УДК 616.72-002.77-08:615.37

ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ С АНЕМИЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ФОНЕ КУРСОВОЙ ТЕРАПИИ ИНФЛИКСИМАБОМ

Оранский С. П., Елисеева Л. Н.

ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Краснодар, Россия, 350063, ул. Седина, 4, e-mail: s_oransky@inbox.ru

Проведена оценка динамики некоторых клинико-иммунологических параметров у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в сочетании с анемией на фоне курсовой терапии генноинженерным биологическим агентом инфликсимабом. Оценивались показатели гемограммы, сывороточная концентрация трансферрина, ферритина, эритропоэтина, фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-10, а также традиционные маркеры активности РА. Нами определена способность инфликсимаба корригировать основные проявления анемии хронического воспаления и провоспалительную цитокиновую активность при РА без использования препаратов железа и эритропоэтинов. Антианемический эффект этого препарата, вероятно, может быть связан со снижением выраженности системного воспаления, а также с уменьшением степени активированной провоспалительными факторами миелодепрессии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анемия, инфликсимаб, фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-10.

DYNAMICS OF SOME CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANEMIA OF CHRONIC INFLAMMATION TREATED WITH INFLIXIMAB

Oranskiy S. P., Yeliseyeva L. N.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia (Krasnodar, Russia, 350063, 4 Sedina Street), e-mail: s_oransky@inbox.ru

We investigate possible dynamics of certain clinical and immunological parameters in patients with rheumatoid arthritis (RA) with anemia treated with biological agent infliximab. Hemogram, serum concentrations of transferrin, ferritin, erythropoietin, tumor necrosis factor-α, interleukin-10 and traditional markers of RA activity were performed. We determined the ability of infliximab to correct the main manifestations of anemia of chronic inflammation and proinflammatory cytokine activity in patients with RA without the using iron and erythropoietin drugs. Antianemic effect of infliximab may be associated with a reduction of systemic inflammation and decreasing of proinflammatory factors that activate myelodepression.

Keywords: rheumatoid arthritis, anemia, infliximab, tumor necrosis factor-α, interleukin-10.

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее частых хронических аутоиммунных заболеваний в мире [7], в России его распространенность, по данным эпидемиологического исследования RAISER, приближается к 0,6 % [2]. Анемия (А) является одним из частых коморбидных проявлений ревматоидного артрита [9] и связывается с хроническим воспалением, наблюдающимся в активной фазе заболевания у большинства больных. К неблагоприятным последствиям анемии при РА можно отнести ухудшение качества жизни, увеличение частоты висцеральных поражений, риска осложнений при применении некоторых базисных средств и многие другие. Коррекция анемии по современным представлениям рассматривается как важнейший фактор улучшения прогноза при многих заболеваниях, в частности, при хронической почечной и сердечной патологии[1],

в то же время механизмы ее развития при ревматоидном артрите и возможные пути коррекции исследованы недостаточно.

Основными факторами развития А при РА считаются угнетение эритроидного ростка с укорочением жизни эритроцитов на фоне факторов воспаления, изменение продукции эндогенного эритропоэтина, возможный дефицит железа, прием некоторых базисных цитостатических препаратов [10]. Важно отметить, что для развития анемии у больных РА наиболее значимой является выраженная активность провоспалительных цитокинов, и, в частности, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) [4]. Так, по данным экспериментальных исследований установлено, что ФНО-α непосредственно угнетает костномозговую дифференцировку эритроцитарных предшественников, а также влияет на продукцию и активность эритропоэтина [6]. Между тем динамика провоспалительных факторов и возможность коррекции А на фоне терапии генноинженерными биологическими агентами при РА практически не исследованы. До сих пор не разработан четкий клинический алгоритм коррекции анемического синдрома на фоне различных схем базисной терапии РА. Назначение препаратов железа при этом виде анемии без подтвержденного дефицита железа патогенетически не обосновано. Имеются единичные указания о возможной эффективности препаратов рекомбинантного эритропоэтина при анемии у больных РА [5] без уточнения алгоритма его применения, недостаточно также определен риск возможных осложнений при такой терапии. Важно отметить, что имеются фундаментальные предпосылки для возможной коррекции анемического синдрома при РА за счет использования генноинженерных антицитокиновых препаратов, в то же время до последнего времени известна только одна работа Doyle M. K. etal. [3], в которой содержатся указания о возможной способности инфликсимаба корригировать проявления анемии при РА.

