

Р.Т. Алекперов, Е.Г. Корзенева, Е.Г. Александрова, А.А. Новиков, Л.П. Ананьева, Е.Л. Насонов
Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА ДИНАМИКУ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Контакты: Ризван Таирович Алекперов ralekperov@list.ru

Цель — изучить динамику серологических маркеров воспаления под влиянием длительного приема статинов у больных системной склеродермией (ССД).

Материал и методы. В исследование включены 40 больных ССД, которые были разделены на основную ($n=22$) и контрольную ($n=18$) группы. В основной группе дополнительно к проводимой терапии назначался аторвастатин в дозе 10 мг/сут в течение первых 6 мес, в последующие 6 мес — по 40 мг/сут у 12 и в прежней дозе у 10 больных. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли содержание высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и интерлейкина (ИЛ) 6 исходно и через 3; 6; 9 и 12 мес в основной группе, а в контрольной группе — исходно и после 12 мес наблюдения.

Результаты. В основной группе содержание вЧСРБ составило $5,54 \pm 4,41$ мг/л и было повышено у 13 (59%) больных. Через 3; 6; 9 и 12 мес уровень вЧСРБ составил $3,93 \pm 3,13$; $2,95 \pm 2,27$; $3,15 \pm 3,01$ и $2,86 \pm 2,27$ мг/л соответственно и был достоверно ниже исходного ($p=0,002$). В эти же сроки содержание вЧСРБ снизилось на 25; 37; 35 и 35% от исходного уровня и оставалось повышенным у 10 (45%); 10 (45%); 9 (41%) и 6 (27%) больных. Уровень ИЛ 6 был повышен у 10 из 14 больных и превышал его содержание у здоровых доноров. Через 12 мес он уменьшился с $6,61 \pm 6,37$ до $1,89 \pm 2,71$ нг/мл ($p=0,038$), а частота повышения снизилась с 71 до 14% ($p=0,007$).

В контрольной группе уровень вЧСРБ и ИЛ 6, как и частота повышения, через 12 мес не отличались от исходных результатов. Изменения уровня вЧСРБ и ИЛ 6 за этот период в контрольной группе составили $-0,42 \pm 2,32$ мг/л и $0,14 \pm 4,15$ нг/мл соответственно и были достоверно менее выраженными, чем в основной группе ($p=0,036$ и $p=0,03$).

Заключение. Аторвастатин при длительном применении проявляет стойкое противовоспалительное действие у большинства больных ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия, аторвастатин, маркеры воспаления

EFFECT OF ATORVASTATIN ON THE TIME COURSE OF CHANGES IN INFLAMMATORY MARKERS IN SYSTEMIC SCLERODERMA

R.T. Alekperov, E.G. Korzenyeva, E.G. Aleksandrova, A.A. Novikov, L.P. Ananyeva, E.L. Nasonov
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Rizvan Tairovich Alekperov ralekperov@list.ru

Objective: to study the time course of changes in serological inflammatory markers in patients with systemic scleroderma (SSD) on long-term statin treatment.

Subjects and methods. The study covered 40 patients with SSD who were divided into a study group ($n = 22$) and a control one ($n = 18$). In the study group, in addition to the therapy performed atorvastatin was given in a dose of 10 mg/day in the first 6 months, 40 mg/day in 12 patients and in the former dose in 10 patients in the following 6 months. Enzyme immunoassay was used to measure the serum level of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and interleukin (IL) 6 in the study group at baseline and after 3, 6, 9, and 12 months of a follow-up and in the control group at baseline and after 12 months.

Results. In the study group, the content of hs-CRP was 5.54 ± 4.41 ng/l and increased in 13 (59%) patients. After 3, 6, 9, and 12 months, the level of hs-CRP was 3.93 ± 3.13 , 2.95 ± 2.27 , 3.15 ± 3.01 , and 2.86 ± 2.27 mg/l, respectively, and was significantly lower than the baseline value ($p = 0.002$). In the same periods, the concentration of hs-CRP decreased by 25, 37, 35, and 35% of the baseline level and remained higher in 10 (45%), 10 (45%), 9 (41%), and 6 (27%) patients, respectively. The level of IL-6 was elevated in 10 of the 14 patients and exceeded in healthy donors. Following 12 months, it decreased from 6.61 ± 6.37 to 1.89 ± 2.71 pg/ml ($p = 0.038$), and the rate of its increment reduced from 71 to 14% ($p = 0.007$).

In the control group, the levels of hs-CRP and IL-6 as the rate of their increment after 12 months, did not differ from the baseline values. In this group, the changes in the content of hs-CRP and IL-6 in that period were -0.42 ± 2.32 mg/l and 0.14 ± 4.15 ng/ml, respectively, and significantly less marked than those in the study group ($p = 0.036$ and $p = 0.03$, respectively).

Conclusion. When long used, atorvastatin shows a stable anti-inflammatory effect in most patients with SSD.

Key words: systemic scleroderma, atorvastatin, inflammatory markers.

