

Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза

Насонов Е.Л.^{1,2}, Попкова Т.В.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов;
nasonov@irramn.ru

Contact: Eugeny Nasonov;
nasonov@irramn.ru

Поступила 28.10.18

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов, связанное с «патологической» активацией врожденного и приобретенного иммунитета, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток. Субклиническое (low grade) воспаление играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса и определяет развитие сердечно-сосудистых катастроф и летальности. Среди многочисленных медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе как атеросклероза, так и РА, важное место занимают такие «провоспалительные» цитокины, как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ17, ИЛ18, ИЛ27, ИЛ33, ИЛ37, тесно взаимодействующие друг с другом в рамках «цитокиновой» сети. Особое внимание привлекает ИЛ1 β , играющий важную роль в развитии многих острых и хронических иммуновоспалительных заболеваний. ИЛ1 β в развитии атеросклероза определяется многими механизмами, такими как «прокоагулянтная» активность, усиление адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию, роста сосудистых гладкомышечных клеток и др. В качестве прямого доказательства фундаментальной роли воспаления в развитии атеросклероза особый интерес представляют исследования «антиатеросклеротических» эффектов препарата канакинумаб. Особый интерес представляет рандомизированное плацебоконтролируемое исследование CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), посвященное изучению эффективности терапии канакинумабом как нового подхода к вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции больных с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов. Результаты исследования CANTOS в сочетании со знаниями, накопленными в ревматологии в отношении сердечно-сосудистых эффектов противовоспалительных препаратов, имеют огромное значение для персонализации подходов к вторичной профилактике связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых осложнений и вносит вклад в развитие «воспалительной» теории патогенеза атеросклероза в целом.

Ключевые слова: атеросклероз; ревматоидный артрит; подагра; цитокины; интерлейкин 1 β ; канакинумаб; колхицин.
Для ссылки: Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 4):28–34.

ROLE OF INTERLEUKIN 1 IN THE DEVELOPMENT OF ATHEROSCLEROSIS

Nasonov E.L.^{1,2}, Popkova T.V.¹

Atherosclerosis is now considered as chronic inflammatory vascular disease connected to «pathological» activation of innate and adaptive immunity, characterized by lipid deposition, leukocyte infiltration and proliferation of vascular smooth muscle cells. Subclinical (low grade) inflammation plays fundamental role at all stages of atherosclerotic process progression and determines cardiovascular catastrophes development and mortality. Proinflammatory cytokines including interleukin (IL) 1, IL6, tumor necrosis factor α (TNF α), IL17, IL18, IL27, IL33, IL37 tightly interacting within cytokine network occupy an important place among numerous mediators participating in immunopathogenesis of atherosclerosis and rheumatoid arthritis. IL1 β playing an important role in the development of many acute and chronic immunoinflammatory diseases attracts particular attention. IL1 β significance in the development of atherosclerosis is determined by many mechanisms including procoagulant activity, enhancement of monocytes and leucocytes adhesion to vascular endothelium, vascular smooth muscle cells growth and others. Fundamental role of inflammation in the development of atherosclerosis is well proved in investigations of anti-atherosclerotic effect of canakinumab. Randomized placebo-controlled trial CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) assessing efficacy of canakinumab as new tool for secondary prophylaxis cardiovascular complications in general population of patients with severe atherosclerotic vascular damage. CANTOS results in combination with accumulated in rheumatology data on cardiovascular effects of anti-inflammatory drugs are of great importance for personification of approach to secondary prophylaxis of caused by atherosclerosis cardiovascular complications. They also contribute to the development of inflammatory theory of atherosclerosis pathogenesis in the whole.

Keywords: atherosclerosis; rheumatoid arthritis; gout; cytokines; interleukin 1; canakinumab; colchicine.

For reference: Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl. 4):28–34 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-28-34

В настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов, связанное с «патологической» активацией врожденного и приобретенного иммунитета, характеризующееся отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток. Субклиническое (low grade) воспаление играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса и определяет

развитие сердечно-сосудистых катастроф и летальности [1–3]. Хотя воспалительный процесс не обязательно является «первичным» механизмом развития атеросклероза, он имеет решающее значение в реализации «атерогенных» эффектов классических сердечно-сосудистых факторов риска (КФР). Однако молекулярные механизмы, определяющие роль КФР в формировании «воспалительного компонента» патогенеза атеросклероза, до последнего времени оставались не ясными.

