

ДИНАМИКА ЛИПИДНЫХ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ТОЦИЛИЗУМАБОМ И МЕТОТРЕКСАТОМ В СРАВНЕНИИ С МОНОТЕРАПИЕЙ МЕТОТРЕКСАТОМ ПРИ 24-НЕДЕЛЬНОМ НАБЛЮДЕНИИ

Е.В. Удачкина*, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Ю. Панасюк, А.С. Авдеева, А.В. Волков, И.Г. Кириллова, Е.И. Маркелова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой
155522 Москва, Каширское шоссе д. 34А

Актуальность. По данным литературы терапия тоцилизумабом (ТЦЗ) у больных ревматоидным артритом (РА) сопровождается ухудшением липидного профиля крови.

Цель. Изучить динамику липидных параметров крови у больных РА на фоне комбинированной терапии ТЦЗ и метотрексатом (МТ) или монотерапии МТ при 24-недельном наблюдении.

Материал и методы. В пилотное открытое нерандомизированное 24-недельное исследование включено 72 пациента с достоверным диагнозом РА: 1) группа ТЦЗ+МТ (n=39; 30 женщин, медиана возраста 51 [43-55] лет; 6 внутривенных инфузий ТЦЗ по 8 мг/кг + МТ 10-20 мг/нед); 2) группа МТ (n=33; 23 женщины, медиана возраста 56 [48-63] лет; МТ 7,5-20 мг/нед).

Результаты. Исходно в обеих группах наблюдался проатерогенный профиль крови. В группе МТ больше пациентов принимало статины (n=19; 57,6%), по сравнению с группой ТЦЗ+МТ (n=7; 18%), (p<0,05). Уровень липидов положительно коррелировал с традиционными факторами риска (p<0,05). Длительность и активность РА отрицательно коррелировали с уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), (p<0,05). Через 24 нед в обеих группах наблюдался хороший/удовлетворительный противовоспалительный эффект терапии. В группе ТЦЗ+МТ уровень общего холестерина увеличился на 11%, ХС ЛПВП на 110%, индекс атерогенности (ИА) уменьшился на 47%, (p<0,05). В группе МТ уровень ХС ЛПВП повысился на 22%, ИА снизился на 16%, (p<0,05). У пациентов группы МТ, не принимавших статины, повысился как ХС ЛПВП на 24%, так и ХС нЛПВП на 27% (p<0,05), ИА значимо не изменился. У пациентов группы МТ, принимавших статины изолированно повысился ХС ЛПВП на 22%, ИА снизился на 37,3%, (p<0,05). Количество пациентов с достигнутыми целевыми уровнями сразу всех липидных параметров в обеих группах значимо не изменилось.

Заключение. Комбинированная терапия ТЦЗ+МТ, как и монотерапия МТ, сопровождается положительной динамикой липидных параметров крови. Для достижения оптимального липидного профиля крови у больных РА требуется назначение адекватных доз статинов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, метотрексат, липиды, статины.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(5):510-516

Changes in serum lipids in patients with rheumatoid arthritis treated with a combination of tocilizumab and methotrexate compared with methotrexate alone for 24 weeks of observation

E.V. Udachkina*, D.S. Novikova, T.V. Popkova, E.Yu. Panasyuk, A.S. Avdeeva, A.V. Volkov, I.G. Kirillova, E.I. Markelova, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, E.L. Nasonov
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 155522 Russia

Background. According to the some studies tocilizumab therapy (TCZ) in patients with rheumatoid arthritis (RA) is accompanied by deterioration of blood lipid profile.

Aim. To study changes in serum lipid parameters in patients with RA treated with a combination of tocilizumab and methotrexate compared with methotrexate alone for 24 weeks of observation.

Material and methods. Patients (n=72) with RA were included into the pilot non-randomized 24-week study and divided in two groups: 1) TCZ+MTX group (n=39; women - 30; median age 51 [43-55] years; 6 i.v. infusions of TCZ 8 mg/kg + MTX 10-20 mg/week); 2) MTX group (n=33; women - 23; median age 56 [48-63] years; MTX 7.5-20 mg/week).

