

ЦИТОКИНМЕДИРОВАННАЯ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ – ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

А. А. Заздравнов

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

В статье проанализирована взаимосвязь между анемией и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Основываясь на собственных наблюдениях (обследовано 110 больных РА) автором раскрыты основные патогенетические моменты возникновения анемии у пациентов с РА. Указано на неоднородность анемического синдрома при РА. Изучена распространенность и патогенетические механизмы поражений пищевода у данных пациентов. Выявлена взаимосвязь между анемией и ГЭРБ у больных РА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, анемия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патогенез, диагностика

ЦИТОКИНМЕДІЙОВАНА ТА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ – ФАКТОР РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

А. А. Заздравнов

Харківський національний медичний університет, Україна

У статті проаналізовано взаємозв'язок між анемією та гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА). На основі власних спостережень (обстежено 110 хворих на РА) автором висвітлено основні патогенетичні моменти виникнення анемії у пацієнтів з РА. Вказано на неоднорідність анемічного синдрому при РА. Вивчено поширеність та патогенетичні механізми уражень стравоходу у даних пацієнтів. Виявлено зв'язок між анемією та ГЕРХ у хворих на РА.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ревматоїдний артрит, анемія, гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, патогенез, діагностика

CYTOKINES-MEDIATED ANEMIA AND IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AS A RISK FACTOR FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

A. A. Zazdravnov

Kharkiv National Medical University, Ukraine

In this article author analysed the correlation of anemia and gastroesophageal reflux disease (GERD) by patients with rheumatoid arthritis (RA). Author offers personal experiences (110 cases). The main pathogenetic links of anemias and heterogeneity of anemia in patients with rheumatoid arthritis have been elucidated. The frequency of occurrence of GERD and pathogenetic mechanisms of GERD in these patients were studied. Relationship between anemia and GERD in patients with RA has been established.

KEY WORDS: gastroesophageal reflux disease, rheumatoid arthritis, anemia, pathogenesis, diagnosis

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное иммуно-воспалительное заболевание суставов, приводящее к ухудшению качества и уменьшению продолжительности жизни. Кроме поражения суставов, значительное место в клинической картине болезни принадлежит внесуставным проявлениям РА, отличающимся чрезвычай-

ной гетерогенностью. Поражение органов и систем, вовлеченных в патологический процесс, характеризуются взаимоотношающимся влиянием каскадного типа, т. е. нарушения со стороны одного органа вызывают определенные изменения со стороны других, а они, в свою очередь, могут усугублять первичный патологический процесс.

К наиболее частым внесуставным проявлениям РА относится анемия, наблюдающаяся в 16–65 % случаев [1].

Поражение пищеварительной системы при РА встречается также чрезвычайно часто, что объясняется как влиянием собственно заболевания (системные проявления), так и длительной агрессивной медикаментозной терапией. В лечении РА используют препараты с ulcerогенным эффектом (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды); средства, подавляющие регенераторные процессы и оказывающие миелодепрессивное действие (метотрексат и другие препараты базисной терапии). На сегодняшний день проблема гастропатий при РА освещается достаточно глубоко, но ревматоидные эзофагопатии остаются в определенной степени terra incognita современных ревматологии и гастроэнтерологии. Ранее считалось, что при РА наблюдаются преимущественно функциональные изменения со стороны пищевода, а эрозивно-язвенные дефекты встречаются нечасто [2]. Между тем, результаты оригинальных исследований показали, что у трети больных с РА наблюдаются воспалительно-деструктивные поражения пищевода [3]. Сегодня весь спектр поражений пищевода от функциональных нарушений без морфологических изменений («эндоскопически негативные» поражения пищевода) до воспалительно-эрозивно-язвенных повреждений («эндоскопически позитивные» поражения пищевода с развитием стриктур) охватывается термином гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [4]. Таким образом, как анемия, так и ГЭРБ являются распространенными внесуставными проявлениями РА.

Цель работы – определить распространенность и характер анемического синдрома у больных РА, оценить влияние анемии на течение ГЭРБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 110 больных РА, преимущественно женщин (72), в возрасте 40–58 лет с длительностью заболевания от 5 до 16 лет. Диагноз РА устанавливали в соответствии с критериями Американской ассоциации ревматологов (1987). У подавляющего большинства больных (88) наблюдался серопозитивный вариант РА. Все пациенты получали НПВП: 29 человек – препараты цекоксиба, 27 – препараты мелоксикама, 23 – препараты нимесулида, 31 – препараты диклофенака. Наряду с этим 76 человек получали и базисную терапию (45 – метотрексат, 31 – мето-

