

Влияние инфликсимаба на параметры ремоделирования артериального русла, уровень RANKL и остеопротегерина у больных ревматоидным артритом

Л.А. Князева, Н.С. Мещерина

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

Kursk State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia

Контакты: Лариса Александровна Князева
kafedra_n1@bk.ru.

Contacts: Larisa Knyazeva
kafedra_n1@bk.ru.

Поступила 23.05.13

Целью исследования явилось изучение влияния инфликсимаба (ИНФ) на уровень в сыворотке крови RANKL и остеопротегерина (ОПГ) и структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Обследовано 79 пациентов с РА, соответствующих классификационным критериям ACR (1987) или ACR/EULAR (2010), серонегативных по IgM ревматоидному фактору (РФ). Средний возраст больных составил $43,6 \pm 8,5$ года. Уровень ОПГ и RANKL в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Biomedica, Австрия), визуализацию общих сонных артерий (ОСА) выполняли с использованием ультразвукового комплекса Acuson X/10, оснащенного линейным датчиком 7 МГц, в β -режиме до лечения и после 12 мес терапии ИНФ.

Результаты и обсуждение. Отмечалось повышение уровня ОПГ, преимущественно у пациентов с длительностью РА до 1 года, и RANKL, более выраженное при длительности РА >2 лет. Выявлены нарушения структурно-функциональных свойств артериального русла, проявляющиеся увеличением толщины комплекса интима-медиа, диаметра и индекса жесткости ОСА, более выраженные при позднем РА. Проведенный корреляционный анализ показал наличие достоверных связей между уровнем RANKL и ОПГ и показателями ремоделирования ОСА. Терапия ИНФ наряду с высокой клинической эффективностью и корригирующим влиянием на систему RANKL/ОПГ сопровождалась уменьшением признаков ремоделирования ОСА, более выраженным при раннем РА.

Заключение. Полученные результаты обосновывают целесообразность применения ИНФ на ранних стадиях РА с целью оптимизации терапии и достижения более эффективного контроля кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: инфликсимаб; ревматоидный артрит; ремоделирование сосудистого русла; RANKL; остеопротегерин.

Для ссылки: 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.

EFFECT OF INFlixIMAB ON PARAMETERS OF REMODELING OF ARTERIAL BLOODSTREAM, RANKL AND OSTEOPROTEGERIN LEVELS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

L.A. Knyazeva, N.S. Meshcherina

Objective. To study the effect of infliximab (INF) on serum levels of RANKL and osteoprotegerin (OPG), as well as on structural and functional properties of the vascular wall in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and Methods. A total of 79 RA patients who corresponded to the classification criteria ACR (1987) or ACR/EULAR (2010) and were seronegative for IgM rheumatoid factor (RF) were examined. The mean age of patients was 43.6 ± 8.5 years. The serum levels of OPG and RANKL were determined by ELISA (Biomedica, Austria); the common carotid arteries (CCAs) were visualized using an Acuson X/10 ultrasonic complex equipped with a 7 MHz linear sensor in the β -mode prior to therapy and after 12-month therapy with INF.

Results and Discussion. An increased OPG level was observed mostly in patients with RA duration up to 1 year; an increase in RANKL level was pronounced stronger in patients with PA duration over 2 years. The disturbance of structural and functional properties of the arterial bloodstream was revealed, manifesting itself as an increase in the intima-media complex thickness, diameter and rigidity index of CCA that were stronger pronounced in patients with late onset RA. A correlation analysis showed the presence of reliable relationship between the RANKL and OPG levels and CCA remodeling parameters. INF therapy showed high clinical effectiveness and correction effect on the RANKL/OPG system. In addition, it was accompanied by a reduction of signs of CCA remodeling, which was stronger pronounced in patients with early RA.

Conclusion. The results prove the reasonability of using INF at early stages of RA in order to optimize the therapy and achieve more efficient control of cardiovascular complications.

Keywords: infliximab; rheumatoid arthritis; remodeling of cardiovascular bloodstream; RANKL; osteoprotegerin.

