

Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ИНТЕРЛЕЙКИН 6 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Контакты: Татьяна Валентиновна Попкова popkovatv@mail.ru

Contact: Tatyana Valentinovna Popkova popkovatv@mail.ru

Одной из основных причин летальности при ревматоидном артрите (РА) являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, внезапная сердечная смерть), обусловленные ускоренным прогрессированием атеросклероза, а также развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1–3]. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА значительно выше, чем в общей популяции и у пациентов, страдающих заболеванием с доказанно высоким кардиоваскулярным риском (сахарный диабет и артериальная гипертензия – АГ) [4].

В исследованиях последних лет показано, что увеличение риска развития ССО при РА связано не только с традиционными факторами риска (ФР), но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза этих заболеваний. Субклиническое («low grade») и выраженное («high grade») воспаление в сосудистой стенке, свойственное хроническим воспалительным заболеваниям, создает предпосылки для раннего атеросклеротического поражения сосудов и обусловленных им ССО [5, 6].

Многие иммунологические маркеры атеросклероза в высоких концентрациях определяются за несколько лет до развития ревматического заболевания (РЗ) [7–10]; и, с одной стороны, являются «предикторами» атеротромботических осложнений, ассоциируясь с традиционными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а с другой – отражают течение хронического воспалительного процесса при РА [11].

При хронической активации иммунного ответа наблюдается гиперпродукция «провоспалительных» (фактора некроза опухоли α – ФНО α , интерлейкинов – ИЛ–6, 1 β , 8, 12, 15, 7) и относительная недостаточность синтеза «антивоспалительных» (ИЛ 4 и 10, антагониста рецептора ИЛ 1, трансформирующего фактора роста β – ТФР β) цитокинов. Возникновение дисбаланса цитокиновой сети способствует развитию сосудистых нарушений, составляя основу атеротромбоза: дисфункции эндотелия, вазоконстрикции, перекисного окисления липидов и липопроотеидов, гиперкоагуляции [11–13].

Среди большого количества цитокинов, синтезируемых активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, ключевая роль в развитии аутоиммунного воспаления и сердечно-сосудистых катастроф принадлежит ИЛ 6.

Одним из наиболее важных системных провоспалительных эффектов ИЛ 6 является индукция острофазового воспалительного ответа, который ассоциируется с гиперэкспрессией гена ИЛ 6 в печени и проявляется увеличением синтеза острофазовых белков (С-реактивного белка – СРБ, сывороточного амилоидного белка А, фибриногена, α 1-антитрипсина и гаптоглобина) и нарушением метаболизма липидов и липопроотеидов крови – независимых предикторов ССО в общей популяции и при РА [14–17].

Среди указанных белков острой фазы воспаления большое значение в развитии сосудистых катастроф играет

СРБ. Оценка уровня СРБ позволяет определить риск сердечно-сосудистых катастроф у пациентов без ССЗ в анамнезе; прогнозировать рецидивы ишемии и летальный исход у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, перенесших ИМ и операции на коронарных артериях; прогнозировать выживаемость пациентов после первого ишемического инсульта [11, 18, 19].

Многочисленные исследования также указывают на связь между повышением уровня ИЛ 6, прогрессированием атеросклероза и развитием сосудистых осложнений [17]. Однако остается неясным, принимает ли ИЛ 6 непосредственное участие в патогенезе атеросклероза или реализует свои эффекты через другие медиаторы, прежде всего СРБ, и является неспецифическим провоспалительным цитокином, отражающим тяжесть атеросклероза и указывающим на наличие других факторов риска (курение, ожирение и др.).

Структура и функции ИЛ 6

ИЛ 6 – мультифункциональный, плейотропный провоспалительный цитокин с молекулярной массой 26 кДа, синтезирующийся различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки, макрофаги/моноциты, мезангиальные и глиальные клетки, клетки синовиальной оболочки сустава, клетки жировой и опухолевой ткани [16, 17].

«Индукторами» синтеза ИЛ 6 служат ИЛ 1, ФНО α , колониестимулирующие факторы, «ингибиторами» синтеза – ИЛ 4, 10, 13, эндотоксины и интерферон γ . ИЛ 6 связан с индукцией и поддержкой аутоиммунных процессов через модуляцию В-клеток и дифференцировку Th17-клеток. Сигнал от ИЛ 6 опосредуется через уникальную систему ИЛ 6 рецептора (ИЛ-6Р), состоящего из двух функциональных белков – мембранного ИЛ 6 рецептора (МИЛ-6Р) и мембранного гликопротеина (gp130), передающих активационный сигнал [14, 21, 22].

ИЛ 6 имеет широкий спектр биологической активности и действует на различные типы клеток (рис. 1). Специфическая активность ИЛ 6 связана со способностью активировать гены-мишени, участвующие в процессах дифференцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток [20].

Комплекс ИЛ 6/рИЛ-6Р при взаимодействии с gp130 способствует развитию основных биологических эффектов, имеющих значение в развитии РА или его осложнений: острофазовый ответ, индукция дифференцировки В-клеток и синтеза антител, активация Т-клеток и макрофагов, стимуляция пролиферации синовиоцитов и синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста, активация остеокластов, индукция матриксных металлопротеиназ, активация эндотелиальных и пролиферация гладкомышечных клеток [23].

У пациентов с РА повышение уровня ИЛ 6 и его растворимых рецепторов в сыворотке крови коррелирует с ак-

тивностью суставного воспаления, развитием внесуставных проявлений, стадией РА, титрами ревматоидного фактора, тяжестью деструктивного поражения суставов [24, 25]; традиционными кардиоваскулярными ФР (курение, АГ, дислипидемия – ДЛП, – инсулинорезистентность – ИР) [26–28]; ранними проявлениями поражения сердечно-сосудистой системы (дисфункция эндотелия [29], артериальная ригидность [30, 31], формирование атеросклеротических бляшек [32, 33]).

