

# Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите

Е.В. Удачкина, Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

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

*Ревматоидный артрит (РА) – хроническое, системное аутоиммунное заболевание. Одной из основных причин смертности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы, обусловленные атеросклерозом сосудов. В обзоре представлены результаты исследований, посвященных изучению роли интерлейкина (ИЛ) 6 в развитии аутоиммунного воспаления и сердечно-сосудистых заболеваний. Рассмотрена связь ИЛ6, воспаления и липидного спектра крови. Уделено внимание липид-снижающему и плейотропному действию статинов. Представлены сведения о влиянии ингибиторов рецепторов ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ) на уровень липидов крови при РА. Значение ИЛ6 в патогенезе атеросклероза при РА и влияние ТЦЗ на развитие и прогрессирование атеросклеротического процесса нуждаются в дальнейшем изучении.*

**Ключевые слова:** интерлейкин 6, атеросклероз, липидный спектр, статины, воспаление, ревматоидный артрит, тоцилизумаб.

**Контакты:** Елена Васильевна Удачкина [helen.udachkina@gmail.com](mailto:helen.udachkina@gmail.com)

*Для ссылки:* Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина 6 в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2013;(3):25–32.

[Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology. 2013;(3):25–32.]

## Role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis

E.V. Udachkina, D.S. Novikova, T.V. Popkova, E.L. Nasonov

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease. Coronary vascular events caused by atherosclerosis are one of the leading causes of death in RA. The review gives the results of studies of the role of interleukin-6 (IL-6) in the development of autoimmune inflammation and cardiovascular diseases. The link between IL-6, inflammation, and blood lipid spectrum is considered. Attention is focused on the lipid-lowering and pleiotropic effects of statins. There is information of the effects of IL-6 receptor inhibitors (Tocilizumab – TCZ) on blood lipid levels in RA. The implication of IL-6 in the pathogenesis of atherosclerosis in RA and the effects of TCZ on the development and progression of atherosclerosis need future investigations.*

**Key word:** interleukin-6, atherosclerosis, lipid spectrum, statins, inflammation, rheumatoid arthritis, tocilizumab.

**Contact:** Elena Vasilyevna Udachkina [helen.udachkina@gmail.com](mailto:helen.udachkina@gmail.com)

Ревматоидный артрит (РА) – воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом периферических суставов и поражением внутренних органов. Средняя продолжительность жизни больных РА на 5–15 лет меньше, чем в общей популяции [1, 2]. Одной из основных причин смертности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы – инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и внезапная сердечная смерть, – обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза сосудов [3, 4]. При этом повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РА лишь отчасти обусловлен традиционными факторами [5]. Ключевая роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА принадлежит воспалению.

### Атеросклероз и воспаление

Атеросклероз – хроническое воспалительное заболевание, поражающее сосуды крупного и среднего калибра. В основе патогенеза атеросклероза лежат два взаимосвязанных процесса: дислипидемия и хроническое воспаление [6–9]. Согласно современной теории, пусковым механизмом в развитии атеросклероза является накопление холестерина под эндотелием сосудов и его окисление. Эти процессы стимулируют развитие иммунного ответа, приводя к хроническому воспалению стенки артерии [10, 11].

Наряду с активированными Т-клетками и макрофагами атеросклеротические бляшки содержат небольшое количество активированных В-клеток, тучных клеток и дендритных клеток. Клеточный состав атеросклеротической бляшки и воспалительного инфильтрата синовиальной оболочки при РА одинаков (локальное накопление моноцитов, макрофагов, Т-клеток) [12].

Доказано, что при атеросклерозе и РА существует сходный профиль активации системного и местного иммунитета (усиление Th1-иммунного ответа): активация Т-клеток и тучных клеток, продукция провоспалительных цитокинов, повышение уровня  $\alpha$ -металлопротеиназ, способствующее разрушению внеклеточного матрикса, а также увеличение экспрессии молекул адгезии лейкоцитов [13, 14].

В развитии атеросклероза также участвуют эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов. Они опосредуют хемотаксис лейкоцитов, разрушение внеклеточного матрикса. Все клетки, вовлеченные в развитие атеросклероза, способны как вырабатывать цитокины, так и реагировать на их действие.

В патогенезе атеросклероза цитокины играют двойственную роль: провоспалительные и Th1-зависимые цитокины способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, в то время как противовоспалительные цитокины, связанные с регуляторными Т-клетками (T-reg), демонстрируют отчетливое антиатерогенное действие [11].

Среди большого количества цитокинов, синтезируемых активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, ключевая роль в развитии аутоиммунного воспаления и сердечно-сосудистых катастроф принадлежит интерлейкину (ИЛ) 6.

### Структура и функции ИЛ6

ИЛ6 – многофункциональный провоспалительный цитокин с молекулярной массой 26 кДа, который вырабатывается различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, в том числе макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, Т- и В-клетками, дендритными клетками [15]. Посредством стимуляции В-лимфоцитов ИЛ6 индуцирует синтез иммуноглобулинов, а также участвует в дифференцировке цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ6 – единственный цитокин, непосредственно индуцирующий синтез острофазовых белков (ОФБ) в гепатоцитах [16]. У больных РА наблюдается строгая корреляция между сывороточной активностью ИЛ6 и уровнем ОФБ в крови, таких как СРБ,  $\alpha_1$ -антитрипсин, фибриноген и гаптоглобин. Сигнал от ИЛ6 передается через уникальную систему ИЛ6-рецептора (ИЛ6Р). ИЛ6Р состоит из двух полипептидных цепей:  $\alpha$ -цепь – это собственно рецептор ИЛ6 (gp80, CD126);  $\beta$ -цепь – это общая трансдуцерная молекула (gp130, CD130). Действие ИЛ6 реализуется через систему ЯК-СТАТ, состоящую из янус-киназы (ЯК), а также из сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции (СТАТ) [17].

