

коже, так и в апоневрозе находится в высокой корреляционной связи между собой в обеих группах. Использование представленного в работе метода оценки соотношения коллагенов в соединительной ткани передней брюшной стенки дает возможность практикующему хирургу более обоснованно подходить к выбору метода лечения ВГ.

Выводы:

1. Соотношение типов коллагена в коже и апоневрозе у больных с ВГ достоверно меньше, чем у больных без ВГ.

2. Значения соотношения коллагенового состава соединительной ткани в коже и апоневрозе находятся в сильной прямой корреляционной связи как в контрольной, так и в исследуемой группах.

3. Поляризационная микроскопия имеет высокий уровень информативности при исследовании нарушений соотношения коллагена в структурах передней брюшной стенки.

Литература

1. Велигоцкий Н.Н. Хирургическое лечение грыж на фоне дисплазии соединительной ткани / Н.Н. Велигоцкий, В.В. Комарчук, Е.В. Ко-

марчук, К. Касумба // Украинский хирургический журнал. – 2011. – № 3 (12). – С. 236–239.

Veligotsky N.N. Surgical treatment of hernia on the background of connective tissue dysplasia / N.N. Veligotsky, V.V. Komarchuk, E.V. Komarchuk, K. Kasumba // Ukrainian surgical zhurnal. – 2011. – № 3 (12). – P. 236–239.

2. Вольный С.В. Клинико-морфологические особенности паховых грыж в свете нарушений коллагенового обмена: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Вольный. – М., 2010.

Volnyy S.V. Clinical and morphological features of inguinal hernia in the light of violations of collagen metabolism: PhD (med.) thesis abstract / S.V. Volnyy. – М., 2010.

3. Горелов А.С. Обоснование и оценка эффективности применения сетчатых имплантатов из поливинилиденфторида при герниопластике послеоперационных вентральных грыж (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Горелов. – СПб., 2008. – 23 с.

Gorelov A.S. Justification and assessment of the effectiveness of polyvinylidene fluoride reticular implants at hernioplastics of postoperative ventral hernias (experimental and clinical study): PhD (med.) thesis abstract / A.S. Gorelov. – СПб., 2008. – 23 p.

4. Дубова Е.А. Морфологическая характеристика тканевой реакции при имплантации сетчатых эндопротезов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Дубова. – М., 2008. – 23 с.

Dubova E.A. The morphological characteristics of tissue reaction at implanting of the reticular

endoprostheses: PhD (med.) thesis abstract / E.A. Dubova. – М., 2008. – 23 p.

5. Кактурский Л.В. Поляризационная микроскопия / Л.В. Кактурский // Микроскопическая техника. – М.: Медицина, 1996.

Kaktursky L.V. Polarization microscopy / L.V. Kaktursky // Microscopic technique. – М.: Medicine, 1996.

6. Пушкин С.Ю. Результаты лечения больных срединной вентральной грыжей с применением синтетических эндопротезов / С.Ю. Пушкин, В.И. Белоконев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. – №6. – С. 43–45.

Pushkin S.Y. The results of treatment of patients with median ventral hernia with synthetic implants / S.Y. Pushkin, V.I. Belokonev // Surgery. Journal named after N.I. Pirogov. – 2010. – № 6. – P.43–45.

7. Тимошин А.Д. Концепция хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки / А.Д. Тимошин, А.В. Юрасов, А.Л. Шестаков // Хирургия. – 2010. – №6.

Timoshin A.D. The concept of surgical treatment of postoperative abdominal wall hernia / A.D. Timoshin, A.V. Yurasov, A.L. Shestakov // Khirurgia. – 2010. – №6.

8. Agrawal A. Mesh migration following repair of inguinal hernia: a case report and review of literature / A. Agrawal, R. Avill // Hernia. – 2005. – Vol. 29. – P. 1–4.

9. Godek M.L. Morphology and growth of murine cell lines on model biomaterials / M.L. Godek, N.L. Duchsherer, Q. Mc Elwee, D.W. Grainger // Biomed Sci Instrum. – 2004. – V. 40. – P. 7–12.

