

В.М. Коваленко¹
Г.П. Кузьміна²
О.Я. Маркова²

¹Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ

²Дніпропетровська державна медична академія

ІМОВІРНІСТЬ РОЗВИТКУ ЦИТОКІН-МЕДІЙОВАНОГО АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Резюме. Аналіз присвячено проблемі порушення гемопоезу при ревматоїдному артриті. Розглянуто патогенетичні механізми: роль прозапальних цитокінів та інших факторів у розвитку анемії. Наведено лабораторні показники і методики їх визначення при цій патології.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, анемія, цитокіни.

Анемія у хворих на ревматоїдний артрит (РА) розвивається у 30–70% випадків і є системним позасуглобовим проявом хронічного запального процесу або результатом ускладнень на фоні проведення терапії (Auerbach M. et al., 2004).

Відповідно до даних літератури за етіологічним фактором умовно виділяють такі різновиди анемічного синдрому при РА:

1) анемія хронічних захворювань (АХЗ), яку можна вважати системним проявом РА, тому що вона є наслідком запального процесу, і вираженість анемії прямо пов'язана зі ступенем активності захворювання (Means R.T., 2003; Auerbach M. et al., 2004);

2) залізодефіцитна анемія (ЗДА), яка є причиною зниження гемоглобіну у хворих на РА (Means R.T., 2003; Auerbach M. et al., 2004);

3) мегалобластна анемія, яка пов'язана зі зниженням рівня вітаміну В₁₂ і/або фолієвої кислоти при активному та тривалому РА (Henke M. et al., 2003; Means R.T., 2003).

4) міелосупресія з розвитком панцитопенії у хворих на РА, як наслідок дії цитостатичної терапії. Однак частота розвитку гематологічних ускладнень на фоні прийому основного компонента базисної терапії метотрексату становить лише 3%, що пов'язано з низьким рівнем нагромадження препарату в кістковомозкових клітинах (Henke M. et al., 2003).

Кожен із наведених аспектів потребує окремого розгляду. Серед нозологічних груп анемічний синдром хронічного запалення (АХЗ) займає одне з перших місць. Відповідно до сучасних уявлень, в основі АХЗ лежить імуноопосередкований механізм: цитокіни й клітини ретикулоендотеліальної системи (РЕС) викликають зміни в гомеостазі заліза, проліферації еритроїдних попередників, продукції еритропоетину і тривалості життя еритроцитів. Відомо, що при АХЗ розвивається «функціональний» дефіцит заліза, внаслідок чого залізо стає малодоступним для еритропоезу при нормальному або підвищеному вмісті в організмі (Means R.T., 2003). Важлива особливість при РА — гіпоферемія при досить значній кількості заліза в РЕС. Послідовними ланками цього механізму є активація під впливом аутоімунної дисрегуляції Т-клітин (CD3+) і моноцитів, які продукують у ході імунної реакції

цитокіни — інтерферон-γ (Т-клітини); фактор некрозу пухлини (ФНП)-α; інтерлейкіни (ІЛ)-1, -6, -10 (моноцити-макрофаги). В експерименті доведено, що внаслідок дії ІЛ-6 пригнічується абсорбція заліза в кишечнику. ІЛ-10 регулює експресію трансферинових рецепторів і підвищує надходження через ці рецептори в моноцити пов'язаного із трансферином заліза. Крім того, захоплення активованими макрофагами і деградація застарілих еритроцитів для реутилізації заліза підсилюється ФНП-α через ушкодження еритроцитарних мембран і стимуляцію фагоцитозу (Means R.T., 2003). Під впливом цитокінемії пригнічується продукція еритропоетину та зростає синтез феритину. Затримка заліза у макрофагах стає суттєвою. Загалом ці процеси ведуть до зниження концентрації заліза в циркуляції і в такий спосіб лімітують доступне для використання еритроцитарними попередниками залізо. Водночас ФНП-α, ІЛ-1, -6 і -10 індукують експресію феритину і стимулюють зберігання і ретенцію заліза в макрофагах. При введенні гризунам прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ФНП-α) розвиваються гіпоферемія та анемія, які супроводжуються підвищенням цитокініндукованого синтезу феритину — основного білка, що відображає запаси заліза (NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000; Henke M., 2003). При хронічному запаленні споживання заліза макрофагами відбувається головним чином за рахунок фагоцитозу еритроцитів і трансмембранного надходження Fe²⁺.