### ИЛ6 и сердечно-сосудистые заболевания

Повышение уровня ИЛ6 коррелирует с риском развития коронарной болезни сердца, является предиктором возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с клинически стабильной коронарной болезнью, доказанной ангиографически. Помимо этого, при нестабильной стенокардии и ИМ повышенный уровень ИЛ6 связан с неблагоприятным прогнозом [18–20]. При увеличении концентрации ИЛ6 на 1 пг/мл относительный риск развития повторного ИМ или внезапной смерти возрастает в 1,7 раза [21]. Повышенный уровень ИЛ6 перед аортокоронарным шунтированием ассоциируется с окклюзией шунта в раннем послеоперационном периоде, а также предсказывает развитие отсроченных сердечно-сосудистых событий [22]. У. Seino и соавт. [23] обнаружено, что в артериях, пораженных атеросклерозом, уровни экспрессии мРНК ИЛ6 выше в 10–40 раз, чем в артериях без признаков атеросклероза. В утолщенной интима атеросклеротического дефекта отмечено наличие транскрипта гена ИЛ6. Кроме того, установлено, что ИЛ6 является независимым биомаркером атеросклероза сонных артерий у пациентов с умеренным и тяжелым коронарным поражением [24]. J. Aмаг и соавт. [25] также показали, что квартили концентрации ИЛ6, независимо от традиционных факторов риска, положительно коррелируют с наличием атеросклеротических бляшек в сонных и бедренных артериях по данным дуплексного сканирования. Уровень ИЛ6 значимо выше у пациентов с дислипидемией Па- и Пб-типа, чем в контрольной группе здоровых, и коррелирует с толщиной интима – медиа (ТИМ) [26]. Более того, высокий уровень ИЛ6 у пациентов с мерцательной аритмией – независимый предиктор инсульта [27].

Нельзя не отметить связь между ИЛ6 и системой гемостаза. Показано, что тромбин играет важную роль в прогрес-

сировании атеросклероза, оказывая мощное митогенное действие на гладкомышечные клетки сосудов. Тромбин дозозависимо индуцирует экспрессию мРНК и белка ИЛ6 [28], а ИЛ6 в свою очередь увеличивает количество тромбоцитов в циркулирующей крови [29] и активирует их *in vitro* [30]. Кроме того, ИЛ6 увеличивает концентрацию фибриногена плазмы и снижает концентрацию свободного протеина S. Эти изменения тромбоцитов и коагуляционной фазы гемостаза, вызванные действием ИЛ6, могут приводить к патологическому тромбозу и нестабильности бляшки [25, 31].

### Роль полиморфизма гена ИЛ6

В рамках Западно-Шотландского исследования профилактики ишемической болезни сердца WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) изучено влияние полиморфизма гена *ИЛ6-174 G/C* на риск развития коронарной болезни сердца. В зависимости от проводимого лечения (правастатин или плацебо – ПЛ) пациенты были разделены на 2 группы. В группе пациентов, получавших правастатин, риск ССЗ у носителей генотипа СС был значимо ниже независимо от наличия традиционных факторов. Хотя у мужчин с генотипом СС исходный уровень ИЛ6, СРБ и фибриногена был недостоверно выше, терапия статинами в этой группе приводила к значимо большему снижению уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по сравнению с носителями генотипов GG и GC. В группе ПЛ значимой связи между высоким риском ССЗ и генотипом -174CC не выявлено [32]. J.M. Fernandez-Real и соавт. [33] показали, что уровень триглицеридов (ТГ) плазмы, ТГ липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), свободных жирных кислот как натощак, так и после нагрузки глюкозой выше у гомозиготных носителей -174G, чем у носителей С-аллеля. При этом уровень наиболее антиатерогенной субфракции ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) 2 у носителей GG был ниже. Однако на концентрацию общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП полиморфизм *ИЛ6-174 G/C* влияния не оказывал. Пациенты в сравниваемых группах были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела. Также у носителей G-аллеля отмечалась тенденция к более высокому уровню ИЛ6 ( $9,9 \pm 6,9$  против  $6,85 \pm 1,7$  пг/мл;  $p=0,09$ ). Интересны данные Н.К. Berthold и соавт. [34], полученные при изучении большой группы пациентов ( $n=2321$ ). Установлена связь между одиночным полиморфизмом *ИЛ6-174 G/C* и концентрацией в сыворотке такого независимого фактора риска ССО, как липопротеин (а) – ЛП(а). Так, у носителей С-аллеля уровень ЛП(а) был значимо выше. Корреляция оставалась достоверной и после поправки на пол, возраст, индекс массы тела, уровень сывороточных липопротеинов, длительность курения, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета.

В других исследованиях прослежена связь между генотипом GG и развитием сосудистой деменции [35], а также окклюзионной болезни периферических артерий [36]. В исследовании D. Fishman и соавт. [37], включавшем 102 здоровых добровольца, показано, что уровень ИЛ6 в плазме значительно ниже при наличии С-аллеля. Кроме того, S. Henningsson и соавт. [38] продемонстрировали связь генотипа СС у женщин с более низким уровнем ОХС, ХС ЛПНП и ТГ. При этом у мужчин данный генотип был ассоциирован с повышенным уровнем ТГ. Однако в данном исследовании связи между генотипом и уровнем ИЛ6 не выявлено. Уста-

новлено, что у здоровых гомозиготных носителей генотипа ИЛ6-174С количество тромбоцитов значительно ниже, чем у гомозиготных носителей G-аллеля [39]. Это же касалось и количества лейкоцитов в периферической крови. В то же время у пациентов с коронарной болезнью сердца выявлена положительная корреляция между генотипом СС и развитием фибрилляции предсердий [40]. Помимо этого, у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, генотип СС являлся независимым фактором риска смерти, а также ассоциировался с более высокой частотой развития сердечного-сосудистых событий [41].