ИЛ 6 и сердечно-сосудистые заболевания

В работе W. Koenig и N. Khuseynova [34] суммированы данные о влиянии ИЛ 6 на риск развития ССО в различных популяционных когортах (см. таблицу).

По данным метаанализа 17 проспективных эпидемиологических исследований (n=28 537) отмечено повышение риска развития ИБС (ИМ, внезапной сердечной смерти) как при увеличении базальной концентрации ИЛ 6 (ОР=1,62), так и при наличии гиперпродукции ИЛ 6 в процессе динамического наблюдения (ОР=3,34) с поправкой на традиционные ФР (p<0,05) [35].

У мужчин среднего возраста, не имеющих клинических проявлений ИБС, у которых в дальнейшем развились сосудистые осложнения, базальная концентрация ИЛ 6 (1,81 пг/мл) была достоверно выше, чем у пациентов без осложнений (1,46 пг/мл; p<0,002) [36]. Риск развития первого ИМ нарастал по мере увеличения концентрации ИЛ 6 более чем в 2 раза (ОР=2,3): в среднем на 38% в пределах каждого квартиля, независимо от наличия традиционных ФР.

В другом исследовании значение базального уровня ИЛ 6 для прогноза смертности оценивали в течение 3 лет на большой группе женщин старше 65 лет [37]. Максимальное увеличение концентрации ИЛ 6 ассоциировалось с риском общей летальности, особенно у пациенток с ИБС (ОР=4,6). При исследовании мужчин и женщин пожилого возраста в течение 5 лет установлено, что гиперпродукция базального уровня ИЛ 6 (>3,19 пг/мл) связана с двукратным увеличением риска внезапной смерти с поправкой на традиционные ФР [38]. Высокий уровень СРБ также был маркером неблагоприятного прогноза, но связанный с ним риск ССО (ОР=1,6–1,8) оказался несколько ниже, чем для ИЛ 6 (ОР=2,1–2,2).

Примечательно, что увеличение концентрации ИЛ 6 ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом и у пациентов с нормальным уровнем СРБ. При повышении концентрации СРБ, но нормальном уровне ИЛ 6 риск смерти не увеличивался, а при одновременном увеличении ИЛ 6 и СРБ риск сосудистых осложнений и смерти пациентов значительно возрастал (ОР=2,6). Эти данные свидетельствуют о том, что у практически здоровых лиц пожилого возраста увеличение уровня ИЛ 6 более адекватно, чем повышение концентрации СРБ, отражает риск неблагоприятного прогноза. Тем не менее у здоровых женщин в постменопаузе с максимальным повышением уровня ИЛ 6 риск

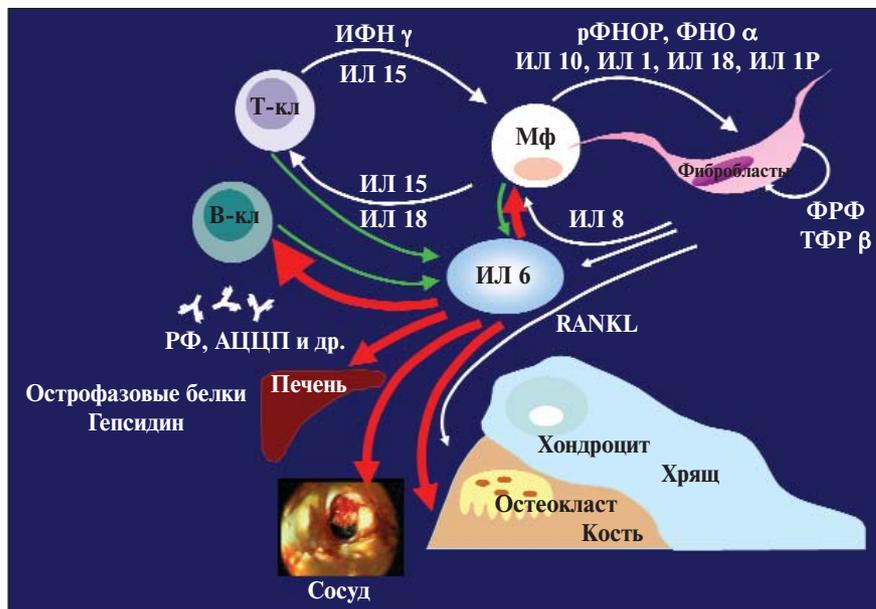


Рис. 1. Роль цитокинов в развитии ревматоидного артрита

сердечно-сосудистых катастроф был ниже, чем у женщин с максимальным увеличением концентрации СРБ (ОР=2,2 и ОР=4,4 соответственно) [39].

Уровень ИЛ 6 позволяет прогнозировать исход у пациентов, госпитализированных по поводу нестабильной стенокардии [40, 41]. При определении концентрации ИЛ 6, СРБ и тропонина в динамике у больных нестабильной стенокардией отмечено достоверное повышение концентрации всех трех показателей, но уровень ИЛ 6 нарастал быстрее, чем уровень СРБ и тропонина [42]. В целом чувствительность, специфичность и прогностическое значение повышенного уровня ИЛ 6 (>8 пг/мл) для оценки риска ССО были несколько выше, чем у тропонина (>0,1 мкг%), и приближались к 100%.

Развитие диастолической дисфункции левого желудочка – раннего признака ХСН – также ассоциируется с гиперпродукцией ИЛ 6 и ФНО α, подтверждая значение субклинического («low grade») воспаления в патогенезе ремоделирования сердца [43].

Данные проспективного исследования (n=844) свидетельствуют о важной роли ИЛ 6 (ОР=3,1) в развитии неблагоприятного исхода у пациентов, перенесших инсульт, в отличие от пациентов, имеющих увеличение уровней СРБ (ОР=1,9), фибриногена (ОР=1,5), лейкоцитов (ОР=2,1) [44].