трексат в комбинации с другими болезнью-модифицирующими препаратами). Небольшая часть больных (11 пациентов) принимали глюкокортикоидные препараты – метилпреднизолон. Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно требованиям Монреальского консенсуса 2006 г. на основании типичных симптомов и/или инструментальных данных, и/или на регистрации последствий рефлюкса, и/или типичных осложнений ГЭРБ. Во всех случаях ГЭРБ была диагностирована через несколько лет после дебюта РА. При оценке лабораторных показателей, кроме рутинных исследований (определение гемоглобина (Hb) цианметгемоглобиновым методом), оценивали и баланс железа в организме. Содержание железа в сыворотке крови и общую железосвязывающую способность сыворотки крови определяли феррозиновым методом на биохимическом анализаторе с помощью стандартных аборов Pliva Lachema, Чехия. Данный метод рекомендован Международным комитетом по стандартизации в гематологии в качестве референтного. С помощью иммуноферментного метода с использованием моноклональных антител (тест-система ProCon TNF-alpha, ООО «Протеиновый контур», Россия) в сыворотке крови определяли уровень фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), мультифункционального цитокина, которому принадлежит одна из ведущих ролей в патогенезе РА и обладающего выраженным проанемическим действием.

Статистическая обработка результатов проводилась параметрическими методами с вычислением средней арифметической величины изучаемых показателей (M) и ее средней ошибки (m). Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Различие расценивалось как достоверное, начиная со значений $P < 0,05$.

В исследование не включались пациенты, которые имели указания на манифестные кровотечения любой локализации, хроническую почечную недостаточность, другие патологические состояния, сопровождающиеся синдромом анемии.

Результаты исследования сравнивались с данными, которые были получены при обследовании 30 практически здоровых лиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных анемический синдром был выявлен у 54 (49 %) человек, при этом анемия 1 степени (Hb в пределах 100–119 г/л) – у 40 пациентов, 2 степени (Hb в пределах 81–99 г/л) – у 14 больных. Анемия, развивающаяся у больных РА,

имеет две основные причины. Во-первых, это железодефицитная анемия (ЖДА), которая развивается преимущественно вследствие оккультных кровотечений из пищеварительного тракта, поврежденного лекарственными средствами. Во-вторых, это так называемая анемия хронического заболевания или цитокинмедиированная анемия (ЦМА), которая развивается вследствие гиперпродукции проанемических цитокинов (ФНО- α , интерлейкины 1 и 6), витаминного дефицита т. д. [5] Избыток цитокинов изменяет гомеостаз железа, пролиферацию эритроидных предшественников, продукцию

эритропоэтина и продолжительность жизни эритроцитов [6]. Диагностическим критерием, который дает возможность дифференцировать ЖДА и ЦМА, является исследование железосвязывающей способности сыворотки крови – общей (ОЖСС) и латентной (ЛЖСС), которые значительно повышаются при ЖДА, и почти не изменяются при ЦМА. Проведенное клиническое и биохимическое обследование позволило выделить три группы больных РА: с ЖДА – 20 человек, из ЦМА – 34 пациента и 56 больных без анемии (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гемопоэза и баланса железа у больных РА, (M \pm m)

Исследуемый показатель	Больные без анемии, n = 56	Больные с ЖДА, n = 20	Больные с ЦМА, n = 34	Здоровые лица, n = 30
Hb, г/л	128,5 \pm 7,83	101 \pm 5,18	109,4 \pm 7,09	133,3 \pm 9,12
Цветовой показатель	0,92 \pm 0,05	0,82 \pm 0,03	0,98 \pm 0,03*	1,04 \pm 0,05
Железо сыворотки, мкмоль/л	15,4 \pm 0,23	8,5 \pm 0,19	17,3 \pm 0,27*	21,6 \pm 0,76
ОЖСС сыворотки крови, мкмоль/л	78,6 \pm 5,02	89,1 \pm 4,22	65,6 \pm 3,12*	69,4 \pm 4,12
ЛЖСС сыворотки крови, мкмоль/л	62,7 \pm 3,62	79,5 \pm 3,75	48,5 \pm 2,73*	47,5 \pm 3,23

Примечание:

*Различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с аналогичными показателями больных РА с ЖДА.

Четкой зависимости между частотой возникновения ЖДА и характером проводимой терапии выявлено не было, что можно объяснить использованием в лечении больных РА препаратов с относительно сходным профилем эзофагогастроинтести-

нальной безопасности.

Характеризуя частоту выявления ГЭРБ у больных РА, следует отметить, что на фоне анемии поражения пищевода встречаются более часто, чем у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина (табл. 2).

Таблица 2

Распространенность ГЭРБ и уровень ФНО- α в сыворотке крови обследованных больных

	Число случаев ГЭРБ	Частота ГЭРБ, %	Уровень ФНО- α , в сыворотке крови, нг/л
Все больные РА, n = 110	42	38	132,9 \pm 11,82
Больные РА с ЖДА, n = 20	8	40	151,1 \pm 14,11
Больные РА с ЦМА, n = 34	18	53	199,5 \pm 19,41*
Больные РА без анемии, n = 56	16	29	146,1 \pm 12,32

Примечание:

*Различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с аналогичными показателями у больных РА с ЖДА, больных РА без анемии.