Системная склеродермия (ССД) — заболевание соединительной ткани, основными проявлениями которого служат распространенные сосудистые нарушения и фиброзные изменения кожи и внутренних органов [1]. Патогенез болезни представляет собой сложный комплекс и включает сосудистую дисфункцию, воспаление и фиброз [2]. Воспалительный компонент патогенеза характеризуется агрессивной аутоиммунной активацией, которая может вести к фиброзу тканей и стойким нарушениям функ-

ций пораженных органов [3]. Общепринятыми серологическими маркерами активности воспаления служат С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин 6 (ИЛ 6), повышение уровня которых при ССД выявлено во многих исследованиях [4–7]. Установлено, что содержание СРБ, определяемого высокочувствительным методом (вЧСРБ), коррелирует с уровнем аминотерминального пропептида коллагена III типа, который отражает интенсивность синтеза коллагена [8], но не различается у больных с диффузной и

лимитированной формами ССД [7, 9]. Вследствие этого СРБ был включен как один из критериев предложенного Европейской группой по изучению ССД предварительного индекса активности болезни [10]. Наряду с СРБ при ССД повышается содержание ИЛ 6, уровень которого при диффузной форме достоверно выше, чем при лимитированной, а у больных с поражением легких (как с фиброзом, так и с легочной гипертензией) выше, чем у больных без этих осложнений [11–13], и коррелирует с активностью болезни [4].

ССД является гетерогенным заболеванием с трудно прогнозируемым течением, и поэтому в идеале болезнью-модифицирующая терапия должна воздействовать на воспалительные, сосудистые и фиброгенные механизмы патогенеза [14]. С этих позиций представляют интерес лекарственные средства, обладающие мультипотентными свойствами. Этим задачам соответствуют ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А-редуктазы — статины. К настоящему времени проведены многочисленные исследования, в которых было убедительно показано, что статины обладают противовоспалительными, ангиопротективными и иммуномодулирующими, т. е. плеiotропными, свойствами, независимо от их гиполлипидемического действия [15–20]. Применительно к ССД также привлекает способность статинов оказывать вазодилатационное и антифиброзное действие, продемонстрированная преимущественно в экспериментальных исследованиях [21]. Плеiotропные свойства статинов изучались в нескольких клинических исследованиях и при ССД. В 2006 г. были представлены результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования по влиянию аторвастатина на содержание серологических маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных ССД [22]. Из включенных в исследование 40 больных 20 принимали 20–40 мг аторвастатина в день в течение 6 мес. Через 6 мес отмечалось достоверное снижение уровня антигена фактора фон Виллебранда (АгФВ), Е-селектина, молекул межклеточной адгезии — ICAM-1, а также вЧСРБ только у больных, принимавших аторвастатин. В нескольких пилотных исследованиях было показано ангиопротективное действие статинов в небольших группах больных ССД, наступавшее уже после 8 и 12 нед лечения [23, 24]. Этот эффект отмечался и при применении небольших доз статинов [25]. Однако остается неясным, сохраняют ли статины плеiotропные свойства, в частности противовоспалительное действие, у больных ССД при длительном применении и зависит ли выраженность эффекта от длительности приема. Исходя из этого, целью настоящей работы было изучить влияние длительного приема статинов на динамику серологических маркеров воспаления у больных ССД.

Материал и методы

В исследование было включено 40 больных ССД (38 женщин и 2 мужчины) в возрасте от 19 до 77 лет (в среднем $50,8 \pm 11,4$ года) и длительностью болезни от 6 мес до 24 лет (в среднем $9,1 \pm 7,2$ года), которые были госпитализированы в клинику НИИР с сентября 2005 г. по май 2007 г. Все больные соответствовали критериям ACR [26]. Диффузная и лимитированная формы ССД выявлялись у 18 и 22 больных соответственно. Больные были разделены на основную ($n=22$) и контрольную ($n=18$) группы. Больные основной и контрольной групп не различались по возрас-

ту, длительности болезни и частоте диффузной формы ССД (50 и 39% соответственно). Всем больным основной группы дополнительно к проводимой терапии назначался аторвастатин в дозе 10 мг/сут в течение первых 6 мес, в дальнейшем доза препарата была повышена до 40 мг/сут у 12 и оставалась прежней у 10 больных. До назначения аторвастатина исследовали уровень свободного тироксина, тиреотропного гормона для исключения случаев высокого риска развития миопатий. В исследование не включались больные с повышенным уровнем креатинкиназы, АСТ и АЛТ. Иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (Bender MedSystems GmbH, Австрия) в сыворотке крови определяли содержание вЧСРБ и ИЛ 6. Уровень вЧСРБ определяли в день забора крови, а ИЛ 6 — в замороженных сыворотках крови, которые хранились при температуре -70°C непосредственно до проведения исследования. В основной группе содержание вЧСРБ и ИЛ 6 определялось исходно и через 3; 6; 9 и 12 мес наблюдения (по 5 измерений у каждого больного). В контрольной группе была продолжена назначенная в предшествующий период терапия, а исследования маркеров воспаления проводились в начале и после 12 мес наблюдения. Для получения нормативных значений уровень исследуемых показателей определяли также в крови 20 здоровых доноров, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

Статистический анализ проводился с применением непараметрических методов. Все больные, включенные в анализ, завершили 1 год наблюдения. Для сравнения показателей в двух группах использовали критерий Манна–Уитни. Сравнение результатов повторных измерений проводили с помощью критериев Уилкоксона и Фридмана. Анализ зависимостей переменных изучали методом ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения качественных параметров применяли двусторонний точный критерий Фишера с поправкой Йейтса при $p < 5$ в одной из ячеек. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Результаты приводятся как $M \pm SD$ (медиана $\pm$ стандартное отклонение) и минимальное–максимальное значения.