Среди многочисленных медиаторов, участвующих в иммунопатогенезе как атеросклероза, так и РА, важное место занимают такие «провоспалительные» цитокины, как интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ17, ИЛ18, ИЛ27, ИЛ33, ИЛ37, тесно взаимодействующие друг с другом в рамках «цитокиновой» сети [4–15]. Особое внимание привлекает ИЛ1 β [14], играющий важную роль в развитии многих острых и хронических иммуновоспалительных заболеваний [14–16].

ИЛ1 β в развитии атеросклероза определяется многими механизмами: «прокоагулянтная» активность, усиление адгезии моноцитов и лейкоцитов к сосудистому эндотелию, роста сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) и др. [6, 14]. При рассмотрении молекулярных механизмов развития воспаления как факторов атерогенеза привлекают внимание данные о способности кристаллов холестерина (ХС) и других «проатерогенных» факторов (нейтрофильные внеклеточные ловушки, гипоксия, ацидоз, нарушение кровотока в участках сосудов, подверженных атеросклерозу, — atherophone) индуцировать синтез ИЛ1 β за счет активации сборки NLRP3-инфламмосомы, регулирующих синтез этого цитокина [17]. Полагают, что именно этот процесс определяет взаимосвязь между КФР и воспалением, лежащими в основе развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и атеротромбоза. Один из важных механизмов, определяющий патогенный потенциал ИЛ1, связан с его способностью индуцировать синтез ИЛ6 [9, 18, 19]. Напомним, что ИЛ6 играет ведущую роль в регуляции синтеза СРБ (негликозилированный циркулирующий пентраксин), увеличение концентрации которого является чувствительным биомаркером «субклинического» воспаления у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов и ассоциируется с риском последующего развития кардиоваскулярных катастроф [20, 21]. Уровень СРБ, определяемого с использованием высокочувствительных иммунологических методов (так называемый вЧСРБ) в диапазоне от <1 мг/л (низкий), 1–3 мг/л (средний) и >3 мг/л (высокий), линейно коррелирует с нарастанием риска кардиоваскулярных осложнений (КВО) в контексте других традиционных КФР [22]. Данные многочисленных исследований определенно свидетельствуют о том, что терапия статинами приводит к снижению концентрации не только липидов, но и вЧСРБ и более эффективна у пациентов с исходно повышенной концентрацией вЧСРБ, независимо от уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [23, 24].

Совсем недавно был открыт альтернативный механизм гиперпродукции ИЛ1 β , связанный с процессом, получившим название «клональный гемопоэз», суть которого заключается в накоплении клонов мутированных гемопоэтических стволовых клеток в кровяном русле по мере старения организма человека [25, 26]. Эти мутации могут затрагивать несколько генов, но наиболее часто — ген *TET2* (Ten-Eleven Translocation-2) эпигенетического регуляторного фермента — метилцитозин диоксигеназы, играющего важнейшую роль в метилировании ДНК [27, 28]. Было установлено, что гемопоэтические клетки с мутацией гена *TET2* обладают способностью «замещать» нормальные клетки, что, с одной стороны, приводит к развитию онкогематологических опухолей, а с другой — атеросклеротического поражения сосудов [29] и сердечной недостаточности [30]. По данным экспериментальных исследований (мышь с дефицитом рецепторов ЛПНП — *Ldlr*^{-/-}, имеющие высокий риск развития атеросклероза), макрофаги, дефицитные по

TET2 (мутация гена «с потерей функции»), обладают способностью к гиперпродукции ИЛ1 β , что коррелирует с активным рекрутированием моноцитов в зону сосудистого повреждения и формированием крупных атеросклеротических бляшек [27]. Полагают, что даже небольшого количества *TET2*-мутированных клеток в атеросклеротической бляшке достаточно для развития выраженного сосудистого воспаления и атеросклероза. Оказалось, что *TET2*-дефицитные макрофаги, инфильтрирующие атеросклеротическую бляшку, индуцирующую экспрессию Р-селектина, активацию эндотелиальных клеток и рекрутирование моноцитов с «нормальным» генотипом. Это связывают с механизмом ауторегуляции гиперпродукции ИЛ1 β (по типу «обратной связи»), ведущей к увеличению его синтеза «нормальными» моноцитами, и позволяют предположить, что даже небольшое число *TET2*-дефицитных макрофагов, локализованных в зоне атеросклеротической бляшки, как бы «катализируют» прогрессирование сосудистого воспаления и атеросклероза. Забегая вперед, следует подчеркнуть, что фармакологическая блокада синтеза ИЛ1 β , связанного с активацией NLRP3-инфламмосомы, оказывает более выраженный антиатерогенный эффект у мышей с *TET2* мутацией гена с «потерей функции», чем без этого дефекта.

