

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЕРИТРОПОЕТИНУ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, анемія, еритропоетин.

Резюме. У статті розглядаються перспективи застосування еритропоетину для лікування анемії на фоні ревматоїдного артриту. Висвітлено патогенез анемії, що виникає при ревматоїдному артриті, а також роль еритропоетину. При аналізі джерел літератури виявлено, що однозначних рекомендацій щодо застосування еритропоетину при ревматоїдному артриті немає.

Ревматоїдний артрит (РА) — хронічне запальне захворювання сполучної тканини нез'ясованої етіології з переважним ураженням периферичних суглобів із проявами прогресивного системного поліартриту і різноманітними системними проявами (Коваленко В.М., 2005а, б).

Серед цих проявів анемія — досить поширене явище, що асоціюється з генералізацією системного процесу та його тривалістю і може свідчити про активність захворювання і серйозно впливати на перебіг патології та якість життя пацієнта з РА (Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2004; Коваленко В.М., 2005б; Nell V.P. et al., 2005).

За даними різних джерел від 30 до 60% пацієнтів хворих на РА мають анемію, тобто зниження гемоглобіну (Hb) < 100 г/л (Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M., 1996; Glossop J.R. et al., 2005).

Механізмом виникнення цієї анемії є результат комплексної дії хронічного запалення — так звана анемія хронічного запалення (АХЗ) або формування істинної залізодефіцитної анемії (ЗДА), внаслідок порушеного всмоктування заліза. Відзначається, що чим вища активність запального процесу, тим вірогідніший розвиток АХЗ (Baer A.N., 1990).

Мета цієї роботи — аналіз даних про перспективи застосування еритропоетину при ревматоїдному артриті.

Поряд з цим виникає проблема диференціювання АХЗ та ЗДА на фоні РА, що є актуальним, враховуючи, різні патогенетичні підходи до терапії цих видів анемії. Гіпохромія еритроцитів не завжди супроводжує дефіцит заліза і можлива при АХЗ, рівень заліза у сироватці крові при обох анеміях буде зниженим — при ЗДА за рахунок істинного залізодефіциту, а при АХЗ — за рахунок перерозподілу заліза в місця запалення. Інформативними критеріями, що можуть застосовуватися для верифікації АХЗ та ЗДА є загальна залізов'язувальна здатність сироватки крові — при АХЗ вона знижена, при ЗДА підвищена, та рівень феритину — який є гострофазним білком запалення і, відповідно,

підвищується при АХЗ, і знижується як білок накопичення заліза при ЗДА (Davidson A. et al., 1984).

Поряд із цим виявлено, що рівень феритину підвищується в гостру фазу РА, що може маскувати ЗДА і призводити до необґрунтованої гіпердіагностики АХЗ, тому пропонується в ролі маркерів залізодефіциту при РА використовувати протопорфірин — білок обміну заліза, який є ареактиним при запаленні (Garrett S., Worwood M., 1994), інші автори пропонують застосовувати рівень концентрації розчинних рецепторів трансферину (Siebert S. et al., 2003)

Рідше на фоні РА виявляють анемію, пов'язану з дефіцитом фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂, що частіше корелює з лікуванням метотрексатом або іншими антиметаболітами (Segal R. et al., 2004; Harten P., 2005).

Рідко розвиваються інші види анемії, що здебільше зумовлено побічними діями лікарських засобів, що не є препаратами першого ряду при РА (Baer A.N., 1990).

Наявність анемії у хворого на РА однозначно негативно впливає на якість життя пацієнта, обмежує терапевтичні можливості та потребує негайної ефективної корекції.

Якщо для лікування верифікованої ЗДА, безперечно, найкращим є застосування препаратів заліза (Reynoso-Gomez G.J. et al., 2002; Ruiz-Argüelles G.J. et al., 2007), що швидко і безпечно підвищують рівень Hb і гематокриту, то лікування АХЗ залишається складним завданням.

Проблеми терапії АХЗ зумовлені складністю та багатокомпонентністю процесу, що в результаті спричиняє анемію при РА, як при хронічному запальному процесі. Показано, що за наявності анемії у хворих на РА посилюється дисбаланс між клітинами, що продукують IFN γ та IL-4, і активності Th1/Th2 (Сизиков А.Э. и соавт., 2005).