Results. At the baseline, similar proatherogenic blood profile was observed in both groups. The patients of MTX group more frequently took statins (n=19; 57.6%) compared with the group TCZ+MTX (n=7; 18%), (p<0.05). The lipid levels correlated positively with traditional risk factors (p<0.05). RA activity and duration correlated negatively with high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), (p<0.05). Good/satisfactory anti-inflammatory effect was achieved in both groups after 24 weeks of treatment. Patients of TCZ+MTX group showed an increase in total cholesterol and HDL-C levels by 11% and 110%, respectively and decrease in plasma atherogenic index (PAI) by 47%, (p<0.05). HDL-C level increased by 22% and PAI decreased by 16% in patients of MTX group (p<0.05). Among patients of MTX group without statin therapy HDL-C as well as non-HDL-C levels were increased by 24% and 27%, respectively (p<0.05); PAI did not change significantly in this subgroup. Among patients of MTX group treated with statins isolated increase in HDL-C level by 22% and decrease in PAI by 37.3% (p<0.05) were observed. A number of patients with achieved target levels of all studied lipid parameters did not change significantly in both groups.

Conclusions. TCZ+MTX combined therapy as well as MTX monotherapy are associated with similar improvement in lipid parameters. Adjusted statin doses may be needed to achieve target serum lipid profile in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, tocilizumab, methotrexate, lipids, statins.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(5):510-516

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): helen.udachkina@gmail.com

Сведения об авторах:

Удачкина Елена Васильевна – врач-кардиолог научно-консультативного отделения НИИР им. В.А. Насоновой

Новикова Диана Сергеевна – д.м.н., в.н.с. лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики того же института

Попкова Татьяна Валентиновна – д.м.н., руководитель лаборатории системных ревматических заболеваний с группой гемореологических нарушений того же института

Панасюк Елена Юрьевна – к.м.н., с.н.с. лаборатории клинических исследований и международных связей того же института

Авдеева Анастасия Сергеевна – к.м.н., н.с. лаборатории клинической иммунологии того же института

Волков Александр Витальевич – к.м.н., зав. лабораторией инструментальной и ультразвуковой диагностики того же института

Кириллова Ирина Геннадиевна – врач-кардиолог научно-консультативного отделения того же института

Маркелова Евгения Иннокентьевна – к.м.н., м.н.с. лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики того же института

Александровна Елена Николаевна – д.м.н., руководитель лаборатории клинической иммунологии того же института

Новиков Александр Александрович – д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии того же института

Насонов Евгений Львович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор того же института

Ревматоидный артрит (РА) является заболеванием с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) [1]. Это обусловлено ранним возникновением и быстрым прогрессированием атеросклероза сосудов [2] под действием традиционных факторов риска (ТФР) и воспаления [3]. В свою очередь, в развитии аутоиммунного воспаления и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) большое значение придается действию интерлейкина-6 (ИЛ-6) [4]. Тоцилизумаб (ТЦЗ) является генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП), который эффективен в лечении РА. ТЦЗ представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые, связываясь с мИЛ-6Р и рИЛ-6Р, подавляют оба сигнальных пути ИЛ-6-зависимой клеточной активации [5], в связи с чем обсуждается потенциально положительное влияние препарата на сердечно-сосудистую систему (ССС) [6,7]. С другой стороны в исследованиях различных авторов показано, что терапия ТЦЗ у больных РА сопровождается повышением в крови уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [4,8-10]. В настоящее время остается неясным, связаны ли эти изменения со снижением системного воспаления на фоне терапии ТЦЗ, либо являются специфическим эффектом данного препарата.

Цель настоящего исследования: изучить динамику липидных параметров крови у больных РА на фоне комбинированной терапии ТЦЗ и метотрексатом (МТ) или монотерапии МТ при 24-нед наблюдении.

Материал и методы

В пилотное открытое нерандомизированное исследование длительностью 24 нед включено 72 пациента с достоверным диагнозом РА (по критериям ACR 1987 г), с умеренной или высокой активностью заболевания. Исследование проводилось на базе НИИР им. В.А. Насоновой в рамках выполнения научной темы «Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях: диагностика, профилактика и лечение». Протокол исследования был одобрен местным этическим комитетом.

Все пациенты подписывали письменное информированное добровольное согласие. В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на две группы. Группа ТЦЗ+МТ: 39 пациентов без предшествующей терапии ГИБП, включенные в российское открытое многоцентровое 24-нед исследование IV фазы (LORNET), посвященное изучению эффективности и безопасности ТЦЗ при РА. Всем пациентам проведена комбинированная терапия ТЦЗ (6 инфузий по 8 мг/кг внутривенно с интервалом 4 нед) и МТ (10-20 мг/нед), в сочетании с глюкокортикостероидами (ГКС) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Группа МТ: 33 пациента, получающих монотерапию МТ (7,5-20 мг/нед), в сочетании с ГКС и НПВП. Клиническая оценка ревматологического и кардиологического статуса, исследование крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ревматоидного фактора (РФ) IgM, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и липидных параметров проводились исходно и через 24 нед лечения.