Результаты

Исходное содержание вЧСРБ у больных основной группы варьировало от 0,4 до 13,8 мг/л (медиана 5,20) и было повышено у 13 (59%) из 22 больных (рис. 1). После 3 мес приема аторвастатина в дозе 10 мг/сут содержание вЧСРБ находилось в пределах 0,3–10,4 мг/л (медиана 2,07) и оставалось повышенным у 10 (45%) больных. Содержание вЧСРБ достоверно уменьшилось, по сравнению с исходным уровнем (табл. 1), в среднем на $-2,16 \pm 3,58$ мг/л (медиана $-0,98$ мг/л), или на $-25,0 \pm 45,7\%$ (медиана $-29,5\%$; рис. 2). Величина снижения находилась в тесной связи с исходным уровнем вЧСРБ ($R=0,69$; $p < 0,001$). Из 13 больных с исходно высоким содержанием вЧСРБ его снижение наблюдалось в 10 (77%) случаях, в том числе до нормального уровня у 3 (23%) больных. У 1 больной отмечалось дальнейшее повышение уровня вЧСРБ, и еще в 2 случаях его значение оставалось без изменений. У всех 9 больных с исходно нормальным значением уровня вЧСРБ его содержание оставалось в пределах нормы. После 6 мес лечения содержание вЧСРБ варьировало от 0,17 до 7,1 мг/л (медиана 2,90) и оставалось повышенным, как и через 3 мес, у 10 больных. Содержание вЧСРБ

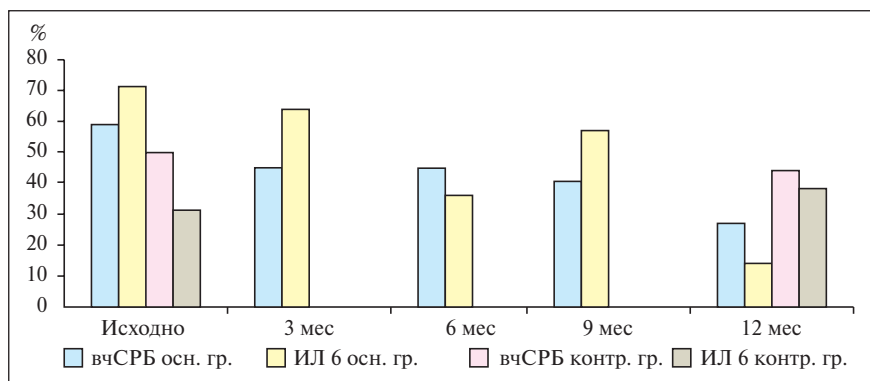


Рис. 1. Частота повышения содержания вчСРБ

в целом по группе в этот период было достоверно меньше исходного значения, но не отличалось от результатов, полученных через 3 мес (см. таблицу). Изменения уровня вчСРБ через 6 мес составили по сравнению с исходными данными в среднем $-2,60 \pm 3,90$ мг/л (медиана $-1,35$ мг/л), или $-36,8 \pm 34,8\%$ (медиана $-36,4\%$). Снижение было более выраженным у больных с исходно высокой концентрацией вчСРБ ($R=0,81$; $p<0,0001$) (см. рис. 1). По сравнению с предыдущим исследованием (после 3 мес) изменения вчСРБ составили $-0,44 \pm 2,02$ мг/л (медиана $-0,23$ мг/л). Содержание вчСРБ оставалось в пределах нормы у всех больных с исходно нормальными его значениями, за исключением одной больной, у которой отмечалось повышение с 2,9 до 5,4 мг/л. Через 9 мес содержание вчСРБ составляло 0,15–8,80 мг/л (медиана 1,89 мг/л) и было повышено у 9 (41%) больных. Среднее содержание вчСРБ через 9 мес, как и при предыдущих промежуточных исследованиях, было достоверно меньше исходного значения, но не отличалось от результатов, полученных через 3 и 6 мес. Изменение среднего уровня вчСРБ через 9 мес составило по сравнению с исходными данными в среднем по группе $-2,39 \pm 3,48$ мг/л (медиана $-1,35$ мг/л), или $-34,8 \pm 35,0\%$ (медиана $-36,1\%$). Выявленность снижения по-прежнему находилась в прямой связи с исходным уровнем вчСРБ ($R=0,66$; $p<0,001$). В эти же сроки содержание вчСРБ оставалось <3 мг/л у всех больных с исходно нормальным его уровнем, в том числе у больной, у которой отмечалось повышение при предыдущем измерении. В конце наблюдения, после 12 мес, содержание вчСРБ было в пределах 1,50–11,30 мг/л (медиана 1,59 мг/л). Число больных с повышенным уровнем вчСРБ к этому времени уменьшилось с 13 (59%) до 6 (27%) ($p=0,06$

по двустороннему критерию Фишера). Содержание вчСРБ было достоверно меньше исходного и не отличалось от результатов промежуточных исследований. После 12 мес содержание вчСРБ в группе больных уменьшилось на $-2,68 \pm 3,97$ мг/л (медиана $-1,70$ мг/л), или на $34,9 \pm 55,2\%$ (медиана $-54,7\%$). Как и при предыдущих измерениях, снижение уровня вчСРБ было тем больше, чем выше был его исходный уровень ($R=0,72$; $p=0,0001$). У всех больных с исходно нормальным уровнем вчСРБ его содержание оставалось в пределах нормы и после 12 мес лечения аторва-

статином. В подгруппе из 13 больных с исходно высоким содержанием вчСРБ оно оставалось повышенным в 6 случаях ($p=0,008$ с коррекцией Йейтса).

В контрольной группе из 18 больных содержание вчСРБ исходно было повышено у 9 (50%) больных, а через 12 мес — у 8 (44%) больных. При этом среди 9 больных с исходно повышенным уровнем вчСРБ через 12 мес его значение оставалось высоким у 5 (55%) и уменьшилось до нормы у 4. Среди 9 больных с нормальным содержанием вчСРБ через 12 мес оно повысилось у 3 (33%) и оставалось в пределах нормы у 6. Изменение содержания вчСРБ при повторном исследовании составило в среднем по группе всего $-0,42 \pm 2,32$ мг/л (медиана $-0,70$ мг/л). Эта динамика была значительно меньше, чем в основной группе ($p=0,036$).