А.С. Егоров, Е.В. Федорова, В.Г. Часнык, Ф.В. Винокурова

РОЛЬ ГЕПСИДИНА В РАЗВИТИИ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

УДК 616.72-002.77-053.3-005

Считается, что гиперпродукция гепсидина в печени, обусловленная влиянием высокого уровня провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина-6, играет ведущую роль в развитии анемии у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. По результатам обследования пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, получающих терапию биологическими болезнью-модифицирующими лекарственными средствами (тоцилизумаб и голимумаб), прямой связи между уровнем гемоглобина и гепсидина не выявлено. Наиболее вероятно, что анемия при ревматоидном артрите обусловлена множеством факторов и связана как с нарушением метаболизма железа в организме, так и с негативным влиянием провоспалительных цитокинов на эритропоэз. Развитие тяжелой анемии, вероятно, сопряжено с сопутствующим дефицитом железа либо с развитием синдрома макрофагальной активации у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

Ключевые слова: гепсидин, анемия, ювенильный ревматоидный артрит.

Overproduction of hepcidin in the liver is considered to be due to the effect of high levels of proinflammatory cytokines. Interleukin-6 is known to play a key role in the development of anemia in patients with juvenile rheumatoid arthritis. During the study of patients with juvenile rheumatoid arthritis treated with biological disease-modifying drugs (tocilizumab and golimumab), direct relations between the level of hemoglobin and hepcidin were not found. Most probable, anemia in rheumatoid arthritis is multifactorial and involves violation of iron metabolism in the organism and the negative effects of proinflammatory cytokines on erythropoiesis. Severe anemia can be associated with iron deficiency or with the macrophage activation syndrome in children with juvenile rheumatoid arthritis.

Keywords: hepcidin, anemia, juvenile rheumatoid arthritis.

Введение. Анемия при хронических заболеваниях (АХЗ) является второй

по распространенности после железодефицитной анемии и развивается у пациентов с острой или хронической иммунной активацией [13]. Считается, что анемия у пациентов с хроническим заболеванием способна значительно ухудшать прогноз основного заболевания и качество жизни пациентов.

Впервые данное состояние было описано G.E. Cartwright, M.M. Wintrobe

в 1952 г. [5]. Однако ключевые патогенетические моменты стали понятны после открытия пептида гепсидина в 2001 г. [8]. Название нового пептида было образовано аббревиатурой латинских слов *hep* (лат. – печень – место синтеза пептида) и *cidin* (лат. – уничтожать), подчеркивая антибактериальные свойства пептида. Было показано, что синтез гепсидина проис-

Санкт-Петербургский гос. педиатрич. мед. университет: **ЕГОРОВ Андрей Сергеевич** – ст. лаб., **ФЕДОРОВА Елена Владимировна** – аспирант, **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф., **CHASNYSK@gmail.com**, **ВИНОКУРОВА Фекла Васильевна** – м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН.

ходит и в тубулярном аппарате почек. Также небольшой уровень экспрессии отмечается и в других клетках, тканях и органах, включая макрофаги, адипоциты и клетки головного мозга, что может говорить о важной роли гепсидина в аутокринном и паракринном контроле обмена железа на локальном уровне [13]. Гепсидин кодируется как 84-аминокислотный препропептид. Активная форма гормона циркулирует в плазме и связана с $\alpha 2$ -макроглобулином [9]. Основным путем выведения гепсидина – экскреция с мочой.

