

Ингибирование интерлейкина-6 и сердечно-сосудистая патология у больных ревматоидным артритом

Т.В. ПОПКОВА, Д.С. НОВИКОВА, Е.А. НАСОНОВ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Системное воспаление, лежащее в основе РА, способствует развитию ССО. Безопасность генно-инженерных биологических препаратов в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему изучена недостаточно. С одной стороны, они уменьшают активность РА, с другой, могут увеличивать риск развития ССО. В настоящем обзоре проанализированы данные литературы, преимущественно последних лет, касающиеся влияния ингибитора рецепторов интерлейкина-6 (рИЛ-6) на сердечно-сосудистую систему. Показано, что тоцилизумаб является перспективным средством для снижения кардиоваскулярного риска. Полученные результаты нуждаются в клиническом подтверждении. Необходимо проведение проспективных долгосрочных исследований, которые позволят более точно определить влияние ингибирования рИЛ-6 на развитие ССО.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, ингибирование ИЛ-6.

Interleukin-6 inhibition and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis

T.V. POPKOVA, D.S. NOVIKOVA, E.L. NASONOV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Rheumatoid arthritis (RA) is a disease conferring a high risk for cardiovascular events (CVE). Systemic inflammation underlying RA favors the development of CVE. The safety of biological agents acting on the cardiovascular system has been inadequately investigated. On the one hand, they decrease RA activity and, on the other, may increase the risk of CVE. This review analyzes the literature data predominantly published in recent years on the effect of an IL-6 receptor inhibitor on the cardiovascular system. Tocilizumab is shown to be a promising agent to reduce cardiovascular risk. The findings need to be clinically verified. Long-term prospective investigations should be conducted to determine more exactly the impact of IL-6 receptor inhibition on the development of CVE.

Keywords: rheumatoid arthritis; biological agents; risk for cardiovascular events; IL-6 receptor inhibition.

АДА — адалимумаб

АлАТ — аланинаминотрансфераза

БПВП — базисные противовоспалительные препараты

ВСС — внезапная сердечная смерть

ГИБП — генно-инженерные биологические препараты

ИА — индекс атерогенности

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИЛ — интерлейкин

ИМ — инфаркт миокарда

ИР — инсулинорезистентность

ЛЖ — левый желудочек

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

ЛСК — липидный состав крови

МТ — метотрексат

ОР — относительный риск

РА — ревматоидный артрит

рИЛ-6 — рецептор ИЛ-6

САА А — сывороточный амилоидный белок

СРБ — С-реактивный белок

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ССО — сердечно-сосудистые осложнения

ССС — сердечно-сосудистая система

ТГ — триглицериды

ТИМ — толщина комплекса интима—медиа

ТЦЗ — тоцилизумаб

ХС — холестерин

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

Ревматоидный артрит (РА) — заболевание с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1, 2]. Основными причинами высокой смертности от ССО являются ускоренное прогрессирование атеросклероза, развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и внезапной сердечной

смерти (ВСС) [3, 4]. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) при РА повышен в 2 раза, мозгового инсульта — в 1,9 раза, ХСН — в 1,8 раза по сравнению с таковым в общей популяции [5, 6], причем его резкое увеличение отмечено уже в дебюте заболевания [7].

Сведения об авторах:

Новикова Диана Сергеевна — д.м.н., в.н.с. лаб. инструментальных и ультразвуковых методов диагностики

Насонов Евгений Львович — проф., акад. РАН, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Контактная информация:

Попкова Татьяна Валентиновна — д.м.н., рук. лаб. системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений отд. сосудистой патологии; 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; e-mail: popkovatv@mail.ru

Системное воспаление, лежащее в основе РА, приводит к развитию дислипидемии, дисфункции эндотелия, запуску ремоделирования сердца, увеличению толщины комплекса интима—медиа (ТИМ), формированию атеросклеротических бляшек, повышению протромбогенного потенциала, что способствует развитию ССО [8].

По современным представлениям, ключевую роль в развитии аутоиммунного хронического воспаления при РА и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) играют провоспалительные цитокины, в первую очередь α -фактор некроза опухоли (α -ФНО), интерлейкин (ИЛ) 6 и ИЛ1 β [9—11], ингибция которых генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) рассматривается как новое перспективное направление в лечении этих заболеваний [12].

Безопасность ГИБП в отношении сердечно-сосудистой системы (ССС), селективно блокирующих важные звенья иммуннопатогенеза РА, изучена недостаточно. С одной стороны, они значительно уменьшают активность РА, с другой, влияют на сосудистую стенку, систему транспорта холестерина (ХС) крови и коагуляцию, тем самым, возможно, увеличивая риск развития ССО. В связи с этим определение кардиоваскулярной безопасности ГИБП у больных РА представляет несомненный интерес.

В последние годы появились новые данные о провоспалительном цитокине ИЛ-6 (потенциальной мишени для антицитокинотерапии) и его влияния на ССС.

ИЛ-6: основные эффекты. ИЛ-6 — мультифункциональный, плейотропный провоспалительный цитокин, синтезируемый лимфоидными и нелимфоидными клетками различных типов, включая Т- и В-лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги/моноциты, мезангиальные и глиальные клетки, клетки синовиальной оболочки сустава, клетки жировой и опухолевой ткани [13, 14].

Эффекты ИЛ-6 можно разделить на системные и локальные. Один из наиболее характерных системных провоспалительных эффектов ИЛ-6 — стимуляция острофазового воспалительного ответа [15], который связан с увеличением экспрессии гена ИЛ-6 в печени и проявляется повышением концентрации белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка — СРБ, фибриногена, сывороточного амилоидного белка А — САА, α_1 -антитрипсина и гаптоглобина) и нарушением метаболизма липидов и липопротеидов крови — независимых предикторов ССО в общей популяции и при РА [13—16].

Биологические эффекты ИЛ-6, реализующиеся через активацию эндотелиальных клеток, пролиферацию и миграцию гладких мышечных клеток [17], позволяют рассматривать цитокин как «привлекательную» мишень для лечения атеросклероза и его осложнений.