ИЛ 6 и атеросклероз

Биологические эффекты ИЛ 6, связанные с преждевременным развитием атеросклероза, реализуются через активацию эндотелиальных клеток, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. Данные различных исследований указывают на экспрессию ИЛ 6 в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому повреждению (коронарные артерии, сосуды головного мозга, периферические артерии) [45]. При этом выявлена ассоциация гиперпродукции ИЛ 6 с ангиотензином II (АТ II), который синтезируется моноцитами [46] и гладкомышечными клетками [47], обладает способностью стимулировать синтез ИЛ 6, принимает активное участие в регуляции сосудистого воспаления, развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов [48, 49].

ИЛ 6 и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: результаты проспективных исследований

Автор	База данных	Дизайн исследования	Популяция (контроль), возраст/пол	Длительность наблюдения, годы	Исходы	Количество исследуемых случаев/контроль	ОР
Harris T.B. и соавт.	Iowa 65+RRHS	Случай-контроль, когортное	Старше 65 лет/мужчины и женщины	4,6	СС-летальность	179/499	2,2
Ridker P.M. и соавт.	PHS	Случай-контроль*	Здоровые мужчины	6	ИБС	202/202	2,3
Ridker P.M. и соавт.	WHS	Случай-контроль*	Здоровые женщины	3	ССЗ	122/244	2,2
Volpato S. и соавт.	WHAS	Когортное	Старше 65 лет/мужчины и женщины	3	СС-летальность	620	2,52
Pradhan A.D. и соавт.	WHI	Случай-контроль*	Здоровые женщины	2,9	ИБС	304/304	2,1
Cesari C. и соавт.	Health ABC	Когортное	Старше 70 лет/мужчины и женщины	3,6	ИБС/инсульт	2225	ИБС – 1,27, инсульт – 1,45
Luc G. и соавт.	PRIME	Случай-контроль*	Здоровые мужчины	5	ИБС	317/609	2,16
Lowe G.D. и соавт.	WOSCOPS	Случай-контроль*	Мужчины с дислипидемией	5	ИБС	485/934	1,64
Koenig W. и соавт.	MONICA/KORA	Случай-контроль, когортное	Здоровые мужчины и женщины	11	ИБС	382/1980	Мужчины – 1,42, женщины – 2,99

Примечание. * – подобраны по полу и возрасту. ОР – относительный риск; СС-летальность – сердечно-сосудистая летальность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания. Iowa 65+RRHS – Iowa 65 + Rural Health Study; PHS – Physicians Health Study; WHAS – Women's Health Study; WHAS – Women's Health Study; WHI – Women's Health Initiative; Health ABC – Health, Aging, and Body Composition Study; PRIME – Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction; WOSCOPS – West of Scotland Coronary Prevention Study; MONICA – Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/KORA – Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg.

Предполагают, что увеличение уровня ИЛ 6 более адекватно, чем повышение концентрации СРБ, отражает риск множественного атеросклеротического поражения коронарных артерий [50]. Увеличение концентрации ИЛ 6 выше 5,8 нг/л позволяет более точно прогнозировать наличие распространенного коронарного атеросклероза (чувствительность 86%, специфичность 61%; площадь под ROC-кривой – 0,837), чем уровень СРБ выше 2,6 мг/л (чувствительность 74%, специфичность 62%, площадь под ROC-кривой – 0,694; $p < 0,005$). При проведении коронароангиографии пациентам с ИБС ($n=201$) показано, что комбинация повышенных уровней ИЛ 6 и ФНО α коррелирует с тяжелым поражением коронарных артерий (множественной обструкцией и стенозом более 70%) [45].

Результаты магнитно-резонансной ангиографии у 226 пациентов свидетельствуют об ассоциации повышенной концентрации ИЛ 6 с окклюзией крупных артерий головного мозга (ОР=3,25), с поправкой на традиционные кардиоваскулярные ФР и увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [51].

ИЛ 6 является предиктором эндотелиальной активации и дисфункции. P.H. Dessein и соавт. [29] обнаружили связь между концентрацией ИЛ 6 и дисфункцией эндотелия у больных РА. Применение пульс-терапии метилпреднизолоном и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) способствовало снижению уровня ИЛ 6 и ассоцировалось с уменьшением эндотелиальной активации. Эти данные подтверждают вклад хронического воспалительного процесса в развитие ранних проявлений атеросклероза, а подавление продукции ИЛ 6 снижает риск ССО при РА.

ИЛ 6 и система коагуляции

Активация каскада коагуляции является одним из этапов атеротромбоза и его осложнением. В настоящее время обсуждаются вопросы ассоциации при РА хронического аутоиммунного воспаления, атеросклероза и тромботических осложнений. Установлено участие ИЛ 6 на всех стадиях развития протромботических реакций: повышение секреции фибриногена гепатоцитами, транскрипция гена фактора VIII, увеличение экспрессии поверхностного тканевого фактора моноцитами, повышение уровней циркулирующего фактора Виллебранда, снижение синтеза протеина S и антитромбина, усиление продукции и агрегации тромбоцитов [14, 16, 17]. F. Ingegnoli и соавт. показали [52], что в группе больных РА, получающих инфликсимаб, отмечено снижение активности воспаления и риска протромботических осложнений: уменьшение концентрации ИЛ 6 и ФНО α ассоциировалось с более низким уровнем фрагментов протромбина (F1+2) и D-димера.

В экспериментальных исследованиях показано, что ИЛ 6 при участии дифосфат адено-

зина и эпинефрина оказывает влияние на агрегацию тромбоцитов и ассоциируется с нарушениями, связанными с метаболизмом арахидоновой кислоты [53]. Указанные эффекты блокируются ингибиторами циклооксигеназы, фосфолипазы А2 и антагонистами синтеза тромбоспандина. Р.М. Ridker и соавт. показали, что риск развития ССО выше у пациентов с высокими уровнями СРБ и ИЛ 6 [54], а применение ацетилсалициловой кислоты способствует снижению концентрации ИЛ 6, нивелируя агрегационные эффекты.