Саме дисрегуляція гомеостазу заліза веде до подальшої недостатності належного для еритроїдних попередників заліза, ослаблення проліферації цих клітин внаслідок негативного впливу на них порушення біосинтезу гема. У пацієнтів з АХЗ ослаблення проліферації і диференціації еритроїдних попередників пов'язане з інгібуєчим ефектом цитокінів на зростання бурс- і колонієформуючих одиниць. Крім того, серед механізмів, покладених в основі цих порушень, розглядають порушення експресії на клітинах — попередниках рецепторів до еритропоетину, ослаблення утворення та біологічної активності еритропоетину та зниження експресії інших гематопоетичних факторів, в тому числі стовбурових. Цитокіни безпосередньо токсично впливають на еритро-

ідні попередники шляхом продукції лабільних вільних радикалів (оксиду азоту чи супероксид-аніону) макрофагоподібними клітинами (Nissenson A.R. et al., 2003).

Центральний регулюючий вплив на проліферацію еритроїдних клітин при АХЗ здійснює еритропоетин. Продукція останнього неадекватна ступеню анемії. Завдяки прямому пригніченню цитокинами продукції еритропоетину знижується рівень циркулюючого еритропоетину. Відповідь еритроїдних попередників на еритропоетин перебуває у оберненому співвідношенні з тяжкістю хронічного захворювання і кількістю циркулюючих цитокинів: при високій концентрації ФНП- α необхідно значно більше еритропоетину, щоб відновити формування еритроїдних колонієформуючих одиниць (Means R.T., 2003). Запальні цитокини гальмують проліферацію клітин за рахунок інгібуючого впливу на еритропоетинові рецептори й пов'язані з ними внутрішньоклітинні сигнальні трансдукційні механізми (мітоген- і тирозинкіназне фосфорилування).

Свій внесок у патогенез АХЗ роблять деструкція під впливом цитокинів еритроцитів і підвищений еритрофагоцитоз, що ведуть до зменшення часу напівжиття еритроцитів.

У окремих хворих при РА з АХЗ проблему становить розвиток так званого мієлодиспластичного синдрому (МДС). Останній відрізняється глибокою перебудовою кровотворення, для якого характерний не лише неефективний гемопоєз, але й мієлодисплазія. Поява сидеробластів у кістковому мозку — провісник порушення гемопоєзу. За даними досліджень у хворих на РА розвиток МДС відбувається через 6,5 року від початку розвитку хвороби. МДС у хворих на РА супроводжується анемією в поєднанні з лімфоаденопатією, спленомегалією, зменшенням маси тіла, лихоманкою. Характерний більш «м'який» перебіг РА на фоні вже розвиненого системного захворювання крові, незважаючи на високий ступінь активності імунозапального процесу, а також зниження вмісту цитокинів (ІЛ-1 β , ФНП- α).

В окремих випадках спостерігається асоціація парціальної червоноклітинної аплазії з РА. Остання становить пригнічення еритроїдного паростка при збереженні мегакаріоцитарного та гранулоцитарного. При цьому неефективний еритропоєз змінюється редукцією червоного паростка. Особливістю ізольованої аплазії еритроїдного паростка є наявність антитіл до мієлокаріоцитів. Роль патогенетичних чинників, які зумовлюють патологічні зміни в органах кровотворення при РА, залишається недостатньо вивченою. Важливе науково-прикладне значення має дослідження у крові факторів, які пошкоджують ендотелій (ІЛ-1 β та -8, ФНП- α тощо). До таких медіаторів належить і гіпергомоцистемія (ГГЦ). Однак причетність ГГЦ до формування анемічного синдрому досі не вивчена. Наукові дослідження, присвячені цій проблемі, поодинокі й проведені на невеликій кількості спостережень.

Дефіцит заліза у хворих на РА проявляється мікроцитарною анемією, що супроводжується істотним зниженням рівня феритину в сироватці крові.

S. Saravana, A. Rai (2007) вважають, що визначення концентрації феритину в сироватці крові не є достовірною ознакою ЗДА, оскільки його кількість може бути підвищеною в гостру фазу РА. Відповідно до їх думки, у цих пацієнтів для діагностики ЗДА необхідно визначати рівень протопорфірину, який утворюється в мітохондріях і, з'єднуючись із залізом, перетворюється в гем. Підвищення його концентрації свідчить про те, що клітинам — попередникам еритроцитів — не вистачає заліза для синтезу гема (Means R.T., 2003). При ЗДА рівень протопорфірину підвищується, а на фоні терапії залізом повертається до норми. Є повідомлення (Means R.T., 2003), що диференціювати ЗДА і АХЗ можна за допомогою визначення концентрації розчинного рецептора трансферину (РТ). Так, при дослідженні 130 пацієнтів із РА у всіх хворих, з проявами ЗДА (3), рівень РТ у сироватці крові був значно вищим, ніж у пацієнтів без анемії (40) — 4,2–19,2 і 1,3–3,0 мкг/дл. У 70 (54%) хворих з АХЗ його концентрація була нормальною чи нижче норми — 0,9–3,0 мкг/дл, у 60 (46%) — вище норми — 3,2–11,0 мкг/дл. В іншій роботі (Wilson A. et al., 2004) також відзначено, що у хворих на РА з анемією концентрація РТ була вірогідно вищою, ніж у здорових осіб. При цьому відзначали негативну кореляцію між рівнем РТ і кількістю еритроцитів, гемоглобіну, заліза в сироватці крові, позитивну — зі швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) і концентрацією еритропоетину в сироватці крові.