Данные различных исследований указывают на экспрессию ИЛ-6 и его рецепторов в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому повреждению (коронарные артерии, сосуды головного мозга, периферические артерии) [18, 19], а также участие цитокина в повреждении кардиомиоцитов [20].

Примечательно, что ИЛ-6 в высоких концентрациях может индуцировать атеросклероз, в нормальных поддерживать артериальный гомеостаз. Кроме того, растворимый комплекс ИЛ-6/рецептор ИЛ-6 (рИЛ) функционально отличается от нерастворимого (мембраносвязанного) комплекса. Предполагают, что отсутствие благоприятного влияния на ССС при блокировании ИЛ-6 (увеличение уровня атерогенных липидов у больных РА при лечении ингибиторами рИЛ-6, которые будут рассматриваться ниже) может быть связано с указанными эффектами цитокина.

У пациентов с РА повышение уровня ИЛ-6 и его растворимых рецепторов в сыворотке крови коррелирует с активностью воспаления суставов, развитием внесуставных проявлений, стадией РА, тяжестью деструктивного поражения суставов [21, 22], традиционными факторами риска развития ССЗ (курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность) [23—25], ранними проявлениями поражения ССС (дисфункция эндотелия, ригидность артериальной стенки, формирование атеросклеротических бляшек) [26—28].

Ранее мы подробно рассматривали влияние ИЛ-6 на ССС в различных популяционных когортах и при РА [29]. Многочисленные исследования указывают на связь между повышением уровня ИЛ-6, прогрессированием атеросклероза и развитием сосудистых осложнений. Последние данные метаанализа, посвященного новым перспективам в изучении роли провоспалительных цитокинов в развитии ИБС, подтверждают увеличение риска развития тяжелых сосудистых осложнений при повышении концентрации ИЛ-6 (относительный риск — ОР 1,25) [19].

Однако остается неясным, принимает ли ИЛ-6 непосредственное участие в патогенезе ССО или реализует свои эффекты посредством других медиаторов, прежде всего СРБ, и является неспецифическим провоспалительным цитокином, отражающим тяжесть атеросклероза и указывающим на наличие других факторов риска (курение, ожирение и т.д.).

В настоящее время исследования, посвященные изучению генетических аспектов ИЛ-6, позволяют уточнить его связь с ССО и факторами риска развития ССЗ [30—37].

ИЛ-6 и полиморфизм генов. Имеются данные о связи полиморфизма 174G/C гена ИЛ-6 (*IL-6*) с повышенным риском развития ИБС. У мужчин с генотипом СС риск развития ИБС выше, чем у носителей генотипа GG, составляя 1,54 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 1,0 до 2,23 ($p=0,048$), и наиболее выражен у курящих — 2,66 (при 95% ДИ от 1,64 до 4,32) [30]. Кроме того, имеются данные об увеличении уровня ИЛ-6 через 6 ч после аортокоронарного шунтирования при наличии генотипа 572C и 174C [31], ассоциации полиморфизма G-174C гена *IL-6* по генотипу СС и повышения частоты развития ССО — ревазуляризации, ИМ, смерти (ОР 3,58) у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе [32]. В другом исследовании прослежена связь между генотипом GG и развитием фибрилляции предсердий после операций на коронарных артериях [33].

Данные метаанализа генетических исследований свидетельствуют об отсутствии связи между аллелью Asp358A1a (rs2228145), функционирующей в рецепторе ИЛ-6, и традиционными факторами риска (изменение уровня липидных параметров, повышение артериального давления, наличие ожирения, сахарного диабета, курение). Эти результаты позволяют предположить, что влияние указанной аллели на риск развития ИБС не реализуется через стандартные факторы риска развития ССО. Для каждой копии аллели 358A1a средняя концентрация рИЛ-6 выше на 34%, ИЛ-6 на 15%, а СРБ и фибриногена ниже на 8 и 1% соответственно. Таким образом, носительство Asp358A1a дозозависимо ассоциируется с подавлением системного воспаления (уменьшение концентрации СРБ и фибриногена), способствуя снижению частоты развития ИБС (ОР 0,95) и подтверждая гипотезу о воспалительной природе ССО [34].

Эти результаты послужили основанием для изучения полиморфизма гена *IL-6* при РА. Получены данные об увеличении риска развития ССЗ (ОР 1,92; $p=0,041$) с поправкой на традиционные факторы риска развития ССЗ при наличии полиморфизма 174C гена *IL-6*. Уровень ИЛ-6 у пациентов с аллелью С выше, чем без нее (14,02 и 4,48 соответственно; $p=0,028$) [35].

В другом исследовании R. Palomino-Morales и соавт. [36] обследовали 311 пациентов (228 женщин и 83 мужчин) с РА. При сравнении показателей, отражающих дисфункцию эндотелия в зависимости от генотипа ИЛ-6rs1800795, выявлено снижение зависимости от эндотелия вазодилатации при гомозиготном варианте IL-6-174 GG (4,2 \pm 6,6%) по сравнению с гетерозиготным IL-6-174 GC (6,3 \pm 8,1%) или гомозиготным ИЛ-6-174 CC (6 \pm 3,3%) генотипом ($p=0,02$), но распределение по генотипу и аллелям не отличалось от такового в группе контроля.

Полагают, что полиморфизм 174 G/C гена *IL-6* регулирует синтез ИЛ-6 и может служить предпосылкой возникновения ССЗ. Возможно у пациентов с РА использование генетического скрининга позволит оценивать риск развития ССО, прогнозировать рецидивы и выживаемость после перенесенных сосудистых катастроф.

Данные, полученные в рандомизированных исследованиях, демонстрируя роль рИЛ-6 в развитии ССО, указывают на то, что блокада рИЛ-6 открывает новые терапевтические возможности для профилактики ССО у больных РА и в популяции [37].

ИЛ-6 и система транспорта ХС крови. Напомним, что системное воспаление играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта ХС крови [38,39]. Данные зарубежных авторов [40, 41] и собственные результаты [42] указывают на корреляцию между уровнем СРБ, цитокинов (ИЛ-6, α -ФНО), молекул клеточной адгезии и показателей липидного состава крови (ЛСК), подтверждая концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие дислипидемии при РА.