Содержание ИЛ 6 у здоровых доноров варьировало в пределах 0,74–1,60 пг/мл (медиана 1,0) и в среднем составило $1,07 \pm 0,20$ пг/мл. Уровень ИЛ 6 считался повышенным, если превышал значение $M \pm 3SD$ у здоровых людей, равное 1,67 пг/мл. В основной группе больных содержание ИЛ 6 находилось в пределах 0,6–18,8 пг/мл (медиана 2,85) и было повышено у 10 из 14 (71%) больных. Содержание ИЛ 6 было достоверно выше, чем у здоровых доноров ($p=0,004$), и превышало его уровень у больных контрольной группы, но это различие было статистически незначимым ($p=0,055$) (см. таблицу). После 3 мес приема аторвастатина содержание ИЛ 6 варьировало в пределах 0,40–10,40 пг/мл (медиана 2,70 пг/мл) и было повышено у 9 (64%) больных, в том числе у одной больной с исходно нормальным уровнем. У 2 больных уровень ИЛ 6 снизился до нормы. В целом по группе содержание ИЛ 6 в эти сроки уменьшилось на $-1,14 \pm 4,83$ пг/мл (медиана $-1,09$ пг/мл),

Динамика содержания вчСРБ и ИЛ 6 при повторных измерениях

Показатель	Группы больных	n	Исходно	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	Тест Фридмана
вчСРБ, мг/л	Основная	22	5,55 $\pm$ 4,41	3,39 $\pm$ 3,13	2,95 $\pm$ 2,27	3,15 $\pm$ 3,01	2,86 $\pm$ 3,23	p=0,002
	Контрольная	18	3,51 $\pm$ 3,04	p=0,019	p=0,001	p=0,005	p=0,019	
ИЛ 6, пг/мл	Основная	14	6,61 $\pm$ 6,37	5,46 $\pm$ 5,13	4,42 $\pm$ 5,90	3,40 $\pm$ 3,56	1,89 $\pm$ 2,77	p=0,038
	Контрольная	13	3,05 $\pm$ 3,90	p=0,18	p=0,06	p=0,42	p=0,026	
				—	—	—	2,90 $\pm$ 3,98	p=0,75

Примечание. p — достоверность различий с исходными данными.

но достоверно не отличалось от исходных результатов и по-прежнему было выше, чем у здоровых доноров ($p=0,028$). Степень снижения ИЛ 6 находилась в тесной связи с его исходным уровнем ($R=0,72$; $p=0,003$). По результатам исследования, после 6 мес лечения аторвастатином содержание ИЛ 6 было в пределах 0,30–19,9 пг/мл (медиана 1,05 пг/мл) и оставалось повышенным у 5 (36%) больных. Содержание ИЛ 6 за 6 мес уменьшилось в среднем на $-2,19 \pm 7,59$ пг/мл (медиана $-0,91$ пг/мл), но не отличалось от результатов, полученных исходно и через 3 мес, а также от здоровых доноров ($p=0,72$). Сохранялась тесная связь между выраженностью снижения и исходным уровнем ИЛ 6 ($R=0,65$; $p=0,01$). Через 9 мес содержание ИЛ 6 находилось в пределах 0,78–10,6 пг/мл (медиана 2,20 пг/мл) и было повышено у 8 (57%) больных. Содержание ИЛ 6 уменьшилось, по сравнению с исходным результатом, на $-1,98 \pm 8,10$ пг/мл (медиана $-1,76$ пг/мл), но по-прежнему оставалось выше, чем у здоровых доноров ($p=0,02$), и не отличалась от результатов предыдущих измерений. Снижение уровня ИЛ 6 было более выражено у больных с исходно высоким его содержанием ($R=0,88$; $p<0,0001$). Через 12 мес содержание ИЛ 6 составило 0,78–11,2 пг/мл (медиана 1,0 пг/мл) и было повышено только у 2 (14%) больных, что было достоверно меньше частоты повышения в начале наблюдения ($p=0,007$ с коррекцией Йейтса). Уровень ИЛ 6 к концу наблюдения уменьшился на $-4,71 \pm 7,44$ пг/мл (медиана $-1,75$ пг/мл), стал достоверно меньше исходного значения (см. таблицу) и не отличался от такового как у здоровых доноров ($p=0,76$), так и у больных контрольной группы ($p=0,46$). Как и при предыдущих измерениях, выраженность снижения уровня ИЛ 6 находилась в прямой связи с его величиной в начале исследования ($R=0,99$; $p<0,0001$).

В контрольной группе содержание ИЛ 6 исходно находилось в пределах 0,10–9,70 пг/мл (медиана 1,1 пг/мл) и было повышено только у 4 из 13 (31%) больных. Частота повышения в контрольной группе была меньше, чем в основной группе (71%), однако это различие не было достоверным ($p=0,08$ с коррекцией Йейтса). Содержание ИЛ 6 было выше, чем у здоровых доноров, и меньше, чем в основной группе, но эти различия были недостоверными. Через 12 мес содержание ИЛ 6 находилось в пределах 0,02–12,1 пг/мл (медиана 0,92 пг/мл) и было повышено у 5 (38%) больных, что не отличалось как от здоровых доноров, так и от больных основной группы. За время наблюдения содержание ИЛ 6 уменьшилось до нормы только у 1 из 4 больных с исходно высоким его уровнем, а также повысилось еще у 2 больных с нормальным его значением в начале наблюдения. Как следствие, содержание ИЛ 6 в контрольной группе через 12 мес не отличалось от результата, полученного в начале исследования (см. таблицу). Изменения содержания ИЛ 6 у отдельных больных контрольной группы были в пределах $-8,92$ – $8,00$ пг/мл, в среднем составили $-0,14 \pm 4,15$ пг/мл (медиана $-0,20$ пг/мл) и были менее выраженными по сравнению с основной группой ($p=0,030$).

