

31. Korbet S.M., Lewis E.J., Schwartz M.M. et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis 2000;35:904—14.
32. Jacobson S.H., Vollenhoven R., Gunnarsson I. Rituximab-induced long-term remission of membranous lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1742.
33. Marks S.D., Patey S., Brogan P.A. et al. B lymphocyte depletion therapy in children with refractory systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 2005;52(10):3168—74.
34. Gunnarsson I., Sundelin B., Jonsdottir T. et al. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. Arthr Rheum 2007;56(4):1263—72.
35. Looney R.J., Anolik J.H., Campbell D. et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. Arthr Rheum 2004;50:2580—9.
36. Насонов Е.Л., Иванова М.М., Соловьев С.К. и др. Иммунологические эффекты пульс-терапии при системной красной волчанке. Тер арх 1986;7:49—54.
37. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. и др. Комбинированное применение ударных доз 6-метилпреднизолона и циклофосфана у больных системной красной волчанкой. Тер арх 1985;8:7—12.
38. Ng K.P., Cambridge G., Leandro M.J. et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. Ann Rheum Dis 2007;66(9):1259—62.
39. Vallengrø T., Gunnarsson I., Widhe M. et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. Clin Immunol 2007;122:62—74.
40. Lu T.Y., Ng K.P., Cambridge G. et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. Arthr Rheum 2009;51(9):1281—2.
41. Jonsdottir T., Gunnarsson I., Risselada A. et al. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. Ann Rheum Dis 2009;68(5):764.
42. Торгашина А.В., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при системной красной волчанке. Науч.-практич ревматол 2009;1:23—41.

Поступила 12.05.10

Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, О.Г. Линева, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов
 Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ВЛИЯНИЕ РИТУКСИМАБА НА СИСТЕМУ ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРИНА КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова popkovatv@mail.ru

Цель. Изучить динамику показателей липидного спектра крови у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне лечения ритуксимабом в течение 24-недельного наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 39 больных (36 женщин и 3 мужчины) с достоверным диагнозом РА, средний возраст 50 лет, длительность заболевания 93,5 мес, активность по DAS — 6,1 балла. У 6 больных в анамнезе выявлена неэффективность метотрексата, у 30 — двух и более базовых противовоспалительных препаратов (БПВП), у 14 из 39 — неэффективность терапии ингибиторами ФНО α . Липидный спектр крови и толщину комплекса интима-медиа (КИМ) определяли до начала лечения ритуксимабом и через 24 нед после первого его введения. Препарат вводили внутривенно капельно по 1000 мг двукратно с интервалом в 14 дней. Эффективность лечения оценивали по индексу активности РА — DAS 28. Все пациенты ответили на терапию ритуксимабом (удовлетворительный/хороший эффект).

Результаты. Отмечено двукратное снижение частоты гипохолестеринемии и повышенного индекса атерогенности. Повышенные уровни холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) встречались с одинаковой частотой до и через 24 нед после начала введения ритуксимаба. Выявлено увеличение концентрации ХС на 5% и значительное повышение уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) — на 22%, снижение индекса атерогенности на 18,6% ($p < 0,05$ во всех случаях). Обнаружена тенденция к нарастанию уровня ХС ЛНП и ТГ, однако различия не достигли статистической значимости. Изменение спектра липидов и липопротеидов крови ассоциировалось с выраженным снижением активности заболевания — уменьшением концентрации С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, IgM ревматоидного фактора (РФ), индекса DAS 28, улучшением функционального статуса больного (индекс HAQ) ($p < 0,05$). Отмечено достоверное снижение максимальной толщины КИМ сонных артерий у пациентов с РА: до лечения ритуксимабом она составила 1,09 (0,94—1,2) мм, через 24 нед введения препарата — 0,95 (0,8—1,3) мм ($p = 0,001$).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническое воспаление, липидный спектр крови, ритуксимаб

EFFECT OF RITUXIMAB ON THE BLOOD CHOLESTEROL TRANSPORT SYSTEM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

T.V. Popkova, D.S. Novikova, O.G. Lineva, A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, E.L. Nasonov
 Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Tatyana Valentinovna Popkova popkovatv@mail.ru

Objective: To study the time course of changes in the indices of the blood lipid spectrum in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with rituximab during a 24-week follow-up.