Влияние ИЛ-6 на метаболизм липидов проявляется снижением уровней апоА1, А2, апоВ [43] и общего ХС за счет уменьшения концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [44], увеличением уровня триглицеридов (ТГ) [45].

Патофизиологические звенья, которые отражают связь между аутоиммунным воспалением и системой транспорта ХС крови, изучены недостаточно. Предполагают, что ИЛ-6 увеличивает экспрессию рецепторов к липопротеидам очень низкой плотности в различных тканях (сердце, жировая ткань, печень), приводя к снижению уровня липидов в крови. Важная роль в этом процессе принадлежит супрессии ретикулоэндотелиальной системы и снижению синтеза ЛПНП. Кроме того, воспаление способствует нарушению транспорта ХС из печени или препятствует его продукции, а повышенная выработка СРБ увеличивает поглощение макрофагами и гепатоцитами частиц ЛПНП и их окисленных форм [46, 47].

При активном РА в результате сложных механизмов обмена липидов крови повышение концентрации иммуновоспалительных маркеров сопровождается снижением уровней как атерогенных липидов (ХС, ТГ) и липопротеидов (ХС ЛПНП), так и антиатерогенных липопротеидов (ХС ЛПВП).

Важно, что при воспалении под действием САА, гаптоглобина и фосфолипазы А₂ частицы ЛПВП приобретают провоспалительные свойства [48]. При РА такие провоспалительные частицы ЛПВП встречаются в 5 раз чаще (20%), чем в контрольной группе (4%) [49].

Важно отметить, что воспаление ассоциируется не только с нарушениями количественного состава липопротеидов, но и с качественными изменениями их частиц, прежде всего ЛПВП [48–52], которые обладают антиатерогенными и противовоспалительными свойствами. Антиатерогенная функция частицы ЛПВП связана с ее способностью участвовать в оттоке (обратном транспорте) ХС из сосудистой стенки и препятствовать окислению ЛПНП, предотвращая, таким образом, образование «пенистых» клеток в артериальной стенке. Указанные защитные функции у пациентов с РА нарушены.

С. Charles-Schoeman и соавт. [53] оценили способность частиц ЛПВП участвовать в обратном транспорте ХС у больных РА. У пациентов с высокой активностью заболевания (DAS28 >5,1) наблюдалось значительное уменьшение способности выведения ХС из сосудистой стенки частицами ЛПВП по сравнению с группой больных РА, имеющих ремиссию заболевания (DAS28 <2,6). Кроме того, у всех пациентов с РА отмечена отрицательная корреляция между показателями оттока ХС, индексом DAS28 ($r = -0,39$; $p = 0,01$) и СОЭ ($r = -0,41$; $p = 0,009$). Авторы сделали вывод, что обратный транспорт ХС частицами ЛПВП нарушен у пациентов с высокой активностью заболевания и данное нарушение ассоциируется с системным воспалением и снижением антиоксидантной функции ЛПВП независимо от уровня ХС ЛПВП. Наличие такой связи позволяет утверждать, что воспаление при РА вызывает нарушение функции частиц ЛПВП, способствуя увеличению риска развития ССЗ.

Хроническое воспаление при РА способствует качественным изменениям частиц ЛПВП, снижая их противовоспалительные функции. Используя протеомный анализ, J. Watanabe и соавт. [50] идентифицировали 78 белков, входящих в состав частиц ЛПВП у пациентов с активным РА. Уровни 12 белков, включая белок острой фазы воспаления аполипопротеин J, фибриноген, гаптоглобин, САА, компоненты комплемента В, С3 и С9, были значительно повышены у больных РА с провоспалительными ЛПВП. Сходные результаты получены и в других исследованиях [50, 54, 55]. Авторы обнаружили уменьшение содержания подфракций ЛПВП у больных РА, что также влияет на противовоспалительную и антиатерогенную функции частиц.

Особенно важно, что ИЛ-6 повышает риск развития ССЗ, нарушая соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, липопротеидов и их белковых компонентов (апоВ/апоА1, общего ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПВП/ХС ЛПНП) [2]. Необходимо отметить, что в некоторых исследованиях [56–58] показано клиническое значение нарушений ЛСК в развитии ССО у больных РА. Прослежена ассоциация между уровнями маркеров воспаления, липидов и риском развития ССО. На фоне высокой воспалительной активности РА, низкие концентрации ХС, ХС ЛПНП и ЛПВП коррелируют с повышенным риском развития ИБС и ИМ («липидный парадокс»). В дальнейшем использование противовоспалительной терапии приводит к снижению уровня СРБ, ИЛ-6 и увеличению концентрации ХС ЛПВП. Несмотря на повышение уровней атерогенных липидов и липопротеидов (ХС, ХС ЛПНП), у больных РА наблюдается снижение индекса атерогенности (ИА) — соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, который является важным прогностическим фактором развития ССО.

Доказательство ведущей роли зависимого от ИЛ-6 воспаления в развитии и РА, и атеросклероза послужило основанием для разработки терапии, связанной с ингибированием ИЛ-6.

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6: влияние на ССС. Тоцилизумаб и ССО. В настоящее время блокада рИЛ-6, в первую очередь с использованием тоцилизумаба (ТЦЗ), рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений в лечении больных РА. ТЦЗ — это гуманизированные моноклональные антитела, блокирующие рИЛ-6 [59]. Обсуждается потенциальное положительное влияние препарата на ССС.

Результаты постмаркетинговых исследований [60–62], в которых оценивалась безопасность и эффективность ТЦЗ у больных РА, свидетельствуют о низкой частоте развития ССО.

По данным J. Curtis и соавт. [60], при анализе безопасности ТЦЗ у больных РА (всего 65,099 человеко-лет) медиана частоты развития ИМ составила 0,09 (0,07; 0,12), мозгового инсульта — 0,15 (0,12; 0,18), внезапной сердечной смерти — 0,07 (0,05; 0,09) и была сопоставима с таковой в когорт больных (53 360 человеко-лет), получающих ингибиторы α -ФНО.