Схематично патогенез розвитку анемії на фоні запалення при РА виглядає так (схема):

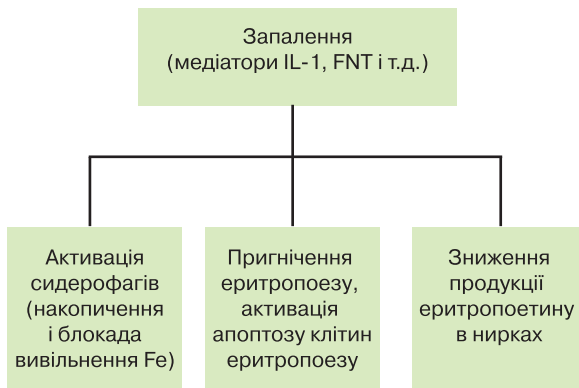


Схема. Патогенез анемії на фоні запалення при РА

Враховуючи, що сама протизапальна терапія не призводить до ефективної корекції АХЗ на фоні РА (Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M., 1996), перспективним є вплив на 2 інші механізми розвитку анемії: еритропоез та виділення еритропоетину. Серед можливих терапевтичних засобів корекції АХЗ на фоні РА найефективнішим виявився рекомбінантний еритропоетин (рЕп), що виявлено з кінця 1980-х років (Baer A.N. et al., 1987; Gudbjörnsson B. et al., 1992).

Але при подальшій розробці ефективних схем лікування рЕп АХЗ на фоні РА виявилось декілька проблем, що не знайшли свого вирішення і досі й заважають широкому впровадженню цього методу лікування у стандарти терапії. Давно відомо, що ефективність терапії рЕп при РА залежить від рівня еритропоетину в сироватці крові, точніше від рівня його супресії хворобою (Takashina N. et al., 1990). Але до сьогодні не запропоновано економічного та зручного в застосуванні тесту на визначення еритропоетину в сироватці крові.

Другим підводним каменем є визначення ефективної та стартової дози рЕп, які в різних дослідженнях варіюють від 100–200 МО/кг маси тіла на добу 3 рази на тиждень до 150 МО/кг маси на добу 2 рази на тиждень (Means R.T.Jr. et al., 1989; Pincus T. et al., 1990; Pettersson T. et al., 1993; Murphy E.A. et al. 1994; Peeters H.R. et al., 1996; Matsui H. et al., 1999; Arndt U. et al., 2005)

Виявлено, що ефективність еритропоетину прямо залежить не лише від наявності АХЗ як такої, а й від ступеня анемії — при тяжкому ступені анемії частіше відзначають неефективність терапії рЕп (Matsui H. et al., 1999). Також багато дослідників вважають необхідним комбіноване застосування препаратів заліза та рЕп для лікування анемії при РА (Pincus T. et al., 1990; Arndt U. et al., 2005; Slappendel R. et al., 2006), інші навпаки вважають таку комбінацію неефективною та необґрунтованою (Bhattacharya N., 2006).

Також залишається нез'ясованою тактика лікування пацієнтів резистентних до лікування рЕп: одні дослідники пропонують застосовувати рЕп у підвищених дозах, що перевищують 200 МО/кг маси на добу (Pincus T., et al., 1990). Інші пропонують посилити застосування препаратів заліза, переважно за рахунок пероральних форм, що не

знижує ефективність порівняно із парентеральними та має менше побічних ефектів та ускладнень (Olijhoek G., Megens J.G., 2001).

Перспектива подальших досліджень — розробка схем застосування рЕп для лікування анемії на фоні РА з чіткими критеріями ефективності та дозуваннями.

ВИСНОВКИ

Анемія — часте ускладнення при РА, що серйозно знижує якість життя пацієнтів.

Анемія при РА — багатофакторне явище, часто варіант АХЗ.

Застосування рЕп при РА є обґрунтованим та клінічно ефективним, але потребує подальшої методичної розробки.