В настоящее время гепсидин считается основным системным регулятором метаболизма железа в организме [7, 15]. Гепсидин действует, модулируя экспорт клеточного железа в плазму и внеклеточную жидкость посредством ферропортина. Ферропортин – это одновременно и рецептор гепсидина и единственный известный экспортер клеточного железа у позвоночных [21]. Гепсидин ингибирует всасывание железа в кишечнике и представление железа из макрофагов, утилизирующих старые эритроциты. Инъекция гепсидина мышам приводит к значительному снижению сывороточного железа уже в течение часа. Несмотря на то, что гепсидин быстро выводится из плазмы, эффект от введения одной дозы сохраняется до 72 ч. Вероятно, это время требуется для ресинтеза достаточного количества рецептора гепсидина – ферропортина [20]. Синтез гепсидина быстро повышается при инфекции и воспалении. ИЛ-6 является основным индуктором гепсидина и действует через STAT3-зависимый транскрипционный механизм. У волонтеров, которым был введен ИЛ-6, экскреция гепсидина с мочой увеличилась в несколько раз, уровень сывороточного железа снижался уже через 2 ч после инфузии [10].

Таким образом, ИЛ-6 является ведущей точкой сопряжения в патогенезе ювенильного ревматоидного артрита и анемии при этом заболевании. Продукция ИЛ-6 значительно повышена у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом и коррелирует со степенью активности заболевания [2] и с развитием анемии. Также у пациентов с ревматоидным артритом отмечается значимо более высокий уровень сывороточного прогепсидина по сравнению с пациентами с системной красной волчанкой и здоровыми из контрольной группы [19]. Кроме того, сывороточный прогепсидин был значительно ниже у пациентов с железодефицитной анемией, чем у пациентов с ревматоидным артритом и анемией без дефи-

цита железа у здоровых волонтеров из контрольной группы [12].

Анемия при ревматоидном артрите является типичным примером анемии при хронических заболеваниях [14]. Основным механизмом развития анемии – это нарушение утилизации железа костным мозгом в результате действия гепсидина, экспрессия которого повышается вследствие гиперпродукции ИЛ-6 [16]. Анемия широко распространена у пациентов с ревматоидным артритом при отсутствии эффективной терапии основного заболевания. По данным исследований, опубликованных с 1966 по 2003 г., распространенность анемии составила от 33,3 до 59,1% [17]. По данным мультицентрового исследования пациентов с ревматоидным артритом, распространенность анемии в течение первого года с момента начала заболевания составила 5%, трех лет – 11, пяти лет – 13, семи лет – 16, десяти лет – 7% [23]. В другом исследовании распространенность анемии составила 16,7% и ассоциировалась с тяжестью ревматоидного артрита [18]. В плацебо-контролируемом исследовании инфликсимаба анемия отмечалась у 39% пациентов – 39% женщин и 32% мужчин [3].

Развитие анемии при ревматоидном артрите снижает качество жизни пациентов, оказывает негативное влияние на эффективность проводимой терапии и ухудшает прогноз по основному заболеванию.

Лечение анемии при ревматоидном артрите требует от врача-ревматолога понимания сути патогенетических механизмов, лежащих в основе развития анемии. Лучшим способом коррекции анемии при ревматоидном артрите является системный контроль над заболеванием с помощью назначения синтетических или биологических болезнью-модифицирующих лекарственных препаратов: метотрексата [4], антагонистов ФНО- α , ритуксимаба, абатацепта, тоцилизумаба [6]. В исследованиях эффективности терапии комбинацией инфликсимаб-метотрексат отмечалось нарастание уровня гемоглобина и его нормализация у 43% пациентов с анемией при ревматоидном артрите [22]. Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Он селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). В клинических испытаниях тоцилизумаба повышение уровня гемоглобина на 17 г/л у пациентов с

ревматоидным артритом и анемией отмечается уже через 2 недели после начала лечения [11]. Таким образом, с помощью препарата, действующего на общее важное патогенетическое звено как ревматоидного артрита, так и ревматоидной анемии, возможно осуществление системного контроля основного заболевания и эффективной коррекции анемии.

