

ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ К РЕЦЕПТОРАМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

А.С. Авдеева, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Е.Ю. Панасюк, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Цель исследования — оценить динамику показателей цитокинового профиля у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне терапии тоцилизумабом и выявить показатели, которые могут быть полезны для прогнозирования эффективности лечения.

Материал и методы. Обследовано 42 больных РА (в том числе 32 женщины), средний возраст 50,5 (43—55) года, длительность заболевания 56,5 (23—81) мес, индекс DAS28 6,4 (5,8—7,05), получивших 6 инфузий тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом 4 нед на фоне стандартной терапии. Концентрацию цитокинов в сыворотке крови — интерлейкинов (ИЛ) 1b, 1Pa, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 17, Eotaxin, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, интерферона γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF bb, RANTES, фактора некроза опухолей α — ФНО α , VEGF — определяли с помощью мультимплексной технологии xMAP.

Результаты. К 24-й неделе терапии хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 35 больных, удовлетворительный — у 7, ремиссия по индексу CDAI — у 33%. Также к 24-й неделе лечения регистрировалось снижение ($p < 0,05$) уровня провоспалительных (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15 и ИЛ-17, интерферона γ и ФНО α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13) цитокинов, хемокинов (ИЛ-8, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β) и факторов роста (ИЛ-7, GM-CSF, VEGF, FGF basic, IP-10). Ремиссия по индексу CDAI ассоциировалась с более высоким базальным уровнем ИЛ-1 β , ИЛ-2, GM-CSF и ФНО α , а хороший ответ по критериям EULAR — с быстрым снижением уровня ИЛ-10 и ИЛ-13 в сыворотке крови.

Заключение. Применение тоцилизумаба сопровождается быстрым и выраженным снижением концентрации практически всего спектра показателей цитокинового профиля. Определение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-13, GM-CSF и ФНО α может быть полезным для прогнозирования эффективности терапии тоцилизумабом при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тоцилизумаб; цитокиновый профиль; CDAI; ремиссия; предикторы ответа.

THE IMPORTANCE OF CYTOKINE PROFILE CHARACTERISTICS FOR THE EVALUATION OF THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST IL-6 RECEPTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A.S. Avdeeva, A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, E.Yu. Panasyuk, E.L. Nasonov

V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Aim. To evaluate dynamics of cytokine profile characteristics in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with tocilizumab and to identify parameters that can be used to predict the effectiveness of therapy.

Materials and methods. 42 patients (32 women) aged 43—55 (mean 50.5) years with the duration of disease 23—81 (mean 56.5 months), DAS28 6.4 (5.8—7.05). Each patient was given 6 i/v infusions of 8 mg tocilizumab/day at 4 week intervals in addition to standard therapy. Serum levels of IL-1b, IL-1Pa, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF bb, RANTES, TNF- α , VEGF were determined by xMAP multiplex technology.

Results. Good therapeutic effect in accordance with EULAR criteria was documented in 35 and satisfactory one in 7 patients; remission based on CDAI occurred in 33% of the cases. The levels of proinflammatory (IL-1b, -2, -6, -12, -15, -17, IFN- γ , TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4, -5, -9, -10, -13) cytokines, hemokines (IL-8, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1b) and growth factors (IL-7, GM-CSF, VEGF, FGF basic, IP-10) dropped down by week 24 of the treatment ($p < 0.05$). Remission based on CDAI was associated with higher baseline levels of IL-1b, -2, GM-CSF and TNF- α and good outcome according to EULAR criteria with the rapid fall in IL-10 and -13 levels.

Conclusion. Therapy with tocilizumab results in the rapid and well apparent decrease in the concentration of the practically entire spectrum of cytokines. Measurement of IL-1b, -2, -10, -13, GM-CSF and TNF- α may be useful for the prediction of the effectiveness of therapy of RA with tocilizumab.

Key words: rheumatoid arthritis; tocilizumab; cytokine profile; CDAI; remission; predictors of response.

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов, прогрессирующей деструкцией костной и хрящевой ткани, а также развитием системных проявлений [1].

Согласно современным представлениям, ключевую роль в развитии синовиального воспаления и суставной деструкции при РА играют активированные CD4+ Т-хелперные (Th) клетки, вызывающие активацию В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиление продукции цитокинов [2—4]. Важной особенностью активации

CD4⁺-Т лимфоцитов является поляризация иммунного ответа по типу Th1 с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными. Именно с эффектами провоспалительных цитокинов связывают развитие основных клинических симптомов заболевания: появление воспалительных изменений в суставах, прогрессирование костной и хрящевой деструкции, развитие системных проявлений [4].