Принимая во внимание многокомпонентную структуру этиопатогенеза ГЭРБ, поражение пищевода является следствием эпителиальных, секреторных и эвакуаторно-двигательных расстройств. Данные изменения возникают вследствие дисфункции локальных и системных нейрогуморальных механизмов цитопротекции [7]. Исходя из этого, негативное влияние анемического синдрома у больных РА на состояние пищевода объясняется тем фактом, что резистентность эпителия слизистой оболочки к агрессивным факторам определяется, наряду с другими механизмами, и состоянием

микроциркуляции (постэпителиальная защита), которое, в свою очередь, зависит от насыщенности крови гемоглобином. Хроническая гипоксия, развивающаяся вследствие анемии, угнетает репаративные клеточные процессы, стимулирует перекисное окисление липидов и коллагенообразование, что оказывает негативное влияние не только на эпителиальный слой пищевода (эпителиальная защита), но и на его моторную функцию.

Положение о ведущей роли «проанемических» цитокинов в патогенезе ЦМА при РА было подтверждено результатами исследования содержания ФНО- α : в группе боль-

ных РА с ЦМА уровень данного цитокина достоверно превышал аналогичный показатель среди пациентов с РА, осложненным ЖДА. Именно в группе больных с ЦМА распространенность ГЭРБ была максимальной – у каждого второго пациента. Данный факт можно объяснить мощным цитотоксическим и цитолитическим эффектом, присутствующим ФНО- α . Этот цитокин вызывает гибель клеток не только путем некроза, но и запускает процесс апоптоза, усиливает оксидативный стресс [8].

ВЫВОДЫ

При РА анемия встречается у половины пациентов. Анемический синдром у данных больных представлен в основном двумя видами анемий – ЖДА, возникающей приму-

щественно вследствие массивной медикаментозной терапии, и ЦМА, являющейся системным внесуставным проявлением заболевания.

Развитие ЦМА происходит на фоне гиперпродукции ФНО- α , провоспалительного и проанемического цитокина, ответственного за формирование системных проявлений РА. Анемия у больных с РА ассоциируется с поражением пищевода: при ЦМА – ГЭРБ наблюдается у более чем у половины больных, при ЖДА – у 40 %.

В дальнейших работах планируется рассмотреть другие этиопатогенетические механизмы возникновения и течения ГЭРБ у больных с системными заболеваниями соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Циммерман Я. С. Анемии (Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, классификации, диагностики и дифференциального лечения) / Я. С. Циммерман, Г. Д. Бабушкина. – Пермь, 2004. – 125 с.
2. Дормидонтов Е. Н. Ревматоидный артрит / Е. Н. Дормидонтов, Н. И. Коршунов, Б. Н. Фризен. – Москва : Медицина, 1981. – 176 с.
3. Клініко-ендоскопічні особливості гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на ревматоїдний артрит / А. А. Заздравнов, Л. М. Пасієшвілі, В. Є. Шапкін [та ін.] // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупіка. – Київ, 2005. – Вип. 14, кн. 2. – С. 797–800.
4. Бабак О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеенко. – Киев : Интерфарма, 2000. – 175 с.
5. Анемия хронических заболеваний / Л. В. Козловская, В. В. Рамеев, Н. А. Чеботарева [и др.] // Врач. – 2006. – № 4. – С. 17–20.
6. Weiss G. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L. T. Goodnough // New. Eng. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1011–1023.
7. Функціональний стан мікроциркуляції стравоходу в генезі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / О. С. Заячківська, М. Р. Гжегоцький, О. М. Гаврилук [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 1 (33). – С. 49–54.
8. Царегородцева Т. М., Серова Т. И. Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. – Москва : Анахарсис, 2003. – 96 с.

УДК 616.13–018.74–008.6:616.12–008.331.1–06:616.366–002–036.12

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Я. В. Зіневич, О. М. Гиріна, В. В. Гирін, О. І. Осадча, О. І. Гетьман
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

У 28 хворих з гіпертонічною хворобою (ГХ) та 59 пацієнтів з ГХ та хронічним безкам'яним холециститом визначалася аутосенсibiлізація лімфоцитів до антигенів здорових тканин людини і аутоантитіла проти тканин здорової і склеротизованої аорти. Виявлено зростання активності аутоімунних реакцій, що може бути підставою до формування вторинних вісцеральних ушкоджень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба, хронічний безкам'яний холецистит, патогенез, ауто-сенсibiлізація, аутоантитіла

© Зіневич Я. В., Гиріна О. М., Гирін В. В.,
Осадча О. І., Гетьман О. І., 2011