ЛІТЕРАТУРА

- Коваленко В.М.** (2005) Ревматоидный артрит: этиопатогенез, диагностика, лечение. Ліки України, 1: 24–26.
- Коваленко В.М.** (2005) Ревматоидный артрит: этиопатогенез, диагностика, лечение. Ліки України, 2: 15–19.
- Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.)** (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ, 156 с.
- Сизиков А.Э., Сеньюков В.В., Кожевников В.С. и соавт.** (2005) Клинико-иммунологическая характеристика больных ревматоидным артритом с анемией. Мед. иммунология, 7(5–6): 593–600.
- Arndt U., Kaltwasser J.P., Gottschalk R. et al.** (2005) Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin. Ann. Hematol., 84(3): 159–160.
- Baer A.N., Dessypris E.N., Goldwasser E., Krantz S.B.** (1987) Blunted erythropoietin response to anaemia in rheumatoid arthritis. Br. J. Haematol., 66(4): 559–564.
- Baer A.N., Dessypris E.N., Krantz S.B.** (1990) The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis. Semin Arth. Rheum., 19(4): 209–223.
- Bhattacharya N.** (2006) Placental umbilical cord whole blood transfusion to combat anemia in the background of advanced rheumatoid arthritis and emaciation and its potential role as immunoadjuvant therapy. Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 33(1): 28–33.
- Davidson A., Van der Weyden M.B., Fong H. et al.** (1984) Red cell ferritin content: a re-evaluation of indices for iron deficiency in the anaemia of rheumatoid arthritis. Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.), 289(6446): 648–650.
- Garrett S., Worwood M.** (1994) Zinc protoporphyrin and iron-deficient erythropoiesis. Acta Haematol., 91: 21–25.
- Glossop J.R., Dawes P.T., Hassell A.B. et al.** (2005) Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes. J. Rheumatol., 32(9): 1673–1678.
- Gudbjörnsson B., Hällgren R., Wide L. et al.** (1992) Response of anaemia in rheumatoid arthritis to treatment with subcutaneous recombinant human erythropoietin. Ann. Rheum. Dis., 51(6): 747–752.
- Harten P.** (2005) Reducing toxicity of methotrexate with folic acid. J. Rheumatol., 64(5): 353–358.
- Matsui H, Shiraiishi N, Yasuda T, Nezuka T.** (1999) The effects of recombinant human erythropoietin on autologous blood donation in rheumatoid arthritis patients with anaemia. Clin Exp Rheumatol., 17(1): 69–74.
- Means R.T. Jr, Olsen N.J., Krantz S.B., Dessypris E.N., Graber S.E., Stone W.J., O'Neil V.L., Pincus T.** (1989) Treatment of the anemia of rheumatoid arthritis with recombinant human erythropoietin: clinical and in vitro studies. Arthritis Rheum., 32(5): 638–642.
- Murphy E.A., Bell A.L., Wojtulewski J., Brzeski M., Madhok R., Capell, H.A.** (1994) Study of erythropoietin in treatment

of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ*, 309(6965): 1337–1338.

Nell V.P., Machold K.P., Stamm T.A., Eberl G., Heinzl H., Uffmann M. et al. (2005) Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 1731–1736.

Olijhoek G., Megens J.G. (2001) Role of oral versus IV iron supplementation in the erythropoietic response to rHuEPO: a randomized, placebo-controlled trial. *Transfusion.*, 41(7): 957–963.

Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M., Vreugdenhil G. et al. (1996) Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia an ease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia o cronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 week clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 55(10): 739–744.

Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M. (1996) Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann. Rheum. Dis.*, 55: 162–168.

Petersson T., Rosenlöf K., Friman C., Mickos A., Teppo A.M., Fyhrquist F. (1993) Successful treatment of the anemia of rheumatoid arthritis with subcutaneously administered recombinant human erythropoietin. Slower response in patients with more severe inflammation. *Scand. J. Rheumatol.*, 22(4): 188–193.

Pincus, T., Olsen, N.J., Russell I.J., Wolfe F., Harris E.R., Schnitzer T.J., Voccagno J.A., Krantz S.B. (1990) Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.*, 89(2): 161–168.

Reynoso-Gómez E., Salinas- Rojas V., Lazo-Langner A. (2002) Safety and efficacy of total dose intravenous iron infusion in the treatment of iron-deficiency anemia in adult non-pregnant patients. *Rev Invest. Clin.*, 54(1): 12–20.

