

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ СИМВАСТАТИНОМ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ширинский И.В., Ширинский В.С.

Лаборатория клинической иммунофармакологии учреждения Российской академии медицинских наук Научно-исследовательского института клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

Резюме. Изучалось влияние мевастатина, инфликсимаба, r-met-Hu-sTNF-RI и IL-1Ra на антиген-индуцированную активацию ВЭБ-специфичных CD4⁺Т-лимфоцитов у больных РА. Показано, что у больных РА, по сравнению со здоровыми людьми, содержание ВЭБ-специфичных CD4⁺Т-лимфоцитов достоверно ниже. У здоровых доноров инфликсимаб, r-met-Hu-sTNF-RI и IL-1Ra не влияли на активацию ВЭБ-специфичных CD4⁺ лимфоцитов. Добавление в культуры МНК ПК больных РА мевастатина, инфликсимаба, r-met-Hu-sTNF-RI или IL-1Ra также не приводило к статистически значимым изменениям концентрации CD4⁺, IFN γ ⁺ клеток. Таким образом, у больных РА выявляется снижение антиген-индуцированной активации ВЭБ-специфичных CD4⁺ лимфоцитов, а статины и биологические препараты не способствуют ее дальнейшему подавлению.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, маркеры атеросклероза, лечение, статины

Shirinsky I.V., Shirinsky V.S.

EFFECT OF SIMVASTATIN THERAPY UPON IMMUNOLOGICAL MARKERS OF ATHEROSCLEROSIS IN THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Abstract. The study concerned *in vitro* effects of mevastatin, infliximab, r-met-Hu-sTNF-RI and IL-1Ra upon antigen-induced activation of EBV-specific CD4⁺T-cells from peripheral blood of the patients with rheumatoid arthritis (RA). RA patients were shown to have significantly lower contents of antigen-activated, EBV-specific CD4⁺T-cells than healthy donors. In healthy controls, mevastatin, infliximab, r-met-Hu-sTNF-RI and IL-1Ra did not cause sufficient changes in concentrations of CD4⁺, IFN- γ ⁺ cells. Likewise, there was no detectable influence of the abovementioned drugs upon the numbers of RA EBV-specific CD4⁺, IFN γ ⁺ cells. Thus, in RA patients, the antigen-induced activation of EBV-specific CD4⁺T-cells is reduced. Meanwhile, *in vitro* supplement with statins and the mentioned biological agents did not promote further suppression of this cell activity. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 1, pp 101-104)

Keywords: rheumatoid arthritis, atherosclerosis, immunological markers, treatment, statins

Введение

В последние годы стало известно, что у больных ревматоидным артритом (РА) повышен риск

развития сердечно-сосудистых заболеваний [6] и ассоциированной с ними смертности [6], что обусловлено ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза [5].

Возрастание риска ишемической болезни сердца у больных РА [17] может быть обусловлено следующими основными факторами:

- Более частой, чем в общей популяции, встречаемости факторов риска (проатерогенный характер дислипидемии, сахарный диабет, гипертензия, повышенный индекс массы тела, курение)

Адрес для переписки:

Ширинский Иван Валерьевич,
Лаборатория клинической иммунофармакологии
НИИ клинической иммунологии СО РАМН
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская 14.
Тел.: (383) 228-25-47.
Факс: (383) 228-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

• Воспалением стенки сосудов, ассоциированным с системным воспалением при РА

Не случайно, помимо выявления классических факторов риска, белки острой фазы воспаления и противовоспалительные цитокины относят к иммунологическим маркерам атеросклероза, клиническое значение которых является предметом интенсивных исследований [2]. Так, показано, что увеличение содержания С-реактивного белка (СРБ), IL-6, неоптерина в сыворотке крови свидетельствует о повышенном риске развития атеротромбоза у лиц среднего и пожилого возраста, является факторами риска преждевременной смерти, обусловленной инфарктом миокарда или инсультом [2]. Однако влияние болезнь-модифицирующих и липидкорригирующих препаратов на иммунологические предикторы атеросклероза у больных РА изучено недостаточно.