В качестве прямого доказательства фундаментальной роли воспаления в развитии атеросклероза особый интерес представляют исследования «антиатеросклеротических» эффектов препарата канакинумаб.

Недавно была завершена серия исследований, касающихся возможности использования терапии канакинумабом в качестве компонента вторичной профилактики у пациентов с высоким риском КВО [31–35]. Данные рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) фазы IIa, в которое вошли пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, имеющих высокий кардиоваскулярный риск, инфузия канакинумаба приводила к снижению сыровоточной концентрации ИЛ6, СРБ, фибриногена и гликогемоглобина (Hb A1c) в отсутствие отрицательной динамики концентрации сыровоточных липидов [32]. Поскольку эти эффекты сохранялись в течение нескольких месяцев после однократного введения препарата, предполагалось, что интермиттирующие курсы терапии канакинумабом (3–4 раза в год) могут позволить эффективно контролировать «воспалительный» компонент атеросклеротического поражения сосудов. Особый интерес представляет РПКИ CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), посвященное изучению эффективности терапии канакинумабом как нового подхода к вторичной профилактике КВО в общей популяции больных с тяжелым атеросклеротическим поражением сосудов [31, 33]. В исследование включено более 10 тыс. пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых наблюдалось увеличение концентрации вЧСРБ >2 мг/л (табл. 1). Хотя все пациенты получали терапию адекватными дозами статинов, что позволяло поддерживать низкий уровень ХС ЛПНП, остаточный кардиоваскулярный риск у них составил >20% в течение 5 лет [36]. Первичной «конечной точкой» исследования была частота повторных кардиоваскулярных катастроф (инфаркт миокарда — ИМ — и инсульт) и кардиоваскулярной летальности, а вторичной «конечной точкой» — перечисленные выше осложнения и случаи госпитализации в связи с нестабильной стенокардией, потребовавшей реваскуляризации коронарных артерий. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: канакинумаб (50; 150 и 300 мг 1 раз в 3 мес

п/к) и ПЛ (см. рисунок). Поскольку количественное определение концентрации ИЛ1 β в плазме затруднено, уровень вчСРБ (и ИЛ6) служил «суррогатным» сывороточным биомаркером противовоспалительной активности канакинумаба. Через 48 мес у пациентов, получавших канакинумаб (по сравнению с группой ПЛ), отмечено снижение концентрации вчСРБ: на 26% (канакинумаб 50 мг), на 37% (канакинумаб 150 мг) и на 41% (канакинумаб 300 мг). При этом дина-

мики концентрации липидов в сравниваемых группах не отмечено. Через 3,7 года (в среднем) риск КВО у пациентов, получавших канакинумаб в дозах 150 и 300 мг, был достоверно ниже, чем в группе ПЛ (табл. 2). Сходные данные получены в отношении распределения рисков развития всех анализируемых КВО (табл. 3). При этом на фоне лечения канакинумабом наиболее существенное снижение риска кардиоваскулярных катастроф (и общей летальности) отмечено

у пациентов, у которых наблюдалось нормализация концентрации вчСРБ (<2 мг/л), после первой инфузии препарата [35] (табл. 4). Эти результаты представляют особый интерес, поскольку в предыдущих исследованиях было показано, что на фоне гиполипидемической терапии статинами (и блокатором абсорбции ХС в кишечнике — эзетимидом) наиболее выраженное снижение частоты КВО имеет место у пациентов с низкой концентрацией как ХС ЛПНП, так и вчСРБ [24, 37]. По данным предварительного анализа, если в целом по группе пациентов лечение канакинумабом давало значение показателя NNT (Number Needed to Treat — число больных, которых необходимо лечить для достижения всех исследуемых кардиоваскулярных «конечных точек», таких как ИМ, инсульт, кардиоваскулярная летальность) — 24, то у пациентов с низкой концентрацией вчСРБ (<2,0 мг/л) — 16, а у пациентов с концентрацией вчСРБ >1,5 мг/л — 57. Соответствующие значения NNT через 2 года у пациентов, получавших канакинумаб в дозе 150 мг, составили 78, у пациентов с концентрацией СРБ <1,5 мг/л — 50, а через 3,7 года — 46 и 30 соответственно.

Таким образом, вчСРБ является чувствительным и специфичным биомаркером эффективности терапии канакинумабом. Это открывает перспективы для персонализации терапии пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, в том числе с точки зрения фармакоэкономических перспектив, учитывая высокую стоимость терапии этим препаратом.