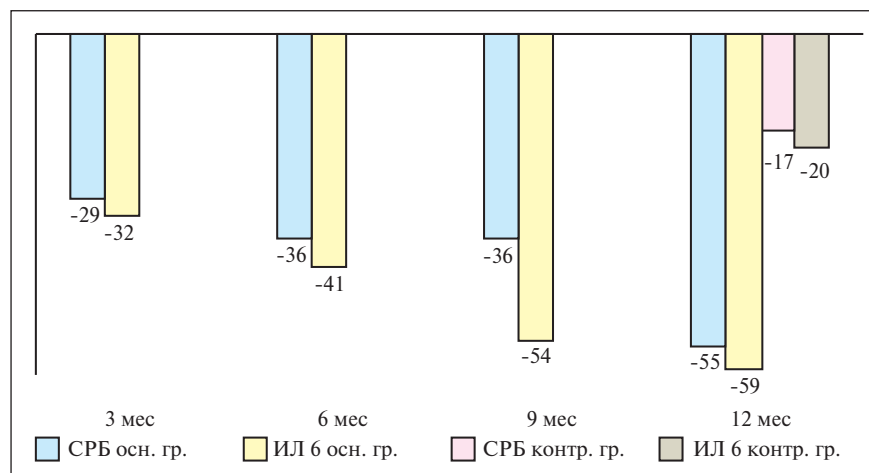


Рис. 2. Изменения содержания в СРБ и ИЛ 6 (представлены изменения медианы в процентах от исходного значения)

Обсуждение

Данная работа является первым исследованием устойчивости противовоспалительного действия аторвастатина при ССД по результатам повторных измерений содержания серологических маркеров в процессе длительного наблюдения больных. Исследование показало, что аторвастатин оказывает противовоспалительное действие при ССД и этот эффект сохраняется на весь период лечения. Полученные результаты продемонстрировали достоверное уменьшение уровней в СРБ и ИЛ 6. При этом содержание в СРБ уменьшилось уже при первом промежуточном измерении, после 3 мес лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут, что отмечалось и при последующих измерениях. В эти сроки уменьшение уровня в СРБ было наиболее выраженным (-25%). В дальнейшем этот показатель продолжал снижаться, но уже с меньшей скоростью. В итоге, за последующие 9 мес наблюдения уровень в СРБ уменьшился еще на 10% и достиг значения -35% после 12 мес.

Первые сообщения о способности статинов оказывать иное, помимо гиполипидемического, действие появились в 90-е годы XX в. [27–29]. В 1999 г. были опубликованы результаты изучения влияния 5-летнего лечения правастатином на динамику СРБ у 472 больных коронарной болезнью сердца в рамках исследования CARE [15]. За время наблюдения в группе больных, принимавших правастатин, выявлено достоверное снижение уровня СРБ, тогда как в группе плацебо отмечалось дальнейшее повышение его содержания. В обеих группах не была установлена связь между изменениями содержания СРБ и липидов. Эти данные подтверждены результатами многих других исследований, в том числе недавно проведенного ретроспективного исследования влияния статинов на уровень сыровоточных маркеров воспаления [20], в котором было показано, что уровень СРБ у людей, получающих статины, достоверно ниже, чем у принимающих антибиотики и противовоспалительные препараты. Подавляющее большинство исследований плейотропных эффектов статинов, в том числе и противовоспалительных, проводилось при кардиоваскулярных заболеваниях. Способность статинов уменьшать уровень СРБ и/или ИЛ 6 показана также при сахарном диабете 2-го типа [30, 31], метаболическом синдроме [32, 33], ревматоидном артрите [34], болезни Крона [35], хронических заболеваниях почек [36, 37]. Результаты этих исследо-

ваний свидетельствуют о том, что противовоспалительные эффекты статинов не имеют нозологической специфичности и это позволяет сравнивать наши результаты с данными исследований при других, в основном кардиологических, заболеваниях. Показано, что включение аторвастатина в лечение больных с коронарной болезнью сердца приводило к достоверно более выраженному, по сравнению со стандартной антиангинальной терапией, снижению СРБ [38]. Как и в нашем исследовании, в работах других авторов наиболее выраженное снижение уровня вЧСРБ также наблюдалось в начале лечения. Так, W.F. Riesen и соавт. [39] отмечали максимальное снижение содержания вЧСРБ у 155 больных со стабильной стенокардией после первого месяца лечения аторвастатином, после чего дальнейшее снижение было незначительным. В исследовании PRINCE было выявлено достоверное снижение уровня вЧСРБ у лиц с кардиоваскулярными заболеваниями и без таковых после 12 и 24 нед приема правастатина, максимально выраженное после 12 нед [40]. В другом двойном слепом исследовании установлено, что симвастатин уменьшает содержание СРБ уже на 14-й день лечения [41].