V.F. Papoulas и соавт. [42] оценили связь между полиморфизмом ИЛ6-174 G/C, ожирением, курением и наличием ССЗ у больных РА (n=383). Для оценки функциональности изучаемого полиморфизма у 135 больных РА был исследован уровень сывороточного ИЛ6. Частота ССЗ была выше у носителей С-аллеля (2,2% против 17,0%, p=0,041). Указанная зависимость оставалась достоверной и после поправки на традиционные факторы риска ССЗ (ОР – 1,92; 95% ДИ – 1,03–3,58, p=0,041). Также у носителей С-аллеля был значимо выше и уровень ИЛ6. В то же время активную форму РА чаще диагностировали у гомозиготных носителей G-аллеля [43]. R. Palomino-Morales и соавт. [44] обследовали 311 больных РА (228 женщин и 83 мужчины). Выявлено, что у гомозиготных носителей G-аллеля по сравнению с пациентами с гетерозиготным генотипом ИЛ6174-G отмечалась более выраженная дисфункция эндотелия (эндотелий-зависимая вазодилатация:  $4,2 \pm 6,6\%$  против  $6,0 \pm 3,3\%$ , p=0,02). При этом отличий в распределении по генотипу и аллелям по сравнению с группой контроля не выявлено.

Результаты приведенных исследований достаточно противоречивы и не позволяют сделать однозначный вывод о значении полиморфизма ИЛ6. Тем не менее дальнейшее изучение данного вопроса представляется перспективным.

#### Воспаление, ИЛ6 и липидный спектр крови

ЛПВП подавляют окисление ЛПНП, снижают миграцию моноцитов и стимулируют выведение ХС из клеток артериальной стенки. Это приводит к замедлению развития атеросклероза [45–49]. В исследовании M. Gomaschi и соавт. [50] у здоровых добровольцев показано, что ЛПВП подавляют продукцию ИЛ6 эндотелиальными клетками и этот эффект прямо пропорционален концентрации ЛПВП (каждые 2 мг/мл белка ЛПВП снижают продукцию ИЛ6 на 58,2%). При низком уровне ЛПВП медиана концентрации ИЛ6 значительно выше (2,54 пг/мл), чем при среднем и высоком уровне ЛПВП (1,31 и 1,47 пг/мл соответственно). Таким образом, ЛПВП способны ограничивать проатерогенное влияние как острого, так и хронического воспаления.

В то же время, влияя на метаболизм липидов, ИЛ6 приводит к уменьшению концентрации ЛПВП и ЛПНП и увеличению содержания ТГ [51–53]. ИЛ6 увеличивает экспрессию рецепторов к ЛПОНП в различных тканях (сердце, жировая ткань, печень), в результате чего снижается их уровень в крови [54]. Помимо этого, ИЛ6 нарушает соотношение атерогенных и антиатерогенных липидов, липопротеинов и их белковых компонентов (апоВ/апоА1, ОХС/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП) [52, 55, 56].

Уже на ранней стадии атеросклероза, вследствие ферментной неокислительной модификации, ЛПНП превращаются в атерогенные молекулы (Ф-ЛПНП), которые акти-

вируют комплемент и макрофаги. Ф-ЛПНП накапливаются в гладкомышечных клетках сосудов, стимулируя экспрессию gp130 и секрецию ИЛ6 [57]. В свою очередь комплекс ИЛ6/растворимый ИЛ6Р (ИЛ6/рИЛ6Р) также стимулирует экспрессию мРНК и поверхностного белка gp130 в гладкомышечных клетках сосудов [58, 59].

#### ИЛ6, ангиотензин II и атеросклероз

В рамках патогенеза атеросклероза рассмотрим связь ИЛ6, ангиотензина II, окисленных ЛПНП (оксЛПНП). Y. Funakoshi и соавт. [60] показали, что ангиотензин II дозозависимо увеличивает экспрессию мРНК и белка ИЛ6 в гладкомышечных клетках сосудов крыс. S. Keidar и соавт. [61] проанализировали роль ИЛ6 в качестве медиатора клеточного захвата оксЛПНП, опосредованного ангиотензином II. Инкубация перитонеальных макрофагов с ИЛ6 или введение ИЛ6 мышам приводило к усилению разрушения оксЛПНП макрофагами и экспрессии мРНК CD36. CD36 – мембранный белок, который экспрессируется на поверхности некоторых клеток, особенно макрофагов, и является компонентом врожденного иммунитета. CD36 связывает оксЛПНП, фосфолипиды и жирные кислоты. Кроме того, совместное введение мышам антител к ИЛ6Р и рецепторам ангиотензина II уменьшало захват оксЛПНП макрофагами и экспрессию CD36 по сравнению с изолированным воздействием ангиотензина II. Наконец, введение ангиотензина II ИЛ6 (-/-) мышам не влияло на захват оксЛПНП макрофагами и уровень белка CD36. Поглощение оксЛПНП макрофагами является характерным признаком ранней стадии атеросклеротического поражения. Таким образом, атерогенные свойства ангиотензина II частично связаны с его способностью усиливать захват оксЛПНП макрофагами, и в этом процессе ИЛ6 играет ключевую роль [61, 62].