Subjects and methods. The study enrolled 39 patients (36 females and 3 males) with a valid diagnosis of RA; their mean age was 50 years; disease duration 93.5 months; duration activity scale (DAS) 6.1 scores. A previous ineffective treatment with methotrexate was found in 6

patients; that with two basic anti-inflammatory drugs or more in 30, and previous TNF- α inhibitor therapy failed in 14 of the 39 patients. The blood lipid spectrum and intima-media thickness (IMT) were determined before and 24 weeks after the first injection of rituximab. The drug was intravenously administered dropwise in a dose of 1000 mg twice at a 14-week interval. Therapeutic efficiency was estimated according to the RA activity index — DAS28. All the patients showed a satisfactory/good response to rituximab therapy.

Results. There was a double reduction in the frequency of hypoalbuminemia and in the increased atherogenicity index (AI). Elevated cholesterol (CH), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein (LDL CH) levels were found in equal frequencies before and 24 week after rituximab administration. There was a 5% rise in CH concentrations, a considerable (22%) increase in high-density lipoprotein CH, and an 18.6% decrease in AI ($p < 0.05$ in all cases). The levels of LDL CH and TG tended to increase; however, they failed to achieve statistical significance. The change in the spectrum of lipids and blood lipoproteins was associated with the pronounced decline in disease activity (decreases in C-reactive protein concentrations, erythrocyte sedimentation rate, IgM rheumatoid factor, and DAS28 index) and better patient functional status (Health Assessment Questionnaire (HAQ) index) ($p < 0.05$). There was a significant reduction in the maximum carotid IMT in patients with RA: it was 1.09 (0.94–1.2) and 0.95 (0.8–1.3) mm before and 24 weeks after rituximab administration, respectively ($p = 0.001$).

Key words: rheumatoid arthritis, chronic inflammation, blood lipid spectrum, rituximab

Одной из основных причин летальности при ревматоидном артрите (РА) являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [1, 2].

Метаанализ 17 проспективных исследований ($n = 92\,000$) свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой летальности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией, причем за последние 50 лет отсутствует тенденция к ее снижению [3]. Относительный риск (ОР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с РА выше, чем при сахарном диабете (СД) 2-го типа [4], высокий риск ССО регистрируется на 10 лет раньше, чем у лиц без ревматических заболеваний (РЗ) [5]. Его нарастание отмечено уже в дебюте заболевания и ассоциировано с внесуставными проявлениями, активностью воспалительного процесса, серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и/или с гиперпродукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [6–9].

В развитии атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений важная роль принадлежит традиционным факторам риска (ТФР) [10, 11], прежде всего дислипидемии (ДЛП), которая встречается у 84% пациентов с РА [12, 13]. Однако после исключения всех ТФР вероятность развития атеротромбоза при РА остается высокой, что дает основание предположить ведущую роль факторов, обусловленных самим заболеванием и принимающих участие в развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов.

Хроническое воспаление играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта холестерина крови [14, 15]. При активном РА нарушения липидного спектра крови характеризуются снижением концентрации «атерогенных» липидов: холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) — и, в большей степени, «антиатерогенных» липопротеидов: ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), — что приводит к увеличению индекса атерогенности [16].

Учитывая ключевую роль хронического воспаления в развитии ССО, важное место в их профилактике занимает проведение эффективной противовоспалительной терапии, поэтому несомненный интерес представляет изучение кардиоваскулярных эффектов противоревматических лекарственных средств, в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Ритуксимаб (химерные моноклональные антитела к CD20 молекуле В-лимфо-

цитов) успешно применяется для лечения пациентов с высокой активностью РА [17]. Предполагают, что введение ритуксимаба приводит к «истощению» В-клеток в атеросклеротической бляшке (АТБ) и улучшению эндотелиальной функции сосудов [18–20].

К настоящему времени в единичных работах изучено влияние ритуксимаба на систему транспорта холестерина крови и выраженность атеросклеротического поражения сосудов у больных РА [19, 21].

Целью нашего исследования явилось изучение динамики показателей липидного спектра крови у больных РА на фоне лечения ритуксимабом в течение 24-недельного наблюдения.