Однако следует обратить внимание на то, что лечение канакинумабом ассоциировалось с увеличением частоты фатальных инфекционных осложнений (табл. 5), а также умеренной нейтропенией, которая не коррелировала с развитием инфекционных осложнений. Эти данные свидетельствуют о необходимости тщательного динамического наблюдения за пациентами согласно рекомендациям, касающимся применения ГИБП в рев-

Таблица 1 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование CANTOS

Характеристика	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес		
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)
Возраст, годы	61,1	61,1	61,2	61,1
Доля женщин, %	25,9	24,9	25,2	26,8
Доля курящих, %	22,9	24,5	23,4	23,7
СД, %	39,9	39,4	41,8	39,2
Липид-снижающая терапия, %	93,7	94,0	92,7	93,5
Ингибиторы АПФ, %	79,8	79,3	79,8	79,6
Предшествующая реваскуляризация, %	79,6	80,9	82,2	80,7
ХС ЛПНП, мг/дл	82,8	81,2	82,4	83,5
ХС ЛПВП, мг/дл	44,5	43,7	43,7	44,0
ТГ, мг/дл	139	139	139	138
вчСРБ, мг/л	4,1	4,1	4,2	4,1

Примечание. ПЛ — плацебо, п/к — подкожно, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ТГ — триглицериды.



План исследования CANTOS. * — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

Таблица 2 Эффективность канакинумаба в отношении частоты КВО

Характеристика	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес		
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)
Первичная конечная точка				
IR (на 100 пациенто-лет)	4,5	4,1	3,9	3,9
HR 95% ДИ	1,0 (реф)	0,93 (0,80–1,07)	0,85 (0,74–0,98)	0,86 (0,75–0,99)
p		0,30	0,021*	0,031
Вторичная конечная точка				
IR (на 100 пациенто-лет)	5,1	4,6	4,3	4,3
HR (95% ДИ)	1,00 (реф)	0,90 (0,78–1,03)	0,83 (0,73–0,95)	0,83 (0,72–0,94)
p		0,11	0,005*	0,004

Примечание. IR — incidence rate (частота заболеваемости), HR — hazard ratio (соотношение рисков), ДИ — доверительный интервал.

матологии. В то же время исключительно важным итогом исследования стали данные о снижении смертности, связанной со злокачественными новообразованиями ($p=0,007$) [34], особенно раком легкого ($p<0,0001$) и раком легкого, закончившимся летальным исходом ($p=0,0002$). В группе, получавшей высокую дозу канакинумаба (300 мг), отмечено 50% снижение летальности, связанной со злокачественными новообразованиями ($p=0,0009$), по сравнению с ПЛ. Это соответствует данным об участии ИЛ1 в онкогенезе [38].

Особый интерес представляют данные о снижении частоты подагры, а также остеоартрита. Как уже отмечалось, кристаллы моноурата натрия (МУН), образование которых является ключевым механизмом патогенеза подагрического артрита, и даже растворимая мочевая кислота в высокой концентрации вызывает активацию NLRP3-инфламмосомы, приводящую к синтезу ИЛ1 β [39]. У пациентов с «бессимптомной» гиперурикемией (сывороточная концентрация мочевой кислоты $\geq 7,0$ мг/дл) обнаружение кристаллов мочевой кислоты в суставах (по данным ультразвукового исследования) ассоциируется с кальцификацией коронарных артерий (HR 16,8; $p=0,002$) [40]. По данным клинических и эпидемиологических исследований, развитие гиперурикемии и подагры ассоциируется с увеличением риска КВО и хронической болезни почек [41]. В связи с этим особый интерес представляют данные D. Solomon и соавт. [42], которые провели вторичный анализ материалов исследования CANTOS, касающихся связи между уровнем мочевой кислоты в сыворотке, применением канакинумаба и частотой КВО (табл. 6). В группе ПЛ частота развития подагрического артрита и КВО нарастала в соответствии с увеличением уровня мочевой кислоты, в то время как в группе канакинумаба (все дозы) было отмечено снижение частоты подагрического артрита независимо от базального уровня мочевой кислоты. При этом лечение канакинумабом не сопровождалось снижением концентрации мочевой кислоты. Таким образом, сывороточный уровень мочевой кислоты является биомаркером риска как развития (или обострения) подагрического артрита, так и КВО, а ингибция ИЛ1 β позволяет снизить риск обострений подагрического артрита.