#### Статины

Говоря о взаимосвязи воспаления и системы транспорта ХС крови, необходимо остановиться на плеотропных эффектах статинов, широко представленных в многочисленных обзорах литературы [63–68].

M. Jougasaki и соавт. [69] изучили влияние статинов на хемотаксис моноцитов и экспрессию моноцитарного хемотактантного белка 1 (MCP1), опосредованные действием ИЛ6. MCP1 играет ключевую роль в проникновении моноцитов и тучных клеток сквозь интиму артерии. Это приводит к нарушению внутриклеточной коммуникации, стимулирует дифференцировку моноцитов в макрофаги и дегрануляцию тучных клеток. Авторами показано, что в культуре эндотелиальных клеток аорты посредством подавления сигнального каскада JAK/STAT статины уменьшают хемотаксис моноцитов и экспрессию MCP1, обусловленные действием комплекса ИЛ6/рИЛ6Р.

СРБ вырабатывается главным образом гепатоцитами в ответ на действие ИЛ6. Для этого требуется связывание ИЛ6 с родственными рецепторами, что приводит к активации и фосфорилированию фактора транскрипции STAT3. C. Arnaud и соавт. [70] показали, что статины снижают индуцированное ИЛ6 фосфорилирование STAT3 в гепатоцитах. Помимо этого, подавляя геранилгеранилтрансферазу, статины непосредственно в гепатоцитах снижают ИЛ6-опосредованную продукцию СРБ. В исследовании O.Y. Park и соавт. [71] были изучены эффекты терапии симвастатином (40 мг/сут в

течение 2 мес, n=20) у пациентов с острым коронарным синдромом и нормальным уровнем ХС ЛПНП (<130 мг/дл). При сравнении с группой ПЛ (n=20) установлено, что независимо от степени снижения уровня ХС ЛПНП симвастатин приводит к уменьшению концентрации СРБ и ИЛ6.

Н. Lорропow и соавт. [72], изучая противовоспалительный эффект статинов у человека, применили оригинальную модель цитокин-опосредованного взаимодействия гладкомышечных клеток сосудов и моноцитов. Рекомбинантные ИЛ1, фактор некроза опухоли  $\alpha$  и ИЛ6 оказывали синергичное действие на продукцию ИЛ6. При этом стандартные противовоспалительные препараты аспирина и индометацина уменьшали этот эффект на 60%. Симвастатин, аторвастатин, флувастатин и правастатин снижали продукцию ИЛ6 на 53; 50; 64 и 60% соответственно. Описанный эффект статинов зависит от дозы. Комбинация статинов с аспирином и/или индометацином приводила к полному подавлению синергичной стимуляции. Эти препараты блокируют фосфорилирование STAT3, что указывает на аутокринную роль ИЛ6 в описанном синергизме. Результаты приведенного исследования доказывают, что статины способны влиять на атеросклероз посредством воздействия на цитокин-опосредованные механизмы воспаления в сосудистой стенке.

#### Влияние ингибиторов рецепторов ИЛ6 на уровень липидов крови

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) эффективны в лечении РА. Предполагают, что важная роль в патогенезе РА принадлежит повышенной выработке ИЛ6 [73]. Тоцилизумаб (ТЦЗ) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела (IgG1), которые, связываясь с мИЛ6Р и рИЛ6Р, подавляют оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации [74].

В клиническом исследовании «случай – контроль», проведенном в рамках исследования SAMURAI [75], изучали влияние ТЦЗ на метаболизм липидов. В группе ТЦЗ (8 мг/кг внутривенно каждые 4 нед) через 3 мес лечения отмечалось повышение уровня ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, АпоА1 и АпоА2. При этом значимого изменения уровня АпоВ, индекса атерогенности и соотношения ОХС/ХС ЛПВП не отмечено. Изменения DAS28 – СОЭ имели отрицательную связь с уровнем ОХС. В группе контроля со стандартной терапией базисными противовоспалительными препаратами все указанные показатели через 3 мес оставались на прежнем уровне.

В исследовании SATORI у больных РА в группе ТЦЗ нетошаковые уровни ОХС, ТГ и ХС ЛПНП в крови были повышены у 36; 20 и 28% пациентов соответственно. В группе ТЦЗ также отмечалось увеличение концентрации ХС ЛПВП. В связи с этим, индекс атерогенности, вычисленный по формуле  $(\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}$ , в течение 24 нед исследования не изменялся [76]. Повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ на фоне терапии ТЦЗ отмечено и в исследовании LITHE [77]. R.N. Maini и соавт. [78] в рамках исследования CHARISMA продемонстрировали умеренное повышение нетошакового уровня ОХС и ТГ.

Возможно, что транзиторное повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ обусловлено снижением воспалительной активности на фоне терапии ТЦЗ.