Концентрацию ОХС и триглицеридов (ТГ) в крови определяли колориметрически, уровень ХС ЛПВП – количественным фотометрическим методом. Остальные показатели были рассчитаны по формулам:

$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ} / 2,2$ (формула Friedewald W.T.);

$\text{ХС неЛПВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}$;

Индекс атерогенности (ИА) = $(\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

Оценка значений липидных параметров проводилась с учетом суммарного ССР согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [11]. С этой целью для каждого пациента был определен суммарный риск развития смертельного ССЗ в течение 10 лет. Расчет производился с использованием калькулятора шкалы SCORE (с учетом уровня ХС ЛПВП). Для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом сонных артерий (АСА), СД суммарный риск, вне зависимости от рассчитанного по шкале SCORE, оцени-

Таблица 1. Общая характеристика групп на момент включения в исследование

Параметр	ТЦЗ+МТ (n=39)	МТ (n=33)
Возраст, лет	51 [43-55]	56 [48-63]*
Женщины, n (%)	30 (77)	23 (69,7)
Длительность РА, мес	56 [23-83]*	8 [6-14]
Рентгенологическая стадия РА, n (%) I/II/III/IV	1 (2,6)/16 (41)/19 (48,7)/3 (7,7)	6 (18,2)/23 (69,7)/4 (12,1)/0
DAS28	6,9 [6,19-7,36]*	5,23 [4,82-5,85]
Активность РА, n (%)		
Умеренная/Высокая	4 (10,3)/35 (89,7)*	17 (51,5)/16 (48,5)
HAQ, баллы	1,75 [1,38-2,25]*	1,13 [0,63-2]
СОЭ, мм/ч	40 [30-70]*	24 [15-48]
СРБ, мг/мл	31,6 [17,8-63]*	13,7 [8,4-41,1]
РФ IgM (+), n (%)	34 (87,2)	26 (78,8)
АЦЦП (+), n (%)	33 (84,6)	30 (91)
Прием ГКС, n (%)	23 (59)*	6 (18,2)
Доза ГКС, мг/сут	6 [4-8]	6 [5-10]

Данные представлены в виде Me [25% - 75%], если не указано иначе
 * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе
 РА – ревматоидный артрит; DAS28 – индекс активности заболевания по 28 суставам (Disease Activity Score);
 HAQ – опросник качества жизни (Health Assessment Questionnaire); СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок;
 РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ГКС – глюкокортикостероиды

вался как очень высокий. На протяжении исследования в обеих группах по показаниям проводилось лечение сердечно-сосудистыми препаратами, и была рекомендована терапия статинами по стандартным схемам.

Статистический анализ результатов проводили с помощью статистического пакета SPSS 15 (Softonic Internacional S.A., США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы (Me) 25 и 75 перцентилей [25%-75%]. Значимость различий распределения непрерывных переменных в разных группах определяли, используя непараметрический критерий Манна-Уитни. Для определения значимости изменений переменных в динамике (связанные выборки), использовался критерий Вилкоксона. При сравнении между группами частот дискретных параметров пользовались критерием χ^2 «хи-квадрат» и в ряде случаев – точным критерием Фишера. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Группы были сопоставимы по полу (табл. 1). Пациенты группы ТЦЗ+МТ были моложе, при этом длительность РА в этой группе была выше, чем в группе МТ ($p < 0,05$). В обеих группах с сопоставимой частотой преобладали пациенты, положительные по РФ IgM и АЦЦП. Медиана (Me) DAS28 и доля пациентов с высокой активностью РА были выше в группе ТЦЗ+МТ, ($p < 0,05$). Также в данной группе были выше концентрация РФ IgM и АЦЦП, индекс HAQ и концентрация СРБ,

($p < 0,05$). Пациентов, принимающих ГКС, было больше в группе ТЦЗ+МТ, ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что пациенты в группе ТЦЗ+МТ были моложе, обе группы были сопоставимы по количеству женщин в периоде менопаузы, семейному анамнезу ранних ССЗ, индексу массы тела (ИМТ), частоте артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) (табл. 2).

В обеих группах с сопоставимой частотой преобладали пациенты с очень высоким ССР. В группе МТ терапия статинами проводилась у 19 пациентов (57,6%). В группе ТЦЗ+МТ из-за низкой приверженности статины регулярно принимали только 7 пациентов (18%). Это было значительно реже, чем в группе МТ ($p < 0,05$).