Прогресс, достигнутый в понимании патогенеза РА, способствовал разработке новых методов терапии, что позволило значительно улучшить результаты лечения и прогноз, а также в ряде случаев добиться ремиссии заболевания [5, 6]. В настоящее время наряду с традиционными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в терапии заболевания применяется новый класс лекарственных средств — генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), селективно блокирующие ведущие звенья иммунопатогенеза РА [5, 7]. Важное место среди ГИБП отводят тоцилизумабу — гуманизированным моноклональным антителам (иммуноглобулинам класса G₁) к рецепторам интерлейкина (ИЛ) 6 [8, 9].

В последние годы в качестве биомаркеров эффективности терапии ГИБП наряду с рутинными клинико-лабораторными показателями все шире применяются мультиплексные аналитические параметры, основанные на протеомных, транскриптомных и генетических технологиях с использованием ДНК- и белковых микрочипов [10]. При этом в ревматологии наиболее перспективными методами мультиплексного анализа являются протеомные технологии [11—13].

Изучение динамики цитокинового профиля имеет важное значение как для осуществления мониторинга эффективности терапии ГИБП, так и для поиска предикторов хорошего ответа на биологическую терапию. В ряде работ отмечено транзиторное повышение уровня ИЛ-6 на фоне терапии тоцилизумабом с последующим снижением концентрации указанного цитокина к 24-й неделе лечения [14]. Также продемонстрирована взаимосвязь между хорошим ответом на терапию тоцилизумабом и высоким базальным уровнем макрофагального ингибирующего фактора (MIF) в сыворотке крови [15], однако имеющиеся данные получены при анализе небольших групп больных и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценить динамику показателей цитокинового профиля у больных РА на фоне терапии тоцилизумабом, а также выявить показатели, которые могут быть полезны для прогнозирования эффективности лечения.

Материал и методы

Обследовано 42 больных с достоверным диагнозом РА (критерии ACR, 1987), наблюдавшихся в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН в период с 2009 по 2010 г. Все больные были включены в российское открытое многоцентровое исследование ЛОРНЕТ. Клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в табл. 1, из которой видно, что большинство больных были женского пола, среднего возраста, с

Таблица 1. *Исходные клинико-иммунологические показатели у больных РА (n = 42)*

Показатель	Значение
Пол, м/ж	10/32
Возраст, годы – Ме (25–75-й перцентиль)	50,5 (43–55)
Длительность заболевания, мес Ме (25–75-й перцентиль)	56,5 (23–81)
Стадия РА, n (%) – I/II/III/IV	1(2,4)/17(40,5) /21(50)/3(7,1)
Функциональный класс, n (%) – I/II/III/IV	8(19)/34(81)/0/0
DAS28 – Ме (25-й–75-й перцентиль)	6,4 (5,8–7,05)
HAQ – Ме (25-й–75-й перцентиль)	1,75 (1,25–2,25)
Предшествующая терапия БПВП (метотрексат), n (%)	42 (100)
	35 (83,3)
СОЭ, мм/ч – Ме (25-й–75-й перцентиль)	41(30–70)
С-РБ, мг/мл – Ме (25-й–75-й перцентиль)	36,4 (19,2–62,7)
Количество серопозитивных больных, n (%):	
IgM-РФ	36 (85,1)
АЦЦП	37 (88,1)

длительным течением заболевания, серопозитивные по антителам к ревматоидному фактору — иммуноглобулину класса М (IgM-РФ) и к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II и III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности, до начала терапии тоцилизумабом получали различные БПВП и глюкокортикоиды без достаточного терапевтического эффекта.

Всем больным проведено по 6 инфузий тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом 4 нед на фоне стандартной терапии. Клинические и лабораторные показатели анализировали непосредственно перед началом лечения (нулевая точка) и через 2, 4, 8 и 24 нед после первой инфузии тоцилизумаба. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR [16]. Клиническую эффективность терапии определяли также с помощью индексов активности CDAI и SDAI [17].