ИЛ 6 и полиморфизм генов

Имеются данные о связи полиморфизма IL6-174G/C с повышенным риском развития ИБС. У мужчин с CC-генотипом риск коронарной болезни сердца выше по сравнению с GG-генотипом, составляя 1,54 (95% ДИ 1,0–2,23; $p=0,048$), и наиболее выражен у курящих – 2,66 (95% ДИ 1,64–4,32) [55]. Кроме того, имеются данные об увеличении уровня ИЛ 6 через 6 ч после проведения аортокоронарного шунтирования при наличии генотипа 572C и 174C [56], ассоциации полиморфизма ИЛ 6 гена G-174C по генотипу CC и повышении частоты ССО (реваскуляризации, ИМ, смерти; HR – 3,58) у пациентов с хроническим гемодиализом [57]. В другом исследовании прослежена связь между генотипом GG и развитием фибрилляции предсердий после операций на коронарных артериях [58].

Эти результаты послужили основанием для изучения полиморфизма гена ИЛ 6 при РА. Получены данные об увеличении риска развития ССЗ (ОР=1,92; $p=0,041$) с поправкой на традиционные кардиоваскулярные ФР при наличии полиморфизма гена IL6-174C. Уровень ИЛ 6 был выше у пациентов с C-аллелью (14,02 против 4,48; $p=0,028$) [59].

В другом исследовании R. Palomino-Morales и соавт. [60] обследовали 311 пациентов (228 женщин и 83 мужчин) с РА. При сравнении показателей, отражающих дисфункцию эндотелия в зависимости от генотипа IL6rs1800795, выявлено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации при гомозиготном варианте IL6-174GG (4,2±6,6%), по сравнению с гетерозиготным IL6-174GC (6,3±8,1%) или гомозиготным IL6-174CC (6,0±3,3%) генотипом ($p=0,02$), но распределение по генотипу и аллелям не отличалось от группы контроля.

Полагают, что полиморфизм гена IL6-174G/C регулирует синтез ИЛ 6 и может служить предпосылкой возникновения ССЗ. Возможно, у пациентов с РА использование генетического скрининга позволит оценить риск ССО, прогнозировать рецидивы и выживаемость после перенесенных сосудистых катастроф.

ИЛ 6 и традиционные ФР

При РА у подавляющего большинства пациентов наблюдается сочетание двух и более традиционных ФР ССЗ [61] (АГ, ДЛП, ИР), в формировании которых ведущую роль играет хронический воспалительный процесс. У пациентов со сниженной чувствительностью к инсулину, изменениями липидного профиля крови и повышенными уровнями артериального давления (АД) наблюдается более высокая активность РА, а эффективная противовоспалительная терапия снижает выраженность клинических проявлений хронического воспаления [62].

Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ассоциируется с развитием традиционных ФР, коррелирует с полом и возрастом. J.M. Fernandez-Real и соавт. [63] при сопоставлении взаимосвязи ИЛ 6 с повышенными уровнями АД и нарушениями чувствительности к инсули-

ну в зависимости от пола обнаружили корреляцию ИЛ 6 с индексом ИР ($r=-0,65$; $p<0,001$) у здоровых мужчин и увеличением систолического АД ($r=0,24$; $p=0,04$) у женщин.

Однако результаты исследований, посвященных изучению взаимосвязи между ИЛ 6 и АГ, противоречивы. Имеются данные об ассоциации между полиморфизмом генотипа IL6-174G>C и уровнями АД у здоровых мужчин, реализация которых обусловлена воспалительными механизмами [55], в то время как у женщин этой взаимосвязи не наблюдается.

По данным одномоментных популяционных исследований, у больных эссенциальной АГ отмечен более высокий уровень ИЛ 6, выявлена тесная связь между его концентрацией в сыворотке крови и уровнем систолического, диастолического и пульсового АД. В ряде проспективных исследований показано, что увеличение уровня ИЛ 6 является независимым предиктором развития АГ (ОР=1,5–2,8) [63–67].

В некоторых исследованиях было показано, что наличие полиморфизмов IL6-174G/C (rs1800795) и TGFB1 869T/C (rs1982073) ассоциируется с развитием АГ в общей популяции. Отмечено, что частота встречаемости этих полиморфизмов не различается у больных РА ($n=400$) и лиц без РА ($n=422$). В то же время при РА носители аллели TGF 869T отличались более высокой частотой АГ по сравнению с CC-гомозиготами (70,2% против 55,2%; $p=0,023$; ОР=1,96; $p=0,044$) с поправкой на традиционные ФР и проводимую терапию. Полиморфизмы генов IL6-174G/C и G-protein beta 3 subunit (GNB3) C825T (rs5443) не влияли на частоту АГ при РА.

ИЛ 6, как и ряд других адипокинов, претендует на роль «индуктора» ИР, участвуя в регуляции метаболизма глюкозы. До 30% циркулирующего ИЛ 6 синтезируется жировыми клетками, его концентрация значительно выше у «тучных» пациентов с ночным апноэ [68] и метаболическим синдромом [69, 70]. Секретция ИЛ 6 в 2–3 раза выше в висцеральном жире по сравнению с подкожным [71], а его концентрация в крови прямо коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) [69, 72]. Снижение массы тела при ожирении сопровождается уменьшением секреции и концентрации ИЛ 6 в крови [73].

Потенциальные механизмы влияния ИЛ 6 на развитие ИР связаны с уменьшением уровней адипонектина, нарушением транслокации переносчика глюкозы GLUT-4 и фосфорилированием субстрата инсулинового рецептора [74, 75]. Важно отметить, что развитии ИР под действием ИЛ 6 показано лишь в отношении печеночных и жировых клеток. В нервной системе и мышечной ткани этот цитокин повышает чувствительность к инсулину [63].