У розвитку анемії в пацієнтів із РА може відігравати роль і генетичний фактор. J.R. Glossop та співавтори (2005) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції вивчили зв'язок між виникненням анемії у хворих на РА і поліморфізмом генів рецепторів ФНП I (TNFRSF1A) і II (TNFRSF1B). Результати свідчать, що збільшення кількості випадків анемії відзначали при наявності в гені алелі G, з максимальною частотою у GG гомозигот. При цьому у хворих із ЗДА був TNFRSF1A GG генотип TNFRSF1A, а з АХЗ — G TNFRSF1A і T TNFRSF1B.

Питання терапії препаратами заліза на фоні імунозапальних захворювань залишається відкритим. Як відомо, іони заліза беруть участь в утворенні гідроксильних радикалів, що може привести до ендотеліальної дисфункції, підвищуючи ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на РА. Окремими дослідженнями доведено, що у хворих на РА на фоні терапії препаратами заліза спостерігалось пригнічення утворення ФНП- α , що впливало на активність процесу (Means R.T., 2003; Auerbach M. et al., 2004; Weiss G. et al., 2005).

У розвитку фолієво-дефіцитної анемії, спричиненої метотрексатом, застосовують фолієву кислоту (Means R.T., 2003; Wilson A. et al., 2004), що не лише усуває її дефіцит, але й знижує токсичність метотрексату (Корякова Н.В. і соавт., 2009). Препаратом вибору для лікування мегалобластної анемії у хворих на РА стає кальцію фолінат — антидот антагоністів фолієвої кислоти. Останній сприяє відновленню метаболізму фолатів, запобігає ушкодженню клітин кісткового мозку, захищає гемопоєз, віднов-

лює біосинтез нуклеїнових кислот і заповнює дефіцит фолієвої кислоти в організмі.

У хворих з АХЗ обґрунтовано застосування агентів, що підсилюють еритропоєз — рекомбінантного еритропоєтину. За даними джерел літератури, частка хворих з АХЗ, які відповідають на терапію еритропоєтином, становить 95% при РА. Патогенетичний ефект еритропоєтину полягає у протидії антипроліферативному впливу цитокінів, стимуляції захоплення заліза й синтезу гема в еритроїдних попередниках. Слабка відповідь на лікування еритропоєтином супроводжується підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, з одного боку, і недостатньою доступністю заліза для еритроцитарного паростка — з іншого. Застосування рекомбінантного людського еритропоєтину — це альтернативний варіант у лікуванні АХЗ (NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000; 2001; Wilson A. et al., 2004). Тоді як ефективна терапія базисними протизапальними препаратами, включаючи «біологічні» агенти, є основою лікування АХЗ. Ключовим щодо впливу на патогенетичні механізми анемії запалення при РА є застосування моноклональних антитіл до ІЛ-6 (Nissenson A.R. et al., 2003; Auerbach M. et al., 2004).