Ранее нами было показано, что терапия симвастатином больных РА наряду с противовоспалительным действием [4] приводит к изменению проатерогенного характера дислипидемии — повышению содержания холестерина субфракций липопротеинов высокой плотности и снижению субфракций холестерина липопротеинов низкой плотности [1].

Целью исследования являлось изучение содержания в сыворотке периферической крови больных РА С-реактивного белка и IL-6 в динамике при лечении симвастатином.

Материалы и методы

У 33 больных с активным РА, принимавших участие в исследовании эффективности и безопасности приема симвастатина в течение 12 не-

дель [4], до и после лечения дополнительно забирали 2 мл венозной крови. Ответ на терапию симвастатином оценивался по критериям Европейской противоревматической лиги [18]. Оценка содержания липопротеинов различной плотности и иммунологических маркеров атеросклероза — сывороточного СРБ и IL-6 — проводилась с помощью метода малоуглового рентгеновского рассеивания и коммерческих наборов ELISA соответственно, как описано ранее [1, 15].

Результаты

На рисунке 1 представлены данные об изменении содержания СРБ в сыворотке у больных РА до и после лечения симвастатином. Как следует из рисунка, уменьшение содержания СРБ к концу 12 недели терапии было статистически значимым.

Изменений содержания сывороточного IL-6 в динамике после лечения симвастатином в общей группе больных установлено не было. Однако у больных, ответивших на терапию симвастатином (респондеров), регистрировалось статистически значимое снижение циркулирующего IL-6 (рис. 2).

Для выявления взаимосвязи между противовоспалительным и антиатерогенным действием симвастатина при РА изучалась корреляционная зависимость динамики содержания СРБ и изменения уровня холестерина субфракций липопротеинов сыворотки крови после лечения симвастатином. Была обнаружена отрицательная корреляция изменения концентрации СРБ с Δ ЛПВП и Δ ЛПВП2 (рис. 3А и Б соответственно).

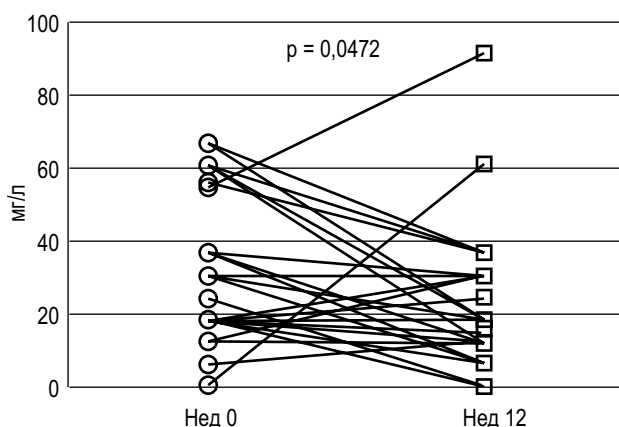


Рисунок 1. Динамика содержания СРБ в сыворотке до и после лечения симвастатином

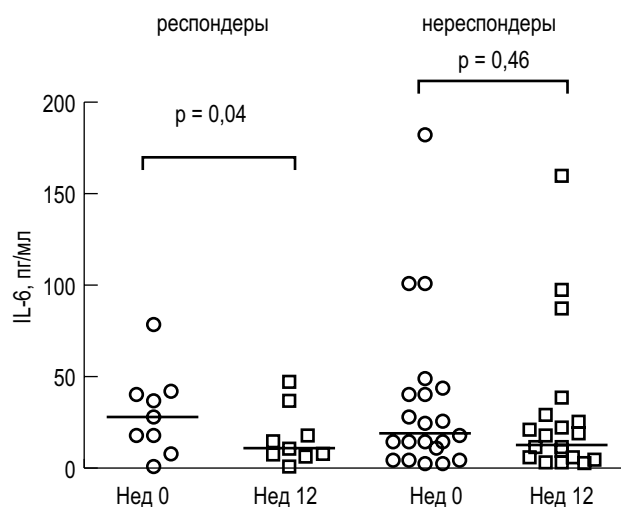


Рисунок 2. Изменение содержания сывороточного IL-6 у больных РА, ответивших и не ответивших на терапию симвастатином

