

## КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК И ДИНАМИКА ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ТОЦИЛИЗУМАБОМ

Е.В.Герасимова, Т.В.Попкова, Д.С.Новикова, И.Г.Кириллова, Е.И.Маркелова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»,  
г.Москва, Российская Федерация

*Представлены данные о частоте традиционных факторов риска, субклинических и клинических проявлений ССЗ, проведена оценка динамики липидного профиля у больных РА, получающих терапию ТЦЗ. Высокий кардиоваскулярный риск у больных РА выявлен еще до начала терапии ТЦЗ. Через 6 месяцев терапии ТЦЗ наблюдалось увеличение уровня холестерина сыворотки крови, другие параметры липидного спектра не изменились.*

*Ключевые слова: ревматоидный артрит, кардиоваскулярный риск, липидный спектр, тоцилизумаб.*

**Введение.** Ревматоидный артрит (РА) ассоциируется с высоким кардиоваскулярным риском, обусловленным общими патогенетическими механизмами, накоплением традиционных факторов риска (ФР) [1, с.390]. Несмотря на успехи в ранней диагностике и терапии заболевания, смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА остается высокой, а распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) сопоставимой с сахарным диабетом [2, с.952]. Системное воспаление, лежащее в основе РА, приводит к развитию дислипидемии, дисфункции эндотелия, запуску ремоделирования сердца, увеличению толщины комплекса интима-медиа (КИМ), формированию атеросклеротических бляшек, повышению протромбогенного потенциала, что способствует развитию ССО.

По современным представлениям ключевую роль в развитии аутоиммунного хронического воспаления при РА и ССЗ играют провоспалительные цитокины, в первую очередь интерлейкин 6 (ИЛ-6), ингибция которого генно-инженерным биологическим препаратом тоцилизумаб (ТЦЗ) рассматривается как новое перспективное направление в лечении этих заболеваний [3, с.412].

Многочисленные исследования указывают на увеличение риска сосудистых катастроф при повышении концентрации ИЛ-6 (ОР-1,25) [4, с.1785]. Особенно важно, что ИЛ-6 повышает кардиоваскулярный риск, нарушая соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, липопротеидов и их белковых компонентов [5, с.328]. Данные различных исследований указывают на экспрессию ИЛ-6 и его рецепторов в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому поражению (коронарные артерии,

сосуды головного мозга, периферические артерии) [6, с.1790], а также участие цитокина в повреждении кардиомиоцитов [7, с.48-52].

ТЦЗ – это гуманизированные моноклональные антитела, блокирующие рецепторы ИЛ-6. Результаты постмаркетинговых исследований [8–10], в которых оценивалась безопасность и эффективность ТЦЗ у больных РА, свидетельствуют о потенциальном положительном влиянии препарата на сердечно-сосудистую систему. В ряде исследований [8, с.381-388; 9, с.768-780] выявлена низкая частота сердечно-сосудистых событий, сопоставимая с показателями в общей популяции. При долгосрочном наблюдении (продолжительность лечения – 3,9 года) продемонстрировано отсутствие нарастания риска сердечно-сосудистых катастроф [10, с.141].

В исследованиях ряда авторов [11, с.2818, 12, с.224, 13, с.451-456] показана ассоциация между значительным снижением уровней маркеров воспаления при лечении ТЦЗ и изменениями липидного профиля крови (повышением уровня ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), как при монотерапии, так и в комбинации с другими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Мета-анализ [14, с.222-232], посвященный изучению безопасности и эффективности ТЦЗ при РА, включающий 11 исследований, выявил увеличение содержания ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП в течение первого года приема препарата и отсутствие динамики атерогенных липидов и значения индекса атерогенности при более длительном наблюдении (в течение 5 лет лечения). В настоящее время остается неясным, чем обусловлены указанные изменения липидного профиля крови, связаны ли они со снижением системного воспаления на фоне

терапии ТЦЗ, либо являются специфическим эффектом данного препарата.