Исходно у включенных в исследование больных РА наблюдался проатерогенный липидный профиль крови. Уровень ОХС и ХС ЛПНП у большинства пациентов обеих групп был выше целевых значений (табл. 3). В группе ТЦЗ+МТ уровень ХС ЛПВП был ниже, чем в группе МТ, ($p < 0,05$). Вследствие этого в группе ТЦЗ+МТ пациентов с целевыми значениями ХС ЛПВП было меньше, а ИА был выше ($p < 0,05$). Значимой разницы в концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛПНП крови, а также ХС неЛПВП между двумя группами не выявлено. Доля пациентов с рекомендованными значениями сразу всех липидных параметров была низкой, и их количество в обеих группах значительно не различалось.

В группе МТ большая часть пациентов, находилась на терапии статинами. В связи с этим в данной группе проведен дополнительный анализ липидного статуса в зависимости от наличия гиполипидемической терапии.

Таблица 2. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и проводимое лечение у пациентов изучаемых групп

Параметр	ТЦЗ+МТ (n=39)	МТ (n=33)
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	11 (28,2)	10 (30,3)
ИМТ, кг/м ²	24,91 [22,6-30,44]	26,12 [24,02-29,21]
Менопауза, n (%)	16 (53,3)	14 (60,9)
Курение, n (%)	12 (30,8)	4 (12,1)
Длительность курения, мес	33 [21-38]	34 [24-43]
Артериальная гипертензия, n (%)	21 (53,8)	22 (66,7)
Сахарный диабет, n (%)	1 (2,6)	1 (3)
ИБС, n (%)	4 (10,3)	6 (18,2)
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	22 (56,4)	24 (72,7)
Категории ССР, n (%) <1%/1-5%/5-10%/>10%	16 (41)/1 (2,6)/0/22 (56,4)	7 (21,2)/2 (6,1)/0/24 (72,7)
Аторвастатин, n (%)	7 (18)	12 (63)
Доза аторвастатина, мг	10 [10-10]	15 [10-20]
Розувастатин, n (%)	0	7 (37)
Доза розувастатина, мг	0	5 [5-10]
Данные представлены в виде Ме [25% - 75%], если не указано иначе		
Для всех показателей $p > 0,05$		
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ССР – сердечно-сосудистый риск		

Таблица 3. Исходные показатели липидного обмена изучаемых групп

Параметр	ТЦЗ+МТ (n=39)	МТ (n=33)
ОХС, ммоль/л	5,05 [4,4-5,9]	5,21 [4,6-5,99]
Целевой уровень ОХС, n (%)	16 (41)	10 (30,3)
Триглицериды, ммоль/л	1,19 [0,95-1,68]	1,12 [0,9-1,5]
Целевой уровень ТГ, n (%)	29 (76,3)	26 (78,8)
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95 [0,72-1,39]	1,31 [1,02-1,73]*
Целевой уровень ХС ЛПВП, n (%)	18 (46,2)	23 (69,7)*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,44 [2,87-3,84]	3,27 [2,64-4,1]
Целевой уровень ХС ЛПНП, n (%)	15 (38,5)	8 (24,2)
Индекс атерогенности	4,16 [2,83-5,77]*	2,89 [2,3-3,67]
Все липидные параметры в диапазоне целевых значений, n (%)	6 (15,4)	4 (12,1)
Данные представлены в виде Ме [25% - 75%], если не указано иначе		
* $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе		

Исходно в подгруппе статинов был выше уровень ОХС, ХС ЛПНП и ХС неЛПВП, при этом количество пациентов с целевыми значениями ОХС и ХС ЛПНП было значительно меньше, ($p < 0,05$).

При включении в исследование у больных РА выявлена положительная связь концентрации липидов с возрастом, менопаузой, курением, ИМТ и уровнем АД ($r = 0,3-0,4$; $p < 0,05$). Длительность и активность РА отрицательно коррелировали с уровнем ХС ЛПВП ($r = 0,3-0,6$; $p < 0,05$) и положительно с ИА ($r = 0,2-0,5$; $p < 0,05$). Также выявлена положительная связь концентрации ТГ в крови с уровнем СОЭ, РФ IgM и приемом ГКС ($r = 0,2-0,4$; $p < 0,05$). Связи между уровнем липидов крови и полом, семейным анамнезом ранних ССЗ, длительностью курения, уровнем АЦЦП не выявлено.