Целью настоящего исследования явилось изучение возможной динамики некоторых клинико-иммунологических параметров на фоне курса терапии генно-инженерным биологическим агентом инфликсимабом у больных ревматоидным артритом с анемией.

Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.). У всех пациентов получено письменное согласие об участии в исследовании. В исследование включено 50 пациентов серопозитивным РА (10 мужчин, 40 женщин) средней и высокой степени активности в возрасте 48,1±10,4 лет с наличием умеренно выраженной анемии. Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями действующих классификаций Американской ревматологической ассоциации и Ассоциации ревматологов России. Анемия

верифицировалась в соответствии с рекомендациями ВОЗ – при уровне гемоглобина ниже 130 г/л для мужчин и ниже 120 г/л у женщин.Пациенты получали длительную комбинированную терапию метотрексатом в средней дозировке 12,5±7,3 мг/нед. и инфликсимабом в дозе 3 мг/кг внутривенно, капельно, по официально рекомендованной схеме: исходно, через 2, 6 и далее каждые 14 недель. Полный курс лечения инфликсимабом проведен 20 пациентам (1 пациент выбыл из исследования по техническим причинам, у 1 – терапия была прервана в связи с развитием герпес-вирусной инфекции). Основную группу сравнения составили пациенты с РА и анемией, получавшие только метотрексат в качестве базисной терапии (n=30). На момент включения в исследование срок приема метотрексата в обеих группах составил 48,6±10,7 месяцев. Обе группы также получали нестероидный противовоспалительный препарат нимесулид в сопоставимых дозах и в течение одинакового срока терапии. Контрольную группу составили здоровые доноры с сопоставимыми возрастно-половыми показателями (n=20).

Выраженность болевого синдрома оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексу активности заболевания DAS28. Показатели гемограммы, сывороточные концентрации С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ) определялись с помощью автоматических анализаторов. Сывороточную концентрацию эритропоэтина-α (ЭПО-α), ферритина, трансферрина, ФНО-α, интерлейкина-10 (ИЛ-10) исследовали с помощью иммуноферментного анализатора Statfax 2100 с использованием готовых наборов реактивов для иммуноферментного анализа (производители – ООО «Протеиновый контур», «Алкор-Био» – РФ, «Axis-Shield Diagnostics» – США) в исходном состоянии, а также через 6 и 14 недель после терапии. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0 с использованием непараметрических методов. Данные представлены в виде медианы и 25, 75 процентилей), различия между группами оценивали с использованием критериев Манна – Уитни и Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена сравнительная динамика основных клинико-лабораторных показателей активности РА и анемического синдрома на фоне двух схем терапии.

В исходном состоянии, согласно критериям включения в исследование, у пациентов обеих групп имелась анемия хронического воспаления. При оценке характера анемии установлено, что показатели трансферрина в обеих группах не отличались от контрольных значений, т.е. признаков железодефицита не регистрировалось. Концентрация ферритина,

Таблица 1. Динамика основных клинико-лабораторных параметров активности ревматоидного артрита и анемического синдрома на фоне курсовой терапии инфликсимабом