Ruiz-Argüelles G.J., Díaz-Hernández A., Manzano C. (2007) Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology*, 12(3): 255–256.

Segal R., Baumohl Y., Elkayam O. (2004) Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.*, 24(1): 14–19.

Siebert S., Williams B.D., Henley R. et al. (2003) Single value of serum transferrin receptor is not diagnostic for the absence of iron stores in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Lab. Haematol.*, 25(3): 155–160.

Slappendel R., Weber E.W.G. et al. (2006) Patients with and without rheumatoid arthritis benefit equally from preoperative epoetin-treatment. *Acta Orthopaedica*, 77 (4): 677–683.

Takashina N., Kondo H., Kashiwazaki S. (1990) Suppressed serum erythropoietin response to anemia and the efficacy of recombinant

erythropoietin in the anemia of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 17(7): 885–887.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

И.П. Гунько

Резюме. В статье рассмотрены перспективы применения эритропоэтина при лечении анемии на фоне ревматоидного артрита. Освещен патогенез анемии, возникающей при ревматоидном артрите, а также роль эритропоэтина. При анализе литературы выявлено, что однозначных рекомендаций по применению эритропоэтина при ревматоидном артрите нет.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анемия, эритропоэтин.

THE PROSPECTS OF ERYTHROPOIETIN APPLICATION FOR ANEMIA CORRECTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

I.P. Gunko

Summary. The prospects of erythropoietin application in patients with rheumatoid arthritis are considered in the article. The anemia pathogenesis in patients with rheumatoid arthritis and the role of erythropoietin are shown. At the literature review it is revealed, that unequivocal recommendations for erythropoietin application in case of rheumatoid arthritis are absent.

Keywords: rheumatoid arthritis, anemia, erythropoietin.

Адреса для листування:

Гунько Ірина Петрівна
21034, Вінниця, вул. Блока 22, к. 62
E-mail: dalisen@yandex.ru

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Исходный уровень RANKL в сыворотке крови способен прогнозировать ремиссию

у пациентов с ревматоидным артритом, применяющих в качестве терапии антагонисты TNF

Gonzales-Alvaro I., Ortiz A.M., Tomero E.G., Balsa A., Orte J., Laffon A. (2007) Baseline serum RANKL level may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists. Ann. Rheum. Dis., 66: 1675–1678.

Цель исследования — определить, способен ли исходный уровень в сыворотке крови активатора рецептора лиганда нуклеарного фактора каппа В (RANKL) и остеопротегерина (OPG) прогнозировать терапевтический исход и ответ на антагонисты TNF (а-TNF).

В ходе исследования обследованы 75 пациентов с ревматоидным артритом (81% женщины), а именно продолжительным рефрактерным заболеванием. Переменные активности заболевания, физической функции, а также уровни в сыворотке крови RANKL и OPG оценивали до начала, а также после 12–14-й и 28–30-й недели терапии а-TNF (у 65 пациентов применяли адалинумаб,

у 10 — инфликсимаб). Ремиссию определяли по индексу активности заболевания счета при подсчете 28 суставов (DAS28) $\leq 2,6$ и клиническому ответу по снижению DAS28 $\geq 1,2$ на 3-м и 7-м месяце наблюдения.

У большинства пациентов отмечена значительная тяжесть заболевания, и, следовательно, исходный индекс DAS28 составлял $5,9 \pm 1$, HAQ — $1,6$ (1,1 до 2,1), а уровень СРП — 15 (от 9 до 24) мг/л. Исходный уровень в сыворотке крови RANKL и соотношения RANKL/OPG у пациентов, достигших ремиссии, были достоверно ниже, чем у оставшихся пациентов на 3-м и 7-м месяце наблюдения. Уровень OPG в сыворотке крови коррелировал с HAQ и оценкой общей активности заболевания врачом и достоверно снижался после терапии а-TNF. В то же время не отмечено достоверной связи между профилем терапевтического ответа и уровнем OPG в сыворотке крови.

Полученные данные позволяют предположить, что у пациентов, применяющих терапию а-TNF, более низкий уровень RANKL и соотношения RANKL/OPG способны прогнозировать ремиссию.