Материал и методы

В исследование включено 39 пациентов (36 женщин и 3 мужчины) с достоверным диагнозом РА (согласно критериям Американской коллегии ревматологов, 1987 г.) [22], находившихся на стационарном лечении в НИИР РАМН. Клиническое обследование больных РА проводилось по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России и Всероссийским научным обществом кардиологов [18, 23]. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

У 6 больных РА в анамнезе выявлена неэффективность одного из основных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) — метотрексата, у 30 отмечена неэффективность 2 и более БПВП, у 14 из 39 — неэффективность терапии ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) α .

У 30 из 39 пациентов с РА имелась сопутствующая сердечно-сосудистая патология: артериальная гипертензия — 19 (48,7%), атеросклеротические бляшки — у 11 (28,2%), ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК) — у 8 (20,5%), безболевая ишемия миокарда — у 3 (7,6%), атеросклеротический порок аортального клапана (стеноз + недостаточность) — у 2 (5,1%), миокардит в рамках активного РА — у 2 (5,1%), постмиокардитический кардиосклероз с развитием хронической сердечной недостаточности I степени — у 1 (2,5%), 20 из них регулярно принимали кардиологические препараты (β -блокаторы — 18, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — 13, низкие дозы аспирина — 6, мочегонные — 4), дозы которых не менялись в течение всего периода наблюдения.

Обследование пациентов проводили до начала лечения ритуксимабом и через 24 нед от первого его введения. Ритуксимаб вводили внутривенно капельно по 1000 мг двукратно с интервалом в 14 дней. Все больные РА продолжали получать БПВП: 19 — метотрексат в дозе 12 (10–15) мг,

Таблица 1

Характеристика больных РА ($n=39$)

Показатели	Значение показателей
Возраст, годы	50 (42–64)
Длительность заболевания, мес	93,5 (24–144)
РФ-позитивных, абс. число (%)	32 (82)
Внесуставные проявления, абс. число (%):	
ревматоидные узелки	36 (92)
васкулит/капиллярит	12 (33)
нейропатия	4 (11)
синдром Шегрена	17 (47)
	3 (8)
DAS 28, баллы	6,1 (5,4–6,7)
Рентгенологическая стадия, абс. число (%)	
1/2/3/4	1/17/9/12 (2,5/43,5/23/31)
HAQ, баллы	2,4 (1,5–2,25)
Функциональная недостаточность суставов, абс. число (%)	
1/2/3	1/33/5 (2,5/84,6/12,8)

Таблица 2

Частота выявления ДЛП и повышенного ИА до лечения и через 24 нед после начала терапии ритуксимабом в зависимости от наличия эффекта препарата

Показатель	До лечения, n (%)	Через 24 нед, n (%)	p
ХС $>5,0$ ммоль/л	26 (66)	30 (76)	0,3
ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л	23 (58)	24 (61)	0,8
ХС ЛВП $<1,2$ ммоль/л	11 (28)	5 (12)	0,08
ТГ $>1,7$ ммоль/л	11 (28)	13 (33)	0,6
ИА=ХС–ХС ЛВП/ХС ЛВП ($>3,0$)	21 (54)	12 (31)	0,04

10 – лефлуномид в дозе 20 мг/сут, 1 – комбинацию метотрексата 7,5 мг с лефлуномидом 20 мг, 1 – сульфасалазин, 1 – препараты золота. У 26 из 39 пациентов была продолжена терапия глюкокортикоидами в дозе 7,5 (5–10) мг/сут.

Эффективность лечения ритуксимабом оценивали по индексу активности DAS 28 [24]. Все пациенты отвечали на терапию ритуксимабом (удовлетворительный/хороший эффект).

Для выявления атеросклеротического поражения сонных артерий проводили дуплексное сканирование общих сонных артерий на аппарате «Voluson 730 Expert» (Австрия) с измерением толщины комплекса интима–медиа (КИМ). За атеросклеротическую бляшку (АТБ) принимали увеличение толщины КИМ $\geq 1,2$ мм [25].

Концентрацию ХС и ТГ в сыворотке крови определяли колориметрически [26], уровень ХС ЛВП – количественным прямым фотометрическим методом. Уровень ХС ЛНП вычисляли по формуле Fridwald [27]: $\text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - \text{ТГ}/2,2 - \text{ХС ЛВП}$. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM РФ в сыворотке крови определяли иммунонефелометрическим методом с помощью автоматического анализатора «BN ProSpec» фирмы «Siemens» (Германия). Исследуемые сыворотки хранили при температуре -70°C .