For references: Knyazeva LA, Meshcherina NS. Effect of infliximab on parameters of remodeling of arterial bloodstream, RANKL and osteoprotegerin levels in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):666–70.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-666-70>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся симметричным эрозивным артритом (синовитом) и широким спектром

внесуставных (системных) проявлений [1]. Кардинальным признаком РА является неуклонно прогрессирующее поражение суставов и внутренних органов, приводящее

к ранней потере трудоспособности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Кроме того, РА сопровождается повышением частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обуславливающих сокращение продолжительности жизни больных [2]. Их развитие может быть связано, в частности, с функциональными и структурными изменениями стенок крупных артерий [3]. Одним из общепринятых подходов к изучению ранних стадий атеросклероза и механизмов структурных изменений крупных сосудов является измерение толщины комплекса интима–медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) [4]. По данным популяционных исследований, увеличение толщины КИМ сонных артерий служит прогностическим фактором сердечно-сосудистых событий [5, 6].

Согласно современным представлениям локальное (в атеросклеротической бляшке) и системное воспаление имеет фундаментальное значение в развитии атеросклероза. Увеличение частоты сердечно-сосудистых осложнений при РА связывают с наличием хронического аутоиммунного процесса, обуславливающего прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов [7].

Поэтому в последние годы наряду с традиционными факторами кардиоваскулярного риска активно изучается роль различных медиаторов воспаления (С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов, молекул межклеточной адгезии и т. д.). Следует особо отметить роль фактора некроза опухоли α (ФНО α) в развитии аутоиммунных, тромботических и атеросклеротических нарушений при ревматических заболеваниях [8]. Кроме того, ФНО α принимает активное участие в костном ремоделировании, усиливая RANKL-зависимый остеокластогенез, тем самым способствуя развитию околоуставного остеопороза (ОП) и суставной деструкции, столь характерных для РА.

У пациентов с ОП чаще встречается обызвествление артерий, а частота ОП повышена у людей с атеросклерозом, ССЗ и кальцификацией аорты [9, 10]. Экспрессия RANKL и ОП индуцируются теми же факторами, что и кальцификация гладкомышечных клеток в средней оболочке артерий. Так, была показана гиперэкспрессия RANKL и остеопротегерина (ОПГ) в неоинтимае вокруг скопления пенных клеток и очагов кальцификации в каротидных артериях, что позволяет предполагать важную роль системы RANKL/ОПГ в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудистого русла [11]. M. Schoppert и соавт. [12] обнаружили повышение концентрации ОПГ в сыворотке крови мужчин с атеросклеротическим поражением артерий. При этом важно отметить, что RANKL и ОПГ выявлялись в сосудистой стенке при ранних атеросклеротических изменениях и их содержание повышалось по мере увеличения тяжести поражения сосудистого русла. Тем не менее участие системы RANKL/ОПГ в механизмах атерогенеза и повышении риска сердечно-сосудистых осложнений при РА окончательно не определено. Особый интерес может представлять изучение кардиоваскулярных эффектов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), и прежде всего – ингибитора ФНО α инфликсимаба (ИНФ), который уже свыше 10 лет успешно используется в лечении ревматических заболеваний. Он позволяет эффективно снижать воспалительную активность и сдерживать прогрессирование деструкции суставов при РА [13]. Результаты выпол-

ненных к настоящему времени исследований не позволяют вынести окончательное суждение о влиянии ИНФ на развитие и прогрессирование ССЗ у больных РА. В ряде публикаций обсуждается его неблагоприятное воздействие на липидный и гликемический профиль при РА [14–16]; однако авторы подчеркивают предварительный характер полученных результатов в связи с наличием погрешностей при отборе больных, включением в исследование пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания, а также недостаточной длительностью наблюдения. В то же время О.Г. Линева [17] не удалось обнаружить проатерогенного влияния ИНФ на липидный спектр крови у больных РА.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния ИНФ на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки, а также уровень RANKL и ОПГ в сыворотке крови больных РА.

Материал и методы

Обследовано 79 пациентов с РА, соответствующих классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. или ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г., серонегативных по IgM ревматоидному фактору (РФ). Средний возраст больных составил $43,6 \pm 8,5$ года.

Критериями включения явились: информированное согласие пациента, серонегативный по IgM РФ РА 2–3-й степени активности, наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению ИНФ.

Критериями исключения явились: серопозитивный по IgM РФ РА 1-й степени активности, инфекционные процессы любой локализации, сахарный диабет, нарушение функции печени и почек, застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS28 (Disease Activity Score) [18]. Для оценки эффективности терапии ИНФ использовали критерии EULAR.