Через 24 нед лечения в обеих группах достигнут хороший или удовлетворительный противовоспалительный эффект специфической терапии РА. В группе

ТЦЗ+МТ в динамике зарегистрировано увеличение уровня ОХС крови на 11%, ХС ЛПВП на 110% и уменьшение ИА на 47% ($p < 0,05$) (рис. 1). Значимого изменения уровня ТГ и ХС ЛПНП крови, а также ХС неЛПВП не выявлено.

В группе МТ в динамике выявлено увеличение уровня ХС ЛПВП на 22% и снижение ИА на 16%, ($p < 0,05$) (рис. 1). Однако указанные изменения в группе МТ были менее выражены, по сравнению с группой ТЦЗ+МТ, ($p < 0,05$). Значимого изменения уровня ОХС, ТГ и ХС ЛПНП, ХС неЛПВП в динамике не выявлено.

У пациентов группы МТ, не принимавших статины, в динамике отмечалось увеличение уровня ОХС на 22,7%, ХС ЛПВП – на 24% и ХС неЛПВП – на 27% ($p < 0,05$). При этом остальные показатели липидного

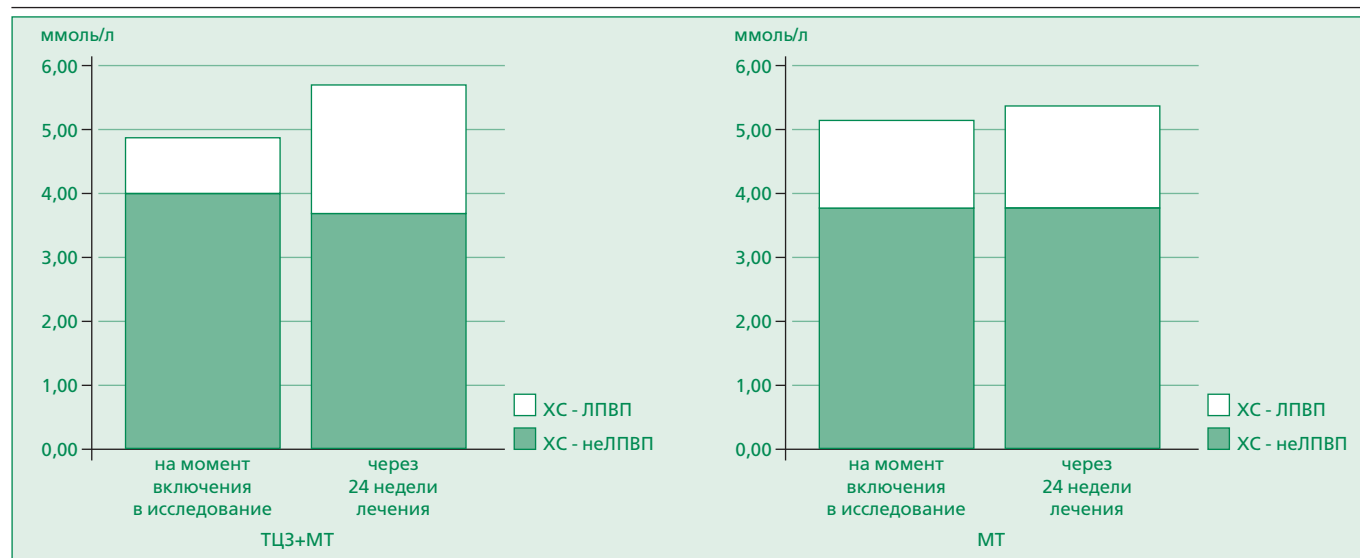


Рисунок 1. Концентрация ХС неЛПВП и ХС ЛПВП в структуре ОХС у пациентов изучаемых групп на момент включения в исследование и через 24 нед

профиля крови (ТГ, ХС ЛПНП, ИА) значимо не изменились. В подгруппе статинов в динамике отмечалось увеличение концентрации ХС ЛПВП на 22% ($p < 0,05$) на фоне снижения ИА на 37,3% ($p < 0,05$) и значимо не изменившегося уровня ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС неЛПВП.

Через 24 нед лечения в группе TC3+MT значимо увеличилось количество пациентов с целевым уровнем ХС ЛПВП ($p < 0,05$), чего не наблюдалось в группе MT (табл. 4). В обеих группах не зарегистрировано значимого изменения количества больных РА с целевыми значениями ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и сразу всех липидных параметров.

