позвоночника и расстояния от козелка до стены. Лечение ГЛМ у больных АС помимо снижения индекса ASDAS сопровождалось статистически значимым увеличением индекса окклюзии по амплитуде до контрольных значений и показателя сдвига фаз между каналами в среднем в 2 раза ($p < 0,01$) в сравнении с исходным; уменьшением толщины КИМ ОСА в среднем на 20% ($p = 0,01$) и локальной (каротидной) ригидности сосудистого русла на 31% ($p = 0,01$). По данным контурного анализа пульсовой волны после 104 нед терапии ГЛМ наблюдалось снижение индексов AIp, SI и RI в среднем в 5 раз ($p < 0,001$), в 1,3 раза ($p < 0,01$) и в 2 раза ($p < 0,05$) соответственно в сравнении с исходными показателями, при сохранении статистически значимых различий с контрольными значениями.

Заключение. Терапия ГЛМ у больных АС помимо эффективного снижения воспалительной активности обеспечивает восстановление функции эндотелия как в системе мелких резистивных сосудов (повышение индекса окклюзии по амплитуде), так и в крупных мышечных артериях (увеличение величины сдвига фаз между каналами), а также оказывает вазопротективное действие на стенку крупных сосудов эластического типа (уменьшение толщины КИМ и индекса жесткости ОСА, снижение индексов AIp и SI) и мелких артерий мышечного типа (снижение индекса RI).

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; артериальная ригидность; голимумаб; толщина комплекса интима–медиа; контурный анализ пульсовой волны; эндотелиальная дисфункция.

Для ссылки: Князева ЛА, Дамьянов Н, Князева ЛИ и др. Влияние голимумаба на вазомоторную функцию эндотелия и артериальную ригидность при анкилозирующем спондилите. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):312–317.

EFFECT OF GOLIMUMAB ON ENDOTHELIAL VASOMOTOR FUNCTION AND ARTERIAL STIFFNESS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Knyazeva L.A.¹, Damjanov N.², Knyazeva L.I.¹, Meshcherina N.S.¹,
Goryainov I.I.¹, Stepchenko M.A.¹, Bobytsev Ya.I.¹, Rudakov O.S.¹

Objective: to evaluate the effect of golimumab (GLM) on endothelial vasomotor function and arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis (AS).

Subjects and methods. A total of 42 patients with advanced-stage AS, who were older than 18 years and met the 1984 modified New York criteria with a disease duration of ≤ 5 years, were examined. The investigators visualized carotid arteries to determine local vascular wall stiffness, studied regional arterial stiffness to assess a pulse wave contour analysis, and a reactive hyperemia test before and after 104-week therapy.

Results and discussion. RA patients without cardiovascular comorbidity were found to have signs of subclinical great artery involvement accompanied by endothelial vasoregulatory dysfunction in both the small resistance and large muscular arteries; by increases in common carotid artery (CCA) intima–media thickness (IMT) and stiffness index (SI); by rises in peripheral augmentation index (AIP), SI and reflection index (RI), the intensity of a change in which correlated with disease duration and activity assessed by ASDAS; as well as with the modified Schober test value, cervical rotation, and tragus-to-wall distance. In addition to a decrease in the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), GML treatment in patients with AS caused a statistically significant increase in the amplitude occlusion index to the control values and a rise in the phase shift between the channels by an average of 2 times ($p < 0.01$) as compared to the baseline values; a decrease in CCA IMT by an average by 20% ($p = 0.01$) and in the local stiffness of the (carotid) vascular bed by 31% ($p = 0.01$). The pulse wave contour analysis after 104-week GML therapy revealed that AIP, SI and RI decreased by an average of 5 ($p < 0.001$), 1.3 ($p < 0.01$), and 2 ($p < 0.05$) times, respectively, with the remaining statistically significant differences from the control values.

Conclusion. In addition to the effectively reduced inflammatory activity, GML therapy in patients with AS provides restoration of endothelial function in both the small resistance vessels (an increase in the amplitude occlusion index) and the large muscular arteries (a rise in the phase shift between the channels) and also has a vasoprotective effect on the wall of large elastic vessels (reductions in CCA IMT, SI, AIP, and SI) and small muscular arteries (a decrease in RI).

Keywords: ankylosing spondylitis; arterial stiffness; golimumab; intima-media thickness; pulse wave contour analysis; endothelial dysfunction.