Учитывая важную роль ИЛ1, связанного с активацией инфламмосомы в развитии хронического заболевания почек (ХЗП) [43], а также вы-

сокую частоту ХЗП как в общей популяции пациентов с ИБС, так и среди больных подагрой [41], привлекают внимание данные субанализа исследования CANTOS, касающиеся результатов применения канакинумаба в зависимости от функции почек [44]. Среди участников исследования CANTOS у 18,6% пациентов отмечено снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин.

Таблица 3 Распределение соотношения рисков КВО и летальности

Конечные точки	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес			p-тренд
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	
Первичная конечная точка	1,0	0,93	0,85	0,86	0,020
Вторичная конечная точка	1,0	0,90	0,83	0,83	0,002
ИМ	1,0	0,94	0,76	0,84	0,028
Ургентная реваскуляризация	1,0	0,70	0,64	0,58	0,005
Любая реваскуляризация коронарных артерий	1,0	0,72	0,68	0,70	$<0,001$
Инсульт	1,0	1,01	0,98	0,80	0,17
Остановка сердца	1,0	0,72	0,63	0,46	0,035
Кардиоваскулярная летальность	1,0	0,89	0,90	0,94	0,62
Все случаи летальности	1,0	0,94	0,92	0,94	0,39

Таблица 4 Риск КВО в зависимости от динамики концентрации СРБ

Показатель	ПЛ (n=3182)	Канакинумаб, вчСРБ ≥ 2 мг/л через 3 мес	Канакинумаб, вчСРБ ≤ 2 мг/л через 3 мес
ИМ, инсульт и летальность от любой причины:			
IR (n)	5,39 (614)	5,38 (553)	3,96 (508)
HR (95% ДИ)	1 (реф)	0,93 (0,83–1,05)	0,73 (0,65–0,82)
p		0,25	$<0,0001$
Кардиоваскулярная летальность:			
IR (n)	1,74 (211)	1,83 (198)	1,22 (164)
HR (95% ДИ)	1 (реф)	0,99 (0,82–1,21)	0,69 (0,56–0,85)
p		0,95	$<0,0004$
Все причины летальности:			
IR (n)	2,79 (338)	3,14 (339)	1,96 (264)
HR (95% ДИ)	1 (реф)	1,05 (0,90–1,22)	0,69 (0,58–0,81)
p		0,56	$<0,0001$

Таблица 5 Частота НР (на 100 пациенто-лет)

НР	ПЛ (n=3347)	Канакинумаб п/к 1 раз в 3 мес			p-тренд
		50 мг (n=2170)	150 мг (n=2284)	300 мг (n=2263)	
Любые серьезные НР	12,0	11,4	11,7	12,3	0,43
Лейкопения	0,24	0,30	0,37	0,52	0,002
Любые функции	2,86	3,03	3,13	3,25	0,12
Инфекции с летальным исходом	0,18	0,31	0,28	0,34	0,09/0,02*
Инъекционные реакции	0,23	0,27	0,28	0,30	0,49
Любые опухоли	1,88	1,85	1,69	1,72	0,31
Опухоли с летальным исходом	0,64	0,55	0,50	0,31	0,0007
Артрит	3,32	2,15	2,17	2,47	0,002
Остеоартрит	1,67	1,21	1,12	1,30	0,04
Подагра	0,80	0,43	0,35	0,37	0,0001
АЛТ >3 норм	1,4	1,9	1,9	2,0	0,19
Билирубин >2 норм	0,8	1,0	0,7	0,7	0,34

Примечание. *p – все дозы канакинумаба против ПЛ. НР – нежелательные реакции, АЛТ – аланинаминотрансфераза.

Таблица 6 Риск развития подагры в зависимости от концентрации мочевой кислоты на фоне лечения канакинумабом и ПЛ

Мочевая кислота	ПЛ			Канакинумаб			
	число больных	осложнения	HR	число больных	осложнения	уровень	HR
<6,9 мг/%	2326	24	0,28	4614	19	0,11	0,40
6,9–8,9 мг/%	831	41	0,41	1684	41	0,65	0,48
≥9 мг/%	186	34	5,94	418	36	2,55	0,45

Оказалось, что в группе пациентов со снижением СКФ частота КВО была достоверно ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек ($p < 0,0001$). Лечение канакинумабом привело к достоверному снижению риска КВО у пациентов с ХЗП (HR 0,82; 95% ДИ 0,68–1,00; $p = 0,005$), особенно в группе, в которой отмечена быстрая нормализация концентрации СРБ (HR 0,68; 95% ДИ 0,53–0,86; $p = 0,0015$). Важно, что лечение канакинумабом не оказывало отрицательного влияния на СКФ и не ассоциировалось с развитием «почечных» НР.