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма до 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (С-РБ) и IgM-РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec («Siemens», Германия). Нормальный уровень С-РБ в сыворотке крови составлял 5 мг/л и менее. Согласно инструкции фирмы-изготовителя, за верхнюю границу нормы IgM-РФ была принята концентрация 15 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови (верхняя граница нормы 17 ЕД/мл) проводили электрохемилюминисцентным методом на анализаторе Cobas e411 («Roche», Швейцария). Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови — ИЛ-1b, ИЛ-1Ra, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, Еотаксин, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, интерферона (IFN)-γ,

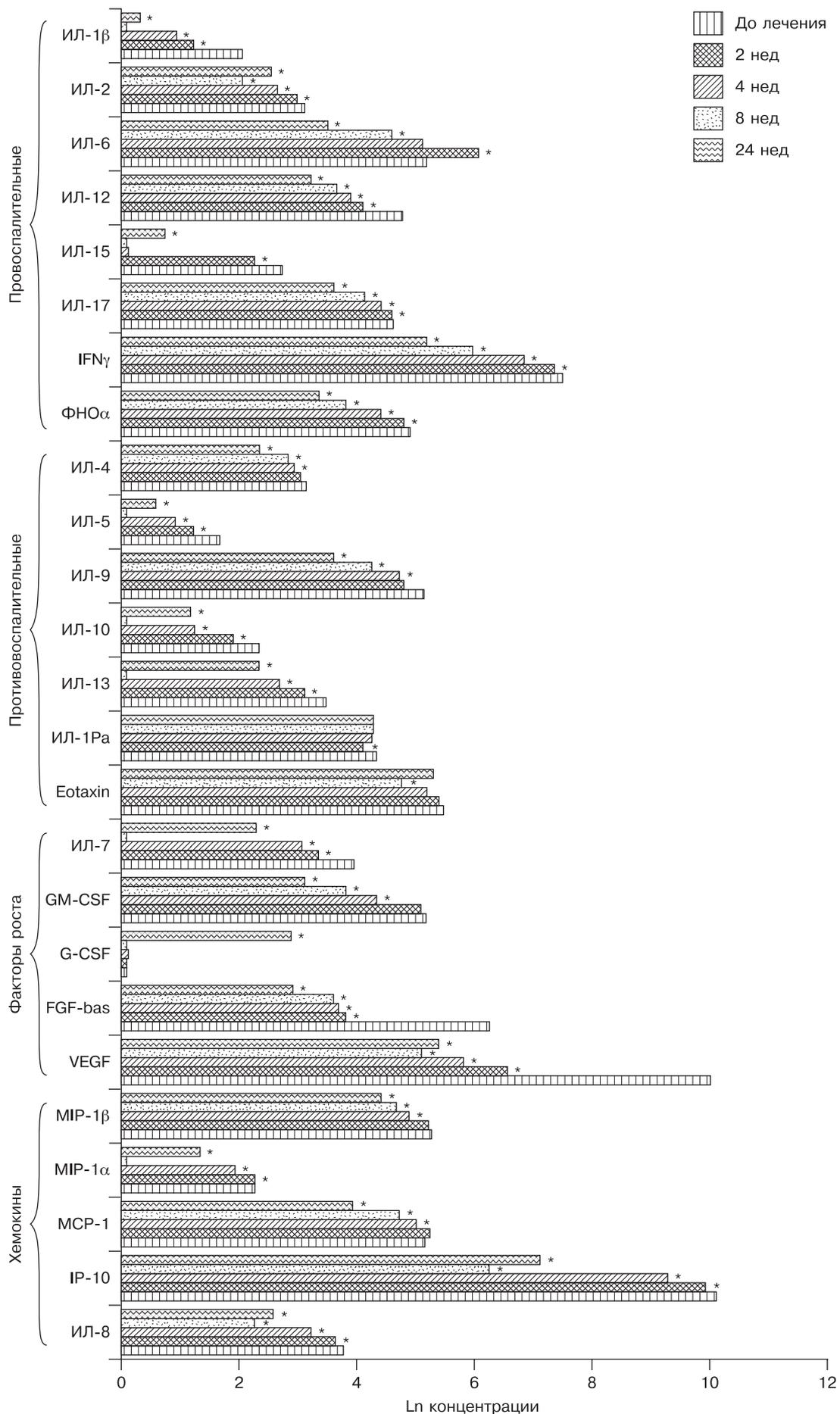


Рис. 1. Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии тоцилизумабом.