For reference: Knyazeva LA Damjanov N, Knyazeva LI, et al. Effect of golimumab on endothelial vasomotor function and arterial stiffness in ankylosing spondylitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):312-317 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2019-312-317

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. АС — потенциально опасное инвалидизирующее заболевание, имеющее разнообразные клинические проявления, с доказанным высоким кардиоваскулярным риском (КВР) [2–5].

В ряде эпидемиологических исследований продемонстрировано, что при АС общая смертность в 1,6–1,9 раза выше, чем у населения в целом, а риск развития острых коронарных, цереброваскулярных и тромбоэмболических осложнений повышен на 30–50% по сравнению с общей популяцией [6, 7]. При этом именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) при АС являются одной из ведущих причин танатогенеза и снижения качества жизни [8–10].

Полагают, что повышенная кардиоваскулярная заболеваемость и летальность при АС обусловлены, прежде всего, хроническим воспалением, действующим независимо или синергически с традиционными факторами риска (ТФР), такими как артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия и курение, представляющие собой важные модифицируемые факторы патогенеза атеросклероза [5, 11–13]. Считается также, что использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), снижение физической активности, генетические особенности и более высокая частота метаболического синдрома (МС) в популяции пациентов с АС являются дополнительными факторами риска [14, 15].

Благодаря происходившему в последние годы совершенствованию методов визуализации появилась возможность выявления связанных с атеросклерозом изменений сосудистой русла на самых ранних — субклинических — стадиях заболевания. Наиболее широко применяемыми в настоящее время неинвазивными методами являются измерение толщины комплекса интима–медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА), которое дает возможность оценить начальные структурные изменения в артериальной стенке; определение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) для диагностики эндотелиальной дисфункции (ЭД), предшествующей морфологическим изменениям сосудов и являющейся первым шагом в развитии атеросклероза, а также контурный анализ пульсовой волны, позволяющий охарактеризовать упруго-эластические свойства сосудистой стенки на различных участках артериального русла. В целом ряде исследований, ранее выполненных в популяции больных с АС, было показано наличие ЭД [16, 17], утолщения КИМ ОСА [7, 18] и увеличения скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) как маркера артериальной ригидности (АР) [17]. Однако данные положения не нашли подтверждения в работах других авторов [13, 19]. Кроме того, до настоящего времени окончательно не определены детерминанты субклинического поражения сосудистой стенки у больных АС, включая влияние как ТФР, так и факторов, обусловленных самим заболеванием, включая возраст, продолжительность АС, курение, индекс массы тела (ИМТ), оценку боли и активности заболевания, BASDAI, BASFI, СОЭ, уровень С-реактивного белка

(СРБ), носительство HLA-B27, применение противовоспалительных препаратов и др.

С учетом противоречивости полученных к настоящему времени данных о распространенности субклинического атеросклероза при АС и механизмах его прогрессирования, представляется целесообразным дальнейшее изучение особенностей патогенеза микро- и макрососудистого повреждения при АС.

Актуальность проблемы раннего выявления негативного влияния ревматологической патологии на КВР обусловлена возможностью определения маркеров субклинического поражения сосудистой стенки для оценки риска развития ближайших сердечно-сосудистых катастроф и влияния на них различных групп противовоспалительных препаратов, используемых в лечении АС, что особенно важно, поскольку позволит разработать программы профилактики ССЗ.

Известно, что ключевым провоспалительным цитокином в патогенезе АС является фактор некроза опухоли α (ФНО α), который также имеет существенное значение в патогенезе ЭД, клеточно-опосредованного повреждения эндотелия. В свою очередь ЭД, посредством нарушения регуляции выработки NO, способствует прогрессированию атеросклероза и является предиктором долгосрочного КВР [10, 19–22].

Принимая во внимание роль ФНО α в патогенезе как АС, так и атеросклероза [12], можно предположить, что ингибиторы ФНО α способны эффективно воздействовать на развитие и прогрессирование субклинического поражения артериального русла, снижая КВР. В настоящее время доказано, что такая терапия может существенно замедлять прогрессирование АС [23]. При этом исследователи подчеркивают предварительный характер сведений о ее вазопротективных свойствах и влиянии на КВР [7, 17], поскольку имеющиеся данные получены в исследованиях с коротким периодом наблюдения, в которые включались небольшое количество больных [24–26]. Голимумаб (ГЛМ) остается наименее изученным в контексте влияния на ЭД и АР при АС, поэтому настоящее исследование направлено на получение более полной характеристики терапевтического потенциала препарата и оптимизацию стратегии лечения заболевания с учетом имеющегося КВР.