Недавно опубликованы результаты еще одного исследования, посвященного изучению влияния ТЦЗ на показа-

тели воспаления и липидного спектра крови. По сравнению с группой плацебо значимых различий в степени повышения концентрации ХС ЛПНП в группе ТЦЗ не выявлено. Наиболее выражено относительно исходного уровня увеличилась концентрация ЛПОНП/хиломикрон и ТГ ЛПОНП. Уровень малых плотных частиц ЛПНП не изменялся. Также в группе ТЦЗ была выше концентрация ХС ЛПВП, которая увеличивалась преимущественно за счет малых частиц. В группе ТЦЗ отмечено большее повышение уровня ЛПВП-связанного антиоксидантного фермента параоксоназы. При этом уровень таких атерогенных маркеров, как ЛПВП-связанный SAA и sPLA2-IIa, снижались. В группе ТЦЗ уменьшились уровень маркеров воспаления (вчСРБ, гаптоглобин) и протромботических маркеров (Д-димер, ЛП(а), фибриноген), а также индекс DAS28 [79]. Приведенные данные можно дополнить результатами исследования N. Sattar и соавт. [80]. В группе ТЦЗ отмечено повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, АпоА1 и АпоВ. При этом индекс атерогенности (ОХС/ХС ЛПВП) увеличился лишь на 7%, а соотношение АпоВ/АпоА1 не менялось. Как и в указанном выше исследовании, в группе ТЦЗ наблюдалось снижение таких показателей, как DAS28, hs-СРБ, СОЭ, гаптоглобин, SAA, ЛП(а). При этом выявлена статистически значимая (хотя и невыраженная) корреляция между динамикой показателей липидного спектра, активности заболевания и маркеров воспаления.

Описанные эффекты ТЦЗ потенциально могут снижать риск ССО у больных РА, получающих лечение данным ГИБП. Однако эти результаты требуют дальнейшего клинического подтверждения. В настоящий момент отсроченное влияние ТЦЗ в целом на сердечно-сосудистый риск остается неясным.

#### Тоцилизумаб и статины

Поскольку ИЛ6-зависимое воспаление подавляет активность печеночного цитохрома P450 (CYP450), на фоне лечения ТЦЗ рекомендуется более тщательный мониторинг действия лекарственных препаратов (аторвастатин, блокаторы кальциевых каналов, циклоспорин и др.), метаболизирующихся с участием этого фермента [74]. Кроме того, в исследовании SATORI в группе контроля у 8 и 11% больных РА отмечалось повышение уровня АСТ и АЛТ соответственно, в то время как в группе ТЦЗ – у 3 и 5% [76]. Повышение уровня трансаминаз наблюдалось и в других исследованиях терапии ТЦЗ [78, 81]. Эти изменения, как правило, были легкой или средней степени тяжести и носили транзиторный характер.

М.С. Genovese и соавт. [82] показано, что у пациентов, исходно получающих статины, терапия ТЦЗ приводила к менее выраженному повышению уровня ХС ЛПНП по сравнению с группой монотерапии ТЦЗ. Кроме того, отсроченное назначение статинов (уже после начала терапии ТЦЗ) сопровождалось снижением уровня ХС ЛПНП ниже исходных значений. При этом частота возникновения таких нежелательных явлений, как миалгия, мышечно-скелетная боль и артралгия, в группе монотерапии ТЦЗ и в группе с исходным приемом статинов была одинаковой (2,4 и 2,7% соответственно). Транзиторное повышение уровня АЛТ (>3 ВГН) в этих группах также было сопоставимым.

Результаты основных исследований влияния ТЦЗ на липидный спектр крови у больных РА отражены в таблице.

О Б З О Р

Результаты основных исследований влияния ТЦЗ на липидный спектр крови у больных РА

Источник	Число больных РА	Тип исследования (длительность, нед)	Результаты
SAMURAI [75]	19	Исследование «случай – контроль» (12)	Повышение уровня ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, АпоА1, АпоА2. Уровень АпоВ, индекс атерогенности (ОХС/ХС ЛПВП) не менялись. DAS28 и уровень СОЭ находились в обратной зависимости от уровня ОХС
SATORI [76]	125	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое (24)	Повышение нетощакового уровня ОХС у 36%, ТГ у 20%, ХС ЛПНП у 28%, ХС ЛПВП. Индекс атерогенности (ОХС/ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП не менялся
LITHE [77]	1196	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое (96)	Повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ
CHARISMA [78]	359	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое (20)	Повышение нетощакового уровня ОХС, ТГ
[79]	132	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое (24)	Недостовверное повышение уровня ХС ЛПНП. Концентрация малых плотных частиц ЛПНП без динамики. Повышение уровня ТГ ЛПОНП, ЛПОНП/хиломикроны, ЛПНП, ЛПВП (за счет малых частиц). В группе ТЦЗ большее повышение уровня ЛПВП-связанного антиоксидантного фермента параоксоназы. Снижение уровня ЛПВП-связанного SAA, sPLA2-IIA, ЛП(a), DAS28
[80]	1374	Плацебоконтролируемое (24)	Повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, АпоА1 и АпоВ. Индекс атерогенности (ОХС/ХС ЛПВП) увеличился мало, соотношение АпоВ/АпоА1 не менялось. Снижение DAS28, показателей hs-СРБ, СОЭ, гаптоглобина, SAA, ЛП(a) в группе ТЦЗ. Выявлена корреляция между динамикой показателей липидного спектра, активности заболевания и маркеров воспаления
[82]	195	Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое (24)	Повышение уровня ХС ЛПНП менее выражено в группе ТЦЗ+статинов, чем в группе ТЦЗ. Назначение статинов после начала терапии ТЦЗ приводило к снижению уровня ХС ЛПНП ниже исходных значений. Частота развития основных побочных эффектов была сопоставима

**Заключение**

РА – заболевание с доказано высоким кардиоваскулярным риском, увеличение которого связано не только с ТФР, но и с едиными иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе развития РА и атеросклероза. Среди большого количества цитокинов ключевая роль в развитии аутоиммунного воспаления и сердечно-сосудистых катастроф принадлежит ИЛ6. Отрицательное влияние повышенного уровня ИЛ6 на развитие атеросклероза продемонстрировано во многих исследованиях. Статины, посредством плейотропного действия, в том числе снижения уровня ИЛ6, могут предотвращать или замедлять развитие атеросклероза и положительно влиять на течение РА. При этом липид-снижающий эффект статинов при РА сохраняет свое классиче-