Мета дослідження — обґрунтувати імовірність розвитку цитокін-медіованого анемічного синдрому у хворих на РА.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Крім загальноприйнятих методів дослідження, визначали стандартні й гематологічні показники обміну заліза (загальна залізо зв'язувальна здатність сироватки крові — ЗЗЗС, латентна залізо зв'язувальна здатність сироватки — ЛЗЗС), ферокінетичні показники, еритроцитарні індекси (середній обсяг еритроцита — MCV, середній вміст гемоглобіну в еритроциті — MCH, MCHC — середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах). Активність РА оцінювали за індексом хвороби DAS28. Додатково визначали рівень гомоцистеїну (ГЦ), антитіла до цитрулінового виментину. Дослідження вмісту ГЦ у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору «Axis-Shield» (Велика Британія) відповідно до інструкцій фірми виробника. Принцип методу полягає в тому, що білковозв'язаний гомоцистеїн відновлюється до вільного гомоцистеїну, який потім перетворюється в S-аденозил-L-гомоцистеїн ферментативним шляхом. Нормальним вважали рівень ГЦ до 10 мкмоль/л, субнормальним — 10–15 мкмоль/л, легкою формою ГГЦ 15–25 мкмоль/л, середньою ГГЦ — 25–50 мкмоль/л та >50 мкмоль/л тяжкою ГГЦ (Jacobsen D.W., 1998). Згідно з рекомендаціями ERA-EDTA (2004) діагноз анемії встановлювали в разі зниження вмісту гемоглобіну на >2 сигми (95%) від нормальних значень у популяції, а саме: <115 г/л у дорослих жіночої статі (<120 г/л згідно із KDOQI, 2006); <135 г/л у дорослих чоловічої статі (для всіх чоловіків незалежно від віку згідно

з KDOQI, 2006); <120 г/л у чоловіків віком >70 років (рівень доказовості В).

Серед 195 обстежених хворих на РА у 46,15% встановлено анемічний синдром. Основну групу становили 90 хворих на РА з анемічним синдромом, а групу порівняння — 105 осіб із РА без проявів анемії.

Середній вік хворих основної групи становив 48,9±13,2 року (M±SD). Середня тривалість РА — 11,1±2,3 року. Групи спостереження були порівнянні за віком, статтю, клініко-імунологічними проявами.

Ступінь активності патологічного процесу визначали відповідно до діагностичних критеріїв і робочої класифікації РА, на підставі яких I (мінімальний) ступінь виявлено у 15 (16,7%), II (помірний) — у 65 (74,3%) і III (максимальний) — у 10 (9%) хворих. Взаємозв'язок активності патологічного процесу і віку хворих на РА свідчить, що найчисленнішою (74,3%) була категорія хворих віком 31–49 років (табл. 1).

Таблиця 1
Співвідношення віку і активності патологічного процесу у хворих основної групи, n (%)

Ступінь активності	Вікова категорія			
	21–30	31–40	41–50	>50
I (n=15)	1 (6,7)	6 (40,0)	5 (33,3)	3 (20,0)
II (n=65)	5 (7,7)	23 (35,4)	29 (44,6)	8 (12,0)
III (n=10)	1 (10,0)	4 (40,0)	3 (30,0)	2 (20,0)
Всього (n=90)	7 (7,8)	33 (36,7)	37 (41,1)	13 (14,4)

Повільно прогресуючий характер перебігу патологічного процесу відзначено у 66 (73,3%), швидко прогресуючий — 24 (26,7%) хворих на РА. На підставі результатів проведеного комплексного клініко-інструментального та імунобіохімічного обстеження хворих на РА анемічний синдром поєднувався у 21,1% з ревматоїдним васкулітом, 20,0% — ураженням РЕС, 12,2% — серця, 10,0% — нервової системи, 6,7% — нирок, 5,6% — м'язів. Спостерігалось комплексне ураження декількох органів і систем, а позасуглобові прояви РА розцінювалися як результат прогресування основного захворювання з ураженням сполучнотканинних структур різних органів. Виявлено певну залежність частоти системних уражень від ступеня активності патологічного процесу: чим вища й чим триваліша активність РА, тим більша частота позасуглобових уражень.

На підставі критеріїв Штейнброкера встановлено такі рентгенологічні стадії ураження суглобів: I стадія — у 10 (11,1%), II — у 46 (51,1%), III — у 28 (31,1%) і IV — у 6 (6,7%) хворих на РА з анемічним синдромом. Прогресування деструктивно-запальних змін в уражених суглобах спостерігалось при збільшенні тривалості захворювання.

За ступенем функціональної недостатності суглобів розподіл хворих був таким: I функціональний клас (ФК) встановлено у 2 (2,2%), II ФК — у 35 (38,9%), III ФК — у 48 (53,3%), IV ФК — у 5 (5,5%) хворих на РА. У 100% виявився поліартрит, у 73,3% — ревматоїдний фактор (РФ) класу IgM. Клініко-лабораторні прояви у хворих наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Клініко-лабораторні показники у хворих на РА (M±SD)