Цель исследования — оценить влияние ГЛМ на вазомоторную функцию эндотелия и АР у больных АС.

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.

В исследование включено 42 пациента старше 18 лет, с развернутой стадией АС, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [1], с длительностью заболевания ≤ 5 лет, которые подписали информированное согласие на участие в нем. Клиническая характеристика больных АС представлена в табл. 1.

Критерии включения: высокая активность заболевания (BASDAI >4 или ASDAS $>2,1$); недостаточная эффективность (или непереносимость) двух предшествующих НПВП,

назначенных последовательно в полной терапевтической дозе с длительностью применения в целом ≥ 4 нед при аксиальном варианте, или сульфасалазина и локальной терапии при периферическом артрите; рецидивирующий/хронический увеит и/или быстро прогрессирующий коксит вне зависимости от активности заболевания; наличие признаков активного воспаления по данным МРТ КПС; благоприятное соотношение пользы/риска при назначении ГЛМ.

Критерии исключения: боль в нижней части спины травматического характера или острая боль в нижней части спины (продолжительностью ≤ 3 мес), наличие любой коморбидной патологии, включая дислипидемию, атеросклеротические бляшки (АТБ) в сонных артериях, АГ, ишемическую болезнь сердца (ИБС), застойную сердечную недостаточность, сахарный диабет (СД), инфекционные процессы любой локализации, онкологические заболевания в течение последних 5 лет, демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы, патологию почек (уровень креатинина >133 мкмоль/л) и печени (уровни аспартатаминотрансферазы, 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.

Для определения активности АС использовались индексы BASDAI (the Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) и ASDAS-СРБ (AS Disease Activity Score); функциональные нарушения оценивали по индексу BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index).

Группу контроля составили 26 практически здоровых лиц, медиана возраста – 38,8 [31,6; 46,7] года, 19 (73%) женщин и 7 (27%) мужчин, которые не имели какой-либо клинически значимой патологии опорно-двигательного аппарата, острых и хронических органических заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек, органов дыхания.

Для оценки структурно-функционального состояния артериального русла выполняли визуализацию ОСА с использованием метода дуплексного сканирования в М- и В-режимах после 10-минутного отдыха пациента на ультразвуковом комплексе Acuson X/10, оснащенный линейным датчиком 7,5 МГц. Измерение толщины КИМ ОСА осуществлялось в В-режиме в соответствии со стандартным протоколом [27]. Оценка структурно-функциональных свойств ОСА включала определение индекса жесткости (stiffness index β), 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 общей сонной артерии в диастолу; $\Delta\text{Д}$ – разница диаметров общей сонной артерии в систолу и диастолу [28].

Исследование АР и эндотелиальной функции включало оценку контурного анализа пульсовой волны и проведение пробы с реактивной гиперемией на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов [29]. 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 с фотоплетизмографическими датчика-

ми 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 (AP, augmentation index). В ходе выполнения окклюзионной пробы анализировались индекс окклюзии по амплитуде и сдвиг фаз между каналами.

Все включенные в исследование пациенты с АС получали ГЛМ в дозе 50 мг подкожно 1 раз в 4 нед в один и тот же день недели. Анализ результативности вмешательства базировался на промежуточных «суррогатных» критериях. Оценка ответа на терапию проводилась не ранее чем через 12 нед от ее начала и далее каждые 3 мес, основывалась на динамике индекса ASDAS-СРБ: снижение ASDAS $\geq 1,1$ рассматривалось как клинически значимое; снижение ASDAS $\geq 2,0$ – как значительное улучшение [1]. Оценку вазомоторной функции эндотелия и параметров АР у больных АС проводили дважды: до лечения и после 104 нед терапии ГЛМ.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных про-