ское противоатерогенное действие. Эффективный в лечении РА препарат ТЦЗ подавляет оба сигнальных пути ИЛ6-зависимой клеточной активации. Показано, что терапия данным биологическим препаратом приводит к транзиторному повышению уровня липидов крови. В то же время имеются указания на то, что применение статинов во время терапии ТЦЗ положительно влияет на липидный спектр крови, не увеличивая частоту нежелательных явлений (миалгия, мышечно-скелетная боль, артралгия транзиторное повышение уровня АЛТ). Тем не менее отсроченное влияние ТЦЗ в целом на сердечно-сосудистый риск, а также на развитие и прогрессирование атеросклероза у больных РА в настоящий момент остается неясным. Эти вопросы являются важной областью будущих исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Ревматоидный артрит. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа;2008. [Nasonov EL, Karateev DE. Revmatoidnyy artrit. Pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoy. M.: GEOTAR-Media;2008.]

2. Weinblatt ME, Kuritzky L. RAPID: rheumatoid arthritis. J Fam Pract 2007;56(4 Suppl):S1–7.

3. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа;2010;678–702. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Ateroskleroz pri revmaticheskikh zabolevaniyakh. V kn.: Revmatologiya: klinicheskie rekomendatsii. M.: GEOTAR-Media;2010;678–702.]

4. Peters MJ, Symmons DP, McCarey DW et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis C TASK FORCE 3 Cardiovascular risk management in RAI. Ann Rheum Dis. 2010;69(2):325P31. DOI: 10.1136/ard.2009.113696. PubMed

PMID: 19773290.

5. Del Rincon I, Williams K, Stern MP et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2737–45. DOI: 10.1002/1529-1013(200112)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2-#.
6. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis.* 1999;145(1):33–43. DOI: 10.1016%2FS0021-9150%2899%2900011-8.
7. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature.* 2002;417(6890):750–4.
8. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(5):421–30. DOI: 10.1097%2F00041433-200310000-00002.
9. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis.* 1999;145(1):33–43. DOI: 10.1016%2FS0021-9150%2899%2900011-8.
10. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685–95. DOI:10.1056%2FNEJMra043430.
11. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006;86(2):515–81. DOI: 10.1152%2Fphysrev.00024.2005.
12. Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):217. DOI: 10.1186/ar2631. PubMed PMID: 19435478; PubMed Central PMCID: PMC2688172.
13. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 2008;121(10 Suppl 1):S21–31. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.06.014.
14. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation.* 1999;100(21):2124–6.
15. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989;74:1–10.
16. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994;15(2):74–80. DOI: 10.1016%2F0167-5699%2894%2990137–6.
17. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T. Interleukin-6 family of cytokines and gp 130. *Blood.* 1995;86:1243–54.
18. Danesh J, Kaptoge S, Mann A et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med.* 2008;5(4):e78. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050078.
19. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Kunze M et al. Prognostic value of inflammatory markers alone and in combination with blood lipids in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Intern Med.* 2005;16:47–52. DOI: 10.1016%2Fj.ejim.2004.09.008
20. Cesari M, Penninx BW, Newman AB et al. Inflammatory markers and cardiovascular disease (The Health, Aging and Body Composition [Health ABC] Study) *Am J Cardiol.* 2003;92(5):522–8.
21. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ et al. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):14–8. Epub 2006 Apr 27.
22. Hedman A, Larsson, Thomas P et al. 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 Aug 9;120(1):108–14. DOI: 10.1016%2Fj.ijcard.2006.09.004. Epub 2006 Dec 1.
23. Seino Y, Ikeda U, Ikeda M et al. Interleukin 6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions. *Cytokine.* 1994 Jan;6(1):87–91. DOI: 10.1016%2F1043-4666%2894%2990013-2.
24. Larsson PT, Hallerstam S, Rosfors S, Wallen NH. Circulating markers of inflammation are related to carotid artery atherosclerosis. *Int Angiol.* 2005;24:43–51.
25. Amar J, Fauvel J, Drouet L et al. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. *J Hypertens.* 2006;24:1083–88. DOI: 10.1097%2F01.hjh.0000226198.44181.0c.
26. Okopien B, Hyper M, Kowalski J et al. A new immunological marker of atherosclerotic injury of arterial wall. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 2001;109(3–4):241–8.
27. Conway DS, Buggins P, Hughes E, Lip GY. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2004;148(3):462–6. DOI: 10.1016%2Fj.ahj.2004.01.026.
28. Tokunou T, Ichiki T, Takeda K et al. Thrombin induces interleukin-6 expression through the cAMP response element in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(11):1759–63. DOI: 10.1161%2Fhq1101.098489.
29. Williams N, Bertonecello I, Jackson H et al. The role of interleukin 6 in megakaryocyte formation, megakaryocyte development and platelet production. *Ciba Found Symp.* 1992;167:160–70; discussion 170–3. DOI: 10.1002%2F9780470514269.ch10.
30. Oleksowicz L, Mrowiec Z, Zuckerman D et al. Platelet activation induced by interleukin-6: evidence for a mechanism involving arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemost.* 1994;72(2):302–8.
31. Burstein SA. Effects of interleukin 6 on megakaryocytes and on canine platelet function. *Stem Cells.* 1994;12:386–93.
32. Basso F, Lowe GDO, Rumley A et al. Interleukin-6 –174G>C polymorphism and risk of coronary heart disease in West of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(4):599–604. DOI: 10.1161%2F01.ATV.0000013283.84306.1A.
33. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J et al. Interleukin-6 gene polymorphism and lipid abnormalities in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1334–9. DOI: 10.1210%2Fjc.85.3.1334.
34. Berthold HK, Laudes M, Krone W, Gouni-Berthold I. Association between the Interleukin-6 Promoter Polymorphism 2174G/C and Serum Lipoprotein(a) Concentrations in Humans. *PLoS ONE* 2011;6(9):e24719. DOI: 10.1371/journal.pone.0024719. Epub 2011 Sep 14.
35. Pola R, Gaetani E, Flex A et al. -174 G/C interleukin-6 gene polymorphism and increased risk of multi-infarct dementia: a case-control study. *Exp Gerontol.* 2002;37(7):949–55. DOI: 10.1016%2FS0531-5565%2802%2900031–1.
36. Flex A, Gaetani E, Pola R et al. The -174 G/C polymorphism of the interleukin-6 gene promoter is associated with peripheral artery occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002 Sep;24(3):264–8. DOI: 10.1053%2Ffejvs.2002.1711.
37. Fishman D, Faulds G, Jeffery R et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest.* 1998;102(7):1369–76. DOI: 10.1172%2FJCI2629.
38. Henningsson S, Hakansson A, Westberg L et al. Interleukin-6 gene polymorphism -174G/C influences plasma lipid levels in women. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(11):1868–73.