Все больные были рандомизированы на три группы: в 1-й (n=20) длительность заболевания была <1 года, во 2-й (n=38) – от 1 года до 2 лет, в 3-й (n=21) – свыше 2 лет.

Группа контроля включала 20 клинически здоровых лиц в возрасте $42,5 \pm 5,3$ года.

Всем больным до начала терапии ИНФ проводился предварительный скрининг для выявления туберкулезной инфекции (проба Манту и рентгенография органов грудной клетки). Уровни РФ оценивали иммуноферментным методом (Orgentect, Германия). Уровни ОПГ и RANKL в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Biomedica, Австрия).

Визуализацию ОСА выполняли с использованием ультразвукового комплекса Acuson X/10, оснащенного линейным датчиком 7 МГц, в β -режиме. Измерение КИМ ОСА осуществляли в ее дистальном отделе на 1 см проксимальнее области бифуркации с обеих сторон.

Для оценки структурно-функциональных свойств ОСА определялся индекс жесткости (stiffness index β) в условных единицах по формуле:

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

где Д – диаметр ОСА в диастолу; $\Delta\text{Д}$ – разница диаметров ОСА в систолу и диастолу; САД – систолическое артериальное давление (АД); ДАД – диастолическое АД [19].

Таблица 1 Содержание RANKL и ОПГ в сыворотке крови больных с различной длительностью РА (M±m)

Группы обследованных	№ исследования	Показатели	
		ОПГ, пмоль/л	RANKL, пмоль/л
Группа контроля (n=20)	1	2,8±0,9	0,15±0,08
1-я – РА длительностью <1 года (n=20):	до лечения	2	10,3±1,1* ¹
	через 12 мес лечения	3	3,8±0,9* ²
2-я – РА длительностью от 1 года до 2 лет (n=38):	до лечения	4	7,6±0,8* ^{1,2}
	через 12 мес лечения	5	4,1±0,7* ⁴
3-я – РА длительностью >2 лет (n=21):	до лечения	6	4,3±0,5* ^{1,2,5}
	через 12 мес лечения	7	4,4±0,6* ^{1,4}

Примечание. Здесь и далее: * – p<0,05; цифры рядом со звездочкой – номер исследования, по отношению к которому эти различия достоверны.

Определение RANKL и ОПГ в сыворотке крови и параметров ремоделирования артериального русла у больных РА проводили до лечения и после 12 мес терапии ИНФ (внутривенно капельно в дозе 3 мг/кг в соответствии с рекомендуемой схемой: 0, 2, 4, 6-я недели, затем каждые 8 нед в течение 12 мес). 95,6% больных получали ИНФ в комбинации с метотрексатом в дозе 11,8±8,2 мг/нед.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 для Windows. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки зависимости между количественными параметрами рассчитывали коэффициенты линейной корреляции Пирсона, а в случае порядковых переменных вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения исследуемого показателя до лечения с группой контроля использовали критерий Ньюмена–Кейлса. Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применяли критерии Стьюдента и Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

При длительности РА до 1 года уровень ОПГ был в 3,6 раза (p<0,05) выше контрольного, а также на 31,2 и 58,3% (p<0,05) выше, чем во 2-й и 3-й группах соответственно (табл. 1).

У больных 2-й группы концентрация RANKL была в среднем более чем в 8,5 раза (p<0,05) выше, чем в контроле, и на 34,7% (p<0,05) выше, чем в 1-й группе.

При длительности заболевания >2 лет отмечена наиболее высокая концентрация RANKL (1,8±0,2 пмоль/л; p<0,05), которая на 30,6% (p<0,05) превышала показатель у больных 2-й группы.

Таким образом, проведенные исследования показали увеличение содержания ОПГ и RANKL в сыворотке крови больных с серонегативным по IgM РФ вариантом РА. При этом надо отметить, что более высокая концентрация ОПГ имела место при раннем РА. Содержание RANKL у больных с длительностью РА 1–2 года и >2 лет соответственно на 34,7±2,6% (p<0,05) и 51,4±3,1% (p<0,05) превышало его уровень при меньшей длительности заболевания.