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР РАМН, все больные подписывали письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных. В связи с тем что распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, для описания данных использовали медиану (Me) с интерквартильным размахом (ИР, 25-й – 75-й процентиля). Значимость изменений липидного спектра крови, клинических и лабораторных показателей в ходе лечения оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Анализ качественных признаков производили с помощью таблиц сопряженности, при этом применяли двусторонний точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика частоты выявления дислипидемии (ДЛП), концентрации липидов и липопротеидов крови, индекса атерогенности, показателей активности заболевания и иммунологических маркеров у больных РА, включенных в исследование, до лечения ритуксимабом и через 24 нед представлена в табл. 2 и 3. Отмечено двукратное снижение частоты гипохолестеринемии и повышенного ИА. Повышенные уровни ХС, ТГ, ХС ЛНП встречались с одинаковой частотой до и через 24 нед после первого введения ритуксимаба (см. табл. 2). Выявлено увеличение концентрации ХС на 5% и значительное повышение уровня ХС ЛВП – на 22%,

снижение ИА на 18,6% ($p < 0,05$ во всех случаях; см. табл. 3). Обнаружена тенденция к нарастанию уровня ХС ЛНП и ТГ, однако различия не достигли статистической значимости. Изменение спектра липидов и липопротеидов крови ассоциировалось с выраженным снижением активности заболевания – уменьшением концентрации СРБ, СОЭ, IgM РФ, индекса DAS 28, улучшением функционального статуса больного (индекс HAQ) ($p < 0,05$).

Отмечено достоверное снижение максимальной толщины КИМ сонных артерий у пациентов с РА: до лечения ритуксимабом она составила 1,09 (0,94–1,2) мм, через 24 нед после первого введения препарата – 0,95 (0,8–1,3) мм ($p = 0,001$).

Обсуждение

В нашей работе впервые показано влияние ритуксимаба на систему транспорта ХС крови у больных РА при наличии удовлетворительного/хорошего противовоспалительного эффекта препарата в течение 24-недельного наблюдения. Выявлены достоверное повышение концентрации атерогенных липидов и, в большей степени, антиатерогенных липопротеидов крови, что привело к закономерному снижению индекса атерогенности, а также положительная динамика толщины КИМ сонных артерий. Полу-

Таблица 3

Динамика показателей липидного спектра крови, DAS 28, уровней воспалительных и иммунологических маркеров, функционального статуса больного до лечения и через 24 нед после начала терапии ритуксимабом в зависимости от наличия эффекта препарата, Ме (ИР)

Показатели	До лечения (n=39)	Через 24 нед (n=39)	Разница показателей, %
ХС, ммоль/л	5,8 (4,88;6,4)	6,1(5,5;6,7)*	+5,1
ХС ЛНП, ммоль/л	3,62 (2,91;4,28)	3,81 (3,3;4,23)	+5,2
ХС ЛВП, ммоль/л	1,45 (1,05;1,76)	1,77 (1,3;2,16)*	+22
ТГ, ммоль/л	1,22 (0,79;1,77)	1,34 (0,82;1,93)	+9,8
ХС—ХС ЛВП/ХС ЛВП	3,06 (2,1;4)	2,49 (1,76;3,72)*	-18,6
СОЭ, мм/ч	40 (25;64)	24 (12;32)*	-66,7
СРБ, мг/л	27,2 (16,6;45,9)	6,8 (3,1;18,6)*	-75
IgM РФ, мг/л	185,5 (67,8;520)	58,7 (9,5;124)*	-68,4
DAS 28, баллы	6,1 (5,4;6,8)	3,5 (2,6;4,1)*	-42,7
HAQ, баллы	1,75 (1,5;2,25)	0,875 (0,625;1,25)*	-50

Примечание. * $p < 0,05$ (критерий Уилкоксона).

ченные результаты согласуются с работой G. Kerekes и соавт., посвященной влиянию ритуксимаба на липидный профиль крови у 5 больных РА [19]. Авторы выявили повышение уровня ХС ЛВП на 35,4%, снижение концентрации ХС на 8,5% в течение 16 нед наблюдения. Эффект препарата на концентрацию ХС ЛНП и ТГ был разнонаправленным: наблюдалось как снижение, так и повышение уровней атерогенных липидов и липопротеидов крови. Поскольку группа пациентов была небольшой, то нельзя исключить недостоверность полученных результатов.