39. Fernandez-Real J, Vendrell J, Richart C et al. Platelet count and Interleukin 6 Gene polymorphism in healthy subjects. *BMC Med Genet.* 2001;2:6. Epub 2001 Jun 1.
40. Marcus G, Whooley MA, Glidden D et al. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: Data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J.* 2008;155(2):303–19. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.09.006. Epub 2007 Oct 25. PubMed PMID: 18215601; PubMed Central PMCID: PMC2247366.
41. Aker S, Bantis C, Reis P et al. Influence of interleukin-6 G-174C gene polymorphism on coronary artery disease, cardiovascular complications and mortality in dialysis patients *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Sep;24(9):2847–51. DOI: 10.1093/ndt/gfp141. Epub 2009 Apr 6. PubMed PMID: 19349293.
42. Panoulas VF, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS et al. Association of interleukin-6 (IL-6)-174G/C gene polymorphism with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: the role of obesity and smoking. *Atherosclerosis.* 2009 May;204(1):178–83. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.036. Epub 2008 Sep 6. PubMed PMID: 18848327.
43. Pawlik A, Wrzesniewska J, Florczak M et al. IL-6 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(2):109–13. PubMed PMID: 16095005. DOI: 10.1080%2F03009740510026373.
44. Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR et al. Interleukin-6 gene -174 promoter polymorphism is associated with endothelial dysfunction but not with disease susceptibility in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Nov–Dec;27(6):964–70. PubMed PMID: 20149313.
45. Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res.* 2000;41(9):1495–508. PubMed PMID: 10974057.
46. Navab M, Hama SY, Cooke CJ et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. *J Lipid Res.* 2000;41(9):1481–94. PubMed PMID: 10974056.
47. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ et al. Mildly oxidised LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J Clin Invest.* 1997;99 (8):2005–19. PubMed PMID: 9109446; PubMed Central PMCID: PMC508026.
48. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991;286(1–2):152–4. PubMed PMID: 1650712. DOI: 10.1016%2F0014-5793%2891%2980962–3.
49. Watson AD, Navab M, Hama SY et al. Effect of platelet activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1995;95(2):774–82. DOI: 10.1172%2FJCI117726. PubMed PMID: 7860760; PubMed Central PMCID: PMC295551.
50. Gomasrashi M, Basilico N, Sisto F et al. High-density lipoproteins attenuate interleukin-6 production in endothelial cells exposed to proinflammatory stimuli. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1736(2):136–43. PubMed PMID: 16135414.
51. Choi E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):460–9. DOI: 10.1136/ard.2008.101964. PubMed PMID: 19286905.
52. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res.* 2004;45(7):1169–96. DOI: 10.1194%2Fjlr.R300019-JLR200. Epub 2004 Apr 21. PubMed PMID: 15102878.
53. Попкова ТВ, Новикова ДС, Новиков АА и др. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2007;5:4–10. [Popkova TV, Novikova DS, Novikov AA i dr. Rol' narusheniy v sisteme transporta kholesterina krovi v razvitiy ateroskleroza pri revmatoidnom artrite. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2007;5:4–10.]
54. Hashizume M, Yoshida H, Koike N et al. IL-6 reduces blood lipid levels via up-regulation of VLDL receptors. *Arthritis Rheum.* 2009;60(Suppl. 10):s11.
55. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J.* 2000;21(19):1574–83. DOI: 10.1053%2Fehj.1999.2207. PubMed PMID: 10988009.
56. Subbanagounder G, Wong JW, Lee H et al. Epoxysoprostane and epoxycyclopentenone phospholipids regulate monocyte chemotactic protein-1 and interleukin-8 synthesis. Formation of these oxidized phospholipids in response to interleukin-1 $\beta$ . *J Biological Chemistry.* 2002;277(9):7271–81. DOI: 10.1074%2Fjbc.M107602200. Epub 2001 Dec 19. PubMed PMID: 11751881.
57. Klouche M, Rose-John S, Schmiedt W, Bhakdi S. Enzymatically degraded, nonoxidized LDL induces human vascular smooth muscle cell activation, foam cell transformation, and proliferation. *Circulation.* 2000 Apr 18;101(15):1799–805. DOI: 10.1161%2F01.CIR.101.15.1799. PubMed PMID: 10769280.
58. Klouche M, Bhakdi S, Hemmes M, Rose-John S. Novel path to activation of vascular smooth muscle cells: up-regulation of gp130 creates an autocrine activation loop by IL-6 and its soluble receptor. *J Immunol.* 1999 Oct 15; 163(8):4583–9. PubMed PMID: 10510402.
59. Nickenig G, Sachinidis A, Michaelson F et al. Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by Low density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. *Circulation.* 1997;95(2):473–78. DOI: 10.1161%2F01.CIR.95.2.473. PubMed PMID: 9008466.
60. Funakoshi Y, Ichiki T, Ito K, Takeshita A. Induction of interleukin-6 expression by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 1999;34(1):118–25. DOI: 10.1161%2F01.HYP.34.1.118. PubMed PMID: 10406834.
61. Keidar S, Heinrich R, Kaplan M et al. Angiotensin II administration to atherosclerotic mice increases macrophage uptake of oxidized ldl: a possible role for interleukin-6. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(9):1464–9. DOI: 10.1161%2F01.HYP.34.1.118. PubMed PMID: 11557673.
62. Kaplan M, Aviram M, Knopf C, Keidar S. Angiotensin II reduces macrophage cholesterol efflux: a role for the AT-1 receptor but not for the ABC1 transporter. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;290(5):1529–34. DOI: 10.1006%2Fbbrc.2002.6376. PubMed PMID: 11820795.
63. Насонов ЕЛ. Перспективы применения статинов в ревматологии. *Русский медицинский журнал.* 2003;11:127–6. [Nasonov EL. Perspektivy primeneniya statinov v revmatologii. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2003;11:127–6.]
64. Gazi IF, Boumpas DT, Mikhailidis DP et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(1):102–11. PubMed PMID: 17418000.
65. Bisioendial R, Stroes E, Kastelein J, Tak P. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid

- arthritis: a dual role for statins. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Mar;6(3):157–64. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.277. Epub 2010 Feb 9. PubMed PMID: 20142814.
66. Abeles AM, Pillinger M. Statins as antiinflammatory and immunomodulatory agents. A future in rheumatologic therapy? *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):393–407. DOI: 10.1002%2Fart.21521. PubMed PMID: 16447216.
67. Ширинский ИВ, Козлов ВА, Ширинский ВС. Использование статинов - новый подход к терапии аутоиммунных заболеваний. *Вестник РАМН.* 2009;2:26–31. [Shirinsky IV, Kozlov VA, Shirinsky VS. The use of statins, a new approach to the treatment of autoimmune diseases. *Vestnik RAMN.* 2009;2:26–31.]
68. Никитина НМ, Ребров АП. Место статинов в комплексной терапии больных ревматоидным артритом. *Болезни сердца и сосудов.* 2009;4:58–61. [Nikitina NM, Rebrov AP. Mesto statinov v kompleksnoy terapii bol'nykh revmatoidnym artritom. *Bolezni serdtsa i sosudov.* 2009;4:58–61.]
69. Jougasaki M, Ichiki T, Takenoshita Y, Setoguchi M. Statins suppress interleukin-6-induced monocyte chemo-attractant protein-1 by inhibiting Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathways in human vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol.* 2010;159(6):1294–303. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00612.x. Epub 2010 Feb 5. PubMed PMID: 20136831; PubMed Central PMCID: PMC2848933.
70. 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(6):1231–6. DOI: 10.1161%2F01.ATV.0000163840.63685.0c. Epub 2005 Mar 24. PubMed PMID: 15790934.
71. Park OY, Kim SH, Ahn YK et al. Statin reduces C-reactive protein and interleukin-6 in normocholesterolemic patients with acute coronary syndrome. *J Chonnam Med.* 2008;44:13–6. DOI: 10.4068%2Fcmj.2008.44.1.13.
72. Loppnow H, Zhang L, Buerke M et al. Statins potentially reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures. *J Cell Mol Med.* 2011 Apr;15(4):994–1004. DOI:10.1111/j.1582-4934.2010.01036.x. PubMed PMID: 20158569.
73. Hirano T, Matsuda T, Turner M et al. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 1988;18(11):1797–801. DOI: 10.1002%2Ffej.1830181122. PubMed PMID: 2462501.
74. Насонов ЕЛ. Применение тоцилизумаба (Актемыры) при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2009;3:18–35. [Nasonov EL. Primenenie tosilizumaba (Aktemyry) pri revmatoidnom artrite. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2009;3:18–35.]
75. 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(4):451–6. DOI: 10.1007/s00296-009-1303-y. Epub 2009 Dec 19. PubMed PMID: 20024554.
76. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol.* 2009;19(1):12–19. DOI: 10.1007/s10165-008-0125-1. Epub 2008 Nov 1. PubMed PMID: 18979150; PubMed Central PMCID: PMC2638601.
77. Kremer J. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage, improves physical function, and increases DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: The LITHE Study. Presented on 12th June 2009 at EULAR.
78. 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(9):2817–29. PubMed PMID: 16947782.
79. McInnes I, Lee JS, Wu W, Sattar NA. Translational, Randomized, Placebo(PBO)-Controlled Study to evaluate the effects of tocilizumab (TCZ) on parameters of lipids and inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl3):73.
80. Sattar N, Lee JS, Rowell L, McInnes I. Tocilizumab-induced alterations in lipid and apolipoprotein levels correlate with changes in clinical inflammatory markers in rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl3):588.
81. Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):88–96. DOI: 10.1136/ard.2008.105197. PubMed PMID: 19297346; PubMed Central PMCID: PMC3747519.
82. Genovese MC, Smolen JS, 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.