Исходно высокая активность РА ассоциировалась с более выраженным снижением ИА в динамике как на фоне комбинированной терапии TC3+MT (DAS28 $r = -0,6$, $p < 0,01$; HAQ $r = -0,4$; $p < 0,05$), так и на монотерапии MT (DAS28 $r = -0,4$, $p < 0,05$; HAQ $r = -0,7$; $p < 0,01$).

Обсуждение

Повышенный риск ССЗ у больных РА обусловлен ТФР и воспалением [1-3]. С этим согласуются и результаты нашего исследования. Так, вследствие высокой частоты АГ, дислипидемии, атеросклероза сонных артерий среди больных РА большая часть включенных в исследование пациентов (64%) относилась к категории очень высокого ССР. Кроме того, нами выявлено, что ТФР (возраст, менопауза, курение, ИМТ, уровень АД), а также активность и длительность РА, прием ГКС ассоциировались с менее благоприятным липидным профилем крови. Необходимость проведения динамического контроля активности РА на сегодняшний день является неоспоримым фактом как с ревматологической, так и кардиологической точки зрения. Следуя этой цели, нельзя не учитывать риск возможных осложнений от терапии тем или иным противоревматическим препаратом. В ряде исследований продемонстрирована отрицательная динамика липидных параметров на фоне терапии TC3 [4, 8-10]. Однако ре-

Таблица 4. Динамика липидных параметров относительно рекомендованных значений в группе TC3+MT и MT через 24 нед лечения

Параметр	TC3+MT (n=39)	MT (n=33)	
		Без статинов (n=14)	Со статинами (n=19)
ОХС, n (%) 1/2/3/4	23(59)/5 (13)/11 (28)/0	6 (43)/5 (36)/3 (21)/0	13(68)/1(5)/1(5)/4(21)
ТГ, n (%) 1/2/3/4	6 (15)/2 (5)/27 (69)/4 (10)	3 (21)/1 (7)/10 (72)/0	1 (5)/2 (10)/14 (74)/2 (11)
ХС ЛПНП, n (%) 1/2/3/4	21 (54)/2 (5)/13 (33)/3 (8)	6 (43)/5 (36)/3 (21)/0	16 (84)/0/0/3 (16)
ХС ЛПВП, n (%) 1/2/3/4	3 (8)/0/18 (46)/18 (46)	3 (21)/0/9 (65)/2 (14)	2 (10)/0/14 (74)/3 (16)
Все липидные параметры в диапазоне рекомендованных значений, n (%)	11 (28)	2 (14)	3 (16)
1 – пациенты с нецелевым значением липидного параметра на всем протяжении исследования; 2 – пациенты, у которых значение липидного параметра из исходно целевого диапазона через 24 нед лечения перешло в нецелевой; 3 – пациенты с целевым значением липидного параметра на всем протяжении исследования; 4 – пациенты, у которых значение липидного параметра из исходно нецелевого диапазона через 24 нед лечения перешло в целевой			

зультаты этих работ не раскрывают причины наблюдаемых изменений в липидном профиле (снижение воспаления или специфическое действие ТЦЗ). На сегодняшний день доказано, что применение низких доз МТ сопровождается снижением ССР [12-14]. Одной из возможных причин такого эффекта является потенциальная способность МТ влиять на основные звенья атеротромбоза. Во-первых, на фоне его применения наблюдается уменьшение выраженности воспаления в стенке сосудов [15,16]. Во-вторых, посредством активизации аденозинового рецептора A2a, МТ увеличивает обратный транспорт холестерина и ограничивает образование пенистых клеток в артериальной стенке. При этом пути реализации протективных эффектов МТ отличаются от механизма действия статинов и антитромботических препаратов [17,18]. Таким образом, по влиянию на сердечно-сосудистую систему МТ является эталоном среди противовоспалительных препаратов [19-21]. В нашем исследовании проведено изучение динамики липидных параметров на фоне комбинированной терапии ТЦЗ и МТ и на фоне монотерапии МТ при 24-нед наблюдении. В обеих группах через 24 нед отмечался хороший или удовлетворительный эффект от проводимой противоревматической терапии. Нами показано, что динамика изменений липидных параметров крови на фоне успешного противовоспалительного лечения в целом является положительной. Как в группе ТЦЗ+МТ, так и в группе МТ отмечалось повышение концентрации ХС ЛПВП в крови, что привело к закономерному снижению ИА. При этом уровень ХС ЛПВП более значительно увеличился в группе ТЦЗ+МТ (ТЦЗ+МТ на 110%; МТ на 22%), что определило и большее снижение ИА в данной группе (ТЦЗ+МТ на 47%; МТ на 16%). Столь выраженное увеличение концентрации ХС ЛПВП в группе ТЦЗ+МТ привело к повышению уровня ОХС (на 11%), а также увеличению количества пациентов с целевым значением ХС ЛПВП, чего не наблюдалось в группе МТ. Значимого изменения уровня ТГ, ХС ЛПНП и ХС неЛПВП в обеих группах не зарегистрировано. Необходимо отметить ряд факторов, которые потенциально могли оказать влияние на динамику липидных параметров. С одной стороны, пациенты группы ТЦЗ+МТ исходно отличались более высокой активностью РА и меньшим уровнем ХС ЛПВП по сравнению с группой МТ, в связи с чем более выраженное увеличение концентрации ХС ЛПВП в группе ТЦЗ+МТ может объясняться эффектом «нормализации» [22]. Это предположение косвенно подтверждается выявленной нами закономерностью более интенсивного снижения ИА у пациентов с исходно высокой активностью РА. С другой стороны в группе ТЦЗ+МТ длительность РА была больше, чаще проводилась терапия ГКС, значимо меньшее число пациентов принимало статины. Несмотря на это, в группе