J.P. Kirwan и соавт. [76] обнаружили, что резистентность к инсулину связана с системным воспалением и изменениями в гипоталамо-гипофизарной системе: повышение концентрации ИЛ 6 и ФНО α приводит к нарушениям нейросекреции в вентромедиальных ядрах гипоталамуса, вызывая гиперкортизолемию и впоследствии – ИР.

Однако патогенетические механизмы развития ИР при хронических аутоиммунных заболеваниях имеют некоторые различия. С.Р. Chung и соавт. [77] показали, что индекс НОМА, используемый для оценки ИР, был значительно выше у пациентов с РА, чем у больных системной красной волчанкой (СКВ). При этом у пациентов с РА выявлена корреляция этого показателя с ИЛ 6 ($r=0,63$), ФНО α ($r=0,50$), субклиническими проявлениями атеросклероза – кальцификацией коронарных артерий ($r=0,26$), активно-

стью заболевания DAS 28 ($r=0,21$); $p<0,05$ во всех случаях с поправкой на возраст, пол, ИМТ и использование глюкокортикоидов (ГК); у пациентов с СКВ – только с острофазовыми показателями (СРБ и СОЭ). В многофакторной модели прослежена связь индекса НОМА с ИЛ 6 и ФНО α при РА, с ИМТ при СКВ. Эти результаты указывают на связь ИР с субклиническими проявлениями атеросклероза, однако механизмы развития резистентности к инсулину при аутоиммунных заболеваниях (РА и СКВ) различны.

Среди традиционных кардиоваскулярных ФР особое значение имеет курение, предрасполагающее к развитию не только ССЗ, но и серопозитивного РА, выявляемого у пациентов до клинической манифестации артрита, и ассоциирующееся с более тяжелым течением РА. При исследовании влияния курения на уровни провоспалительных цитокинов показано, что у курящих мужчин концентрация ИЛ 6 выше, чем у некурящих ($9,6\pm 7,6$ пг/мл против $6,2\pm 6,6$ пг/мл; $p=0,013$) [63, 78]. Можно предположить, что курение реализует атерогенные эффекты посредством влияния на сосудистую стенку путем провоспалительных сигналов, ассоциированных с гиперпродукцией ИЛ 6.

ИЛ 6 и липидный профиль крови

Системное воспаление играет важную роль в развитии нарушений, связанных с системой транспорта холестерина крови [79, 80]. У больных РА повышение концентрации иммуновоспалительных маркеров сопровождается снижением уровней как атерогенных, так и антиатерогенных липидов. Данные исследования N. Satar и соавт. [81] и наши результаты [82] указывают на ассоциацию между уровнем СРБ, цитокинами (ИЛ 6, ФНО α), клеточными молекулами адгезии и показателями липидного спектра крови, подтверждая концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие ДЛП при РА.

Следует отметить, что у пациентов с РА за несколько лет до клинической манифестации заболевания наблюдается повышение уровня холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и снижение концентрации ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [83, 84]. При активном РА нарушения липидного спектра крови проявляются в снижении концентрации атерогенных липидов (ХС, ТГ) и антиатерогенных липопротеидов (ХС ЛПВП) и ассоциируются с повышением маркеров воспаления, прежде всего СРБ и ИЛ 6.

Влияние ИЛ 6 на метаболизм липидов проявляется снижением концентрации аполипопротеинов (апо) А1, А2, В [85], уровня ХС за счет уменьшения концентрации ХС ЛПВП и ХС ЛПНП [86], повышении уровня ТГ [16]. ИЛ 6 увеличивает экспрессию рецепторов к липопротеидам очень низкой плотности (ЛПОНП) в различных тканях (сердце, жировая ткань, печень), что приводит к снижению уровня липидов крови. Особенно важно, что ИЛ 6 повышает кардиоваскулярный риск, нарушая соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, липопротеидов и их белковых компонентов (апоВ/апоА1, ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПВП/ХС ЛПНП) [87, 88]. Использование противоревматической терапии способствует подавлению воспаления, что приводит к снижению уровней СРБ, ИЛ 6, увеличению концентрации ХС ЛПВП и возвращению ХС и ТГ на уровни, наблюдаемые до начала заболевания [89].

ИЛ 6 и ингибция рецепторов ИЛ 6

Учитывая ключевую роль хронического аутоиммунного воспаления в развитии атеросклероза и связанных с ним ССО при РЗ, важное место в профилактике этих осложнений занимает проведение эффективной противовос-

палительной терапии. Адекватный контроль воспаления позволяет снижать риск сосудистых катастроф [88, 90], однако полностью подавить воспаление при РЗ удается редко. Это послужило основанием для разработки новых подходов терапии, связанных с ингибцией провоспалительных медиаторов, в первую очередь ИЛ 6.

Перспективным препаратом, успешно применяемым для лечения пациентов с высокой активностью РА, является тоцилизумаб (гуманизированные моноклональные антитела, блокирующие рецепторы ИЛ 6) [23]. В то же время кардиоваскулярные эффекты этого препарата изучены недостаточно.

В исследовании N. Nachimoto и соавт. [91] у больных РА использование тоцилизумаба в дозе 4 или 8 мг/кг в сочетании с ГК (максимальная доза 10 мг/сут) и/или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) приводило к снижению уровня острофазовых показателей (СРБ и СОЭ) и увеличению концентрации ХС, ТГ и ХС ЛПВП.

В исследовании OPTION & TOWARD [92] показано, что у больных, получающих плацебо и БПВП, изменений концентрации атерогенных и антиатерогенных липидов и липопротеидов крови через 14 нед не отмечалось, в то же время лишь у пациентов, принимающих тоцилизумаб, наблюдалось увеличение не только атерогенных липидов (ХС, ТГ и ХС ЛПНП), но и антиатерогенного липопротеида (ХС ЛПВП).