Целью нашего исследования было: определить распространенность анемии у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, получающих терапию биологическими болезнью-модифицирующими лекарственными средствами, и оценить зависимость уровня гемоглобина у пациентов данной группы от уровня гепсидина и других показателей метаболизма железа в организме.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 35 детей (12 мальчиков и 23 девочки), страдающих ювенильным ревматоидным артритом. У 19 детей был диагностирован полиартикулярный вариант ювенильного ревматоидного артрита (пЮРА), у 16 – системный вариант ЮРА (сЮРА).

Все пациенты получали терапию биологическими болезнью-модифицирующими лекарственными средствами. Из них 25 пациентов получали тоцилизумаб – рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела класса IgG1 к человеческому рецептору ИЛ-6, 10 пациентов получали голимумаб – рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела класса IgG1, образующие высокоаффинные стабильные комплексы «антиген-антитело» как с растворимыми, так и с трансмембранными биоактивными формами фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), предотвращая связывание ФНО- α с его рецепторами. Исследование получило одобрение этического комитета, перед включением в исследование пациентами и родителями было подписано информированное согласие.

Оценена динамика следующих лабораторных показателей: уровень гемоглобина (n=554), количество эритроцитов (n=554) и ретикулоцитов (n=135), средний объем эритроцита (n=236), среднее содержание гемоглобина в эритроците (n=241), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (n=191), количество лейкоцитов (n=554) и тромбоцитов (n=543), абсолютное количество нейтрофилов (n=192), эозинофилов (n=191), моноцитов (n=192), базофилов (n=192), лимфоцитов

($n=192$), скорость оседания эритроцитов ($n=554$); уровень С-реактивного белка ($n=383$), растворимых рецепторов трансферрина ($n=35$), сывороточного железа ($n=76$) и ферритина ($n=154$), общая железосвязывающая способность сыворотки ($n=60$), уровень гепсидина сыворотки ($n=25$). Все исследования проводились в сертифицированных лабораториях по стандартизованным методикам, результаты исследования представлены в единицах СИ.

Кроме того, определялись клинические признаки активности ювенильного ревматоидного артрита: припухлость суставов, болевой суставной синдром и ограничение движений в суставах. Также проводилась оценка ответа на проводимую терапию в соответствии с руководством Американской коллегии ревматологов (ACR score).

Анемия была диагностирована на основании критериев ВОЗ для различных возрастных групп.

Для оценки результатов были использованы методы статистического описания, проверки статистических гипотез и моделирования.

По результатам проведенного исследования распространенность анемии у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, получающих терапию биологическими болезнью-модифицирующими лекарственными средствами, составила 60,0%. При этом распространенность анемии у

пациентов с полиартикулярным вариантом ЮРА составила 42,1%, а у пациентов с системным вариантом ЮРА – 81,3% (таблица). У 71,4% была выявлена анемия легкой степени, у 23,8% – средней степени тяжести и у 4,8% – тяжелая анемия (рис.1).

На основании полученных данных был выполнен статистический анализ и построены многомерные модели, описывающие зависимость уровня гемоглобина от уровня гепсидина и других показателей метаболизма железа.

Так, низкий уровень гемоглобина отмечается для области высокого уровня гепсидина сыворотки и низкого уровня сывороточного ферритина, что, вероятно, может быть обусловлено сопутствующим дефицитом железа у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом. Кроме того, низкий уровень гемоглобина отмечается при сочетании высокого уровня сывороточного ферритина и низкого уровня гепсидина сыворотки, что в свою очередь может быть обусловлено развитием у данной группы пациентов синдрома макрофагальной активации, однако природа этого явления до конца непонятна и требует углубленного исследования у большего числа пациентов (рис.2).

Распространенность анемии у пациентов с ЮРА, абс. число (%)

Вариант ЮРА	С анемией	Без анемии	Всего
пЮРА	8 (42,1)	11	19
сЮРА	13 (81,3)	3	16
Всего	21 (60,0)	14	35

Снижение уровня гемоглобина отмечается при сочетании высокого уровня сывороточного гепсидина и высокой общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), что также может быть обусловлено сопутствующим дефицитом железа. Умеренное снижение уровня гемоглобина отмечается при средних значениях гепсидина сыворотки и общей железосвязывающей способности сыворотки, что характерно для анемии хронических заболеваний (рис.3).