Показатель	Контроль (n=20)	Метотрексат		Метотрексат+инфликсимаб	
		Исходно (n=30)	Через 20 нед.(n=26)	Исходно (n=21)	Через 20 нед.(n=18)
ВАШ, см	-	9,1 (8,5; 10)#	6,8 (6,1;9,3)#*	8,2 (7,4; 9,3)#	5,1 (5; 6,2) #*§
DAS28	-	6,4 (4,5; 7)#	5,1 (3,2; 8)#	7,2 (5,8; 8,4)#	3,2 (2,1; 3,6)#*§
Гемоглобин, г/л	134 (128; 142)	98 (94; 118)#	106 (90;112)#	105 (90; 120)#	131 (114; 154)*§
Эритроциты, 10^{12}/л	4,5 (4,2; 4,8)	3,4 (3; 3,9)#	3,5 (3,2; 3,7)#	3,4 (3; 3,7)#	4,1 (4; 4,5) #*§
Гематокрит, %	39,4 (39,1;40,5)	32,4 (26; 39)#	33,1 (28; 34)#	30,6 (29; 36,1)#	39,7 (34,4;40,2)#*§
Лейкоциты, 10^6/л	7,3 (6,4; 9)	6,1(5,9; 8,4)	7,2(5,6;8)	7,5 (7,1;10)	8,1(7,4; 9,2)
Тромбоциты, 10^6/л	285 (256; 302)	270 (219; 308)	210 (176;321)	290 (253; 318)	317 (276; 331)
СОЭ, мм/ч	10,2 (2; 12,4)	34 (21; 42) #	26,8 (20; 36) #*	38,5 (27; 48) #	16,5 (5; 22)*§
СРБ, мг/л	4,6 (0,9; 5)	29,4 (14,8; 41,9) #	25,1 (19,1; 31,2)#	33,4 (13,9; 39,2)#	15,5 (8,1; 15,7)#*§
РФ, МЕ/л	-	36 (17; 41) #	24,5 (20; 31)#*	42(23; 50)#	12 (10; 23)#*§
Эритропоэтин-α, мМЕ/мл	6,1 (4,3; 8,1)	4,4 (3; 6,4) #	5,1 (3,4; 6,2)#	4(1; 6) #	7(3; 10,6)*§
Ферритин, нг/мл	104 (78,3; 132)	147 (93; 158) #	189 (109; 192)#	119 (45; 208)#	172 (100; 206)#
Трансферрин, г/л	2,7 (2,1; 3)	2,9 (2,5; 3,2)	2,5 (2,1; 2,7)	2 (1,6; 2,9)	2,7 (2; 2,8)
ФНО-α, пг/мл	15,9(3,4; 47)	456	321,4	543	193,8#*§

		(392; 549) #	(253; 431) #*	(478; 645) #	(96; 207,2)
ИЛ-10, пг/мл	40,8(10,4; 68)	587 (453,3;619)#	462 (398,3;543)#	679 (584;701) #	301 (289;310) #*
Отношение ФНО-α/ИЛ-10	0,38 (0,3; 0,5)	0,78 (0,64;0,94)#	0,74 (0,6; 1) #	0,88 (0,86;1,1) #	0,54 (0,4; 0,72) #*§

Примечание:* – сравнение с исходными показателями (критерий Вилкоксона); § – сравнение с соответствующей группой метотрексата (критерий Манна – Уитни); # - сравнение с контрольной группой.

отражающая депо железа, превышала контрольные значения в обеих группах и не изменялась на фоне обеих схем терапии. Полученные нами сведения о трансферриновом и ферритиновом статусе при анемии хронического воспаления на фоне РА в целом совпадают с имеющимися литературными данными [8].

По нашим данным, при монотерапии метотрексатом не зарегистрировано значимого влияния на основные показатели анемического синдрома. В группе же пациентов с комбинированной терапией метотрексатом и инфликсимабом определена способность последнего корригировать проявления анемии хронического воспаления, вероятно, связанная с антицитокиновым механизмом действия. Так, содержание эритроцитов к 14-й неделе терапии выросло – от 3,4 (3;3,7) до 4,1 (4;4,5)х10^{12}/л (р=0,04), уровень гемоглобина увеличился от 105 (90; 120) до 131 (114;154) г/л (р=0,03) соответственно, отмечен прирост гематокрита – от 30,6 (29; 36,1) до 39,7 (34,4; 40,2)% (р=0,04). Традиционные показатели активности РА – СОЭ, СРБ, РФ продемонстрировали также более выраженное снижение в группе пациентов, получавших лечение инфликсимабом (табл. 1).

Сывороточный уровень эритропоэтина-α оказался умеренно сниженным в обеих группах, на фоне же терапии инфликсимабом определено его увеличение до показателей, сравнимых с контролем. Вероятно, установленное нами влияние инфликсимаба на продукцию эритропоэтина-α может быть связано с уменьшением воздействия провоспалительных цитокинов на продукцию эритропоэтина. Интересно, что в настоящее время отсутствуют официальные рекомендации по использованию препаратов эритропоэтина при анемии.