В исследованиях SAMURAI [93] и CHARISMA [94] продемонстрировано увеличение концентрации ХС, ТГ и ХС ЛПНП у 38; 17 и 26% пациентов с РА соответственно при повышении уровня ХС ЛПВП у 24% пациентов на фоне приема тоцилизумаба [93]. Важно отметить отсутствие изменений значения индекса атерогенности (отношения ХС/ХС ЛПВП) или его снижение на фоне лечения, причем в исследовании CHARISMA прослеживался дозозависимый эффект тоцилизумаба: применение препарата в дозе 8 мг способствовало максимальному увеличению уровня ХС ЛПВП и уменьшению индекса атерогенности.

В работе S. Kawashiri и соавт. [95] у больных РА показано влияние тоцилизумаба на систему транспорта ХС крови, прежде всего, атерогенные аполипопротеиды, в течение 3-месячного наблюдения. Изменение спектра липидов и липопротеидов крови ассоциировалось с выраженным снижением активности заболевания – уменьшением концентрации СРБ, SSA, индекса DAS 28. Выявлено достоверное увеличение концентрации как атерогенных липидов и липопротеидов (ХС и ХС ЛПНП), так и антиатерогенных липопротеидов (ХС ЛПВП) и их белковых компонентов (апоА1 и апоА2). В то же время снижения индекса атерогенности (ХС/ХС ЛПВП; апоВ/апоА1) не наблюдалось.

Результаты исследований по влиянию ингибиторов рецепторов к ИЛ 6 на липидный профиль крови противоречивы, возможно, в связи с различиями в активности РА, небольшим количеством пациентов, включенных в исследование, изменениями сопутствующей лекарственной терапии. Для уточнения изменений в системе транспорта ХС крови на фоне приема ингибиторов ИЛ 6 необходимы дальнейшие исследования с тщательным учетом потенциальных факторов, влияющих на липидный спектр крови.

Можно предположить, что, несмотря на повышение концентрации липидов на фоне приема ГИБП, снижение воспаления опосредованно приводит к улучшению качественного состава частиц ЛПВП, тем самым нивелируя атерогенность липидного профиля.

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 [96–99]. Одним из эффектов этих препаратов является снижение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ 1 β и 8, ФНО α), в том числе и ИЛ 6, что приводит к подавлению воспалительного ответа [100]. При этом в культуре синовиоцитов больных РА, стимулированных ИЛ 1 β , эффект симвастатина на продукцию ИЛ 6 и 8 в 2 раза выше, чем на нестимулированных, т. е. чем выше уровень цитокинов, тем более выраженный эффект оказывает препарат [101]. К. Yokota и соавт. показали [102], что симвастатин даже в низких концентрациях может ингибировать продукцию ИЛ 6, 8 и пролиферацию фибробластоподобных клеток, индуцированную ФНО α .

Заключение

РА является заболеванием с доказанно высоким кардиоваскулярным риском. Системное воспаление – основной ФР развития клинических и субклинических проявлений атеросклероза при РА.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с РА развитие атеротромбоза и его осложнений связано с ИЛ 6. Увеличивая уровень белков острой фазы воспаления, негативно влияя на систему транспорта ХС крови, выраженность повреждения эндотелия, ухудшая тромбогенную активность сосудистой стенки, вазодилатирующую функцию эндотелия и эластические свойства артерий, ИЛ 6 способствует развитию ССО у больных РА (рис. 2).

Если при некоторых заболеваниях, таких как сахарный диабет, стратегия агрессивного лечения ССЗ



Рис. 2. Механизмы влияния ИЛ 6 на развитие сердечно-сосудистых осложнений

привела к значительному снижению кардиоваскулярного риска, то при РА решению данной проблемы не уделяется должного внимания. Связь сердечно-сосудистой патологии, традиционных кардиоваскулярных ФР с провоспалительными цитокинами требует проведения патогенетической терапии с целью коррекции активности воспалительного процесса и достижения более низких показателей хронического аутоиммунного воспаления. Можно полагать, что в будущем применение патогенетической терапии, прежде всего ингибиция ИЛ 6, позволит максимально индивидуализировать и существенно повысить эффективность лечения пациентов, страдающих РА, что в свою очередь будет способствовать снижению риска кардиоваскулярной патологии. Вместе с тем необходимо проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить значение ИЛ 6 и его ингибиторов в развитии и профилактике ССО у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

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 M.J., Voskuyl A.E. 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. Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation 2003; 108:2957–63.
6. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка (обзор литературы). Клин лаб диагност 2004;11:16–8.
7. Karlson E.W., Chibnik L.B., Tworoger S.S. et al. Biomarkers of inflammation and development of rheumatoid arthritis in women from two prospective cohort studies. Arthr Rheum 2009;60(3):641–52.
8. 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.
9. Gerli R., Bartoloni Bocci E., 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.
10. Marardit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. A population-based study. Arthr Rheum 2005;52:722–32.
11. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004.
12. Tedgui A., Mallat Z. Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall. Circ Res 2001;88(9):877–87.
13. Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 2008; 118(11):3537–45.
14. Dayer J.M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6