Показник	Група хворих на РА	
	з ознаками анемічного синдрому	без ознак анемічного синдрому
DAS28	4,30±1,48	4,38±1,24
ЦІК, од.	7,65±3,27	8,07±4,24
СРБ, мг/л	18,1±11,20	22,38±9,57
РФ, титр	4,08±2,21	3,44±2,21
ШОЕ, мм/год	39,32±15,28	40,29±13,4
IgM, г/л	0,87±0,42	1,08±0,51
IgG, г/л	12,46±3,56	12,32±4,96
IgA, г/л	1,98±0,89	2,14±1,12
Еритроцити, ·10 ¹²	2,56±1,17	3,84±0,39*
Нв, г/л	85,3±4,21	129,5±5,34*
Анти-MCV, U/ml	156,5±10,11	76,2±7,65*
Гомоцистеїн, мкмоль/л	38,9±5,71	17,1±2,92*
ФНП-α, нг/л	24,3±1,13	16,3±0,98*
ІЛ-6, нг/л	29,1±1,23	14,7±0,78*

*p<0,05.

Зупинимося на окремих лабораторних показниках, більш виражених у хворих на РА з анемічним синдромом. Так, рівень антитіл до цитрулінованого білка віментину (анти-MCV) визначався активністю процесу й впливав на ступінь вираженості анемічного синдрому. Середні значення анти-MCV були трохи вищими у хворих з анемічним синдромом: 156,5±10,11 проти 76,2±7,65 U/ml у хворих без таких проявів (p<0,05). Наявність анти-MCV асоціювалася з більш високою активністю РА в дебюті захворювання і значно частішим розвитком позасуглобових проявів порівняно з анти-MCV(-) пацієнтами. Рівень анти-MCV корелює з активністю РА як за сумарною шкалою DAS/DAS28, так і за окремими її складовими (рисунк).

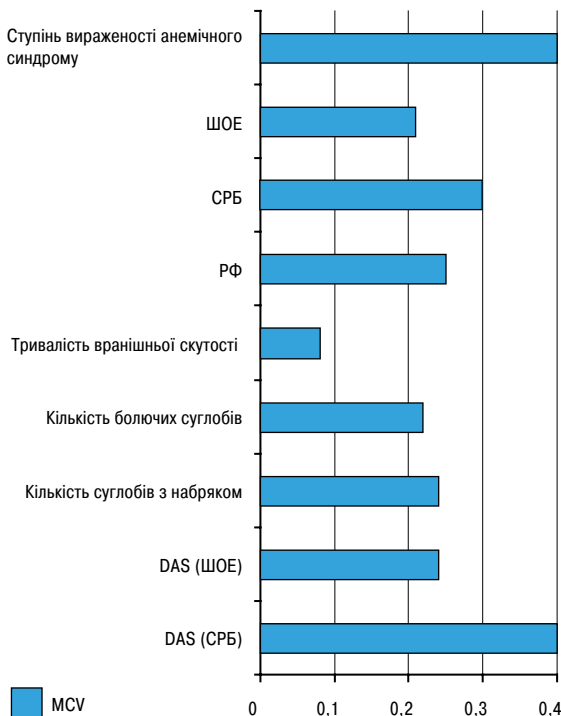


Рисунок. Кореляційна залежність між показником анти-MCV і клініко-лабораторними проявами РА

Більш висока активність РА, з урахуванням рівня СРБ та індексу DAS28, супроводжувалася значимим зниженням рівня гемоглобіну (коефіцієнт кореляції r = -0,50, p<0,05) і -0,41, p<0,001, відпо-

відно). Важкість анемії мала зворотній кореляційний зв'язок з індексом активності захворювання DAS28 і рівнем СРБ. При цьому тривалість і рентгенологічна стадія РА на важкість анемічного синдрому не впливала.

Нами простежено зв'язок між рівнем ГЦ та особливостями клінічного перебігу РА. Ранжирування рівня ГЦ відносно ступеня активності РА представлено в табл. 3.

Таблиця 3

Ранжирування рівня ГЦ відносно активності захворювання у хворих на РА з анемічним синдромом (M±σ)

Ступінь активності	Рівень ГЦ, мкмоль/л (%)			
	Абсолютна величина (M±σ)	Нормальний <10,0	Субнормальний 10,0–15,0	Гіпергомощейнемія >15,0
I (n=15)	9,1±2,3	1 (6,7)	9 (60,0)	5 (33,3)
II (n=65)	27,3±2,9	5 (7,7)	29 (44,6)	31 (47,7)
III (n=10)	38,9±5,71*	1 (10,0)	4 (40,0)	5 (50,0)

*Достовірна відмінність щодо хворих рівня гомоцистеїну із активністю I ступеня.