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm \delta$	37,58 \pm 11,7
Мужчины/женщины, n (%)	28 (66,7) / 14 (33,3)
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [4,6; 6,8]
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,1 [3,6; 5,4]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,3 [18,3; 35,4]
СРБ, мг/дл, $M \pm \delta$	22,39 \pm 3,80
Выраженность ограничения подвижности осевого скелета 0 / 1 / 2, n:	
боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника	28/12/2
расстояние от козелка до стены	28/12/2
сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера)	30/10/2
максимальное расстояние между лодыжками	26/15/1
ротация в шейном отделе позвоночника	28/12/2
Стадия сакроилита по Келлгрону, I/II/III/IV, n	0/26/10/6
Проявления сакроилита по данным МРТ КПС, n:	
активное воспаление: отек костного мозга / синовит / капсулит / энтезит	42/12/10/28
хроническое поражение: эрозия / склероз / отложение жира / анкилоз	38/12/12/10
Внеаксиальные проявления: периферические артриты / коксит / энтезиты / дактилит, n	28/10/24/0
Внескелетные проявления: увеит / воспалительные заболевания кишечника / псориаз, n	4/0/0
HLA-B27-положительный / HLA-B27-негативный, n	34/8
Функциональный класс: I/II/III/IV, n	0/6/34/2
Предшествующая терапия: НПВП / сульфасалазин / метотрексат, n	36/21/4
Кардиоваскулярный профиль:	
индекс SCORE, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,31 [0,04; 0,90]
курающие, n (%)	16 (38,1)
САД исходно, мм рт. ст., $M \pm \delta$	125,2 \pm 11,3
ДАД исходно, мм рт. ст., $M \pm \delta$	75 \pm 7,2
общий ХС, ммоль/л, $M \pm \delta$	4,33 \pm 1,18
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	26,3 [22,7; 30,6]

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС – холестерин.

грамм Microsoft Excel и Statistica Base for Windows версия 6.0 (StatSoft Inc., США) и включала методы как параметрического, так и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову–Смирнову. Полученные результаты представлены в виде $M \pm \delta$ или Me [25-го; 75-го перцентилей] при распределении, отличном от нормального. Качественные показатели 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 $p=0,05$.

Результаты

По результатам пробы с реактивной гиперемией установлено, что после 5-минутной окклюзии имеет место снижение постокклюзионной амплитуды сигнала (ПАС) у 85,7% больных АС ($n=36$). Определение индекса окклюзии и величины сдвига фаз между каналами у больных АС показало снижение данных показателей в среднем в 1,7 раза ($p<0,05$) и в 2,5 раза ($p<0,01$) соответственно по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о нарушении вазорегулирующей функции эндотелия как мелких резистивных, так и крупных мышечных артерий (табл. 2).

При дуплексном сканировании у больных АС нами выявлены признаки субклинического атеросклероза ОСА: увеличение толщины КИМ ОСА и повышение индекса жесткости ОСА, значения которых в среднем в 1,6 раза ($p<0,01$) и в 2 раза ($p<0,01$) соответственно превышали показатели контрольной группы (см. табл. 2).

В ходе контурного анализа пульсовой волны у всех пациентов с АС индекс Alp имел положительные значения, что свидетельствует о существенном увеличении отраженной волны и, следовательно, о высокой ригидности артерий. Также у обследованных нами больных наблюдалось статистически значимое повышение индексов SI и RI в среднем в 1,7 раза ($p<0,01$) и 2,5 раза ($p<0,01$) соответственно в сравнении с контролем.

Толщина КИМ ОСА отрицательно коррелировала с индексом окклюзии по амплитуде и показателем сдвига фаз между каналами ($r=-0,56$; $p<0,01$ и $r=-0,48$, $p<0,001$ соответственно); положительно – с индексами Alp и SI ($r=0,54$; $p<0,01$ и $r=0,74$, $p<0,01$ соответственно). Кроме того, толщина КИМ ОСА и индекс SI положительно коррелировали с длительностью заболевания ($r=0,55$; $p<0,01$ и $r=0,52$, $p<0,05$ соответственно), величиной индекса $ASDAS$ ($r=0,69$; $p<0,001$ и $r=0,64$, $p<0,01$), показателями модифицированного теста Шобера ($r=-0,65$; $p<0,01$ и $r=-0,60$, $p<0,01$), ротации в шейном отделе позвоночника ($r=-0,52$; $p<0,05$ и $r=-0,61$, $p<0,01$) и расстояния от козелка до стены ($r=0,51$; $p<0,05$ и $r=0,64$, $p<0,01$ соответственно).