Известно, что гиперэкспрессия RANKL индуцируется провоспалительными цитокинами: ФНОα, интерлейкином 1β (ИЛ1β), ИЛ6 – и во многом определяет развитие процессов эрозии и ОП. ОПГ, продуцируемый остеобластами, является естественным антагонистом RANKL, препятствующим его взаимодействию с RANK, в результате чего разрушение костей остеокластами тормозится. Поэтому соотношение RANKL/ОПГ во многом определяет развитие и прогрессирование костно-деструктивных процессов в суставах [20]. По-видимому, преимущественное увеличение содержания ОПГ в сыворотке крови на ранних стадиях РА является компенсаторной реакцией, в ответ на гиперэкспрессию RANKL. Сдвиг соотношения RANKL/ОПГ в сторону RANKL приводит к прогрессированию костной деструкции.

Толщина КИМ у больных с длительностью РА <1 года была на 9,2% больше, чем в контроле (p<0,05),

Таблица 2 Структурно-функциональные показатели общих сонных артерий у больных с различной длительностью РА (M±m)

Группы обследованных	№ исследования	Показатели			
		диаметр ОСА, мм	КИМ, мм	индекс жесткости, усл. ед.	
Контроль (n= 20)	1	6,0±0,2	0,75±0,1	4,8±0,4	
1-я – РА длительностью <1 года:	до лечения (n=20)	2	6,1±0,5	0,82±0,1* ¹	5,5±0,4* ¹
	после 12 мес лечения (n=20)	3	6,0±0,3	0,74±0,2* ²	4,7±0,5* ²
2-я – РА длительностью от 1 года до 2 лет:	до лечения (n=38)	4	6,3±0,2* ¹	0,89±0,1* ^{1,2}	6,2±0,6* ^{1,2}
	после 12 мес лечения (n=38)	5	6,1±0,2	0,79±0,1* ^{1,3}	5,3±0,3* ^{1,3}
3-я – РА длительностью >2 лет:	до лечения (n=21)	6	6,6±0,3* ^{1,2}	1,2±0,2* ^{1,2,4}	6,8±0,3* ^{1,2,4}
	после 12 мес лечения (n=21)	7	6,3±0,3* ¹	0,98±0,2* ^{1,6}	6,1±0,4* ^{1,6}

на 10,1% меньше, чем при длительности болезни от 1 года до 2 лет ($p < 0,05$), и на 23,4% меньше, в сравнении с длительностью РА > 2 лет ($p < 0,05$) (табл. 2). У больных 2-й и 3-й групп диаметр ОСА был больше, чем в контроле, в среднем на 5,1% ($p > 0,05$) и 9,3% ($p < 0,05$) соответственно. В 1-й группе диаметр ОСА на 3,2% ($p > 0,05$) и 7,3% ($p < 0,05$) соответственно был меньше, чем во 2-й и 3-й.

Определение индекса жесткости ОСА (stiffness index β) у больных 1-й группы показало его увеличение в среднем на 15,8% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Во 2-й группе индекс жесткости был на 29,7% ($p < 0,05$) выше, чем в контроле. В 3-й группе его величина была максимальной ($6,8 \pm 0,3$ усл. ед.) и превосходила значения контроля и 1-й группы соответственно на 41,8% ($p < 0,05$) и на 21,6% ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии у больных РА патологического ремоделирования ОСА, прогрессирующего по мере увеличения длительности заболевания.

Проведенный корреляционный анализ установил наличие положительных достоверных связей сыровоточного уровня RANKL с длительностью РА и DAS28 ($r = 0,53$, $p < 0,05$; $r = 0,48$, $p < 0,05$ соответственно). Отмечалась обратная корреляция между уровнем ОПГ, длительностью РА и DAS28 ($r = -0,49$, $p < 0,05$; $r = -0,54$, $p < 0,05$ соответственно). Так же установлено наличие прямых связей между DAS28 и КИМ ОСА ($r = 0,45$, $p < 0,05$), индексом жесткости ОСА и длительностью РА ($p < 0,05$); величиной КИМ и длительностью заболевания ($p < 0,05$). Выявлено наличие прямых связей между содержанием RANKL, толщиной КИМ ОСА и индексом жесткости ($r = 0,57$, $p < 0,05$; $r = 0,45$, $p < 0,05$ соответственно); установлена обратная зависимость между уровнем ОПГ и диаметром ОСА ($r = -0,49$, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о патогенетическом значении дисбаланса в системе RANKL/ОПГ в прогрессирующей патологической ремоделировании сосудистого русла при РА.