Изменения концентрации липидов и величины КИМ сонных артерий происходили параллельно со снижением индекса активности РА, уровней маркеров воспаления (СРБ, СОЭ) и IgM РФ, что подчеркивает ключевую роль воспаления в развитии нарушений в системе транспорта холестерина крови и атеросклероза. Ранее, в работе С. Gonzalez-Juanatey и соавт. [20], было продемонстрировано улучшение функции эндотелия при снижении активности заболевания на фоне применения ритуксимаба у больных РА. Возможно, применение ритуксимаба оказывает благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему: при условии эффективного снижения активности РА отмечается снижение индекса атерогенности, улучшение функции эндотелия и замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий.

Как известно, высокие уровни ХС ЛНП, аполипопротеидов (апо) В, преобладание в спектре ЛНП мелких плотных частиц и низкие значения ХС ЛВП и его белкового компонента (апо А1) являются тремя принципиальными детерминантами высокого риска развития атеросклероза в общей популяции. Степень риска увеличивается, если повышенному уровню ХС ЛНП и низкому уровню ХС ЛВП сопутствует гипертриглицеридемия. Важным прогностическим фактором развития ССО является индекс атерогенности (отношение атерогенных липидов и липопротеидов к антиатерогенному липопротеиду и его белковому компоненту) [28].

У пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания наблюдается повышение уров-

ня ХС, ТГ и снижение концентрации ХС ЛВП [29, 30]. При активном РА нарушения липидного спектра крови проявляются в снижении концентрации «атерогенных липидов» (ХС, ТГ, липопротеида А) и, в большей степени, «антиатерогенных липопротеидов» — ХС ЛВП, что приводит к увеличению индекса атерогенности [29]. Данные исследования N. Satar [31] и наши результаты [12] указывают на ассоциацию между уровнем СРБ, цитокинами (прежде всего ИЛ 6), клеточными молекулами адгезии и показателями липидного спектра крови, подтверждая концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие ДЛП при РА. Полагают, что повышение уровня ТГ, снижение концентрации ХС ЛВП и увеличение выработки свободных жирных кислот на фоне высокой активности аутоиммунного процесса связаны со способностью «провоспалительных» цитокинов и острофазовых белков подавлять активность липопротеинлипазы (ЛПЛ). В результате сложных механизмов обмена липидов крови высокий уровень ТГ приводит к снижению концентрации ХС ЛВП и повышению синтеза проатерогенных маленьких плотных частиц ЛНП [32]. Важное значение в этом процессе играют частицы ЛВП и апо А1. Апо А1 ингибирует взаимодействие Т-лимфоцитов с моноцитами и подавляет продукцию ИЛ 1 и ФНО α [33]. При воспалении под действием сывороточного амилоидного белка А (SAA), гаптоглобина и фосфолипазы А2 частицы ЛВП приобретают провоспалительные свойства [34]. При РА такие провоспалительные частицы ЛВП встречаются в 5 раз чаще (20%), чем в контрольной группе (4%) [35]. В синовиальной жидкости больных с высокой активностью РА обнаружено большое количество частиц ЛВП [36].

Показано влияние ИЛ 6 на метаболизм липидов, которое проявляется снижением уровня ХС за счет уменьшения концентрации ХС ЛВП и ХС ЛНП [32], увеличения уровня ТГ [16]. Особенно важно, что ИЛ 6 повышает кардиоваскулярный риск, нарушая соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, липопротеидов и их белковых компонентов (апо В/апо А1, ХС/ХС ЛВП и ХС ЛНП/ХС ЛВП) [32, 37, 38]. Использование ингибитора рецепторов к ИЛ 6 (тоцилизумаба) у больных РА приводит к снижению

уровня острофазовых показателей (СРБ и СОЭ) и увеличению концентрации ХС, ТГ и ХС ЛВП [39, 40]. В РКИ SAMURAI и CHARISMA продемонстрировано повышение концентрации ХС, ТГ и ХС ЛВП у 38; 17 и 26% пациентов РА соответственно при увеличении уровня ХС ЛВП у 24% пациентов на фоне приема тоцилизумаба [41, 42]. Важно отметить отсутствие изменений значения индекса атерогенности (отношения ХС/ХС ЛВП) или его снижение на фоне лечения. Можно предположить, что, несмотря на повышение концентрации липидов на фоне приема ГИБП, снижение воспаления опосредованно приводит к улучшению качественного состава частиц ЛВП, тем самым нивелируя атерогенность липидного профиля.