Через 104 нед после назначения ГЛМ у 26 (63,4%) пациентов была достигнута ремиссия заболевания. Еще у 15 (36,6%) отмечалось значимое и у 10 из этих 15 – значительное улучшение. При этом МРТ КПС не выявила признаков активного воспаления, таких как отек костного мозга, синовит, капсулит, энтезит, у 29 (70,7%) больных. За период наблюдения только один больной был исключен из исследования после 6 мес терапии в связи с появлением псориазоподобной сыпи в области плечевого пояса, которая полностью регрессировала спустя 3 нед после отмены препарата. В ходе длительного наблюдения (в течение 104 нед) профиль безопасности ГЛМ оставался стабильным, не было зарегистрировано случаев развития дислипидемии и/или манифестации АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

На фоне лечения ГЛМ выявлены следующие изменения вазомоторной функции эндотелия: увеличение индекса окклюзии по амплитуде до величины контроля и показателя сдвига фаз между каналами в среднем в 2 раза ($p<0,01$) в сравнении с исходным значением (см. табл. 2). Анализ морфофункциональных показателей ОСА после 104 нед терапии ГЛМ показал уменьшение толщины КИМ и индекса жесткости ОСА в среднем на 20% ($p=0,01$) и на 31% ($p=0,01$) соответственно. По данным контурного анализа пульсовой волны отмечалось снижение в сравнении с исходными показателями индексов Alp , SI и RI в среднем в 5 раз ($p<0,001$), в 1,3 раза ($p<0,01$) и в 2 раза ($p<0,05$) соответственно, при сохранении статистически значимых различий с контрольными значениями. При этом индекс SI , отражающий среднюю СРПВ по крупным резистивным сосудам (в первую очередь по аорте), которая возрастает с увеличением жесткости артерий и считается фактором риска развития сердечно-сосудистых событий, исходно был повышен (>10 м/с), а через 104 нед – только у одного пациента с АС ($p<0,05$).

Таблица 2 Показатели вазомоторной функции эндотелия и AP у больных АС на фоне терапии ГЛМ, Me [25-й; 75-й перцентилей]

Показатель	Контроль (n=26)	Больные АС	
		исходно (n=42)	через 104 нед (n=41)
Индекс окклюзии по амплитуде	2,1 [1,8; 2,3]	1,2 [1,0; 1,7]*	1,9 [1,5; 2,8]**
Сдвиг фаз между каналами, мс	11,2 [8,1; 15,4]	4,1 [3,5; 6,1]**	8,3 [5,1; 10,2]***
Толщина КИМ ОСА, мм	0,56 [0,5; 0,7]	0,9 [0,53; 1,21]**	0,72 [0,51; 0,89]***
Индекс жесткости, усл. ед.	3,6 [2,8; 4,9]	7,4 [5,1; 8,8]**	5,1 [4,2; 6,2]***
Alp , %	-12,1 [6,8; -18,6]	23,0 [12,4; 34,1]***	-1,1 [16,3; -10,1]****
SI , м/с	5,7 [4,9; 7,2]	9,6 [7,9; 12,2]**	7,45 [6,3; 8,1]***
RI , %	25,6 [20,8; 36,9]	64,9 [60,8; 76,9]**	43,6 [32,1; 51,2]***

Примечание. * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ – по сравнению с контролем; * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ – по сравнению с исходными значениями (по критерию Вилкоксона).

Обсуждение

Наличие ЭД ранее уже было описано у молодых больных АС [7], однако в этой работе не было выявлено четкой корреляции между степенью активности болезни и выраженностью ЭД.

Наши данные по оценке такого маркера субклинического атеросклероза, как толщина КИМ ОСА, нашли подтверждение в метаанализе, охватывающем 12 крупных исследований, посвященных изучению развития субклинического поражения сердечно-сосудистой системы при АС [20]. В общей сложности в исследованиях приняли участие 521 пациент с АС

и 445 лиц групп контроля. Авторы не выявили увеличения частоты появления АТБ в ОСА при АС в сравнении с контрольной группой. Толщина КИМ у больных с низкой активностью АС (BASDAI <4) оставалась в пределах контрольных значений, а при высокой активности (BASDAI ≥4) — была значительно больше, чем в контроле. В целом представленные данные согласуются с нашими результатами, полученными при корреляционном анализе, указывающими на значимый вклад активности и длительности иммунного воспаления при АС, в формирование ЭД, ремоделирование артериального русла и ухудшение эластических свойств сосудистой стенки у данной категории больных.