Встановлено, що між рівнем ГЦ у сироватці крові та ступенем активності РА існує достовірний асоціативний зв'язок. При I ступені активності рівень ГЦ становить 9,1±2,3 мкмоль/л, при II — його рівень зростає до 27,3±2,9 мкмоль/л, а при III — рівень ГЦ зростає до 38,9±5,71 мкмоль/л. При I ступені активності нормальний рівень ГЦ відзначають лише у 6,7% осіб, що достовірно менше кількості пацієнтів із субнормальним рівнем ГЦ та ГГЦ. При підвищенні активності РА зменшується частка хворих із нормальним рівнем ГЦ, а при III ступені активності їх лише один. У свою чергу зростає кількість осіб, у яких переважає субнормальний рівень ГЦ та ГГЦ. Частка осіб із ГГЦ при I ступені активності становить 33,3% та зростає при III — до 50,0%. Слід відзначити, що високий рівень ГЦ у сироватці крові певною мірою асоціюється зі зростанням активності РА.

Причетність ГГЦ до формування анемічного синдрому підтверджувалася кореляційним зв'язком між рівнем ГЦ та індексами MCV, MCH, MCHC, феритином — 0,37; 0,43; 0,38; 0,48 (p<0,05). Тяжкість анемічного синдрому мала зворотній кореляційний зв'язок з ГГЦ. Тому вищенаведене надає підставу для подальшого вивчення цього зв'язку, так як саме він свідчить про самостійність і незалежність клініко-патогенетичної ролі ГГЦ у розвитку анемічного синдрому.

У 33% хворих на РА з анемічним синдромом визначався дефіцит заліза. При цьому темпи розвитку гіпоферемії у цих хворих супроводжувалися підвищенням ЗЗЗС — 95,2 (88,9–103,1 мкмоль/л) і ЛЗЗС — 72,3 (67,3–77,4 мкмоль/л) при стриманому зниженні показника насиченості трансферину залізом 1,2 (1,0–1,5 г/л). Відсоток насиченості трансферину залізом при цьому коливався у межах 14,2 (9–19 г/л). Як відомо, вищенаведені показники (ЗЗЗС, ЛЗЗС, насиченість трансферину) відзеркалюють транспортний фонд заліза. Тоді, як запаси заліза за даними концентрації феритину 7,9 (4,1–11,5 нг/мл) виснажувалися і свідчили про його істинний дефіцит. Враховуючи ви-

щенаведено, слід зауважити, що критеріями дефіциту заліза були рівень феритину <11 нг/мл, насиченості трансферину залізом $<1,5$ г/л. Медіана й інтерквартильний розмах значень середнього обсягу еритроцита (MCV) і середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (MCH) у хворих на РА з гіпоферемією становили — 76,1 (73,4–79,8) fl і 23,4 (21,2–26,4) pg, тоді як у хворих з нормальним навантаженням заліза у сироватці крові — 83,9 (80,0–87,2) fl і 27,7 (25,8–28,9) pg відповідно. При цьому середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (MCHC) у осіб із РА з гіпоферемією становили — 21,1 (19,3–23,9) г/дл, у хворих із нормальним навантаженням заліза у сироватці крові — 34,3 (32,5–36,6) г/дл. При дослідженні еритроцитарних індексів отримані більш низькі значення у пацієнтів із дефіцитом заліза.

У хворих з анемією, пов'язаною з ревматоїдним запаленням (з урахуванням індекса DAS28 і рівня СРБ) значення медіани феритину становило 123,0 (48,4–297,0) нг/мл при більш низькому рівні гемоглобіну. При цьому медіани значень ЗЗЗС і ЛЗЗС у цієї категорії хворих становили — 45,9 (41,1–51,7) і 35,8 (32,7–45,1) мкмоль/л. Встановлено кореляційний зв'язок між MCV, MCH, MCHC і феритином — 0,35; 0,41 і 0,39 відповідно ($p < 0,05$). Тяжкість анемічного синдрому мала зворотний кореляційний зв'язок з індексом активності захворювання DAS28 і рівнем СРБ. На наш погляд, еритроцитарні індекси (MCV, MCH, MCHC) і феритин вірогідно більш високі при анемії запалення ($p < 0,001$).