У наших больных снижение уровня вЧСРБ отмечалось преимущественно и в большей степени у больных с исходно повышенным его содержанием, тогда как при нормальных исходных значениях изменения вЧСРБ варьировали в пределах нормальных значений показателя. Аналогичные результаты наблюдались и в исследовании CARE, в котором наиболее выраженное снижение содержания СРБ после терапии статинами также отмечалось у больных с исходно высоким его уровнем [15]. После 12 мес лечения аторвастатином число больных с высоким уровнем вЧСРБ уменьшилось с 13 до 6 больных, но это снижение было недостоверно ($p=0,06$ по двустороннему критерию Фишера). Достоверное уменьшение частоты повышения отмечалось только в подгруппе больных с исходно повышенным уровнем вЧСРБ ($p=0,008$ с коррекцией Йейтса). У 4 больных при промежуточных исследованиях отмечалось повышение уровня вЧСРБ, которое в одном случае ассоциировалось с дальнейшим прогрессированием болезни, а в другом — с рецидивами кожных изъязвлений. В 2 случаях содержание вЧСРБ повышалось без видимой причины и позднее нормализовалось. Возможность спонтанной флюктуации уровня вЧСРБ на фоне приема статинов отмечалась также в работе A. Blum и соавт. [42], в которой при повторном измерении в течение 2 нед у 23 больных со стабильной стенокардией на фоне агрессивной терапии статинами отмечалась тенденция к снижению среднего содержания вЧСРБ. В то же время за указанный период уровень вЧСРБ уменьшился более чем на 1 мг/л у 4 больных и увеличился более чем на 1 мг/л еще у 4 больных при отсутствии изменений лекарственной терапии и состояния здоровья.

Во многих работах проводилось сравнение противовоспалительных эффектов статинов в зависимости от суточной дозы препарата. В рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что после интенсивного лечения уровень СРБ на 30–40% ниже, чем после умеренного лечения [43]. В многоцентровом исследовании CAP больные с коронарной болезнью сердца были рандомизированы на прием 10 или 80 мг аторвастатина в течение 26 нед [44]. В группе принимавших 10 мг СРБ уменьшился на 25% через 5 нед и оставался стабильным в дальнейшем, а в группе получавших 80 мг он снизился на 36% через 5 нед

и на 57% к 26-й неделе. Некоторые авторы считают 40 мг наиболее низкой дозой аторвастатина, которая эффективна в снижении уровня СРБ при остром коронарном синдроме на 30-й день наблюдения [45]. В исследовании S.J. Hong и соавт. [46] прием 40 мг аторвастатина через 8 мес после стентирования в связи с впервые развившимся острым инфарктом миокарда приводил к более выраженному, по сравнению с 10 мг, снижению уровня ИЛ 6. Симвастатин вызывает дозозависимое уменьшение выработки ИЛ 6 *in vitro* стимулированными мононуклеарами периферической крови как у больных с хроническими заболеваниями почек, так и у здоровых доноров [47]. Большее снижение уровня вЧСРБ при приеме 80 мг аторвастатина, по сравнению с 10 мг, также показано у больных метаболическим синдромом [48]. В нашем исследовании в течение первых 6 мес все больные получали аторвастатин в дозе 10 мг/сут. В последующие 6 мес 10 больных продолжали прием аторвастатина в прежней дозе, а у 12 доза была повышена до 40 мг. Проведенный анализ не выявил различий по выраженности и частоте снижения вЧСРБ у больных, получавших разные дозы аторвастатина (результаты не приведены). Содержание вЧСРБ и ИЛ 6 как через 9, так и через 12 мес, а также степень их снижения в указанные сроки относительно исходных значений не различались между больными, принимавшими 10 или 40 мг/сут аторвастатина. Возможно, это связано с относительно небольшим числом больных в каждой из групп, а также с тем, что в исследовании не применялись максимальные дозы аторвастатина. В то же время T. Keles и соавт. [49] не выявили различий в снижении уровня вЧСРБ у больных, принимавших 20 мг аторвастатина ежедневно или через день, что равносильно различным суточным дозам препарата.

На связь снижения содержания СРБ и ИЛ 6 с приемом статинов указывают результаты исследований, в которых уровень маркеров определялся как на фоне лечения, так и после отмены препарата. В работе J.J. Li и соавт. [50] отмечалось достоверное снижение уровня СРБ и ИЛ 6 после 6 нед лечения правастатином, однако после отмены препарата их уровень повышался уже на 3-й день и повышение продолжалось в дальнейшем. В другом исследовании у больных с диабетической нефропатией после 90 дней лечения ловастатином наблюдалось значительное снижение содержания вЧСРБ, которое возвращалось к исходному уровню к 7-му дню после отмены препарата и оставалось на этом уровне спустя еще 30 дней [51]. В нашем исследовании после 12 мес лечения в основной группе отмечалось более значительное снижение уровня вЧСРБ ($p=0,036$) и ИЛ-6 ($p=0,030$), чем в контрольной. В основной группе у всех больных с исходно нормальным значением вЧСРБ его содержание оставалось без изменений, тогда как в контрольной группе у 3 (33%) больных наблюдалось повышение. Эти факты указывают на непосредственную связь между уменьшением содержания вЧСРБ и приемом аторвастатина.

Исходное содержание ИЛ 6 в основной группе было несколько выше, чем в контрольной, но эти различия недостоверны. Достоверное снижение уровня ИЛ 6 отмечалось только после 12 мес лечения аторвастатином, т. е. ИЛ 6 проявлял большую инертность по сравнению с вЧСРБ. Это может быть связано с высокой суточной вариабельностью, коротким периодом полужизни (2–4 ч по сравнению с 20 ч для СРБ) и/или очень низкой концентрацией ИЛ 6 (почти в 1000 раз меньше, чем СРБ) [18]. В эти же

сроки значительно снизилась частота повышения ИЛ 6 в основной группе, тогда как в контрольной группе частота его повышения и содержание в конце наблюдения не отличались от исходных показателей. Снижение уровня ИЛ-6 в основной группе было достоверно более выраженным, чем в контрольной ($p=0,030$). В исследовании Н. Ока и соавт. [52] у больных коронарной болезнью сердца, которые принимали аторвастатин в дозе 10 мг/сут, снижение содержания ИЛ 6 после 12 нед лечения было несущественным.