В исследованиях S. Kiechl и соавт. (клиника Университета Инсбрука, Австрия) [21] было показано, что уровень ОПГ ассоциируется с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как возраст, наличие диабета, системного воспаления, хронической инфекции, курение. Есть данные, что ОПГ оказывает протективное действие на стенки сосудов, регулируя процессы апоптоза, иммунного ответа. При этом RANKL оказывает резорбтивный эффект на костную ткань и вызывает кальцификацию в гладкомышечных клетках артерий [22]. Эти свойства ОПГ и RANKL во многом определяют прогрессирование патологической ригидности артериального русла при РА.

Анализ результатов терапии ИНФ свидетельствовал о значительном клиническом эффекте у пациентов с серонегативным по IgM РФ РА, что проявлялось в достоверном снижении DAS28 начиная с 6-й недели лечения и послужило основанием для продолжения исследования. После 12 мес терапии ИНФ клиническое улучшение (хороший или удовлетворительный ответ по критериям EULAR) отмечалось у 83,6% больных. У больных с различной длительностью РА эффективность лечения существенно не различалась. Достоверное улучшение (хороший или удовлетворительный ответ по DAS28) через 12 мес отмечалось у 84,9; 83,4 и 82,6% больных 1-й, 2-й и 3-й

групп соответственно. Важно отметить, что к концу наблюдения низкая активность РА определялась у 18%, ремиссия – у 21% больных.

Следует отметить хорошую переносимость ИНФ, неблагоприятные реакции отмечались лишь у трех больных. У двух из них были рецидивирующие острые респираторные заболевания и у одного – миалгии. Отмены препарата не требовалось ни в одном случае.

После 12 мес терапии уровень ОПГ в сыворотке крови больных с длительностью РА < 1 года снизился в 2,6 раза ($p < 0,05$), но оставался выше контрольного в среднем на 25,1% ($p < 0,05$). При длительности РА от 1 года до 2 лет концентрация ОПГ после лечения ИНФ составила $4,1 \pm 0,07$ пмоль/л и превышала контрольное значение на 29,1% ($p < 0,05$). Достоверного изменения содержания ОПГ при большей длительности болезни не отмечалось. Содержание RANKL у больных 1-й группы уменьшилось на 49,8% ($p < 0,05$), однако оставалось выше контрольного в 1,8 раза ($p < 0,05$). Во 2-й группе после лечения уровень RANKL был в 3,8 раза ($p < 0,05$) выше, чем в контроле, и в 2,1 раза ($p < 0,05$) выше, чем в 1-й группе. При длительности РА > 2 лет концентрация RANKL снизилась в среднем на 38,9% ($p < 0,05$) и достоверно не отличалась от величины этого показателя у больных 2-й группы.

Определение структурно-функциональных показателей ОСА у больных РА после лечения ИНФ выявило положительную динамику. Так, у больных 2-й группы после лечения диаметр ОСА не отличался от контроля, в 3-й группе достигнуто его снижение на 9,1% ($p < 0,05$). Также установлено достоверное уменьшение толщины КИМ у больных всех обследованных групп после лечения, которое составляло 11,7% ($p < 0,05$), 19,9% ($p < 0,05$) и 20,1% ($p < 0,05$) у больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно. После проведенной терапии индекс жесткости у больных в 1-й группе не отличался от контроля; во 2-й и 3-й группах он существенно снизился (до $5,3 \pm 0,3$ и $6,1 \pm 0,4$ усл. ед. соответственно; $p < 0,05$), но оставался достоверно выше, чем в контроле ($4,8 \pm 0,4$ усл. ед.).

Таким образом, в нашем исследовании у больных с серонегативным по IgM РФ вариантом РА под влиянием терапии ИНФ наряду с коррекцией дисбаланса в системе RANKL/ОПГ достигнуто уменьшение признаков патологического ремоделирования ОСА, что может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. При этом корригирующее действие ИНФ на уровень RANKL и ОПГ, а также на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки было более значительным при длительности болезни до 2 лет. Полученные результаты обосновывают целесообразность применения ИНФ на ранних стадиях РА с целью оптимизации терапии и предотвращения сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. У пациентов с серонегативным по IgM РФ вариантом РА отмечается увеличение сыровоточной концентрации ОПГ при длительности заболевания менее года и более выраженное при длительности РА свыше 2 лет повышение содержания RANKL.

2. У больных РА выявлены нарушения структурно-функциональных свойств артериального русла, проявляю-

щиеся увеличением толщины КИМ, диаметра и индекса жесткости ОСА, более выраженные при длительности РА свыше 2 лет.