T. Koike и соавт. [61], анализируя эффекты ТЦЗ у 3881 пациента с РА в течение 28 нед наблюдения, сообщили о 25 ССО у 24 больных, получающих препарат в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед (1,39/100 человеко-лет), из них у 13 (54,2%) сердечно-сосудистые нарушения зафиксированы до назначения ТЦЗ.

Результаты 5 двойных слепых исследований III фазы указывают на снижение риска развития ИМ при использовании ТЦЗ в дозе 4 мг/кг (0,18/100 человеко-лет) или 8 мг/кг (0,17/100 человеко-лет) по сравнению с контролем (базисными противовоспалительными препаратами — БПВП или плацебо) — 0,49/100 человеко-лет [62]. Лечение ТЦЗ, проводившееся у 4171 больного РА в среднем в течение 3,9 года, не сопровождалось увеличением риска развития ССО, частота которых оставалась такой же, как и у пациентов, не получавших ТЦЗ [62, 63].

ТЦЗ и ЛСК. К настоящему времени наибольшее количество работ посвящено изучению влияния ТЦЗ на ЛСК у пациентов с РА.

В этих исследованиях [64–70] у больных РА показана ассоциация между значительным снижением уровней маркеров воспаления и изменениями ЛСК (повышение уровня ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), как при монотерапии ТЦЗ [67–69], так и при назначении в комбинации с синтетическими БПВП [65, 67].

С. Gabay и соавт. [71] в двойном слепом контролируемом исследовании ADACTA оценили эффекты монотерапии ТЦЗ и адалимумабом (АДА) у больных РА. На фоне лечения ТЦЗ через 24 нед отмечено более выраженное снижение активности воспаления (СРБ, СОЭ, DAS28), но при этом зафиксированы более высокие, чем при использовании АДА, уровни ХС ЛПНП.

Последние результаты метаанализа [72], посвященного влиянию ГИБП (ТЦЗ и ингибиторов α -ФНО) и тофацитиниба на ЛСК у больных хроническими артритом, включающего 25 статей, продемонстрировали, что только при лечении ТЦЗ и тофацитинибом наблюдались изменения уровней липидов и липопротеидов в крови. Остается неясным, чем обусловлены указанные изменения ЛСК. Связаны ли они со снижением активности

системного воспаления на фоне терапии ТЦЗ либо являются специфическим эффектом данного препарата.

В ряде исследований [65, 73, 74] показано, что, несмотря на увеличение уровней ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ЛПВП, ИА остается стабильным на протяжении 6 мес лечения ТЦЗ.

Сходные результаты опубликованы в метаанализе [68], посвященном изучению безопасности и эффективности ТЦЗ при РА и включающем 11 исследований. В течение 1-го года использования препарата наблюдалось увеличение уровня ХС, ХС ЛПНП и ЛПВП, однако при длительном наблюдении (в течение 5 лет) повышения уровней атерогенных липидов и ИА не отмечалось.

В исследовании Der-Yuan Chen и соавт. [75] у больных, получающих ГИБП в течение 6 мес, снижение активности РА сопровождалось увеличением уровня ХС ЛПВП (при использовании ингибиторов α -ФНО), ХС, ТГ, ХС ЛПНП (при назначении ТЦЗ). Лечение ТЦЗ и ингибиторами α -ФНО ассоциировалось со снижением инсулинорезистентности (ИР) без изменений ИА. Кроме того, установлено, что только возраст (ОР 1,08), ИР (ОР 2,77) и индекс DAS28 (ОР 2,52) являются предикторами субклинических проявлений атеросклероза.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MEASURE [76] изучены качественные и количественные изменения подфракций липопротеидов. В группе больных РА, получавших ТЦЗ в комбинации с метотрексатом (МТ), на фоне снижения активности заболевания, через 12 и 24 нед после начала терапии не повышалась концентрация проатерогенных мелких плотных частиц ЛПНП и их окисленных форм и значительно увеличивалось количество антиатерогенных малых и средних частиц ЛВП с благоприятным качественным составом частиц (повышение >30% содержания связанного с ЛПВП антиоксидантного фермента параоксаназы, снижение уровня САА, фосфолипазы) по сравнению с группой больных, которым проводилась монотерапия МТ. Высказано предположение, что лечение ТЦЗ положительно влияет на структуру частиц ЛПВП и способствует их превращению из провоспалительных в противовоспалительные формы. Кроме того, в данной работе и исследовании O. Shults и соавт. [77] лечение ТЦЗ ассоциировалось с достоверным снижением уровня липопротеина (а) — независимого предиктора ССО. Эти результаты могут свидетельствовать о кардиопротективном влиянии ТЦЗ у больных РА.

N. Sattar и соавт. [78] на фоне лечения ТЦЗ наблюдали повышение уровня ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, апоА1 и апоВ. При этом ИА (ХС/ХС ЛПВП) увеличился лишь на 7%, а соотношение апоВ/апоА1 не менялось. Как и в указанном исследовании, в группе ТЦЗ отмечено снижение таких показателей, как DAS28, уровень СРБ, гаптоглобина, САА, липопротеина (а) и СОЭ. Выявлена статистически значимая (хотя и слабовыраженная) корреляция между динамикой показателей ЛСК, активностью заболевания и уровнем маркеров воспаления.

По результаты ретроспективного анализа [79] 3986 пациентов с умеренной и высокой активностью РА (у 50 зафиксированы такие ССО, как ИМ, мозговой инсульт или смерть), наблюдавшихся в среднем в течение 3,68 года и получавших ТЦЗ 4 мг/кг или 8 мг/кг каждые 4 нед, свидетельствуют, что возраст, ИА и активность РА по DAS28 ассоциируется с увеличением числа ССО на 7, 33 и 36% соответственно до начала лечения ТЦЗ. Необходимо отметить, что изменения ЛСК (увеличение уровня ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП на 16, 19 и 7% соответственно) при лечении ТЦЗ не являлись предикторами ССО.