Кроме того, в исследование CANTOS вошла большая группа пациентов, страдающих СД 2-го типа, а одной из конечных точек исследования является оценка влияния канакинумаба на развитие СД 2-го типа. Имеются данные об участии ИЛ1 в патогенезе СД 2-го типа и связанных с ним КВО [45]. Предварительные результаты других исследований свидетельствуют о том, что на фоне лечения канакинумабом отмечено снижение концентрации Hb A1c и положительное влияние на течение диабетической ретинопатии сетчатки [46–48]. Однако, по данным других исследований, хотя на фоне лечения канакинумабом отмечалась нормализация концентрации воспалительных маркеров (СРБ, ИЛ6, липопротеин) [49] и «транскриптомных» маркеров (gene ontology-based inflammatory index) ИЛ1-зависимого воспаления [50], достоверной динамики структурных и функциональных характеристик артериальной сосудистой стенки и функции β -клеток поджелудочной железы (стимулированный уровень С-пептида) не отмечено. Это соответствует материалам недавно проведенного вторичного анализа исследования CANTOS [51], среди участников которого 4057 (40,3%) страдали СД, у 4960 (49,3%) имел место пре-диабет и 1044 (10,4%) пациентов имели нормальный уровень сывороточной глюкозы. У пациентов без СД увеличение концентрации СРБ ассоциировалось с риском развития СД в течение периода наблюдения (в среднем 3,7 года; $p = 0,003$). В группе пациентов, леченных канакинумабом, отмечено сходное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД (HR 0,85; 95% ДИ 0,70–1,03), пре-диабетом (HR 0,86; 95% ДИ 0,70–1,06) и с нормогликемией (HR 0,81; 95% ДИ 0,70–1,06). Однако, несмотря на положительное влияние на риск КВО, ассоциирующееся со снижением концентрации СРБ и ИЛ6, и кратковременное (6–9 мес) Hb A1c, снижение риска новых случаев СД в группе пациентов, леченных канакинумабом, по сравнению с ПЛ не отмечено (HR 1,02; 95% ДИ 0,87–1,19; $p = 0,082$).

М.С. Елисеевым и соавт. было проведено исследование, касающееся влияния терапии канакинумабом (одно п/к введение в дозе 150 мг) на структурно-функциональные характеристики сосудистого русла, жесткость сосудистой стенки у 20 больных хронической тофусной подагрой [52]. Определение уровня вчСРБ, ИЛ6, суточное мониторирование артериального давления, дуплексное сканиро-

вание сонных артерий (толщина комплекса интима–медиа – КИМ), определение ригидности центральных артерий (скорость пульсовой волны в аорте – СПВА, м/с) проводили перед введением канакинумаба, на 14-й и 120-й дни после инъекции препарата. На фоне лечения отмечено уменьшение толщины КИМ ($p = 0,022$) и СПВА, динамика которой коррелировала с купированием симптомов артрита, снижением уровня вчСРБ ($p = 0,043$) и концентрации ИЛ6 ($p = 0,003$).

Важные, хотя и косвенные, доказательства роли ИЛ1 в развитии атеросклероза и целесообразность терапевтической стратегии, связанной с ингибированием этого цитокина, получены в процессе применения препарата колхицин, который широко используется в ревматологии для лечения семейной средиземноморской лихорадки, болезни Бехчета и подагрического артрита [53]. Имеются данные о снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с подагрой на фоне лечения колхицином [52, 53]. Установлено, что колхицин обладает способностью синтезировать ИЛ1 β за счет интерференции с активацией NALP3-инфламмосомы в полости сустава и в ткани миокарда [54–58]. По данным исследования LoDoCo (Low-Dose Colchicine trial), у пациентов со стабильной ИБС прием колхицина (0,5 мг/сут) в сочетании со стандартной терапией приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых катастроф [59]. В других недавних исследованиях было показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом терапия колхицином приводит к уменьшению объема коронарных бляшек (маркер нестабильности бляшки и предиктор КВО) [60], а также размера зоны ИМ [61]. В настоящее время запланирована серия РПКИ (COLCOT – COLchicine Cardiovascular Outcome Trial и LoDoCo2), включающих более 5 тыс. пациентов с различными формами сердечно-сосудистой патологии (стабильная ИБМ, недавно перенесенный ИМ, ангиопластика коронарных артерий), направленных на изучение возможности использования колхицина (или колхицина в комбинации с метотрексатом) для снижения риска КВО [62].