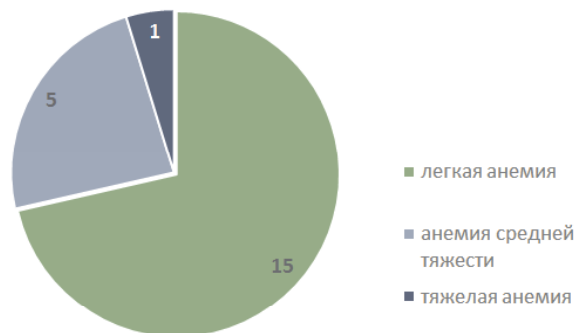


Рис.1. Частота различных форм тяжести анемии у пациентов с ЮРА

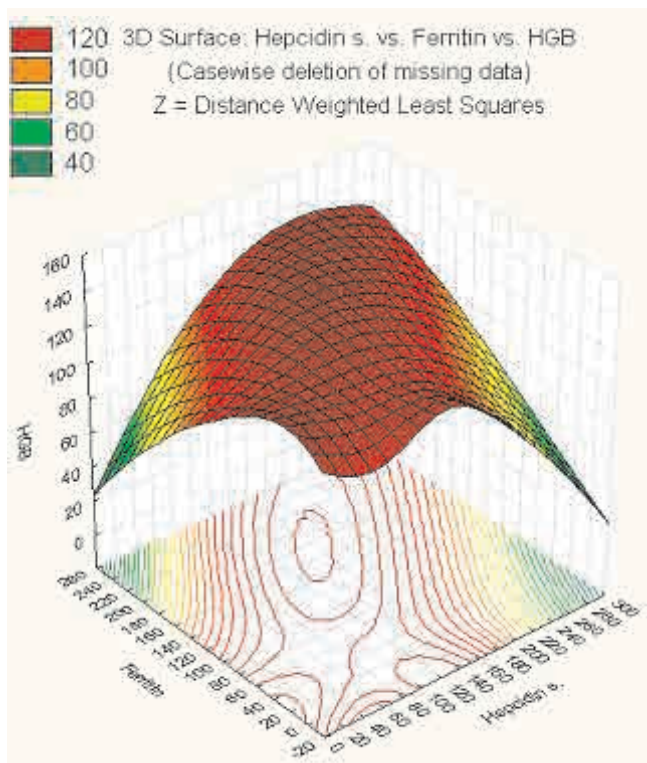


Рис.2. Зависимость уровня гемоглобина от уровней гепсидина и ферритина

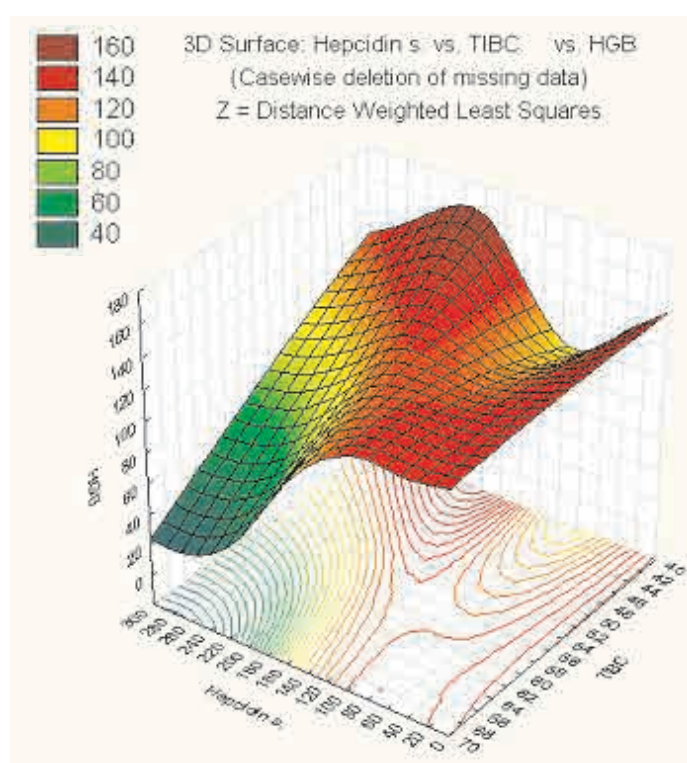


Рис.3. Зависимость уровня гемоглобина от уровней гепсидина и ОЖСС

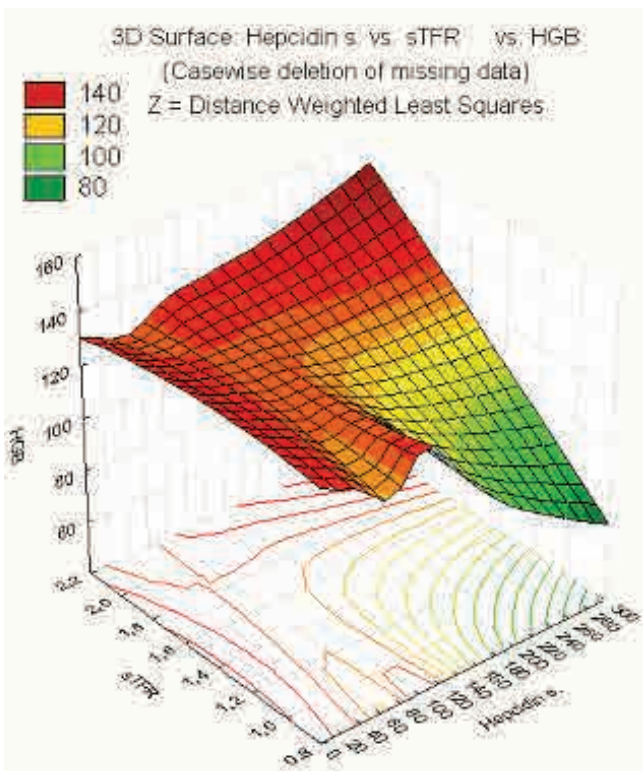


Рис.4. Зависимость уровня гемоглобина от уровней гепсидина и РТР

Также умеренно низкий уровень гемоглобина отмечается при сочетании высокого уровня гепсидина сыворотки и низкого уровня растворимых рецепторов трансферрина (РТР), что характерно для анемии хронических заболеваний вследствие угнетения экспрессии РТР провоспалительными цитокинами (рис.4).

Выводы. Анемия широко распространена у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, получающих терапию биологическими болезнью-модифицирующими лекарственными средствами. Это обусловлено тем, что в данную группу входят пациенты с тяжёлым течением пЮРА и дети с сЮРА. Однако распространённость анемии в данной группе не превышает таковую для пациентов с пЮРА и сЮРА, получающих стандартную терапию ювенильного ревматоидного артрита [1].

Анемия при ювенильном ревматоидном артрите является мультифакторной и развивается вследствие гиперпродукции гепсидина и нарушения реутилизации железа, сопровождающегося железоограниченным эритропоэзом. Однако тяжёлые случаи анемии, вероятно, ассоциированы с истинным дефицитом железа в организме либо с развитием синдрома макрофагальной активации.

Для оценки метаболизма железа у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом помимо стандартных показателей, таких как уровень железа сыворотки, ОЖСС, коэффициент насыщения трансферрина и уровень ферритина, необходимо определение уровня растворимых рецепторов трансферрина.