Результаты нашего исследования [80] свидетельствовали о повышении концентрации общего ХС и в большей степени ХС ЛПВП, что способствовало закономерному уменьшению ИА и происходило одновременно со снижением активности РА при удовлетворительном/хорошем эффекте ТЦЗ (критерии EULAR), что согласуется с результатами других авторов [81].

Таким образом, для уточнения изменений в системе транспорта ХС крови на фоне лечения ТЦЗ необходимы дальнейшие исследования с тщательным учетом потенциальных факторов, влияющих на ЛСК. Можно предположить, что, несмотря на повышение концентрации липидов на фоне приема ТЦЗ, снижение активности воспаления опосредованно приводит к улучшению

качественного состава частиц ЛПВП, тем самым нивелируя атерогенность ЛСК.

Однако рекомендуется оценивать соотношение ХС/ХС ЛПВП или апоВ/апоА1 и проводить соответствующую коррекцию дислипидемии статинами, плейотропные (противовоспалительные, иммуномодулирующие) свойства которых суммированы в многочисленных обзорах литературы [82–88]. Одним из эффектов этих препаратов является снижение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, α -ФНО), в том числе ИЛ-6, что приводит к подавлению воспалительного процесса [85]. Причем в культуре синовиоцитов больных РА, стимулированных ИЛ-1 β , влияние симвастатина на продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8 в 2 раза сильнее, чем на нестимулированных, т.е. чем выше уровень цитокинов, тем более выраженный эффект дает препарат [86]. K. Yokota соавт. [87] показали, что симвастатин даже в низких концентрациях может ингибировать продукцию ИЛ-6 и ИЛ-8 и пролиферацию фибробластоподобных клеток, индуцированную α -ФНО.

Тоцилизумаб и статины. Изменения в системе транспорта ХС крови у больных РА, получающих ингибиторы ИЛ-6, предполагают применение гиполипидемических препаратов. Вопросы, связанные с использованием статинов у больных РА, получающих ТЦЗ, по-прежнему остаются нерешенными.

Зависимое от ИЛ-6 воспаление подавляет активность изоферментов СУР3А4 и печеночного цитохрома Р-450 (СУР450) [88, 89]. С. Schmitt и соавт. [89] отметили, что ТЦЗ восстанавливает активность изофермента СУР3А4, подавленную ИЛ-6, и это приводит к снижению биодоступности симвастатина. С учетом этих результатов на фоне лечения ТЦЗ рекомендуется более тщательный контроль действия лекарственных препаратов (статины, блокаторы кальциевых каналов, циклоспорин и т.д.), метаболизирующихся с участием указанных ферментов [88].

В исследовании SATOR1 в контрольной группе повышение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АлАТ) отмечалось у 8 и 11% больных РА, а в группе ТЦЗ — у 3 и 5% соответственно [90]. Повышение активности аминотрансфераз наблюдали и в других исследованиях ТЦЗ [67, 91]. Как правило, эти изменения достигали легкой или средней степени тяжести и носили транзиторный характер.

M. Genovese и соавт. [92] показали, что у пациентов, получавших статины, терапия ТЦЗ привела к менее выраженному повышению уровня ХС ЛПНП. Кроме того, отсроченное назначение статинов (после начала терапии ТЦЗ) вызывало снижение уровня ХС ЛПНП ниже исходного. Частота неблагоприятных реакций, таких как боли в мышцах и суставах, была сопоставимой у пациентов, получавших ТЦЗ без статинов и на фоне статинов (2,4 и 2,7% соответственно). Частота транзиторного повышения уровня АЛТ (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) в этих группах также была сопоставимой.

ТЦЗ и ранние проявления поражения ССС. Большинство работ свидетельствуют о благоприятном влиянии ТЦЗ на ранние проявления поражения ССС при РА: функциональные [76, 93, 94] и структурные [93, 95, 96]. В пилотном исследовании A. Protogerou и соавт. [94] показали улучшение функции эндотелия и эластических свойств артериальной стенки у больных РА на фоне лечения ТЦЗ. K. Kume и соавт. [93] показано, что у больных РА монотерапия ТЦЗ, несмотря на увеличение уровня ХС, через 24 нед улучшает эластические свойства артерий так же эффективно, как и монотерапия адалимумабом или этанерцептом. В то же время I. McInnes и соавт. [76] не выявили снижения скорости пульсовой волны у 69 больных РА, получавших ТЦЗ в сочетании с МТ. Более выраженные изменения (улучшение показателей) наблюдались через 12 нед в группе плацебо (монотерапия МТ; $n=63$). Через 24 нед исследование не проводилось в связи с техническими проблемами (15% измерений оказались некачественными из-за ограничения подвижности суставов). Высказано предположение, что ТЦЗ не оказывает благоприятного влияния на скорость пульсовой волны в течение первых 12 нед лечения, однако в последующих исследованиях для уточнения влияния препарата на сосудистую стенку предложены другие методы определения функции эндотелия с дальнейшим длительным наблюдением.

В 6-месячном исследовании, включавшем 20 пациентов с РА и посвященном изучению влияния ТЦЗ на прогрессирование атеросклероза, показано, что изменение ЛСК (увеличение концентрации ХС ЛПНП и ХС ЛПВП) не ассоциировалось с увеличением ТИМ [95].

По данным собственных наблюдений [80], несмотря на относительно благоприятное действие ТЦЗ на систему транспорта ХС крови (увеличение содержания ХС ЛПВП на 48,9%) и ИА (снижение на 31,9%), через 24 нед выявлено увеличение ТИМ сонных артерий на 8,2%. Следует отметить, что до назначения препарата ТИМ сонных артерий положительно коррелировала с уровнем атерогенных липидов и липопротеидов крови, а также с ИА. После 24 нед применения ТЦЗ эта закономерность сохранялась, но ассоциации между увеличением ТИМ и ИА не наблюдалось. В то же время у 12,2% пациентов зафиксировано появление атеросклеротических бляшек и увеличение их количества. Однако результаты данного исследования нуждаются в дополнительном анализе и обуславливают необходимость динамического наблюдения больных РА с целью уточнения факторов, подтверждающих связь между проявлениями атеросклеротического поражения сосудов и применением ТЦЗ. Косвенно можно предположить наличие и влияние других факторов, участвующих в развитии субклинических признаков атеросклероза, что требует дальнейшего изучения.