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF bb, RANTES, фактора некроза опухолей α (ФНО α), VEGF — определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex array system («БИО-РАД», США). Верхняя граница нормы при исследовании 30 образцов сыворотки здоровых доноров составила: ИЛ-1b — 10,2 пг/мл, ИЛ-1Pa — 1287,4 пг/мл, ИЛ-2 — 153,6 пг/мл, ИЛ-4 — 10,9 пг/мл, ИЛ-5 — 10,6 пг/мл, ИЛ-6 — 39,6 пг/мл, ИЛ-7 — 287,7 пг/мл, ИЛ-8 — 50,2 пг/мл, ИЛ-9 — 307,5 пг/мл, ИЛ-10 — 554,6 пг/мл, ИЛ-12 — 53,6 пг/мл, ИЛ-13 — 110,4 пг/мл, ИЛ-15 — 66,8 пг/мл, ИЛ-17 — 471,3 пг/мл, Eotaxin — 1616 пг/мл, FGF-basic — 71,8 пг/мл, G-CSF — 52,5 пг/мл, GM-CSF — 261,1 пг/мл, IFN γ — 4298,7 пг/мл, IP-10 — 20219,7 пг/мл, MCP-1 — 280,1 пг/мл, MIP-1 α — 42,7 пг/мл, MIP-1 β — 165,9 пг/мл, ФНО α — 145,9 пг/мл, VEGF — 7693,1 пг/мл. Исследуемые сыворотки хранили при -70 $^{\circ}$ C.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна—Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом 25—75 перцентиль. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Концентрации цитокинов были переведены в логарифмы, и на рис. 1 представлены натуральные логарифмы медианы их концентраций.

Результаты и обсуждение

До начала терапии тоцилизумабом индексы DAS28 (6,44; 5,87—7,04), SDAI (45,0; 36,2—57,0) и CDAI (41,5; 32,0—53,0) соответствовали высокой активности РА. К 24-й неделе терапии тоцилизумабом хороший эффект по критериям EULAR регистрировался у 35 пациентов, удовлетворительный — у 7, ремиссия по индексу DAS28 (менее 2,6) была достигнута у 30 (71%) больных, SDAI (3,3 и менее) — у 13 (31%), CDAI (2,8 и менее) — у 14 (33%).

Уровень исследуемых цитокинов у больных РА и здоровых доноров представлен в табл. 2, из которой видно, что в сыворотке крови у больных РА отмечалась достоверно и значимо более высокая концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17, ИФН- γ , ФНО α), хемокинов (ИЛ-8, IP-10, MCP-1) и факторов роста (ИЛ-7, GM-CSF, VEGF, FGF) по сравнению с показателями у здоровых доноров ($p < 0,05$); уровень ряда противовоспалительных цитокинов у больных РА (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, $p < 0,05$) был выше

Таблица 2. Уровень цитокинов в сыворотке крови (в пг/мл) у больных РА до начала терапии тоцилизумабом и здоровых доноров, Me (ИР)

Показатель	Больные РА (n = 34)	Здоровые доноры (n=30)
ИЛ-1 β	7,9 (2,6—29,4)**	4,1 (2,6—4,9)
ИЛ-1Pa	77,1(45,4—118,9)**	150,6 (111,2—253,8)
ИЛ-2	22,3 (9,1—70,1)*	10,8 (5,5—13,9)
ИЛ-4	23,4 (21,3—29,1)**	3,3 (0,2—5,9)
ИЛ-5	5,2 (2,7—19,3)*	2,9 (0,2—5,2)
ИЛ-6	176,8 (106,1—462,3)**	7,8 (4,5—13,1)
ИЛ-7	52,6 (38,3—121,9)**	8,2 (0,5—21,5)
ИЛ-8	43,0 (29,7—86,8)*	12,5 (4,8—16,3)
ИЛ-9	172,8 (42,5—454,1)*	34,2 (26,3—42,4)
ИЛ-10	10,7 (6,2—29,0)	13,2 (5,8—37,5)
ИЛ-12	115,6 (57,7—178,6)*	5,8 (2,2—9,9)
ИЛ-13	31,9 (23,7—69,4)*	16,7 (9,9—22,4)
ИЛ-15	15,7 (3,6—68,6)*	6,7 (3,9—17,4)
ИЛ-17	101,2 (90,1—118,6)*	22,9 (5,2—90,3)
Eotaxin	234,2 (146,7—455,4)*	102,4 (19,4—585,7)
FGF	52,5 (42,1—81,6)**	27,3 (19,3—44,3)
G-CSM	0,01 (0,01—9,2)**	10,9 (2,4—21,3)
GM-CSF	176,2 (81,7—434,9)**	39,9 (21,6—61,3)
IFN γ	1838,2 (961,1—7781,1)*	285,4 (112,3—1037,9)
IP-10	24148,2 (16915,3—32123,6)**	717,8 (188,7—4064,8)
MCP-1	168,2 (91,7—316,5)*	48,6 (22,3—120,7)
MIP-1 α	9,7 (7,3—14,8)	10,8 (8,8—18,1)
MIP-1 β	194,6 (159,0—245,8)**	66,0 (49,4—99,4)
PDGF-BB	—	26024,5 (5854,8—58715,0)
ФНО α	136,9 (60,6—641,2)**	38,9 (17,2—64,9)
VEGF	2229,4 (1272,9—4197,3)*	205,6 (63,9—312,8)

Примечание. * $p < 0,05$ относительно показателей в контрольной группе, ** — изменение уровня на 30% и более относительно показателей в контрольной группе.