- receptor. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(1):15–24.
15. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448–54.
 16. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000; 21(19):1574–83.
 17. Rattazzi M., Puato M., Faggin E. et al. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens* 2003;21(10):1787–803.
 18. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12):1805–12.
 19. Насонов Е.Л., Панюгова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология* 2002; 7:53–62.
 20. Naka T., Nishimoto N., Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthr Res* 2002;4(Suppl. 3): 233–42.
 21. Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003;15(374):1–20.
 22. Rose-John S., Scheller J., Elson G., Jones S.A. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 2006;80(2):227–36.
 23. Насонов Е.Л. Новые возможности фармакотерапии ревматических болезней – ингибирование интерлейкина 6. *Клин фармакол тер* 2008;17(1):2–8.
 24. Sack U., Kinne R.W., Marx T. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1993;13(2):45–51.
 25. 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):232–4.
 26. Bermudez E.A., 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):1668–73.
 27. Fernandez-Real J.M., 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):1154–9.
 28. Brady S.R., de Courten B., Reid C.M. The role of traditional cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36(1):34–40.
 29. Dessein P.H., Joffe B.I. Suppression of circulating interleukin-6 concentrations is associated with decreased endothelial activation in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(2):161–7.
 30. Esteve E., Castro A., Lopez-Bermejo A. et al. Serum interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in healthy men independently of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2007;30(4):939–45.
 31. Mahmud A., Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 46(5):1118–22.
 32. Salomon R.N., Underwood R., Doyle M.V. et al. Increased apolipoprotein E and c-fms gene expression without elevated interleukin 1 or 6 mRNA levels indicates selective activation of macrophage functions in advanced human atheroma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(7):2814–8.
 33. Seino Y., Ikeda U., Ikeda M. Interleukin 6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. *Cytokine* 1994; 6(1):87–91.
 34. Koenig W., Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 1:15–26.
 35. Danesh J., Kaptoge S., Mann A.G. et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008;5(4):600–10.
 36. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101(15):1767–72.
 37. Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L. et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation* 2001;103(7):947–53.
 38. Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106(5):506–12.
 39. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E. et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;23:342(12):836–43.
 40. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94(5):874–7.
 41. Biasucci L.M., Liuzzo G., Fantuzzi G. et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999;99(16):2079–84.
 42. Cusack M., Odemuyiwa S., Kamalvand K. et al. Can systemic markers of inflammation accurately predict short-term outcome in patients with unstable coronary syndrome? *J Amer Coll Cardiol* 2001;37(Suppl. A):359A.
 43. Dinh W., Füh R., Nickl W. et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. *Cardiovasc Diabetol* 2009;12(8):58.
 44. Whiteley W., Jackson C., Lewis S. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS Med* 2009;6(9):e1000145.
 45. 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):494–8.
 46. Schieffer B., Schieffer E., Hilfiker-Kleiner D. et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000;101(12):1372–8.
 47. Funakoshi Y., Ichiki T., Ito K., Takeshita A. Induction of interleukin-6 expression by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1999;34(1):118–25.
 48. Sadoshima J. Cytokine actions of angiotensin II. *Circ Res* 2000; 86(12):1187–9.
 49. Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(6):881–900.
 50. Kuo L.T., Yang N.L., Cherng W.J. Serum interleukin-6 levels, not genotype, correlate with coronary plaque complexity. *Int Heart J* 2008;49(4):391–402.
 51. Hoshi T., Kitagawa K., Yamagami H. et al. Relation between interleukin-6 level and subclinical intracranial large-artery atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 197(1):326–32.
 52. Ingegnoli F., Fantini F., Favalli E.G. et al. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. *J Autoimmun* 2008; 31(2):175–9.
 53. Oleksowicz L., Mrowiec Z., Zuckerman D. et al. Platelet activation induced by interleukin-6: evidence for a mechanism involving arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemost* 1994;72(2):302–8.
 54. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973–9.
 55. Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S. et al. The interleukin-6-174G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *Eur Heart J* 2001; 22(24):2243–52.
 56. Brull D.J., Montgomery H.E., 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):1458–63.
 57. 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):2847–51.
 58. Gaudino M., Andreotti F., Zamparelli R. et al. The -174G/C interleukin-6 polymor-

- phism influences postoperative interleukin-6 levels and postoperative atrial fibrillation. Is atrial fibrillation an inflammatory complication? *Circulation* 2003;9;108(Suppl. 1): 195–9.
59. Panoulas V.F., Stavropoulos-Kalinoglou A., Metsios G.S. 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):178–83.
60. Palomino-Morales R., Gonzalez-Juanatey C., Vazquez-Rodriguez T.R. 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):964–70.
61. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Consilium medicum* 2010;2:112–8.
62. Gonzalez-Gay M.A., De Matias J.M., Gonzalez-Juanatey C. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:83–6.
63. Fernandez-Real J.M., 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):1154–9.
64. Bermudez E.A., 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; 22:1668–73.
65. Schillaci G., Pirro M., Gemelli F. et al. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures. *J Hypertens* 2003;21:1841–6.
66. Kim K., Lee J.H., Chang H.J. et al. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ J* 2008;72:293–8.
67. Panoulas V.F., Douglas K.M., Smith J.P. et al. Galectin-2 (LGALS2) 3279C/T polymorphism may be independently associated with diastolic blood pressure in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Hypertens* 2009;31(2):93–104.
68. Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A., Bixler E.O. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1313–6.
69. Mohamed-Ali V., Goodrick S., Rawesh A. et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4196–200.
70. Langenberg C., Bergstrom J., Scheidt-Nave C. et al. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care* 2006;29(6):1363–9.
71. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105(9):1135–43.
72. Straub R.H., Hense H.W., Andus T. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1340–4.
73. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 2005;78(4):819–35.
74. Carey A.L., Febbraio M.A. Interleukin-6 and insulin sensitivity: friend or foe? *Diabetologia* 2004;47(7):1135–42.
75. Rotter V., Nagaev I., Smith U. et al. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003; 278(46):45777–84.
76. Kirwan J.P. Insulin sensitivity in skeletal muscle: «use it or lose it, fast». *J Appl Physiol* 2010;108(5):1023–4.
77. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F. et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthr Rheum* 2008;58(7):2105–12.
78. Tappia P.S., Troughton K.L., Langley-Evans S.C. et al. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clin Sci (London)* 1995; 88(4):485–9.
79. Del Rincon I.D., 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(12):2737–45.
80. Dessean 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(3):435–42.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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* 2006;3:1–5.
85. Ettinger W.H., Varma V.K., Sorci-Thomas M. et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler Thromb* 1994;14(1):8–13.
86. Khovidhunkit W., Kim M.S., Memon R.A. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;45:1169–96.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Тер арх* 2009;5:88–96.
91. Nishimoto 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.
92. Sattar N. Effect of tocilizumab treatment on lipid parameters (pooled data: OPTION & TOWARD).
93. 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.
94. 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.
95. Kawashiri S.Y., 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* 2009;Dec 19 [Epub. ahead of print].
96. 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 Rheum* 2007;25:102–11.