Наибольший интерес представляет снижение уровня гемоглобина, сопровождающееся повышением уровня ферритина при низком уровне гепсидина сыворотки. Данное состояние, вероятно, может быть связано с развитием синдрома макрофагальной активации у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Егоров А.С. Распространённость анемии у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом / А.С. Егоров, Е.В. Федорова // Ревматология в реальной клинической практике: VII всероссийская конференция. – Владимир, 2012. – С.21.
2. Egorov A.S. The prevalence of anemia in patients with juvenile rheumatoid arthritis/ A.S. Egorov, E.V. Fedorova // Rheumatology in clinical practice: VII National Conference. – Vladimir, 2012. – P.21.
3. Association between serum inflammatory cytokines and disease activity in juvenile idiopathic arthritis/ L.S. Ou, L.C. See, C.J. Wu [et al.] // Clin Rheumatol. 2002 Feb;21(1):52-6.
4. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis/ C. Han, M.U. Rahman, M.K. Doyle [et al.] // J Rheumatol. 2007 Nov;34(11):2177-82.
5. Bijlsma J.W. Methotrexate: still the anchor drug in RA treatment / J.W. Bijlsma, J.W. Jacobs // Joint Bone Spine. 2009 Oct;76(5):452-4.
6. Cartwright G.E. The anemia of infection. A review / G.E. Cartwright, M.M. Wintrobe // Adv Intern Med. 1952;5:165-226.
7. CHARISMA Study Group. 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/ R.N. Maini, P.C. Taylor, J. Szechinski [et al.] // Arthritis Rheum. 2006 Sep;54(9):2817-29.
8. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of

inflammation / T. Ganz // Blood. 2003 Aug 1;102(3):783-8.

8. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver/ C.H. Park, E.V. Valore, A.J. Waring [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. 2001. Vol. 276, No. 11: 7806-7810.

9. Hepcidin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to alpha-2-macroglobulin in blood / G. Peslova, J. Petrak, K. Kuzelova [et al.] // Blood. 2009 Jun 11; 113(24):6225-36.

10. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin/ E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabayan [et al.] // J Clin Invest. 2004 May; 113(9): 1271-6.

11. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study / M.C. Genovese, J.D. McKay, E.L. Nasonov [et al.] // Arthritis Rheum. 2008 Oct; 58(10):2968-80.

12. Jayarane S. Serum prohepcidin concentrations in rheumatoid arthritis/ S. Jayarane, P. Sthaneshwar, S. Sokkalingam // Pathology. 2009 Feb; 41(2):178-82.

13. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity / A. Krause, S. Neitz, H.J. Mägart [et al.] // FEBS Lett. 2000 Sep 1; 480(2-3):147-50.

14. Masson C.J. Rheumatoid anemia Rev / C.J. Masson // Joint Bone Spine 78 (2011) 131-137.

15. Means R.T. Jr. Hepcidin and anaemia/ R.T. Jr. Means // Blood Rev. 2004 Dec; 18(4):219-25.

16. Means R.T. Jr. Recent developments in the anemia of chronic disease/ R.T.Jr. Means // Curr Hematol Rep. 2003; 2(2):116.

17. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature/ A. Wilson, H.T. Yu, L.T. Goodnough [et al.] // Am J Med. 2004 Apr 5; 116 Suppl 7A:50S-57S.

18. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORONA registry/ D.E. Furst, H. Chang, J.D. Greenberg [et al.] // Clin Exp Rheumatol. 2009 Jul-Aug; 27(4):560-6.

19. Serum pro-hepcidin levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus/ S.S. Koca., A. Isik, B. Ustundag [et al.] // Inflammation. 2008 Jun;31(3):146-53.

20. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs / S. Rivera, E. Nemeth, V. Gabayan [et al.] // Blood. 2005 September 15; 106(6): 2196-2199.

21. The iron exporter ferroportin / Slc40a1 is essential for iron homeostasis / A. Donovan, C.A. Lima, J.L. Pinkus [et al.] // Cell Metab. 2005 Mar; 1(3):191-200.

22. Treatment with infliximab plus methotrexate 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 / M.K. Doyle, M.U. Rahman, C. Han et [et al.] // Semin Arthritis Rheum. 2009 Oct; 39(2):123-31.

23. Young A. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis / A. Young, G. Koduri // Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007 Oct; 21(5):907-27.