или ниже либо не отличался от показателей в контрольной группе (ИЛ-10, Eotaxin, ИЛ-1Pa).

Динамика показателей цитокинового профиля на фоне терапии представлена на рис. 1, на котором видно, что применение тоцилизумаба сопровождается быстрым и выраженным снижением концентрации практически всего спектра исследуемых показателей уже через 2—4 нед после первой инфузии: через 2 нед выявлено снижение ($p < 0,05$) уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-12, ИЛ-15) и противовоспалительных (ИЛ-5, ИЛ-10) цитокинов, факторов роста (ИЛ-7, FGF-basic, VEGF) и хемокинов (ИЛ-8); через 4 нед также регистрировалось снижение ($p < 0,05$) концентрации ИЛ-2, ИЛ-9, ИЛ-13, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 β ; к 24-й неделе — уровня ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, FGF-basic, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , ФНО α , VEGF ($p < 0,05$); содержание ИЛ-1Pa и Eotaxin изменялось менее чем на 30% по сравнению с исходным, также отмечалось повышение уровня G-CSF ($p < 0,05$). Со-

Таблица 3. Корреляционная взаимосвязь уровней цитокинов с клиническими и лабораторными показателями до начала терапии тоцилизумабом ($n = 34$)

Показатель	DAS28	SDAI	CDAI	СОЭ	СРБ
ИЛ-6					
r	0,4	0,5	0,5	—	—
p	0,007	0,001	0,001		
ИЛ-9					
r	0,5	0,5	0,5	—	—
p	0,006	0,001	0,005		
IP 10					
r	0,4	0,4	0,5	—	—
p	0,009	0,01	0,005		
VEGF					
r	—	—	—	—	0,5
p					0,009

держание ИЛ-6 в сыворотке крови повышалось более чем в 2 раза через 2 нед терапии тоцилизумабом (425,1; 289,4—679,8 пг/мл) и снижалось более чем в 5 раз к 24-й неделе лечения (33,5; 21,5—91,6 пг/мл; $p < 0,05$). У 41% пациентов уровень ИЛ-6 к 24-й неделе лечения находился в пределах нормы. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-

1Ра, ИЛ-10, ИЛ-15, FGF-basic, MIP-1 α в сыворотке крови больных РА к 24-й неделе терапии было ниже, чем у здоровых доноров, концентрация ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12 и G-CSF — выше, чем в контрольной группе; остальные показатели цитокинового профиля не отличались от таковых в контрольной группе ($p < 0,05$).

Корреляционные связи уровней цитокинов с клинико-лабораторными показателями активности заболевания до начала терапии представлены в табл. 3.

Через 24 нед лечения регистрировалась корреляционная связь уровня VEGF с уровнем С-РБ ($r = 0,4$; $p = 0,03$). Достоверных корреляционных связей остальных показателей цитокинового профиля с клинико-лабораторными показателями активности болезни не регистрировалось ($p > 0,05$).

Для выявления возможных предикторов ответа на терапию проанализирован базальный уровень показателей цитокинового профиля у больных с разным ответом на терапию по критериям EULAR, а также у больных, достигших ремиссии по индексам DAS28 и CDAI к 24-й неделе терапии.