Анализ 18 исследований ($n=727$), проведенных за период 2002–2008 гг. и посвященных влиянию ГИБП (в основном ингибиторов ФНО α) на систему транспорта холестерина крови у пациентов с хроническими воспалительными артритами, свидетельствует как о повышении (на 14,8%), снижении (на 4%) уровней ХС, так и об отсутствии изменений концентраций ХС при лечении ингибиторами ФНО α . Важно, что в большинстве исследований отмечено увеличе-

ние (на 13,1%) уровня антиатерогенного липопротеида (ХС ЛВП) либо отсутствие изменений его концентрации при значительном уменьшении воспалительной активности заболевания (СРБ, СОЭ). Похожие результаты получены в отношении индекса атерогенности, значения которого были либо снижены (на 7,26%), либо не изменены [43].

В связи с разнонаправленным действием ГИБП на систему транспорта холестерина крови у больных РА обсуждаются вопросы коррекции нарушений липидного профиля статинами.

Представленные в данной работе результаты демонстрируют положительные эффекты ритуксимаба на спектр липидов крови у больных РА. При наличии противовоспалительного эффекта ритуксимаба (достоверное снижение DAS 28) выявлены снижение индекса атерогенности за счет значительного увеличения концентрации антиатерогенных липопротеидов, положительная динамика толщины КИМ. Дальнейшее изучение влияния ритуксимаба на сердечно-сосудистую систему в течение более продолжительного времени позволит определить его значение в профилактике и лечении атеросклеротического поражения сосудов при РА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;678–702.
2. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D.W. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA». Ann Rheum Dis 2010;69(2):325–31.
3. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology 2009;48(10):1309–13.
4. Van Halm V.P., Peters V.P., Voskuyl M.J. et al. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study. Ann Rheum Dis 2009;68:1395–400.
5. Kremers H.M., Crowson C.S., Therneau T.M. et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. A population-based cohort study. Arthr Rheum 2008;58(8):2268–74.
6. Goodson N.I., Willes N.J., Lunt N.C. Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients. Arthr Rheum 2002;46:2010–9.
7. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. Semin Arthr Rheum 2005;35:8–17.
8. Gerli R., Bocci E.B., Sherer Y. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008;67:724–5.
9. Lopez-Longo F.J., Oliver-Minarro D., de la Torre I. et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2009;61:419–24.
10. Nurmohamed M., Dijkman B. Dyslipidemia, statins and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009;68:453–5.
11. Gazi I.F., Boumpas D.T., Mikhailidis D.P. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. Clin Exp Rheumatol 2007;25:102–11.
12. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2007;5:4–10.
13. Bisoendial R., Stroes E., Kastelein J. et al. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a dual role for statins. Nat Rev Rheumatol 2010; doi:10.1038/nrrheum.2009.277.
14. Del Rincon I., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthr Rheum 2001;44:2737–45.
15. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32:435–42.
16. Choi 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;68:460–9.
17. Насонов Е. Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Ритуксимаб (Мабтера) в лечении ревматических заболеваний (международный и российский опыт). Науч-практич ревматол 2009;1(прил.):3–22.
18. Ревматология. Нац. руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
19. Kerekes G., Soltész P., Der H. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2009;28:705–10.
20. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Vazquez-Rodriguez T.R. et al. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor- α blocker therapy. Arthr Rheum 2008;59:1821–4.
21. Kerekes G., Soltész P., Der H. et al. Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. Ann NY Acad Sci 2009;1173:814–21.
22. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. The ARA 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1988;31:315–24.
23. Кардиология. Нац. руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007;1232 с.
24. Олюнин Ю.А. Оценка активности и эффективности терапии ревматоидного артрита. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. М.: Изд. группа «Ассоциации ревматологов России», 2007;3–12.
25. Haward G., Sharrett A.R., Heiss G. et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. Stroke 1993;24:1297–304.
26. Artiss J.D., Zak B. Measurement of cholesterol concentration. In: Rifai N., Warming G.R., Dominiczak M.H., eds. Handbook of lipoprotein testing. Washington: AACC

Press, 1997;99–114.

27. Friedwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the calculation of LDL cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499–502.

28. Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. В кн.: Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под ред. Р.Г. Оганова. 2-е изд. М.: Силиция-Полиграф, 2009;20–106.