**Цель исследования** – оценить частоту традиционных ФР, субклинических и клинических проявлений ССЗ и динамику липидного спектра крови у больных РА, получающих терапию ТЦЗ в течение 6 месяцев.

**Материалы и методы.** В исследование включено 18 пациентов с РА (16 женщин и 2 мужчин) в возрасте 55 [46;64] лет, длительность РА составила 72 [16;108] месяца, все больные были серопозитивны по IgM РФ, 79% – по АЦЦП. Активность воспалительного процесса была высокой, DAS28 5,8 [5,3;6,3]; HAQ 1,6 [1,3; 2,1]). Больные получали ТЦЗ 8мг/кг каждые 4 недели: пяти пациентам (28%) проводилась монотерапия ТЦЗ, тринадцати больным (72%) – в комбинации с метотрексатом. Девять больных (50%) принимали глюкокортикоиды внутрь. Определялись традиционные ФР, атеросклероз сонных артерий, клинические проявления ССЗ, липидный спектр крови при включении в исследование и в динамике через 6 месяцев терапии ТЦЗ.

**Результаты:** У больных РА до начала терапии ТЦЗ ССЗ (инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, мозговой инсульт) отмечено не было. Из традиционных ФР артериальная гипертензия выявлялась у 56%, дислипидемия – у 72%, курение – у 17%, гиподинамия – у 56%, избыточная масса тела – у 33% больных. Атеросклеротические бляшки сонных артерий зафиксированы у 3 (17%), утолщение КИМ сонных артерий – у 13 (72%) пациентов.

Через 6 месяцев терапии ТЦЗ у 33% больных отмечена ремиссия заболевания (DAS28 1,7 [1,2;2,4] баллов), у 55% снизилась активность РА с высокой до низкой степени. Были обнаружены значимые улучшения основных клинических и лабораторных показателей активности воспалительного процесса: DAS28 (6,1[5,6;6,4] и 3,16[3,2;3,8]), SDAI (32[24;41] and 14[11;17]), CDAI (29[24;31] and 13[12;16]), СОЭ (60[50;80] and 10[4;16]мм/ч), СРБ (28[13;138] and 0,8[0,15;1,2]мг/лг/л) ( $p < 0,01$  во всех случаях). Через 6 мес. терапии ТЦЗ новых случаев ССЗ зафиксировано не было, частота традиционных ФР оставалась прежней.

Анализ липидного спектра крови на фоне терапии ТЦЗ выявил увеличение уровня общего ХС на 15% (с 5,1[5,0;6,0] до 5,9[5,3;6,4] ммоль/л;  $p = 0,045$ ), другие показатели липидного спектра крови не изменились: ХС ЛПВП – 1,5[1,0;1,7] и 1,7[1,5;2,6] ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,2[2,6;3,5] и 3,9[2,0;4,5] ммоль/л, ТГ – 1,2[1,0;1,5] и 1,1[0,8;1,8] ммоль/л,

индекс атерогенности (ИА) – 3,4[2,5;4,5] и 3,5[2,6;4,1] до и после 6-месячной терапии ТЦЗ ( $p > 0,5$ ). Изменения липидного спектра крови не были связаны с изменениями активности заболевания или маркеров воспаления. Показатели липидного профиля крови были схожими как при монотерапии ТЦЗ, так в комбинации с БПВП.