Пионерские результаты исследования CANTOS в сочетании со знаниями, накопленными в ревматологии в отношении сердечно-сосудистых эффектов противовоспалительных препаратов [63], имеют огромное значение для персонализации подходов к вторичной профилактике связанных с атеросклерозом КВО и вносят вклад в развитие «воспалительной» теории патогенеза атеросклероза в целом. Совсем недавно было показано, что при ревматоидном артрите, для которого характерен высокий риск сердечно-сосудистой патологии и лимфопролиферативных заболеваний, не наблюдается значимого увеличения клонального гемопоэза [64], однако исследования в этом направлении только начинаются. Очевидно, что хорошо спланированные РПКИ противовоспалительных препаратов в сочетании с генетическим анализом клеток крови

в отношении мутаций генов, ассоциирующихся с гиперпродукцией «провоспалительных» и «проатерогенных» цитокинов, в том числе в рамках клонального гемопоэза, создадут предпосылки для персонализированной стратегии профилактики и лечения кардиоваскулярной патологии.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья представлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отража-

ют точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА

- Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:S419-20. doi: 10.1016/S0002-8703(99)70266-8
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95. doi: 10.1056/NEJMr043430
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2129-38. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
- Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2016;81(11):1358-70. doi: 10.1134/S0006297916110134
- Van Tassel BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*. 2013;128:1910-23. doi: 10.1161/CIRCULATION.113.003199
- Libby PJ. A Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. *J Amer Coll Cardiol*. 2017;31:70(18):2278-89. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028
- Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: Moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145-56. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.115.306656
- Ray M, Autieri MV. Regulation of pro- and anti-atherogenic cytokines. *Cytokines*. 2017 Dec 6. pii: S1043-4666(17)30289-2. doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.031
- Reis A, Siegat NM, de Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective. *Clin Lipidol*. 2017;12:14023.
- Van der Heijden T, Bot I, Kuiper J. The IL-12 cytokine family in cardiovascular diseases. *Cytokine*. 2017. pii: S1043-4666(17)30315-0. doi: 10.1016/j.cyto.2017.10.010
- Damen MSMA, Pota CD, Netea MG, et al. Interleukin-32 in chronic inflammatory conditions is associated with a higher risk of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2017;264:83-91. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.005
- Robert M, Miossec P. Effects of interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev*. 2017;16:984-91. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.009
- Zhuang X, Wu B, Li J, et al. The emerging role of interleukin-37 in cardiovascular diseases. *Immun Inflamm Dis*. 2017;5(3):373-9. doi: 10.1002/iid3.159
- Dinarello CA. An expanding role for interleukin-1 blockade from gout to cancer. *Mol Med*. 2014;20 Suppl 1:S43-S58. doi: 10.2119/molmed.2014.00232
- Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-60-77
- Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):14-24. doi: 10.1038/nrrheum.2016.166
- Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(5):443-51. doi: 10.5551/jat.RV17001
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;15:448-57. doi: 10.1038/ni1117-1271b
- Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2011;49(4):64-72 [Popkova TV, Novikov DS, Nasonov EL. Interleukin 6 and cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):64-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-63
- Pokhare Y, Sharma PP, Qintar M, et al. High-sensitivity C-reactive protein levels and health status outcomes after myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2017;266:16-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.019
- Wang A, Liu J, Li C, et al. Cumulative exposure to high-sensitivity C-reactive protein predicts the risk of cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005610. doi: 10.1161/JAHA.117.005610
- Ridker PM. A test in context. High-sensitive C-reactive protein. *J Amer Coll Cardiol*. 2016;67:712-23. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.037
- Braunwald E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials. *Eur Heart J*. 2012;33:430-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehr310
- Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015;132:1224-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONA-HA.115.018381
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med*. 2014;371:2488-98. doi: 10.1056/NEJMoa1408617
- Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371:2477-87. doi: 10.1056/NEJMoa1409405
- Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 2017;355(6327):842-7. doi: 10.1126/science.aag1381
- Fuster JJ, Walsh K. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis: Unexpected Potential New Drivers of Age-Related Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2018;122(3):523-32. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.3121
- Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1701719
- Sano S, Oshima K, Wang Y, et al. Tet2-Mediated Clonal Hematopoiesis Accelerates Heart Failure Through a Mechanism Involving the IL-1 β /NLRP3 Inflammasome. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(8):875-86. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.037
- Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*. 2011;162:597-605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012