29. Van Halm V.P., Nielen M.J., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:184–8.

30. Nielen M.J., van Halm V.P., Nurmohamed M.T. et al. Rheumatoid arthritis is preceded by a preclinical phase, characterized by increased C-reactive protein levels and a more atherogenic lipid profile. Arthr Rheum 2003;48:344.

31. 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. Arthr Rheum 2007;56:831–9.

32. Khovichunkit W., Memon R.A.,

Feingold K.R. et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. J Infect Dis 2000;181(Suppl. 3):462–72.

33. Burger D., Dayer J.M. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-1: the missing link between infection and chronic inflammation? Autoimmun Rev 2002;1:111–7.

34. Navab M., Berliner J.A., Subbanagounder G. et al. HDL and inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. Arteriol Thromb Vasc Biol 2001;21:481–8.

35. McMahon M., Grossman J., FitzGerald J. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2006;54(8):2541–9.

36. Ananth L., Prete P.E., Kashyap M.L. Apolipoproteins A-I and B and cholesterol in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. Metabolism 1993;42(7):803–6.

37. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E. et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. Eur Heart J 2000;21:1574–83.

38. Popa C., Netea M.G., Radstake T.R. et al. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid

arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:303–5.

39. Nashimoto N., Yoshizaki K., Miyasaka N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthr Rheum 2004;50:1761–9.

40. Sattar N. Effect of tocilizumab treatment on lipid parameters (pooled data: OPTION & TOWARD). Roche (data on file)

41. Maini R.N., Taylor P.C., 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. Arthr Rheum 2006;54:2817–29.

42. 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;66:1162–7.

43. Schimmel E.K., Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. Clin Exp Rheumatol 2009;27:446–51.

Поступила 05.04.10

В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Г.В. Лукина, К.Х. Кузикянц, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва, центры терапии генно-инженерными биологическими препаратами*

РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР РИТУКСИМАБА. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова amirver@yandex.ru

Цель. Оценить функциональное состояние и эффективность терапии больных ревматоидным артритом (РА), получивших 2 курса терапии ритуксимабом (РТМ) по данным российского регистра.

Материал и методы. В анализ включены 269 больных, получивших 1 или 2 курса терапии РТМ, на которых были заполнены клинические карты и опросники качества жизни (КЖ) перед введением препарата, на 8, 16 и 24-й неделях наблюдения: 220 пациентов получили 1 курс терапии РТМ и 49 больных — 2 курса. Для оценки активности заболевания использовался индекс DAS 28, оценка функционального состояния больных проводилась по индексу Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Результаты. Средний возраст больных составил $46,53 \pm 11,79$ года, длительность заболевания $9,80 \pm 6,87$ года, активность по DAS 28 — $6,50 \pm 1,06$ балла, у большинства пациентов были выраженные функциональные нарушения — HAQ $1,90 [1,37–2,38]$ балла, 78% пациентов имели внесуставные проявления, у 82,9% выявлен ревматоидный фактор, больные в среднем получали более 2 базисных противовоспалительных препаратов, 33,5% — ингибиторы ФНО α .

После первого курса терапии к 24-й неделе наблюдения отмечалось постепенное снижение активности заболевания по индексу DAS 28 с $6,49 \pm 1,05$ до $4,09 \pm 1,32$ балла ($p < 0,000001$, ANOVA). Достоверное снижение концентрации сывороточного СРБ было достигнуто на первом курсе уже ко 2-й неделе наблюдения. Снижение индекса активности DAS 28 $\geq 1,2$ к 24-й неделе наблюдения после первого курса было у 79,9% больных, после второго курса — у 85,7%. Медикаментозная ремиссия (DAS 28 $< 2,6$) достигнута у 13,0% пациентов к 24-й неделе наблюдения после применения первого курса терапии РТМ, а после второго курса процент больных в состоянии ремиссии увеличился до 14,3.

Медиана индекса HAQ уменьшилась на 0,52 балла к 8-й неделе наблюдения, к 16-й неделе — на 0,77 балла; к 24-й неделе — на 0,78 балла; 15% больных к 24-й неделе наблюдения имели «популяционные» значения функционального состояния.

Лог-регрессионный анализ показал, что предшествующее применение ингибиторов ФНО α было предиктором ответа на терапию РТМ при проведении первого курса; отношение шансов (OR) = 2,27 [1,07–4,80].