97. Bisoendial R., Stroes E., Kastelein J., Tak P. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a dual role for statins. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:157–64.

98. Насонов Е.Л. Перспективы применения статинов в ревматологии. *Рус мед журн* 2003;11:1273–6.

99. Abeles A.M., Pillinger M. Statins as anti-inflammatory and immunomodulatory

agents. A future in rheumatologic therapy? *Arthr Rheum* 2006;54:393–407.

100. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Снижение кардиоваскулярного риска при ревматоидном артрите: двойная польза статинов. *Науч-практич ревматол* 2010;6:61–71.

101. Lazzneri P.E., Lorenzini S., Selvi E. et al. Simvastatin inhibits cytokine produc-

tion and nuclear factor- κ B activation in interleukin 1 β -stimulated synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheum* 2007;25:696–700.

102. 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.

Поступила 13.11.2010

С.М. Носков, Л.Ю. Широкова

Ярославская государственная медицинская академия Росздрава, Ярославль

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ АУТОЛОГИЧНОЙ КРОВИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Контакты: Лариса Юрьевна Широкова Larshir@gmail.com
Contact: Larisa Yuryevna Shirokova Larshir@gmail.com

С момента установления в 2004 г. [1] роли аутологичных тромбоцитов в процессах посттравматической репарации мягких тканей во всем мире ведется интенсивный научный поиск в области применения аутологичных тромбоцитарных факторов роста при острых и хронических поражениях опорно-двигательного аппарата. Данная проблема является актуальной для травматологии [2], спортивной медицины [3] и, естественно, ревматологии [4]. Результаты клинических исследований установили позитивную роль аутологичных тромбоцитарных факторов роста, в частности, при хроническом эпикондилите [5], надколенниковом тендините [6], а также при артроскопических операциях на крестовидной связке [7] и эндопротезировании коленного сустава [8, 9]. При этом во многих случаях эффективность терапии с применением аутологичных тромбоцитарных факторов роста превосходила таковую при локальном введении глюкокортикоидов.

На сегодняшний день считается, что участие тромбоцитов в процессах репарации опосредуется содержащимися в альфа-гранулах факторами роста (TGF- β , PDGF, IGF I, II, FGF, EGF, VEGF, ECGF), адгезивными протеинами (фибриноген, фибронектин, витронектин), факторами свертывающей системы крови (факторы V и XI, протеин S, анти-тромбин), фибринолитическими факторами (плазминоген, ингибитор активатора плазминогена, а2-антиплазмин), протеазами и антипротеазами (TIMP 4, металлопротеаза 4, а1-антитрипсин), основными протеинами (эндостатин и др.) и мембранными гликопротеинами (P-селектин и др.) [3]. При этом TGF- β , IGF-1 и FGF-2 были охарактеризованы как потенциальные хондропротекторные агенты [10].

Плазму называют обогащенной тромбоцитами (ОТП), если концентрация этих форменных элементов в ней равна 1 000 000 в 1 мкл [11]. Получение OTP может быть осуществлено как методами простого или двойного центрифугирования (Anitua Technics) [12], так и на оборудовании с использованием специальных разделительных систем [13].

В 2010 г. были опубликованы результаты первых исследований по применению OTP при остеоартрозе (ОА) коленных суставов.

В одном из наблюдений в 12-месячном испытании участвовало 100 пациентов с ОА коленных суставов (про-

цедуры проводились на 115 коленных суставах) [14]. OTP получали из 150 мл венозной крови в процессе двуступенчатого центрифугирования. Препарат вводился по 5 мл трижды с интервалом в неделю. Клиническое состояние больных оценивали по субъективным и объективным частям формы осмотра IKDC (International Knee Documentation Committee), качество жизни — по опроснику EuroQol VAS. Статистический анализ проводился для дополнительной оценки значения пола, возраста, стадии ОА и индекса массы тела (ИМТ).

Статистически значимое улучшение по всем учитываемым клиническим параметрам было получено сразу после окончания лечения и сохранялось в последующие 6 и 12 мес ($p < 0,0005$). Достигнутая положительная динамика была устойчивой до 6-го месяца наблюдения, но уменьшалась к 12-му месяцу ($p = 0,02$), оставаясь, тем не менее, статистически значимой ($p < 0,0005$).

Авторы исследования подчеркивают безопасность OTP-терапии. Они полагают, что данный вид лечения имеет отчетливый положительный потенциал в плане уменьшения боли и улучшения функционального состояния коленных суставов и качества жизни. Преимущества метода особенно очевидны у более молодых пациентов с незначительной степенью суставной дегенерации [14].

Через 24 мес были обследованы 90 больных. К этому времени отмечалось значительное ухудшение по сравнению с оценкой через 12 мес (объективная оценка по IKDC снизилась с 67 до 59% от нормальных значений; субъективная оценка по IKDC уменьшилась с 60 до 51%) [15], тем не менее показатели оставались выше, чем при исходном исследовании. Средняя продолжительность клинического улучшения составляла 9 мес. Авторы пришли к выводу, что лечение OTP обладает краткосрочной эффективностью и что необходимы дополнительные исследования с оценкой различных концентраций тромбоцитов в препарате и временных интервалов для повторных инъекций с целью обеспечения более стабильных и длительных результатов.

Данные об эффективности OTP при ОА подтверждены при лечении 261 пациента (109 женщин и 152 мужчин) в среднем возрасте 48,4 года [16]. Всем участникам исследования выполнялись три внутрисуставные инъекции OTP с