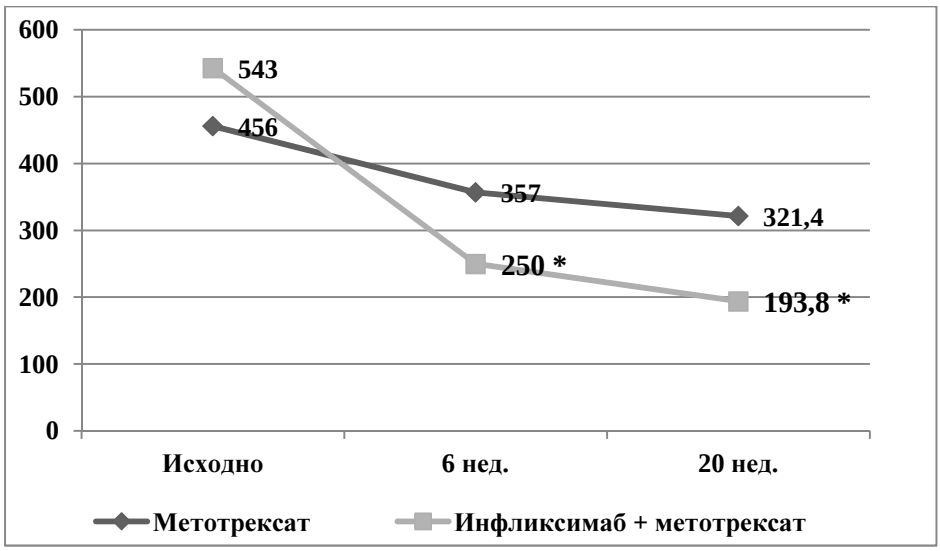

Рис. 1. Медиана сывороточной концентрации фактора некроза опухоли-α на фоне комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом у больных ревматоидным артритом с анемией

Примечание: * – сравнительная значимость различий динамики сывороточной концентрации ФНО-α на фоне различных схем терапии (критерий Манна – Уитни).

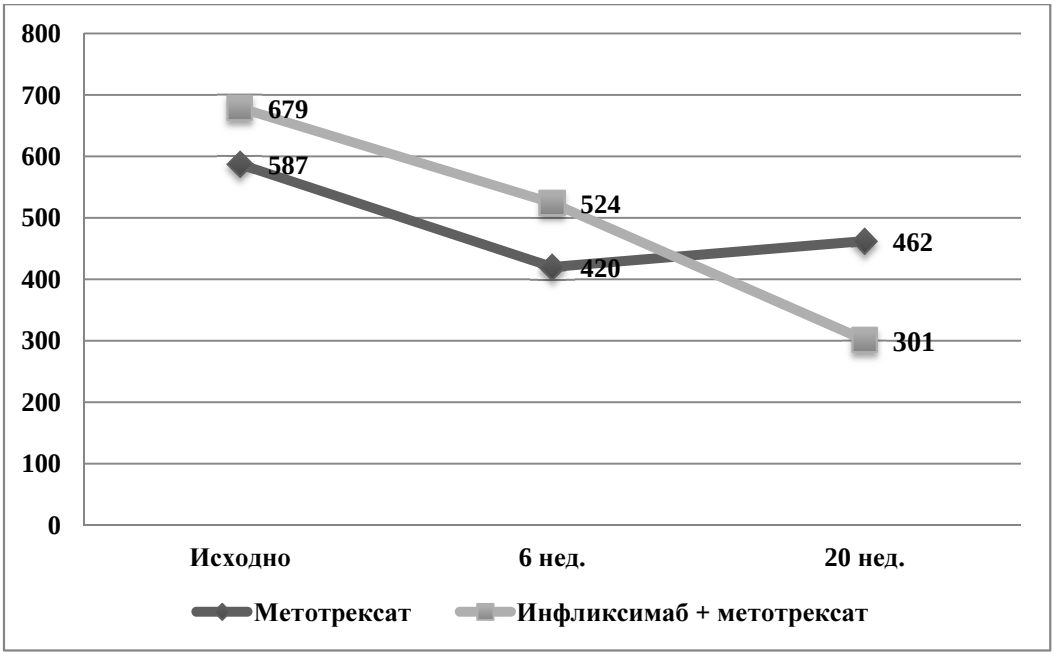

Рис. 2. Медиана сывороточной концентрации интерлейкина-10 на фоне комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом у больных ревматоидным артритом с анемией

Примечание: * – сравнительная значимость различий динамики сывороточной концентрации интерлейкина-10 на фоне различных схем терапии (критерий Манна – Уитни), связанной с РА. Авторы одного из исследований предлагают использовать препараты рекомбинантного

эритропоэтина при снижении его сывороточной продукции, а также при подтвержденном дефиците железа [5], в то же время до настоящего времени не определены целевые уровни гемоглобина при анемии на фоне РА, особенно у лиц пожилого возраста, что является одной из известных проблем при лечении препаратами эритропоэтина в связи с риском кардиоваскулярных осложнений.