При сравнении концентрации исследуемых цитокинов у больных с хорошим и удовлетворительным эффектом лечения достоверных различий базального уровня показателей не выявлено ($p > 0,05$), к 4-й неделе применения тоцилизумаба у больных с удовлетворитель-

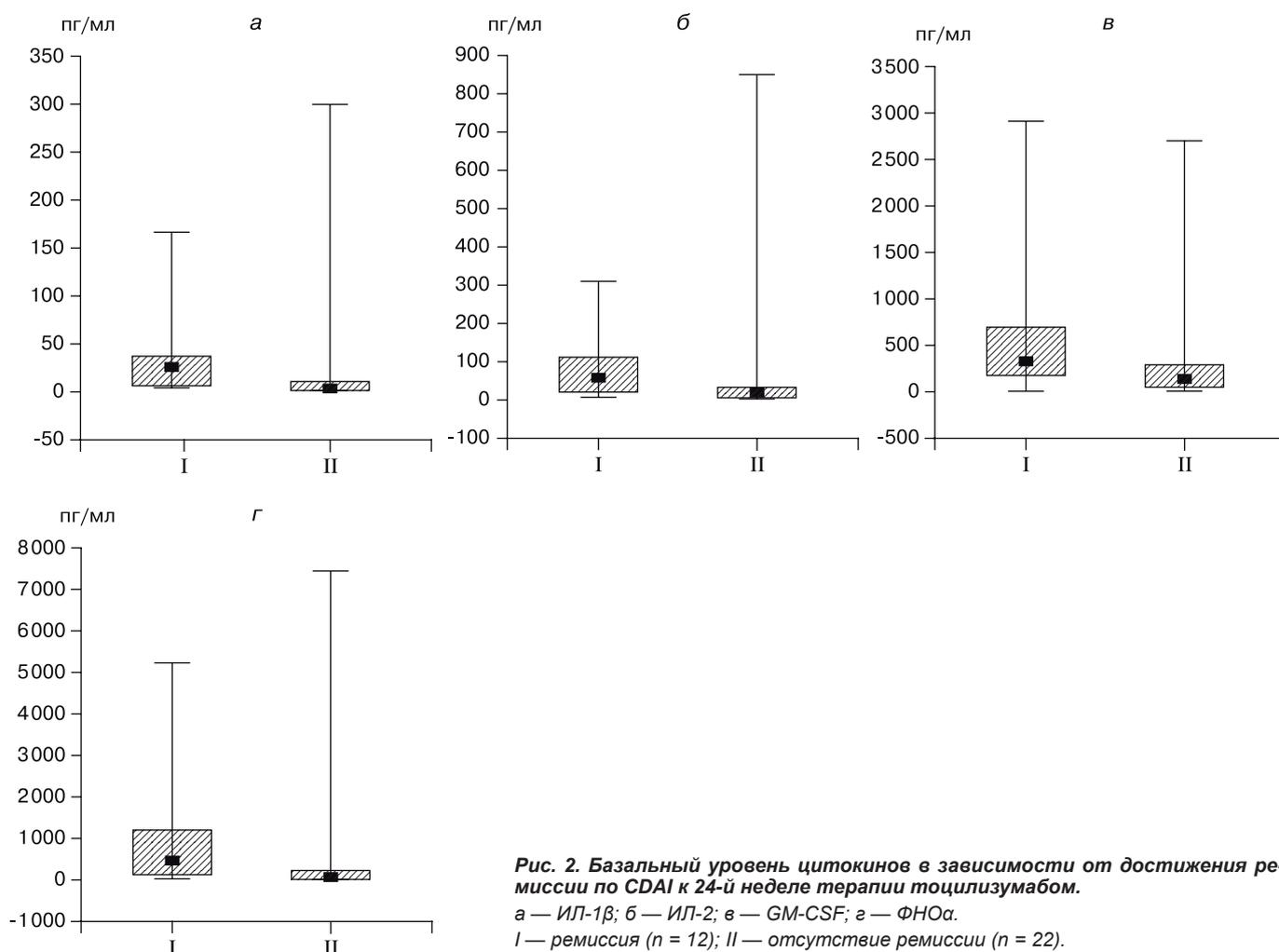


Рис. 2. Базальный уровень цитокинов в зависимости от достижения ремиссии по CDAI к 24-й неделе терапии тоцилизумабом. а — ИЛ-1 β ; б — ИЛ-2; в — GM-CSF; г — ФНО α . I — ремиссия ($n = 12$); II — отсутствие ремиссии ($n = 22$).

ным результатом лечения отмечался более высокий уровень ИЛ-10 (7,6; 6,1—7,9 пг/мл) и ИЛ-13 (24,4; 20,9—27,5 пг/мл) по сравнению с показателями у больных с хорошим эффектом препарата — 2,7 (0,01—5,4) и 10,6 (1,8—25,4) пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Различий показателей базального уровня цитокинов у больных в зависимости от достижения ремиссии по индексу DAS28 к 24-й неделе терапии не выявлено ($p > 0,05$); у пациентов, достигших ремиссии по индексу CDAI, регистрировался более высокий исходный уровень ИЛ-1 β , ИЛ-2, GM-CSF, ФНО α по сравнению с больными, у которых сохранялась воспалительная активность (рис. 2).