32. Ridker PM, Howard CP, Walter V, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012;126:2739-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556
33. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
34. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390:1833-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X
35. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al; CANTOS Trial Group. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391:319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3
36. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 2016;37:1720-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehw024
37. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:29-38. doi: 10.1056/NEJMoa042000
38. Grivnenkov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140:883-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.025
39. Rock KL, Kataoka H, Lai J-J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:13-23. doi: 10.1038/nrheum.2012/143
40. Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. *Arthritis Rheum*. 2017;68(6):1531-9. doi: 10.1002/art.39581
41. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
42. Solomon D, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Serum urate, gout, and cardiovascular disease in a randomized controlled trial of canakinumab: a CANTOS secondary analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;56. doi: 10.1136/annrheumdis-2018.1567
43. Anders HJ. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1 β and IL-1 α in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(9):2564-75. doi: 10.1681/ASN.2016020177
44. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, et al. Inhibition of Interleukin-1 β by Canakinumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *Amer J Coll Cardiol*. 2018;71(21):2405-14. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.490
45. Herder C, Dalmas E, Boni-Schnetzler M, Donath MY. The IL-1 pathway in type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26:551-63. doi: 10.1016/j.tem.2015.08.001
46. Rissanen A, Howard CP, Botha J, Thuren T; Global Investigators. Effect of anti-IL-1 β antibody (canakinumab) on insulin secretion rates in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:1088-96. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01637.x
47. Hensen J, Howard CP, Walter V, Thuren T. Impact of interleukin-1 β antibody (canakinumab) on glycaemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab*. 2013;39:524-31. doi: 10.1016/j.diabet.2013.07.003
48. Stahl M, Becker M, Graf N, Michels S. Systemic interleukin 1 β inhibition in proliferative diabetic retinopathy: A Prospective Open-Label Study Using Canakinumab. *Retina*. 2016;36(2):385-91. doi: 10.1097/IAE.0000000000000701
49. Choudhury RP, Birks JS, Mani V, et al. Arterial Effects of Canakinumab in Patients With Atherosclerosis and Type 2 Diabetes or Glucose Intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(16):1769-80. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.768
50. Cabrera SM, Wang X, Chen YG, et al; Canakinumab Study Group, Mandrup-Poulsen T; AIDA Study Group, Hessner MJ. Interleukin-1 antagonism moderates the inflammatory state associated with Type 1 diabetes during clinical trials conducted at disease onset. *Eur J Immunol*. 2016;46(4):1030-46. doi: 10.1002/eji.201546005
51. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. Anti-Inflammatory Therapy with Canakinumab for the Prevention and Management of Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.002
52. Елисеев МС, Желябина ОВ, Маркелова ЕИ и др. Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой. Современная ревматология. 2016;10(1):7-14 [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Markelova EI, Novikova DS, Vladimirov SA, Korsakova YuO, Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Assessment of cardiovascular risk from the use of an interleukin-1 inhibitor in patients with severe tophaceous gout. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):7-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-7-14
53. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine – update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):341-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013
54. Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012;39:1458-64. doi: 10.3899/jrheum.111533
55. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207984
56. Demidowich AP, Davis AI, Dedhia N, Yanovski JA. Colchicine to decrease NLRP3-activated inflammation and improve obesity-related metabolic dysregulation. *Med Hypotheses*. 2016;92:67-73. doi: 10.1016/j.mehy.2016.04.039
57. Martinez GJ, Robertson S, Barraclough J, et al. Colchicine Acutely Suppresses Local Cardiac Production of Inflammatory Cytokines in Patients With an Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002128. doi: 10.1161/JAHA.115.002128
58. Robertson S, Martinez GJ, Payet CA, et al. Colchicine therapy in acute coronary syndrome patients acts on caspase-1 to suppress NLRP3 inflammasome monocyte activation. *Clin Sci (London)*. 2016;130(14):1237-46. doi: 10.1042/CS20160090
59. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:404-10. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.027
60. Vaidya K, Arnott C, Martinez GJ, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct 14. pii: S1936-878X(17)30791-X. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.08.013
61. Deftereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation*. 2015;132:1395-403. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611
62. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *Eur Heart J*. 2016;37:1723-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehv759
63. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):465-73 [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):465-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473
64. Savola P, Lundgren S, Keränen MAI, et al. Clonal hematopoiesis in patients with rheumatoid arthritis. *Blood Cancer J*. 2018;26(8):69. doi: 10.1038/s41408-018-0107-2