Характер динамики ключевых для патогенеза РА цитокинов – провоспалительного – ФНО-α и противовоспалительного – ИЛ-10 у больных РА с анемией при использовании исследуемых схем терапии продемонстрирован в табл. 1 и на рис. 1 и 2. Исходно как в группе монотерапии метотрексатом, так и в группе комбинированной терапии метотрексатом и инфликсимабом, имелось выраженное повышение концентрации ФНО-α и ИЛ-10 по сравнению с контролем. На фоне проведения терапии в обеих группах сывороточная концентрация ФНО-α снижалась более значимо по сравнению с группой метотрексата, начиная с 6 недели терапии (рис. 1). Степень снижения концентрации противоспалительного интерлейкина-10 на фоне терапии оказалась одинаковой для исследованных групп.

Показатель отношения концентраций ФНО-α/ИЛ-10, косвенно характеризующий выраженность цитокинового дисбаланса, при использовании инфликсимаба изменялся более выраженно по сравнению с группой метотрексата, что свидетельствует о способности инфликсимаба не только уменьшать провоспалительную цитокиновую активность, но и улучшать противовоспалительный цитокиновый статус в группе больных РА в сочетании с анемией.

Заключение

Таким образом, нами определена способность генноинженерного биологического агента инфликсимаба корригировать умеренные проявления анемии хронического воспаления при РА без использования препаратов железа и эритропоэзстимулирующих препаратов. Адекватный контроль активности системного воспаления с помощью инфликсимаба при этой патологии, по-видимому, в большинстве случаев может активно влиять на основные механизмы развития анемии хронического воспаления. Антианемический эффект этого препарата, вероятно, может быть ассоциирован со снижением выраженности системного воспаления, а также с уменьшением степени активированной провоспалительными факторами миелодепрессии. Клиническим приложением полученных результатов может явиться определенный пересмотр тактики коррекции анемии при РА, в частности, отсутствие необходимости использования дополнительных противоанемических препаратов при

объективизированном отсутствии дефицита железа, у больных, получающих лечение инфликсимабом.

Список литературы

1. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек // Анемия. – 2006. – № 3. – С. 3-19.
2. Фоломеева О. М., Насонов Е. Л., Андрианова И. А. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (Raiser) // Научно-практическая ревматология. – 2010. – 1. – С. 50-60.
3. Doyle M. K., Rahman M. U., Han C. et al. Treatment with infliximab plusmethotrexate improves anemia in patients with rheumatoid arthritis independent of improvement in other clinical outcome measures – a pooled analysis from three large,multicenter, double-blind, randomized clinical trials // Semin. Arthritis Rheum. – 2008. – 39. – P.123–131.
4. Glossop J. R., Dawes P. T., Hassell A. B. et al. Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes // J. Rheumatol. – 2005. – Vol.32. – P.1673–1678.
5. Kaltwasser J. P., Kessler U., Gottschalk R. et al. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2001. – Vol. 28. – P.2430–2436.
6. Papadaki H., Kritikos H. D., Valatas V. et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P.474–482.
7. Pedersen J. K., Kjaer N. K., Svendsen A. J. et al. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources // Rheumatol. Int. – 2009. – Vol. 29. – P.411–415.
8. Siebert S.,Williams B. D., Henley R. et al. Single value of serumtransferrin receptor is not diagnostic for the absence of iron stores in anaemic patients with rheumatoid arthritis // Clin. Lab. Haematol. 2002. – Vol. 25. – P.155–160.
9. Wilson A., Yu H. T., Goodnough L. T., Nissenson A. R. Prevalence and outcome of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 116 (Suppl. 7A). – P.50S–57S.
10. Young A., Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2007. – Vol. 21. – P. 907–927.

Рецензенты:

Горбань В. В., доктор медицинских наук, зав. кафедрой поликлинической терапии с курсом ОВП (семейная медицина) ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Краснодар.

Евсевьева М. Е., доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Ставрополь.