Известно, что предикторами бессимптомного течения ХСН у больных РА являются дисфункция миокарда (в частности, нарушение диастолической функции левого желудочка — ЛЖ), снижение фракции сердечного выброса и увеличение массы левого желудочка. Важная роль в развитии ХСН принадлежит ИЛ-6 за счет его непосредственного влияния на кардиомиоциты и функцию эндотелия [97, 98].

По данным Hai-Feng Cheng и соавт. [99], ТЦЗ защищает кардиомиоциты от постишемического синдрома реперфузии, ингибируя апоптоз и пролиферативную активность этих клеток. Кроме того, у женщин с длительным течением РА при проведении магнитно-резонансной томографии наблюдается улучшение сократимости (увеличение фракции выброса на 8,2%) и уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ (уменьшение гипертрофии ЛЖ на 24,4%) на фоне терапии ТЦЗ через 52 нед после начала наблюдения [96].

P. Lazzarini и соавт. [100] выявили антиаритмический потенциал ТЦЗ у больных РА. После 3 и 6 мес лечения ТЦЗ на фоне снижения активности заболевания длительность интервала $Q-Tc$ (предиктор аритмии и внезапной смерти) снижалась у 41 и 29% пациентов соответственно. Это небольшое исследование демонстрирует возможное положительное влияние ТЦЗ на риск смерти от заболеваний сердца, обусловленных нарушениями его ритма у больных РА.

ТЦЗ и система коагуляции. Активация каскада коагуляции является одним из этапов ССО у больных РА [101]. ИЛ-6 и α -ФНО — основные провоспалительные цитокины, которые ассоциируются с тромбозными осложнениями. Ингибиторы ИЛ-6 и α -ФНО оказывают благоприятное воздействие на коагуляционную и гемостатическую систему при РА, проявляющееся в снижении риска развития тромбозов. F. Ingegnoli и соавт. [102] показали, что в группе больных РА, получающих инфликсимаб, снижены активность воспаления и риск протромботических осложнений: уменьшение концентрации ИЛ-6 и α -ФНО ассоциировалось с более низким уровнем фрагментов протромбина (F1+2) и D-димера.

Кроме того, в исследовании MEASURE [76] показано, что снижение активности РА приводило к уменьшению концентрации фибриногена и D-димера более чем у 40% больных при лечении ТЦЗ по сравнению с плацебо. K. Makrilakis и соавт. [103] отметили одновременное снижение содержания белка-хемоаттрактанта, стимулирующего в зоне воспаления химерина и ингибитора активатора плазминогена-1 у больных РА на фоне терапии ТЦЗ. Результаты этих работ указывают на наличие ассоциации противовоспалительных и антитромботических эффектов при ингибировании ИЛ-6 у больных РА.

РА является заболеванием с высоким риском развития ССЗ. Системное воспаление — основной фактор риска поражения ССС при РА. Полученные данные свидетельствуют, что у пациентов с РА развитие структурных и функциональных нарушений сердца, сосудов, а также их осложнений связано с гиперпродукцией ИЛ-6.

Увеличивая уровень белков острой фазы воспаления, негативно влияя на систему транспорта ХС в крови, выраженность повреждения эндотелия, повышая тромбогенную активность сосудистой стенки, ухудшая вазодилатирующую функцию эндотелия и эластические свойства артерий, ИЛ-6 будучи мощным индуктором воспаления способствует развитию ССО у больных РА.

Ассоциация ССЗ и традиционных факторов риска развития ССС с ИЛ-6 обуславливает необходимость патогенетической терапии с целью коррекции активности воспалительного процесса.

Традиционная противовоспалительная терапия, хотя и позволяет во многих случаях контролировать развитие иммунопатологических процессов, все же недостаточно подавляет системное воспаление, увеличивающее риск поражения ССС.

Применение ингибиторов рИЛ-6, которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА, является чрезвычайно эффективным, относительно безопасным методом лечения ревматоидного воспаления и может рассматриваться как новое направление в лечении аутоиммунных заболеваний.

ТЦЗ — не только эффективный препарат для контроля активности РА, но и перспективное средство для снижения риска развития ССЗ. Результаты предварительных исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии ТЦЗ на эластические свойства артерий, ИР, сократимость миокарда ЛЖ и процессы ремоделирования миокарда. Большинство исследований указывают на увеличение концентрации ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ при использовании ТЦЗ. При этом ИА остается неизменным или снижается, частицы ЛПВП восстанавливают свои противовоспалительные (антиатерогенные) свойства.

Таким образом, описанные эффекты ТЦЗ потенциально могут снижать риск развития ССО у больных РА. Однако полученные результаты нуждаются в дальнейшем клиническом подтверждении. В настоящее время отсроченное влияние ТЦЗ на ССС по-прежнему изучено недостаточно. Необходимо проведение проспективных долгосрочных исследований, включающих оценку суррогатных исходов, которые позволят более точно определить влияние ингибирования ИЛ-6 на развитие атеросклероза и связанных с ним ССО.

Можно полагать, что в будущем применение патогенетической терапии, направленной на ингибирование рецепторов ИЛ-6, позволит максимально индивидуализировать и существенно повысить эффективность лечения пациентов, страдающих РА, а это в свою очередь будет способствовать снижению риска развития ССС и их осложнений в данной группе больных.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: *Ревматология: клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010
2. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in

patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325-331.

doi:10.1136/ard.2009.113696.