**Заключение.** Результаты представлены на малом количестве больных и являются предварительными. Отмечена высокая частота традиционных ФР и утолщения КИМ сонных артерий у больных РА до назначения терапии ТЦЗ. Через 6 месяцев терапии ТЦЗ новых случаев ССЗ зафиксировано не было, частота традиционных ФР оставалась прежней. На фоне 6-месячной терапии ТЦЗ отмечено увеличение общего ХС, другие показатели липидного спектра крови не менялись. Планируется продолжение исследования для более углубленного изучения влияния терапии ТЦЗ на сердечно-сосудистую систему.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Jul;11(7):390-400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40. Epub 2015 Mar 31.
2. Hollan I, Dessein PH, Ronda N, Wasko MC, Svenungsson E, Agewall S, Cohen-Tervaert JW, Maki-Petaja K, Grundtvig M, Karpouzias GA1, Meroni PL. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015 Oct;14(10):952-69. doi: 10.1016/j.autrev.2015.06.004. Epub 2015 Jun 24.
3. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ИМА- ПРЕСС, 2013;549 с
4. Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014 Jul 14;35(27):1782-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehu203
5. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidencebased recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325–31. DOI: 10.1136/ard.2009.113696.
6. Ridker PM, Luscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014 Jul 14;35(27):1782-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehu203
7. Cheng HF, Feng Y, Jiang DM, Tao KY, Kong MJ. Protective function of tocilizumab in human cardiac myocytes ischemia reperfusion injury. *Asian Pac J Trop Med.* 2015 Jan;8(1):48-52. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60186-3.
8. Curtis JR, Perez-Gutthann S, Suissa S, Napalkov P, Singh N, Thompson L, Porter-Brown B; Actemra Pharmacoeconomics Board. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: a case study of safety evaluations of a large postmarketing data set from multiple data sources. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Feb;44(4):381-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.07.006.

9. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS, Kremer J, Khraishi M, Gylfe-Reino J, Sebba A, Pilson R, Williams S, Van Vollenhoven R. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol.* 2013 Jun;40(6):768-80. doi: 10.3899/jrheum.120687.
10. Schiff M.H, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R141. doi: 10.1186/ar3455.
11. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817–29.
12. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol.* 2010;20:222–32.
13. Kawashiri SY, Kawakami A, Yamasaki S, et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31:451–6.
14. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol.* 2010;20:222–32.

## РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

<sup>1</sup> А.М.Гимадеева, <sup>1,2</sup> С.А.Лапшина, <sup>2</sup> И.Ш.Гильмутдинов,  
<sup>1</sup> С.А.Ардашев, <sup>1,2</sup> И.Ф.Ахтямов

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, г.Казань, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГАУЗ Республиканская клиническая больница МЗ РТ, г.Казань, Российская Федерация

*Цель:* оценить результаты эндопротезирования (ЭП) коленных и тазобедренных суставов у пациентов с высокой активностью ревматоидного артрита (РА) в зависимости от исходной терапии и её влияние на качество жизни пациентов в течение первого года после операции.

*Заключение.* ЭП суставов у пациентов с высокой активностью РА может считаться вполне обоснованным и эффективным в плане улучшения функциональной способности и купирования боли.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, DAS28, высокая активность, эндопротезирование.

**Введение.** Эндопротезирование при системных поражениях является одним из важных достижений в ревмоортопедии, до сих пор представляется сложной задачей при высокой активности заболевания. Существует много споров относительно периоперационного ведения и особенностей проведения замены сустава таким пациентам. Не ясны изменения активности ревматических заболеваний после операции, нет единого мнения в назначении базисных противоревматических препаратов и глюкокортикостероидов (ГКС) на этапах лечения [1–3].

**Цель исследования** – оценить результаты ЭП крупных суставов (коленных и тазобедренных) у пациентов с высокой активностью РА в зависимости от исходной терапии и её влияние на каче-

ство жизни пациентов в течение первого года после операции.

**Материалы и методы.** На базе ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ организована и реализуется программа ревмоортопедической помощи пациентам с системными заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Проведено ЭП крупных суставов 24 больным (21 женщине, 3 мужчинам) с высокой активностью РА (DAS28), средний возраст 56,5±9,6 лет. Продолжительность заболевания на момент операции составила 11,91±4,80 лет. Средняя величина активности по DAS28 зафиксирована на уровне 5,51±0,63 баллов, серопозитивность по ревматоидному фактору была подтверждена в 18 (75%) случаях.