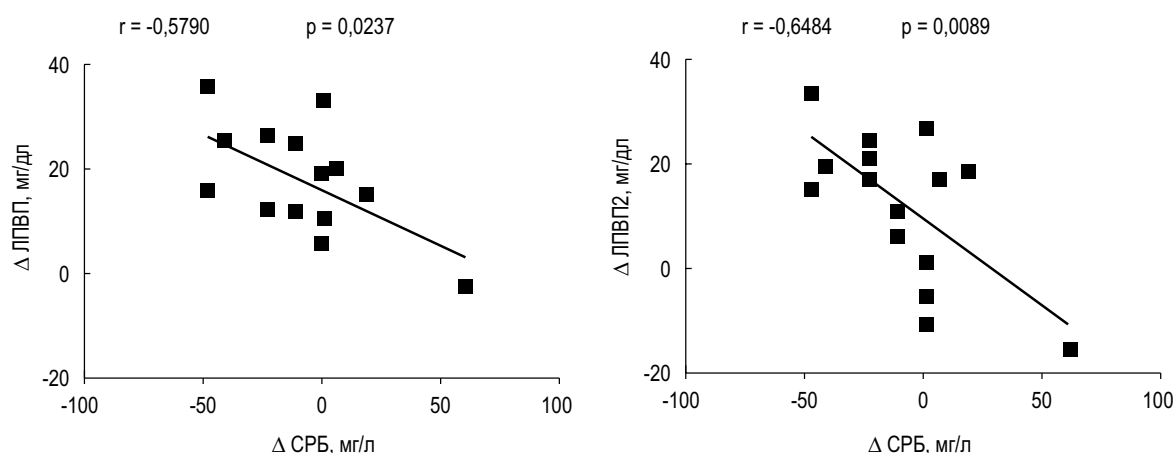


Рисунок 3. Корреляция изменений содержания холестерина ЛПВП (А) и ЛПВП₂ с изменениями уровня СРБ сыворотки до и после лечения симвастатином

Таким образом, прием симвастатина больными РА приводит в конце лечения как к противовоспалительному эффекту, так и к снижению патогенетически взаимосвязанных иммунологических маркеров атеросклероза — IL-6 и СРБ. Уменьшение уровня СРБ ассоциируется с антиатерогенными изменениями липидного спектра крови.

Обсуждение

В последние годы успехи в понимании патогенеза атеросклероза позволили считать, что в основе этого заболевания лежит субклиническое воспаление сосудистой стенки [16]. Воспалительный процесс формируется с участием большого числа клеток, провоспалительных медиаторов (цитокины, компоненты комплемента, факторы врожденного иммунитета, окисленные липопротеины низкой плотности), аутоантител, иммунных комплексов и др. [3]. Полагают, что наличие воспалительного компонента имеет важное значение для перехода стабильной атеросклеротической бляшки в нестабильное состояние [3]. На основе этих данных стала возможной разработка неинвазивных и высокоинформативных прогностических маркеров атеросклероза, которые могли бы быть использованы в популяции «здоровых людей» и больных, у которых атеросклероз является частой коморбидной патологией [2].

Предполагается, что СРБ играет важную роль в развитии атеросклероза, и содержание СРБ в сыворотке отражает выраженность субклинического воспаления сосудистой стенки [11]. Известно, что даже небольшое повышение уровня СРБ (около 3 мг/л) является независимым фактором риска развития атеротромбоза [10] и смер-

ти после инфаркта миокарда [12]. Недавно было показано, что уровень СРБ предсказывает смертность у больных с ранним недифференцированным артритом [7].

Прогностическое значение IL-6 продемонстрировано в нескольких эпидемиологических исследованиях. Так, при обследовании мужчин и женщин пожилого возраста в рамках программы Iowa 65+ Rural Health Study было показано, что увеличение уровня IL-6 ($> 3,19$ пг/мл) ассоциируется с двукратным нарастанием риска преждевременной смерти независимо от традиционных факторов риска [8]. Содержание IL-6 в сыворотке положительно коррелирует с частотой инфаркта миокарда у здоровых мужчин [13] и риском смерти у больных с острым коронарным синдромом [9]. Считается, что одновременное определение уровня IL-6 и СРБ позволяет с большей информативностью судить о риске развития атеросклероза и тяжести его последствий [2].