В настоящее время СРБ все больше рассматривается не только как маркер воспаления, но и как мишень для терапевтического воздействия [53, 54]. Эта точка зрения основывается на результатах исследований, которые указывают на значение СРБ как медиатора воспаления. Установлена способность СРБ активировать нуклеарный фактор κB (NF- κB), что приводит к повышению экспрессии генов ИЛ 6 и индуцибельного оксида азота [55, 56]. Одновременно с этим СРБ снижает продукцию синтетазы эндотелиального оксида азота [57] и, соответственно, выделение самого оксида азота, тем самым способствуя апоптозу эндотелиальных клеток и подавляя ангиогенез [58]. Помимо этого, СРБ стимулирует продукцию сильного вазоконстриктора эндотелина 1 и ИЛ 6 эндотелиальными клетками [59] и повышает экспрессию клеточных молекул адгезии [60, 61]. Показано, что добавление рекомбинантного СРБ

к цельной крови здоровых людей в 4 раза повышает продукцию ИЛ 6, а при повторном исследовании после 2 дней приема правастатина по 40 мг/сут стимулированная СРБ продукция ИЛ 6 снижается на 20% [62]. В исследованиях на клеточных культурах установлено, что статины (аторвастатин, симвастатин и правастатин) уменьшают стимулированную ИЛ 6 продукцию СРБ непосредственно в гепатоцитах [63]. Также показано, что ловастатин снижает активацию NF- κB в эндотелиальных клетках пупочной вены (HUVES), индуцированную СРБ [56]. Эти данные указывают на то, что, снижая уровень СРБ, статины тем самым уменьшают и его провоспалительное действие. Кроме того, полученные нами результаты позволяют предположить, что аторвастатин оказывает и превентивное противовоспалительное действие, так как ни в одном случае с нормальным уровнем вЧСРБ не наблюдалось его повышения в дальнейшем.

Таким образом, у большинства больных ССД аторвастатин оказывает противовоспалительное действие, которое проявляется снижением уровней вЧСРБ и ИЛ 6. Противовоспалительный эффект отмечается при применении небольшой или средней суточной дозы аторвастатина. Максимальный эффект отмечается уже в начальный период лечения и сохраняется в течение всего периода приема аторвастатина.

Работа поддержана РФФИ. Грант № 06-04-49403а

ЛИТЕРАТУРА

- Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина, 1993;268 с.
- Charles C., Clements P., Furst D.E. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006;367:1683–91.
- Smith G.P., Chan E.S. Molecular pathogenesis of skin fibrosis: insight from animal models. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(1):26–33.
- Blann A.D., Illingworth K., Jayson M.I. Mechanisms of endothelial cell damage in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol* 1993;20(8):1325–30.
- Stuart R.A., Littlewood A.J., Maddison P.J., Hall N.D. Elevated serum interleukin-6 levels associated with active disease in systemic connective tissue disorders. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13(1):17–22.
- Scala E., Pallota S., Frezzolini A. et al. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exp Immunol* 2004;138:540–6.
- Алекперов П.Т., Баранов А.А., Абайтова Н.Е. Клинические ассоциации С-реактивного белка при системной склеродермии. *Тер арх* 2006;78(6):30–5.
- Akesson A., Scheja A., Lundin A., Wollheim F.A. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthr Rheum* 1994;37(5):729–35.
- Allanore Y., Borderie D., Lemarchal H. et al. Correlation of serum collagen I carboxyterminal telopeptide concentrations with cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30(1):68–73.
- Minier T., Nagy Z., Balint Z. et al. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(6):1133–45.
- Scala E., Pallota S., Frezzolini A. et al. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exp Immunol* 2004;138:540–6.
- Bolster M.B., Ludwicka A., Sutherland S.E. et al. Cytokine concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1997;40:743–51.
- Hasegawa M., Sato S., Fujimoto M. et al. Serum levels of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M, soluble IL-6 receptor, and soluble gp 130 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998;25(2):308–13.
- Varga J. Systemic Sclerosis. An Update. *Bull NYU Hospital Joint Dis* 2008;66(3):198–202.
- Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al., for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100(3):230–5.
- Romano M., Mezzetti A., Marulli C. et al. Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide. *J Invest Med* 2000;48:183–9.
- Albert M.A., Danielson E., Rifai N. et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels-The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64–70.
- Kinlay S., Schwartz G.G., Olsson A.G. et al., for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators High-Dose Atorvastatin Enhances the Decline in Inflammatory Markers in Patients With Acute Coronary Syndromes in the MIRACL Study. *Circulation* 2003;108:1560–6.
- Nissen S.E., Murat Tuzcu E., Schoenhagen P. et al., for the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005;352:29–38.
- Yoon S.S., Dillon C.F., Carroll M. et al. Effects of Statins on Serum Inflammatory Markers: The U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 [Epub. ahead of print online ISSN:1880–3873].
- Derk C.T., Jimenez S.A. Statins and the vasculopathy of systemic sclerosis: Potential therapeutic agents? *Autoimmun Rev* 2005;5(1):25–32.
- Abou-Raya A., Abou-Raya S., Helmi M. 3-hydroxy-3-methyl glutaryl-coenzyme A (HMG-COA) reductase inhibitors (statins): a potentially valid addition to the therapeutic armamentarium of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl. II):38.
- Furukawa S., Yasuda S., Amengual O. et al. Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis*