ТЦЗ+МТ отмечалось более выраженное увеличение уровня антиатерогенных липопротеидов, чем в группе МТ. Однако, как в группе ТЦЗ+МТ, так и в группе МТ положительная динамика липидных параметров не повлияла на общую картину липидного статуса больных РА. Количество пациентов с целевым уровнем ОХС, ХС ЛПНП, как и пациентов с целевыми значениями сразу всех липидных параметров в обеих группах значимо не изменилось и оставалось крайне малым [ТЦЗ+МТ=11 (28,2%); МТ=5 (15,1%)]. В обеих группах зарегистрированы новые случаи ИБС (ТЦЗ+МТ – 1 случай; МТ – 2 случая).

Анализ изменений липидных параметров в группе МТ в зависимости от наличия терапии статинами дал дополнительные сведения. Так, в обеих подгруппах уровень ТГ и ХС ЛПНП в динамике значимо не изменился. При этом увеличение концентрации ХС ЛПВП на 24% у пациентов без терапии статинами сопровождалось повышением уровня ХС неЛПВП на 27%. Это привело к увеличению концентрации ОХС в крови на 22,7% и отсутствию значимой динамики ИА. В то же время среди пациентов, принимавших статины, отмечено изолированное повышение уровня ХС ЛПВП на 22%, и, как следствие, снижение ИА на 37,3%. В работе Genovese M.C. и соавт. также показано, что прием статинов на фоне терапии ТЦЗ оказывает дополнительное положительное влияние на липидный статус больных РА [23]. Таким образом, гиполипидемическое действие статинов не теряет своей актуальности и на фоне эффективного противовоспалительного лечения. Однако интенсивность гиполипидемической терапии (аторвастатин 10-20 мг, розувастатин 5-10 мг), проводимой у части пациентов группы МТ, была недостаточна для достижения целевых значений липидных параметров.

Результаты нашего исследования отличаются от данных других авторов [4] отсутствием значимого увеличения концентрации ХС ЛПНП и наличием снижения ИА на фоне лечения ТЦЗ. Возможно, это связано с тем, что основные исследования, посвященные данной проблеме, проводились в основном на фоне монотерапии ТЦЗ [4]. В нашем исследовании изучалось изменение липидных параметров на фоне терапии ТЦЗ в комбинации с МТ. Кроме того, у большинства пациентов группы ТЦЗ+МТ уровень ХС ЛПНП был повышен исходно, что также могло повлиять на результат. Для более детального анализа динамики липидных параметров на фоне комбинированной терапии ТЦЗ+МТ требуется проведение дополнительных исследований с большим количеством пациентов.

Заключение

Комбинированная терапия ТЦЗ и МТ, как и монотерапия МТ, сопровождается положительной динамикой липидных параметров крови. На фоне комби-

нированной терапии ТЦЗ и МТ интенсивность изменений липидного профиля крови выше, чем на фоне монотерапии МТ. Для достижения оптимального липидного профиля крови и профилактики атеросклероза у больных РА эффективного противовоспалительного лечения недостаточно, и требуется назначение адекватных доз статинов.