Результаты исследования свидетельствуют о способности тоцилизумаба вызывать быстрое и выраженное снижение уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови больных РА. Сходные данные были получены японскими авторами при оценке панели из 20 цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1 β , ФНО α , CCL-20, IL-23, TWEAK) у 42 больных РА (27 получали терапию тоцилизумабом, 15 — терапию ингибиторами ФНО α): через 24 нед у пациентов с хорошим/умеренным эффектом терапии тоцилизумабом было выявлено значительное снижение уровня ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-12, GM-CSF, ФНО α , а у больных с хорошим эффектом терапии отмечалось снижение уровня ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, GM-CSF, IFN- γ более чем на 60% от исходного уровня [18].

Интерес представляет динамика уровня ИЛ-6 на фоне лечения тоцилизумабом. Так, по данным N. Nishimoto и соавт. [14], отмечено повышение уровня ИЛ-6 в 1,5 раза через 2 нед после инфузии тоцилизумаба (с $58,4 \pm 13,8$ до $92,8 \pm 82,4$ пг/мл) с сохранением повышенного уровня ($89,7 \pm 63,7$ пг/мл) до 6 нед. По мнению авторов, повышение уровня ИЛ-6 на фоне лечения тоцилизумабом связано не с увеличением продукции указанного цитокина, а с нарушением его клиренса через ИЛ-6R, которые заблокированы тоцилизумабом. Нами получены сходные данные о повышении уровня ИЛ-6 через 2 нед после первой инфузии препарата более чем в 2 раза по сравнению с исходным.

Сведения об авторах:

Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Авдеева Анастасия Сергеевна — канд. мед. наук, науч. сотр., e-mail: 9056249400@mail.ru;

Новиков Александр Александрович — канд. биол. наук, вед. науч. сотр.

Александрова Елена Николаевна — д-р мед. наук, зав. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний.

Панасюк Елена Юрьевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинических исследований и международных связей.

Насонов Евгений Львович — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, директор института.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М.** Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов Е.Л., Насонова В.А., ред. Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 290—331.
2. **Choy E.** Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 27: 510—18.
3. **Firestein G.** Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature.* 2003; 344: 907—16.
4. **McInnes I., Schett G.** Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Rev. Immunol.* 2007; 7: 429—42.
5. **van Vollenhoven R.F.** Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nature Rev. Rheumatol.* 2009; 5: 531—41.
6. **Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W.J.** et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 631—7.
7. **Насонов Е.Л.** Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в XXI век. *Клиническая медицина.* 2005; 6: 8—12.
8. **Nishimoto N., Kishimoto T.** Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008; 181: 151—60.
9. **Насонов Е.Л.** Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональ-