3. Прогрессирование нарушений структурно-функциональных свойств артериальной стенки при РА связано с изменением сывороточной концентрации RANKL и ОПГ.

4. Длительное (в течение 12 мес) применение ИНФ обеспечивает положительную клиническую динамику

и способствует коррекции соотношения RANKL/ОПГ.

5. При РА, серонегативном по IgM РФ, ИНФ более активно влияет на параметры ремоделирования сосудистого русла у пациентов с длительностью заболевания менее года.

Благодарности. Авторы выражают благодарность и признательность врачу ультразвуковой диагностики БМУ «КОКБ» г. Курска, к.м.н. Михайловой Н.А. за помощь в выполнении данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. *Терапевтический архив*. 2012;(5):5–9. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012;(5):5–9.]
2. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al.; the QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30. DOI: 10.1186/ar2383. Epub 2008 Mar 6.
3. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease – is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis*. 2011;218(2):263–71. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.039. Epub 2011 May 6.
4. Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012 г.). *Российский кардиологический журнал*. 2012;4(96), приложение 2:1–84. [Evropeyskie klinicheskie rekomendatsii po profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevaniy (peresmotr 2012 g.). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2012;4(96), prilozhenie 2:1–84.]
5. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006) an update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(1):75–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000097034>. Epub 2006 Nov 14.
6. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONA-NA.109.886655. Epub 2010 Jan 18.
7. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2004;(4):4–9. [Nasonov EL, Popkova TV. Cardiovascular problems of rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*. 2004;(4):4–9.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2004-794>.
8. Кричевская ОА, Ключкина НГ, Александрова ЕН. Фактор некроза опухоли α и его растворимые рецепторы при ревматических заболеваниях: клиническое и патогенетическое значение. *Научно-практическая ревматология*. 2005;(2):43–6. [Krichevskaya OA, Klyukvina NG, Alexandrova EN. Tumor necrosis factor α and its soluble receptors in rheumatic diseases: clinical and pathogenetic significance. *Rheumatology Science and Practice*. 2005;(2):43–6.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-1524>.
9. Glass C, Witztum J. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell*. 2001;104(4):503–16. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00238-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00238-0).
10. Hofbauer LC, Shopp M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? *Lancet*. 2001;358(9278):257–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05494-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05494-0).
11. Ярославцева МВ. Состояние системы остеопротегерин (ОПГ) – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) у пациентов с диабетической остеоартропатией и медиакальцинозом артерий нижних конечностей [Автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Москва; 2009. 23 с. [Yaroslavtseva MV. Sostoyanie sistemy osteoprotegerin (OPG) – ligand retseptora-aktivatora yadernogo faktora kappa-B (RANKL) u patsientov s diabetichekoy osteoartropatiy i mediakal'tsinozom arteriy nizhnikh konechnostey [Avtoref. dis. ... kand. med. nauk]. Moscow; 2009. 23 p.]
12. Schoppelt M, Sattler AM, Schaefer JR. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1024–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-020775>.
13. Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Позднякова ЕС и др. Инфликсимаб в российской клинической практике. Современная ревматология. 2012;(3):37–43. [Lukina GV, Sigidin YA, Pozdnyakova ES, et al. Infliximab in Russian clinical practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2012;(3):37–43.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-744>.
14. Tam LS, Tomlinson B, Chu NN, et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(9):1495–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-007-0539-8>.
15. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1193:153–9. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05287.x.
16. 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;66(11):1503–7. Epub 2007 May 1.
17. Линева ОГ. Кардиоваскулярные эффекты генно-инженерных биологических препаратов (ингибиторов ФНО α и анти-В-клеточной терапии) у больных РА [Автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Москва; 2012. 22 с. [Lineva OG. Kardiovaskulyarnye efekty genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov (ingibitorov FNO α i anti-V-kletochnoy terapii) u bol'nykh RA [Avtoref. dis. ... kand. med. nauk]. Moscow; 2012. 22 p.]
18. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii*. 2nd ed., ispr. i dop. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
19. 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;21(9):678–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/21.9.678>.
20. Pettit AR, Walsh NC, Manning C, et al. RANCL protein is expressed at the pannus-bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Sep;45(9):1068–76. Epub 2006 Feb 20.
21. Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;109(18):2175–80. Epub 2004 Apr 26.
22. Schoppelt M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(4):549–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000012303.37971.DA>.