Ограничение исследования: при интерпретации полученных данных следует учитывать ряд ограничений, способных оказать существенное влияние на результаты исследования. Основными из них являются: открытый нерандомизированный дизайн исследования,

а также исходное различие изучаемых групп по ключевым параметрам (возраст пациентов, длительность и активность РА, проводимая сопутствующая терапия, некоторые показатели липидного обмена) и малая численность групп/подгрупп. С учетом пилотного характера исследования все недостатки будут устранены на последующих этапах исследования.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Nasonov EL, Nasonov VA, eds. Rheumatoid arthritis. Moscow: GEOTAR Media; 2008. In Russian (Насонов Е.Л., Насонова В.А., ред. Ревматоидный артрит. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008).
2. Peters M.J., Symmons D.P., McCarrey 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. del Rincon I., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum 2001;44:2737-45.
4. Udachkina EV, Novikova DS, Popkov TV, Nasonov EL. The role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya 2013; 3: 25-32. In Russian (Удачкина Е. В., Новикова Д. С., Попкова Т. В., Насонов Е. Л. Роль интерлейкина-6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. Современная Ревматология 2013; 3: 25-32).
5. Nasonov EL. Application of tocilizumab (Actemra) in rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya 2009; 3:18-35. In Russian (Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба (Актемыры) при ревматоидном артрите. Научно-практическая Ревматология 2009; 3:18-35).
6. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. Lancet 2012;379(9822):1205-13.
7. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. Lancet 2012;379(9822):1214-24.
8. Popkova TV, Novikova DS, Panasyuk EY, Avdeeva AS. Influence of tocilizumab on transport system of blood cholesterol and early signs of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Terapevticheskiy Arkhiv 2012; 5: 10-8. In Russian (Попкова Т.В., Новикова Д.С., Панасюк Е.Ю., Авдеева А.С. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом. Терапевтический Архив 2012; 5: 10-8).
9. McInnes I.B., Thompson L., Giles J.T., Bathon J.M. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis 2015;74(4):694-702.
10. Souto A., Salgado E., Maneiro J.R. et al. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheumatol 2015;67(1):117-27.
11. The national guidelines for the diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis (V revision). Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal 2012; 4 (Supplement 1): 1-32. In Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (V пересмотр). Российский Кардиологический Журнал 2012; 4 (Приложение 1): 1-32).
12. De Vecchis R., Baldi C., Palmisani L. Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. Anadolu Kardiyol Derg 2015 Feb 16. doi: 10.5152/akd.2015.6136.
13. Ronda N., Greco D., Adorni M.P. et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism Arthritis Rheumatol 2015;67(5):1155-64.
14. Davis L.A., Cannon G.W., Pointer L.F., Haverhals L.M. Cardiovascular events are not associated with MTHFR polymorphisms, but are associated with methotrexate use and traditional risk factors in US veterans with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2013;40(6):809-17.
15. Ridker P.M. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). J Thromb Haemost 2009;7 Suppl 1:332-9.
16. Micha R., Imamura F., Wyler von Ballmoos M., Solomon D.H. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol. 2011 Nov 1;108(9):1362-70.
17. Chen D.Y., Chih H.M., Lan J.L., Chang H.Y. Blood lipid profiles and peripheral blood mononuclear cell cholesterol metabolism gene expression in patients with and without methotrexate treatment. BMC Med 2011;9:4.
18. Reiss A.B., Carsons S.E., Anwar K., Rao S. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. Arthritis Rheum 2008;58(12):3675-83.
19. Marks J.L., Edwards C.J. Protective effect of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and cardiovascular comorbidity. Ther Adv Musculoskelet Dis 2012;4(3):149-57.
20. Coomes E., Chan E.S., Reiss A.B. Methotrexate in atherogenesis and cholesterol metabolism. Cholesterol. 2011;2011:503028.
21. Westlake S.L., Colebatch A.N., Baird J., Kiely P. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Rheumatology (Oxford). 2010 Feb;49(2):295-307.
22. González-Gay M.A., González-Juanatey C. Inflammation and lipid profile in rheumatoid arthritis: bridging an apparent paradox. Ann Rheum Dis 2014;73:1281-3.
23. Genovese M.C., Smolen J.S., Emery P. et al. Concomitant use of statins in tocilizumab-treated patients with rheumatoid arthritis with elevated low density lipoprotein cholesterol: analysis of five phase 3 clinical trials. Program and abstracts of the American College of Rheumatology (ACR) 2008 Annual Scientific Meeting; October 24-29, 2008; San Francisco, California. Abstract 1672.

Поступила: 03.09.2015

Принята в печать: 14.10.2015