- ные антитела к рецептору интерлейкина-6). Терапевтический архив. 2010; 5: 64—71.
10. **Bansard C., Lequerré T., Daveau M.** et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? *Rheumatology*. 2009; 48: 1021—8.
 11. **Kingsmore S.** Multiplexed protein measurement: technologies and applications of protein and antibody arrays. *Nature Rev. Drug Discov.* 2006; 5: 310—20.
 12. **Tozzoli R., Bizzaro N.** Novel diagnostic methods for autoantibody detection. In: Shoenfeld Y., Gershwin M.E., Meroni P.L. *Autoantibodies*. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V.; 2007: 77—82.
 13. **Prestigiacomo T., Binder S.** Detection of autoantibodies using protein arrays. In: Shoenfeld Y., Gershwin M.E., Meroni P.L. *Autoantibodies*. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V.; 2007: 799—807.
 14. **Nishimoto N., Terao K., Mima T.** et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*. 2008; 112: 3959—64.
 15. **Kasama T., Wakabayashi K., Isozaki T.** et al. Differential regulation of serum cytokine profiles in Patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: Possible involvement of macrophage migration inhibitory factor. *Arthr. and Rheum.* 2011; 63(Suppl.): 23.
 16. **Fransen J., Stucki G., van Reil P.L.C.M.** Rheumatoid arthritis measures. *Arthr. and Rheum.* 2003; 49: 214—24.
 17. **Aletaha D., Nell V., Stamm T.** et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthr. Res. Ther.* 2005; ...R 796—806.
 18. **Yamana J., Iwahashi M., Kim M.** et al. T-cell-related cytokines are inhibited in response to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in contrast with TNF inhibitor. *Arthr. and Rheum.* 2011; 63 (Suppl.): 18.
 19. **Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K.** et al. Relationship between serum IL-6 levels after tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II): 90.
 20. **Levi M., Frey N., Grange S.** et al. Reduction in inflammatory biomarkers with increasing exposure to the IL-6 inhibitor, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis: graphical analysis of pooled data. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II.): 192.
 5. **van Vollenhoven R.F.** Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nature Rev. Rheumatol.* 2009; 5: 531—41.
 6. **Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W.J.** et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 631—7.
 7. **Nasonov E.L.** Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis — a look into the 21st century. *Klinicheskaya meditsina*. 2005; 6: 8—12 (in Russian).
 8. **Nishimoto N., Kishimoto T.** Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008; 181: 151—60.
 9. **Nasonov E.L.** New approaches to pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: perspective for use of tocilizumab (monoclonal antibodies to interleukin-6 receptor). *Terapeticheskij arhiv*. 2010; 5: 64—71 (in Russian).
 10. **Bansard C., Lequerré T., Daveau M.** et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? *Rheumatology*. 2009; 48: 1021—8.
 11. **Kingsmore S.** Multiplexed protein measurement: technologies and applications of protein and antibody arrays. *Nature Rev. Drug Discov.* 2006; 5: 310—20.
 12. **Tozzoli R., Bizzaro N.** Novel diagnostic methods for autoantibody detection. In: Shoenfeld Y., Gershwin M.E., Meroni P.L. *Autoantibodies*. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V.; 2007: 77—82.
 13. **Prestigiacomo T., Binder S.** Detection of autoantibodies using protein arrays In: Shoenfeld Y., Gershwin M.E., Meroni P.L. *Autoantibodies*. 2nd ed. Oxford: Elsevier B.V.; 2007: 799—807.
 14. **Nishimoto N., Terao K., Mima T.** et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood*. 2008; 112: 3959—64.
 15. **Kasama T., Wakabayashi K., Isozaki T.** et al. Differential regulation of serum cytokine profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: Possible involvement of macrophage migration inhibitory factor. *Arthr. and Rheum.* 2011; 63(Suppl.): 23.
 16. **Fransen J., Stucki G., van Reil P.L.C.M.** Rheumatoid arthritis measures. *Arthr. and Rheum.* 2003; 49: 214—24.
 17. **Aletaha D., Nell V., Stamm T.** et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthr. Res. Ther.* 2005; R 796—806.
 18. **Yamana J., Iwahashi M., Kim M.** et al. T-cell-related cytokines are inhibited in response to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in contrast with TNF inhibitor. *Arthr. and Rheum.* 2011; 63 (Suppl.): 18.
 19. **Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K.** et al. Relationship between serum IL-6 levels after tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II): 90.
 20. **Levi M., Frey N., Grange S.** et al. Reduction in inflammatory biomarkers with increasing exposure to the IL-6 inhibitor, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis: graphical analysis of pooled data. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II.): 192.

REFERENCES

1. **Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M.** Rheumatoid arthritis. In: Nasonov E.L., Nasonova V.A., eds. *Rheumatology*. National manual. Moscow: Geotar-Media; 2008: 290—331 (in Russian).
2. **Choy E.** Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 27: 510—18.
3. **Firestein G.** Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 344: 907—16.
4. **McInnes I., Schett G.** Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Rev. Immunol.* 2007; 7: 429—42.
19. **Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K.** et al. Relationship between serum IL-6 levels after tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II): 90.
20. **Levi M., Frey N., Grange S.** et al. Reduction in inflammatory biomarkers with increasing exposure to the IL-6 inhibitor, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis: graphical analysis of pooled data. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (Suppl. II.): 192.

Поступила 01.07.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.13-004.6-036.1-055

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

А.Н. Сумин, Е.В. Корок, Р.А. Гайфулин, А.В. Безденежных, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, 650002 Кемерово

Наличие мультифокального атеросклероза (МФА) является фактором, неблагоприятно влияющим на прогноз у разных категорий пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако гендерные особенности МФА практически не изучены, что и послужило основанием для проведения настоящей работы.

Цель работы — изучить гендерные особенности МФА у больных атеросклерозом различной локализации.

Материал и методы. В исследование включено 1018 пациентов, находившихся на лечении и обследовании в клинике перед плановыми оперативными вмешательствами на коронарных артериях, каротидном бассейне сонной артерии, аорте и артериях нижних конечностей. В 1-ю группу включено 193 женщины (возраст 63 [59;69] года), 2-ю группу составили 825