3. Gabriel SE. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis*. 2008;67(Suppl 3):iii30-34.

- doi:10.1136/ard.2008.098038.
4. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(4):253-261. doi:10.1016/j.acvd.2010.03.007.
 5. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология.* 2008;47(4):4-13. doi:10.14412/1995-4484-2008-529.
 6. Van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(9):1395-1400. doi:10.1136/ard.2008.094151.
 7. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med.* 2010;268(6):578-885. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x.
 8. Van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(1):3-7. doi:10.1093/rheumatology/kem202.
 9. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001;344:907-116.
 10. McInnes IB, Shett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365:2205-2219. doi:10.1056/NEJMra1004965.
 11. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2010;2:71-82. doi:10.14412/1995-4484-2010-1420.
 12. *Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита.* Под ред. Насонова Е.Л. М.: ИМА-Пресс; 2013.
 13. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J.* 2000;21(19):1574-1583.
 14. Rattazzi M, Puato M, Faggini E, Bertipaglia B, Zamboni A, Paultetto P. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens.* 2003;21(10):1787-1803.
 15. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340:448-454.
 16. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):15-24. doi:10.1093/rheumatology/kep329.
 17. Henry RM. Interleukin 6 as therapeutic target in athero-/arteriosclerosis-small steps towards a new treatment paradigm in cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):390-391. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.102.
 18. Gotsman I, Stabholz A, Planer D et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J.* 2008;10(7):494-498.
 19. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35(27):1782-1791. doi:10.1093/eurheartj/ehu203
 20. Cheng HF, Feng Y, Jiang DM, Tao KY, Kong MJ. Protective function of tocilizumab in human cardiac myocytes ischemia reperfusion injury. *Asian Pac J Trop Med.* 2015;8(1):48-52. doi:10.1016/S1995-7645(14)60186-3.
 21. Sack U, Kinne RW, Marx T. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1993;13(2):45-51.
 22. Madhok R, Crilly A, Watson J. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(3):232-234.
 23. Bermudez EA, Rifai N, Buring J et al. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1668-1673.
 24. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1154-1159.
 25. Brady SR, de Courten B, Reid CM. The role of traditional cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(1):34-40.
 26. Dessein PH, Joffe BI. Suppression of circulating interleukin-6 concentrations is associated with decreased endothelial activation in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(2):161-167.
 27. Esteve E, Castro A, López-Bermejo A et al. Serum interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in healthy men independently of insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2007;30(4):939-945.
 28. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension.* 2005;46(5):1118-1122.
 29. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(4):64-72. doi:10.14412/1995-4484-2011-63.
 30. Humphries SE, Luong LA, Ogg MS et al. The interleukin-6-174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J.* 2001;22(24):2243-2252.
 31. Brull DJ, Montgomery HE, Sanders J et al. Interleukin-6 gene -174g>c and -572g>c promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(9):1458-1463.
 32. Aker S, Bantis C, Reis P et al. Influence of interleukin-6 G-174C gene polymorphism on coronary artery disease, cardiovascular complications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(9):2847-2851. doi:10.1093/ndt/gfp141.
 33. Gaudino M, Andreotti F, Zamparelli R et al. The -174G/C interleukin-6 polymorphism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation.* 2003;9(108) Suppl. 1:195-199.
 34. Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomization analysis. *Lancet.* 2012;379(9822):1214-1224. doi:10.1016/S0140-6736(12)60110-X.
 35. Panoulas VF, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS et al. Association of interleukin-6 (IL-6)-174G/C gene polymorphism with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: the role of obesity and smoking. *Atherosclerosis.* 2009;204(1):178-183. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.036.

36. Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR et al. Interleukin-6 gene -174 promoter polymorphism is associated with endothelial dysfunction but not with disease susceptibility in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):964-970.
37. Sarwar N, Butterworth A, John Danesh J. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*. 2012;379(9822):1205-1213. doi:10.1016/S0140-6736(11)61931-4
38. del Rincón ID, Williams K, Stern MP et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthr Rheum*. 2001;44(12):2737-2745.
39. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(3):435-442.
40. Sattar N, Crompton P, Cherry L. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis rheum*. 2007;56:831-839.
41. Daïen CI, Duny Y, Barnetche T, Daurès JP, Combe B, Morel J. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):862-868. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201148
42. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А., и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2007;5:4-10. doi:10.14412/1995-4484-2007-14.
43. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(1):8-13.
44. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004;45:1169-1196.
45. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*. 2000;21(19):1574-1583.
46. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):460-469. doi:10.1136/ard.2008.101964.
47. Singh U, Dasu MR, Yancey PG, Afify A, Devaraj S, Jialal I. Human C-reactive protein promotes oxidized low density lipoprotein uptake and matrix metalloproteinase-9 release in Wistar rats. *J Lipid Res*. 2008;49(5):1015-1023. doi:10.1194/jlr.M700535-JLR200.
48. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G et al. HDL and inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arteriol Thromb Vasc Biol*. 2001;21:481-488.
49. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2541-2549.
50. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, Elashoff D, Lee YY, Katselis G, Lee TD, Reddy ST. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1828-1837. doi:10.1002/art.34363
51. Burger D, Dayer JM. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-1: the missing link between infection and chronic inflammation? *Autoimmun Rev*. 2002;1:111-117.
52. Lourida ES, Georgiadis AN, Papavasiliou EC et al. Patients with early rheumatoid arthritis exhibit elevated autoantibody titers against mildly oxidized low-density lipoprotein and exhibit decreased activity of the lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arthritis Res. Ther*. 2007;9:19.
53. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, Amjadi S, FitzGerald J, Ranganath VK, Taylor M, McMahon M, Paulus HE, Reddy ST. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1157-1162. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200493.
54. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE, Lems WF, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):560-565. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201228.
55. Jamnitski A, Levels JH, van den Oever IA, Nurmohamed MT. High-density lipoprotein profiling changes in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a cohort study. *J Rheumatol*. 2013;40(6):825-830. doi:10.3899/jrheum.121358.
56. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Roger VL, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, Gabriel SE. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):482-487. doi:10.1136/ard.2010.135871.
57. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, Millan IY, Crowson CS, Curtis JR. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1301-1308. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204715.
58. Navarro-Millán I, Yang S, DuVall SL, Chen L, Baddley J, Cannon GW, Delzell ES, Zhang J, Safford MM, Patkar NM, Mikuls TR, Singh JA, Curtis JR. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan 21. pii: annrheumdis-2013-204987. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204987.
59. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии ревматических болезней — ингибирование интерлейкина-6. *Клиническая фармакология и терапия*. 2008;17(1):2-8.
60. Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, Napalkov P, Singh N, Thompson L, Porter-Brown B; Actemra Pharmacoepidemiology Board Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):381-388. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.07.006.
61. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Sano Y, Yagurumaki H, Yamanaka H. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014;41(1):15-23. doi:10.3899/jrheum.130466.
62. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141.