В настоящее время ингибиторы ФНО α являются ГИБП «первой линии» при АС [30]. При этом, несмотря на отсутствие прямых сравнительных испытаний, сопоставление результатов контролируемых и когортных исследований показало, что все препараты этой группы (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ГЛМ, цертолизумаба пэгол) обладают сходной эффективностью в отношении основных проявлений заболевания (спондилит, артрит и энтезит) [1]. В последние годы получены убедительные данные об эффективном влиянии ингибиторов ФНО α на внутрикостное воспаление, выявляемое при МРТ, особенно на ранних стадиях АС; отмечалось также улучшение функциональных возможностей у больных АС даже при полном анкилозе позвоночника [31]. В то же время, как показывает реальная клиническая практика, около трети пациентов не отвечают на терапию ингибиторами ФНО α (первичная неэффективность) или ответ на лечение у них постепенно утрачивается (вторичная неэффективность). Причины недостаточной эффективности этих препаратов до конца не изучены. Обсуждается ряд факторов, влияющих на их терапевтическую активность, включая концентрацию и наличие антител к препарату. В то же время у ряда пациентов отмечается снижение эффективности даже в отсутствие антител к препарату и при сохранении терапевтической концентрации препарата в крови [32]. Важной характеристикой ГИБП считается иммуногенность, определяющая возможность длительного эффективного и безопасного лечения [33], что нашло подтверждение в ряде регистровых исследований, продемонстрировавших существенные различия между ингибиторами ФНО α в реальной практике [34]. Показано, что ГЛМ, несмотря на принципиальное сходство с другими ГИБП этой группы, в меньшей степени индуцирует образование антител при длительном применении, обеспечивая при этом высокую стойкость сывороточной концентрации и стабильность достигнутого клинического ответа [33], что нашло подтверждение в ходе нашего исследования. Эффективность и переносимость ГЛМ у обследованных нами больных АС были сопоставимы с таковыми в исследовании GO-RAISE (A Multicenter Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, a Fully Human Anti-TNF Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis) [35].

При этом важно отметить, что данные, касающиеся влияния ГЛМ на КВР при АС, крайне немногочисленны и противоречивы. Результаты наших исследований свидетельствуют, что терапия ГЛМ сопровождается повышением

индекса окклюзии по амплитуде и величины сдвига фаз между каналами, уменьшением толщины КИМ и индекса жесткости ОСА, снижением индексов A ρ , SI и RI.

В ряде исследований также рассматривалось влияние ингибиторов ФНО α на толщину КИМ, и авторы пришли к однозначным выводам, что в группах, где более 50% пациентов получали ГИБП, толщина КИМ у больных АС не отличалась от контроля [20]. В подгруппах, где данная терапия применялась у меньшего числа пациентов, толщина КИМ у больных АС и в контрольной группе существенно различалась. Авторы публикации также ссылаются на собственное исследование с участием 67 пациентов с АС (82% мужчин). Их возраст составлял в среднем $47,5 \pm 12,5$ года, продолжительность заболевания — 12 лет, медиана индекса BASDAI — 1,8 [0,4; 3,6]. Пациенты не имели факторов риска поражения сосудистой стенки, включая СД, злокачественные новообразования, хроническое почечное повреждение, а также инфицированность ВИЧ [20]. Проводилось ультразвуковое исследование 8 артерий (ОСА, внутренних сонных артерий, лукович ОСА и бедренных артерий). В бедренных артериях и ОСА у больных АС АТБ встречались реже, чем в контрольной группе. Параметры гипертрофии и жесткости ОСА, жесткости аорты были сходны у пациентов с АС и в контроле. При этом 66% больных АС получали ингибиторы ФНО α [20].

В отличие от других исследований, в нашей работе изучались маркеры субклинического поражения артериального русла у больных АС без ССЗ и их динамика на фоне длительной (в течение 2 лет) терапии ГЛМ. Это позволило оценить влияние хронического воспаления на сосудистую стенку и охарактеризовать потенциальную возможность применения ГЛМ для снижения КВР при АС.

Заключение

Таким образом, терапия ГЛМ у больных АС, помимо подавления хронического воспаления, способствовала восстановлению функции эндотелия, как в системе мелких резистивных сосудов (повышение индекса окклюзии по амплитуде), так и в крупных мышечных артериях (увеличение величины сдвига фаз между каналами), а также оказывала вазопротективное действие на стенку крупных сосудов эластического типа (уменьшение толщины КИМ и индекса жесткости ОСА, снижение индексов A ρ и SI) и мелких артерий мышечного типа (снижение индекса RI), что может благоприятствовать снижению КВР. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить эффективность терапии ГИБП как средства профилактики ССЗ у 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. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical recommendations.

- Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.].
2. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:612-20.

3. Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloj JA, et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:358-65. doi: 10.1097/MD.0b013e3181c10773
4. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2010;37:161-6. doi: 10.3899/jrheum.090667
5. Heslinga SC, van den Oever IA, van Sijl AM, et al. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Apr 9;16:80. doi: 10.1186/s12891-015-0532-3
6. Eriksson JK, Jacobsson L, Bengtsson K, Askling J. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):364-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209315
7. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1921-5. doi: 10.1136/ard.2011.151191
8. Atzeni F, Dorea A, Nurmohamed M, Pauleto P. The Heart in Systemic Autoimmune Diseases. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*. 2017. Vol. 14. ISBN: 978-0-12-803997-7
9. Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality. A population-based study. *Ann Intern Med*. 2015 Sep 15;163(6):409-16. doi: 10.7326/M14-2470
10. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:557-63. doi: 10.1002/acr.20364
11. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129-38. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
12. Davidson MH, Toth PP. High-density lipoprotein metabolism: potential therapeutic targets. *Am J Cardiol*. 2007;100:32-40. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.08.011
13. Divecha H, Sattar N, Rumley A, et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109:171-6. doi: 10.1042/CS20040326
14. Szabo SM, Levy AR, Rao SR, et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3294-304. doi: 10.1002/art.30581
15. Maia DG, Augusto KL, Bezerra MC, Rodrigues CEM. Metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis receiving anti-TNF α therapy: association with predictors of cardiovascular risk. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2371-6. doi: 10.1007/s10067-017-3623-8
16. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, et al. Subclinical atherosclerosis is not accelerated in patients with ankylosing spondylitis with low disease activity: new data and metaanalysis of published studies. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2098-105. doi: 10.3899/jrheum.150316
17. Bodnar N, Kerekes G, Seres I, et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2011;38(4):723-9. doi: 10.3899/jrheum.100668
18. Yuan Y, Yang J, Zhang X, et al. Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25:000-000. doi: 10.5551/jat.45294
19. Tam LS, Shang Q, Kun EW, et al. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis – a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1065-74. doi: 10.1093/rheumatology/ket469
20. Van Eijk IC, Peters MJ, Serne EH, et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:362-6. doi: 10.1136/ard.2007.086777
21. Van Sijl AM, van Eijk IC, Peters MJL, et al. Tumour necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:119-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203934
22. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, et al. Tumour necrosis factor- α antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension*. 2010;55:333-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143982
23. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
24. Mathieu S, Joly H, Baron G, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1203-7. doi: 10.1093/rheumatology/ken198
25. Capkin E, Karkucak M, Kiris A, et al. Anti-TNF-alpha therapy may not improve arterial stiffness in patients with AS: a 24-week follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:910-4. doi: 10.1093/rheumatology/ker434
26. Mathieu S, Pereira B, Couderc M, et al. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treatment for 6 and 12 months. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:204-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes272
27. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактики. 2011;10(Прил. 2):64 с. [Cardiovascular prevention: national guidelines. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10(Suppl. 2): 64 p. (In Russ).].
28. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness if major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res*. 1987;144:345-52.
29. Парфенов АС. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Мир измерений. 2008;(6):74-82 [Parfenov AS. Express diagnostics of cardiovascular diseases. *Mir Izmerenii*. 2008;(6):74-82 (In Russ).].
30. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474-84 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474-84 (In Russ).]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484
31. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4(4):CD005468. doi: 10.1002/14651858.CD005468.pub2
32. Чичасова НВ. Значение иммуногенности при лечении ревматических заболеваний ингибиторами фактора некроза опухоли α . Современная ревматология. 2015;9(4):4-12 [Chichasova NV. Value of immunogenicity in the TNF- α inhibitor treatment of rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):4-12 (In Russ).]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-4-12
33. Каратеев ДЕ. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2015;9(3):54-60 [Karateev DE. Factors determining long-term success of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):54-60 (In Russ).]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-54-60
34. 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;96:207-12. doi: 10.2340/00015555-2214
35. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumour necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244-79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001