На синтез феритину суттєво впливає рівень цитокінів (ФНП, ІЛ-6). Так, у хворих зі зниженим рівнем феритину до 4,1 нг/мл ФНП- α досягав значень $24,3 \pm 1,13$ нг/л, ІЛ-6 — $29,1 \pm 1,23$ нг/л ($p < 0,05$). Розвиток гіпоферемії та анемії супроводжується підвищенням цитокініндукованого синтезу феритину — основного білка, що відображає запаси заліза. Так звана цитокін-медійована анемія, відрізняється характерними тільки для неї рисами, а саме поєднане зниження рівня заліза в сироватці крові з підвищенням синтезу феритину з достатнім рівнем запасів заліза. Не виключено, що формування цитокін-медійованої анемії відзеркалювалося в поєднанні різних маркерних білків та імуноглобулінів. У хворих із підвищеним рівнем ФНП- α визначали взаємозв'язок між рівнями лактоферину (ЛФ) і РФ (0,580; $p < 0,001$), ЛФ і СРБ (0,35; $p < 0,05$), РФ і СРБ (0,70; $p < 0,001$), РФ і IgM (0,47; $p < 0,05$), РФ і IgA (0,48; $p < 0,01$), ЛФ и IgA (0,47; $p < 0,05$). Наведено дані щодо кореляції концентрації ЛФ з рівнем СРБ — одного із важливих сироваткових компонентів, який бере участь у розвитку запальних та імунних реакцій, відображують ступінь активності патологічного процесу. Крім того, саме у цих хворих нами спостерігалася кореляція між рівнями ЛФ та цитокінами (ФНП — 0,52, ІЛ-6 — 0,64; $p < 0,05$). У групі хворих із нормальним рівнем ФНП- α зберігається лише кореляція РФ і IgM (0,42; $p < 0,05$). А встановлений пря-

мий взаємозв'язок між РФ і IgG (0,43; $p < 0,05$) відображає імуноглобуліновий склад РФ.

У хворих із проявами анемічного синдрому спостерігали підвищений рівень ІЛ-6, причому у більшості випадків зростання ІЛ-6 випереджало зниження гемоглобіну. Тому можна припустити, що саме ІЛ-6 сприяє розвитку цитокін-медійованої анемії. На наш погляд, завдяки впливу ІЛ-6 у хворих на РА розвивається гіпертромбоцитоз, гіпергамаглобулінемія, зростання ШОЕ і підвищення рівня СРБ; тому саме ці показники тісно корелюють із концентрацією ІЛ-6 у крові. Ці дані зіставні з результатами ряду невеликих клінічних досліджень, у яких застосування рекомбінантних антитіл до ІЛ-6 супроводжувалося поліпшенням клінічних і лабораторних показників. Стіжке зростання рівня ІЛ-6 у хворих на РА сприяє подальшому поглибленню анемічного синдрому. Враховуючи вищенаведено, на наш погляд, для такої категорії хворих препаратом вибору є інгібітор ІЛ-6.

Відповідь еритроїдних попередників на еритропоетин перебуває у зворотному співвідношенні зі ступенем тяжкості хронічного захворювання та кількістю циркулюючих цитокінів: при високій концентрації ФНП- α потрібно значно більше еритропоетину, щоб відновити формування еритроїдних колонієформуючих одиниць. Враховуючи вищенаведено, слід зауважити, що у хворих на РА на формування анемічного синдрому впливають цитокіни. У хворих на РА у відповідь на анемічну гіпоксію продукція еритропоетину була неадекватна ступеню анемії. Не виключено, що відповідь еритроїдних попередників на еритропоетин перебуває у зворотному співвідношенні з рівнем циркулюючих цитокінів: при високій концентрації ФНП- α потрібно значно більше еритропоетину, щоб відновити формування еритроїдних колонієформуючих одиниць.

Дефіцит вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти — одна з можливих причин анемії у хворих на РА. Дефіцит вітаміну В₁₂ (медіана — 224,1 [167,3–199,8] пмоль/л) і фолієвої кислоти (медіана — 16,6 [8,7–26,0] пмоль/л), виявлений у 10% хворих на РА і був незв'язаний із тривалістю, активністю захворювання і цитостатичною терапією, лише у 2,5% випадків приводив до розвитку мегалобластного еритропоезу. Не виключено, що на ступінь порушеного еритропоезу впливав рівень ГЦ ($28,9 \pm 2,71$ мкмоль/л). Саме у хворих, які не застосовували метотрексат, надлишкове зростання ГЦ супроводжувалося дефіцитом вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти.