Выявленное в нашем исследовании уменьшение содержания сывороточных СРБ и IL-6 у больных РА после курса терапии симвастатином является еще одним доказательством антиатерогенного действия статинов при аутоиммунных заболеваниях. Помимо этого, полученные данные об отрицательной корреляции динамики уровня СРБ в сыворотке и изменений содержания холестерина ЛПВП и ЛПВП₂ могут свидетельствовать о том, что эффективность симвастатина при РА обусловлена не только снижением содержания промежуточных продуктов синтеза холестерина, но и прямым холестеринснижающим эффектом статинов, приводящим к повышению концентрации ЛПВП, обладающих противовоспалительным действием [14].

Список литературы

1. Ширинский И.В., Желтова О.И., Ширинский В.С., Козлов В.А. Влияние симвастатина на активность болезни и содержание холестерина субфракций липопротеинов сыворотки крови у больных ревматоидным артритом // *Терапевтический архив*. — 2008. — № 3. — С. 63-65.
2. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // *Терапевтический архив*. — 2002. — № 5. — С. 57-60.
3. Ребров А.П., Воскобой И.П. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза // *Терапевтический архив*. — 2004. — № 1. — С. 78-82.
4. Ширинский И.В., Желтова О.И., Соловьева Н.Ю., Ширинский В.С., Козлов В.А. Эффективность и безопасность симвастатина при ревматоидном артрите — открытое контролируемое исследование // *Медицинская иммунология*. — 2007. — № 4-5. — С. 477-482.
5. Gabriel S.E. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis // *Am. J. Med.* — 2008. — Vol. 121. — P. 9-14.
6. Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M., Doran M.F., Tureson C., O'Fallon W.M., Matteson E.L. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48. — P. 54-58.
7. Goodson N.J., Symmons D.P., Scott D.G., Bunn D., Lunt M., Silman A.J. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 2293-2299.
8. Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P., Corti M.C., Wacholder S., Ettinger W.H., Jr., Heimovitz H., Cohen H.J., Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 106. — P. 506-512.
9. Hedman A., Larsson P.T., Alam M., Wallen N.H., Nordlander R., Samad B.A. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 120. — P. 108-114.
10. Mazer S.P., Rabbani L.E. Evidence for C-reactive protein's role in (CRP) vascular disease: atherothrombosis, immuno-regulation and CRP // *J. Thromb. Thrombolysis*. — 2004. — Vol. 17. — P. 95-105.
11. Nakou E.S., Liberopoulos E.N., Milionis H.J., Elisaf M.S. The role of C-reactive protein in atherosclerotic cardiovascular disease: an overview // *Curr Vasc Pharmacol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 258-270.
12. Retterstol L., Eikvar L., Bohn M., Bakken A., Erikssen J., Berg K. C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction — a 10 year follow-up study // *Atherosclerosis*. — 2002. — Vol. 160. — P. 433-440.
13. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 1767-1772.
14. Rye K.A., Barter P.J. Antiinflammatory actions of HDL: a new insight // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. — Vol. 28. — P. 1890-1891.
15. Shirinsky I.V., Zheltova O.I., Solovyova N.Y., Kozlov V.A., Shirinsky V.S. Changes in disease activity, cytokine production, and proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis after simvastatin treatment // *Scand. J. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 38. — P. 23-27.
16. Stoll G., Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 1923-1932.
17. van Doornum S., McColl G., Wicks I.P. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 862-873.
18. van Gestel A.M., Prevoo M.L., van't Hof M.A., van Rijswijk M.H., van de Putte L.B., van Riel P.L. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39. — P. 34-40.

поступила в редакцию 05.05.2010

отправлена на доработку 10.05.2010

принята к печати 17.05.2010