- 2006;65:1118–20.
24. Kuwana M., Kaburaki J., Okazaki Y. et al. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 2006;54(6):1946–51.
 25. Del Papa N., Cortiana M., Comina D.P. et al. Clinical and biological evidences of improvement of vascular endothelial function by simvastatin in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl. 11):207.
 26. Masi A.T., Rodnan G.P., Medsger T.A. et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthr Rheum* 1980;23(5):581–90.
 27. Vaughan C.J., Murphy M.B., Buckley B.M. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996;348:1079–82.
 28. Corsini A., Bernini F., Quararo P. et al. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Cardiology* 1996;87:458–68.
 29. Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A. et al., for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation* 1998;98:839–44.
 30. Sathyapalan T., Atkin S.L., Kilpatrick E.S. Disparate effects of atorvastatin compared with simvastatin on C-reactive protein concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(9):1948–50.
 31. Motomura T., Okamoto M., Kitamura T. et al. Effects of pitavastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* 2009;16(5):546–52.
 32. Devaraj S., Chan E., Jialal I. Direct demonstration of an antiinflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4489–96.
 33. Bulcao C., Ribeiro-Filho F.F., Sanudo A. Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7(3):219–24.
 34. McCarey D.W., McInnes I.B., Madhok R. et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:2015–21.
 35. Grip O., Janciauskiene S. Atorvastatin reduces plasma levels of chemokine (CXCL10) in patients with Crohn's disease. *PLoS ONE* 2009;4(5):e5263.
 36. Goicoechea M., Vinuesa S., Lahera L. et al. Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:231–5.
 37. Panichi V., Mantuano E., Paoletti S. et al. Effect of simvastatin on plasma asymmetric dimethylarginine concentration in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008;21(1):38–44.
 38. Karaca I., Ikay E., Akbulut M. et al. Atorvastatin affects C-reactive protein levels in patients with coronary artery disease. *Cur Med Res Opin* 2003;19(3):187–91.
 39. Riesen W.F., Engler H., Risch M. et al. Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein. *Eur Heart J* 2002;23:794–9.
 40. Albert M.A., Danielson E., Rifai N. et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels-The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64–70.
 41. Plenge J.K., Hernandez T.L., Weil K.M. et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002;106(12):1447–52.
 42. Blum A., Costello R., Samsel L. et al. Variability of C-reactive protein levels among patients with stable coronary artery disease and on statin therapy. *Isr Med Assoc J* 2009;11(10):602–5.
 43. Topol E.J. Intensive statin therapy – a sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2004;350:1562–4.
 44. Bonnet J., McPherson R., Tedqui A. et al. CAP Investigators. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. *Clin Ther* 2008;30(12):2298–313.
 45. Macin S.M., Perna E.R., Parias E.F. et al. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2005;149:451–7.
 46. Hong S.J., Choi S.C., Kim J.S. et al. Low-dose versus moderate-dose atorvastatin after acute myocardial infarction: 8-month effects on coronary flow reserve and angiogenic cell mobilisation. *Heart* 2010;96(10):756–64.
 47. Panichi V., Paoletti S., Mantuano E. et al. In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:337–44.
 48. Singh U., Devaraj S., Jialal I., Siegel D. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102(3):321–5.
 49. Keles T., Akar Bayram N., Kayhan T. et al. The comparison of the effects of standard 20 mg atorvastatin daily and 20 mg atorvastatin every other day on serum LDL-cholesterol and high sensitive C-reactive protein levels. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8(6):407–12.
 50. Li J.J., Li Y.S., Chu J.M. et al. Changes of plasma inflammatory markers after withdrawal of statin therapy in patients with hyperlipidemia. *Clin Chim Acta* 2006;366(1–2):269–73.
 51. Rashitchizadeh N., Argan H., Ghorbanianaghio A. et al. C-reactive protein level following treatment and withdrawal of lovastatin in diabetic nephropathy. *Iran J Kidney Dis* 2009;3(2):93–8.
 52. Oka H., Ikeda S., Koga S. et al. Atorvastatin induces associated reductions in platelet P-selectin, oxidized low-density lipoprotein, and interleukin-6 in patients with coronary artery diseases. *Heart Vessels* 2008;23(4):249–56.
 53. Genest J. C-reactive protein: risk factor, biomarker and/or therapeutic target? *Can J Cardiol* 2010;26(Suppl. A):41–4.
 54. Mora S., Ridker P.M. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) – can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *Am J Cardiol* 2006;97(2A):33–41.
 55. Hattori Y., Matsumura M., Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. *Cardiovasc Res* 2003;58(1):186–95.
 56. Lin R., Liu J., Peng N. et al. Lovastatin reduces nuclear factor kappaB activation induced by C-reactive protein in human vascular endothelial cells. *Biol Pharm Bull* 2005;28(9):1630–4.
 57. Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I. et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106:1439–41.
 58. Verma S., Wang C.H., Li S.H. et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913–9.
 59. Verma S., Li S.H., Badiwala M.V. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890–6.
 60. Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165–8.
 61. Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094–9.
 62. Asanuma Y., Oeser A., Stanley E. et al. Effects of C-reactive Protein and Homocysteine on Cytokine Production: Modulation by Pravastatin. *Arch Drug Inf* 2008;1(1):14–22.
 63. Arnaud C., Burger F., Steffens S. et al. Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1231–6.

Поступила 8.12.10