Таким чином, у 46,15% хворих на РА розвивається анемічний синдром, спричинений у 33% дефіцитом заліза, у 10% — дефіцитом вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти. Розвиток гіпоферемії та анемії супроводжується підвищенням цитокініндукованого синтезу феритину — основного білка, що відображає запаси заліза. Так звана цитокін-медійована анемія (57%) відрізняється характерними лише для неї рисами, а саме поєд-

нашим зниженням рівня заліза у сироватці крові з підвищенням синтезу феритину з достатнім рівнем запасів заліза. Не виключено, що формування цитокін-медійованої анемії відзеркалювалося в поєднанні різних маркерних білків, імуноглобулінів і еритропоєтину. Для проведення диференційної діагностики анемії, пов'язаної з дефіцитними станами (заліза та вітаміну В₁₂ і фолієвої кислоти) і цитокін-медійованої анемії необхідне комплексне дослідження з визначенням еритроцитарних індексів (MCV, MCH, MCHC), визначення залізо зв'язувальних здатностей сироватки крові, феритину, еритропоєтину в поєднанні з цитокинами (ФНП-α, ІЛ-6). Еритроцитарні індекси (MCV, MCH, MCHC) і феритин вірогідно більш високі при цитокін-медійованій анемії (p<0,001). Рівень феритину в сироватці крові у пацієнтів із РА з анемічним синдромом підвищений, а при супутньому дефіциті заліза він знижується.

ЛІТЕРАТУРА

- Корякова Н.В., Везикова Н.Н., Марусенко И.М.** (2009) Особливості діагностики і течення анемії у больных ревматоїдним артритом. Науч.-практ. ревматол., 6: 26–32.
- Auerbach M., Ballard H., Trout J.R. et al.** (2004) Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J. Clin. Oncol., 22: 1301–1307.
- Henke M., Laszig R., Rube C. et al.** (2003) Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 362: 1255–1260.
- 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.
- Jacobsen D.W.** (1998) Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. Clin. Chem., 44(8 Pt. 2): 1833–43. Review.
- Means R.T.** (2003) Recent developments in the anemia of chronic disease. Curr. Hematol. Rep., 2: 116–121.
- Nissenson A.R., Goodnough L.T., Dubois R.W.** (2003) Anemia: not just an innocent bystander? Arch. Intern. Med., 163: 1400–1404.
- NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease:** update 2000 (2001) Am. J. Kidney Dis., 37(Suppl. 1): 182–238.
- Saravana S., Rai A.** (2007) Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis – use of zinc protoporphyrin (ZPP) levels. J. Rheumatol., 34(2): 446; author reply 446–447.
- Weiss G., Goodnough L.T.** (2005) Anemia of Chronic Disease. New. Eng. J. Med., 352(10): 1011–1023.

Wilson A., Reyes E., Ofman J. (2004) Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am. J. Med. 116 (7): 44–49.

ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ЦИТОКИН-МЕДИРОВАННОГО АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В.Н. Коваленко, А.П. Кузьмина, Е.Я. Маркова

Резюме. Анализ посвящен проблеме нарушения гемопозеза при ревматоидном артрите. Рассмотрены патогенетические механизмы: роль провоспалительных цитокинов и других факторов в развитии анемии. Представлены лабораторные показатели и методики их определения при данной патологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анемия, цитокины.

ROLE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATHOGENESIS OF ANEMIA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V.M. Kovalenko, G.P. Kuzmina, O.Y. Markova

Summary. The represented analysis is dedicated to the problem of rheumatoid arthritis course and such complications as a defect of hemopoiesis. We give consideration to pathogenesis, role of proinflammatory cytokines and other factors, which induced expansion of anemia. Laboratory indices and methods of their determination are presented at this pathology.

Key words: rheumatoid arthritis, anemia, cytokines.

Адреса для листування:

Кузьміна Ганна Петрівна
50084, Кривий Ріг, пл. Незалежності, 2
2-га Міська лікарня,
кафедра терапії та сімейної медицини

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Експерты FDA против расширения показаний Bystolic®

По материалам news.morningstar.com;
news.moneycentral.msn.com

Група експертів Управління по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) рекомендовала, чтобы управление не одобряло расширение показаний блокатора β₁-адренорецепторов Bystolic® (небиволол, «Forest Laboratories Inc.»), для лечения пациентов с сердечной недостаточностью, — сообщает издание «Morningstar». Эксперты проголосовали единогласно против того, чтобы данный препарат был одобрен для какой-либо популяции пациентов с сердечной недостаточностью

с целью снижения смертности и госпитализации вследствие сердечно-сосудистых событий.

В обзоре FDA, изданном на прошлой неделе перед встречей экспертов, предлагалось данный препарат, ранее одобренный для лечения артериальной гипертензии, не одобрять по вновь предложенному показанию вследствие проблем, связанных с интерпретацией полученных в ходе исследования результатов. Кроме того, эксперты указывают на то, что результаты исследования не продемонстрировали существенного отличия в снижении смертности и госпитализации в результате сердечно-сосудистых событий у пациентов, принимавших Bystolic, в сравнении с теми пациентами, которые получали плацебо.