- doi:10.1186/ar3455.
63. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, Kremer J, Khraishi M, Gómez-Reino J, Sebba A, Pilson R, Williams S, Van Vollenhoven R. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol.* 2013;40(6):768-80.
doi:10.3899/jrheum.120687.
 64. Emery P, Keystone E, Tony HP et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1516-1523.
 65. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2968-2980.
 66. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371:987-997.
 67. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J et al. Double blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817-2829.
 68. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol.* 2010;20:222-232.
doi:10.1007/s10165-010-0279-5.
 69. Kawashiri SY, Kawakami A, Yamasaki S et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31:451-456.
doi:10.1007/s00296-009-1303-y.
 70. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1162-1167.
 71. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381:1541-1550.
doi:10.1016/S0140-6736(13)60250-0.
 72. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2015;67(1):117-127.
doi:10.1002/art.38894.
 73. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-952.
 74. Sniderman AD, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Walldius G. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *J Intern Med.* 2006;259:455-461.
 75. Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:52.
doi:10.1186/s13075-015-0559-8.
 76. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, Coddling CE, Carlson TH, Delles C, Lee JS, Sattar N. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):694-702.
doi:10.1136/annrheumdis-2013-204345.
 77. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W, Laudes M. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One.* 2010;5(12):e14328.
doi:10.1371/journal.pone.0014328.
 78. Sattar N, Lee JS, Rowell L, McInnes I. Tocilizumab-induced alteration in lipid and apolipoprotein levels correlate with changes in clinical inflammatory markers in rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl.3):588.
 79. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, Giles JT, Bathon JM, Sattar N, Lee JS. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheum.* 2015;67(2):372-380.
doi:10.1002/art.38920.
 80. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Панасюк Е.Ю. и др. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив.* 2012;5:9-18.
 81. McInnes I, Lee JS, Wu W et al. Translational, Randomized, Placebo (PBO)-Controlled Study to evaluate the effects of tocilizumab (TCZ) on parameters of lipids and inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(suppl 3):73.
 82. Bisioendial R, Stroes E, Kastelein J et al. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a dual role for statins. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:157-164.
doi:10.1038/nrrheum.2009.277.
 83. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии. *PMЖ.* 2003;11:1273-1276.
 84. Abeles AM, Pillinger M. Statins as antiinflammatory and immunomodulatory agents. A future in rheumatologic therapy? *Arthritis rheumatism.* 2006;54:393-407.
 85. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Снижение кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите: двойная польза статинов. *Научно-практическая ревматология.* 2010;6:35-38.
doi:10.14412/1995-4484-2010-826.
 86. Lazzarini PE, Lorenzini S, Selvi E et al. Simvastatin inhibits cytokine production and nuclear factor-κB activation in interleukin 1β-stimulated synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheum.* 2007;25:696-700.
 87. Yokota K, Mioyoshi F, Myazaki K et al. High concentration simvastatin induces apoptosis in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:193-200.
 88. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба (Актемыры) при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2009;3:18-35.
 89. Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S. Disease-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(5):735-740.
doi:10.1038/clpt.2011.35.
 90. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab

- monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):12-19. doi:10.1007/s10165-008-0125-1.
91. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, Siri DA, Tomsic M, Alecock E, Woodworth T, Genovese MC. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88-96. doi:10.1136/ard.2008.105197.
 92. Genovese M, Smolen JS, Emery P et al. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis with elevated low-density lipoprotein cholesterol analysis of five phase 3 clinical trials. Program and abstracts of the American College of Rheumatology (ACR) 2008 Annual Scientific Meeting: October 24–29, 2008; San Francisco, California, Abstract 1672.
 93. Kume K, Amano K, Yamada S et al. Tocilizumab monotherapy reduces arterial stiffness as effectively as etanercept or adalimumab monotherapy in rheumatoid arthritis: an open-label randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38:2169-2171. doi:10.3899/jrheum.110340.
 94. Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, Stamatelopoulos K, Papamichael C, Sfikakis PP. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):734-736. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.015.
 95. Moriyama M, Sato M, Sumita Y et al. Tocilizumab increase serum lipids but does not promote arteriosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl 3):612.
 96. Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT et al. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2014;41(10):1916-1921. doi:10.3899/jrheum.131540.
 97. Giles JT, Fernandes V, Lima JA. et al. Myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis: epidemiology and pathogenesis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):195-207.
 98. Davis JM, Knutson KL, Strausbauch MA. A signature of aberrant immune responsiveness identifies myocardial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1497-1506. doi:10.1002/art.30323.
 99. Cheng HF, Feng Y, Jiang DM. et al. Protective function of tocilizumab in human cardiac myocytes ischemia reperfusion injury. *Asian Pac J Trop Med*. 2015:48-52. doi:10.1016/S1995-7645(14)60186-3.
 100. Lazzarini PE, Capecchi PL, Acampa M et al. Arrhythmic risk in rheumatoid arthritis: the driving role of systemic inflammation. *Autoimmun Rev*. 2014:936-944. doi:10.1016/j.autrev.2014.05.007.
 101. van den Oever IA, Sattar N, Nurmohamed MT. Thromboembolic and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: role of the haemostatic system. *Ann Rheum Dis*. 2014:954-957. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204767.
 102. Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG et al. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. *J Autoimmun*. 2008;31:175-179.
 103. Makrilakis K, Fragiadaki K, Smith J et al. Interrelated reduction of chemerin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in rheumatoid arthritis after interleukin-6 receptor blockade. *Clin Rheumatol*. 2015:419-427. doi:10.1007/s10067-014-2704-1.

Поступила 30.12.2015