

УДК 616.721-002:616-006-002.4
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-115-121>

Сывороточная концентрация интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α у пациентов со спондилоартритами: связь между системным воспалением и анемией

Сафарова К.Н.¹, Федотов Э.А.², Ребров А.П.¹

¹Саратовский государственный медицинский университет (ГМУ) им. В.И. Разумовского
Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112

²Саратовская областная станция переливания крови
Россия, 410033, г. Саратов, ул. Гвардейская, 27

РЕЗЮМЕ

Цель – оценить взаимосвязи между лабораторной активностью системного воспаления и уровнем гемоглобина у пациентов со спондилоартритами (СПА).

Материалы и методы. Обследованы 92 пациента со СПА (возраст – $42,9 \pm 11,6$ года, длительность СПА – $14,8 \pm 9,6$ лет, 55 (60%) мужчин). Рассчитаны индексы BASDAI, ASDAS-CRP, исследованы клинический анализ крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), параметры феррокинетики, уровень С-реактивного белка (СРБ), сывороточная концентрация фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Результаты. У 52 (57%) пациентов выявлена анемия: у 13 (25%) диагностирована анемия хронического воспаления (АХВ), у 39 (75%) – комбинация АХВ и железодефицитной анемии. У пациентов с анемией по сравнению с больными без анемического синдрома отмечено статистически значимое увеличение уровня СРБ (17,8 и 9,0 мг/л соответственно, $p = 0,001$) и СОЭ (23 и 10 мм/ч соответственно, $p < 0,001$), установлена тенденция к повышению уровня ИЛ-6 (5,4 и 4,1 пг/мл соответственно, $p = 0,051$), концентрация ФНО- α статистически значимо не различалась (3,4 и 3,0 пг/мл, $p = 0,245$). Установлена обратная взаимосвязь между уровнем гемоглобина и уровнем СРБ ($r = -0,327$; $p = 0,001$), СОЭ ($r = -0,527$; $p < 0,001$). Концентрация ИЛ-6 статистически значимо взаимосвязана с уровнем ФНО- α , СРБ и СОЭ ($r = 0,431$; $r = 0,361$; $r = 0,369$; $p < 0,001$ для всех). При концентрации ИЛ-6 > 10 пг/мл шансы развития анемии у пациентов со СПА увеличивались в 5,3 раза (95%-й доверительный интервал 1,4–19,9; $p = 0,009$).

Заключение. В ходе исследования подтверждена взаимосвязь между лабораторной активностью системного воспаления и анемией у больных СПА. Учитывая патогенез АХВ, основой антианемической терапии является достижение ремиссии, а при невозможности – минимальной активности СПА. Требуется проведение дополнительных исследований для определения влияния базисной противовоспалительной терапии на развитие и течение анемии у пациентов со СПА.

Ключевые слова: анемия, гемоглобин, воспаление, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , спондилоартрит

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено этическим комитетом Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского (протокол № 3 от 07.11.2017).

✉ Сафарова Карина Николаевна, kn.safarova@yandex.ru

Для цитирования: Сафарова К.Н., Федотов Э.А., Ребров А.П. Сывороточная концентрация интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α у пациентов со спондилоартритами: связь между системным воспалением и анемией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):115–121. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-115-121>.

Serum concentrations of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in patients with spondyloarthritis: a relationship between systemic inflammation and anemia

Safarova K.N.¹, Fedotov E.A.², Rebrov A.P.¹

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University
112, Bolshaya Kazachia Str., Saratov, 410012, Russian Federation

²Saratov Regional Blood Center
27, Gvardeyskaya Str., Saratov, 410033, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To assess the relationship between the activity of systemic inflammation and the hemoglobin level in patients with spondyloarthritis (SpA).

Materials and methods. We examined 92 patients with SpA aged 42.9 ± 11.6 years (SpA duration – 14.8 ± 9.6 years, 55 (60%) men). We calculated the BASDAI and ASDAS-CRP scores, performed complete blood count, evaluated erythrocyte sedimentation rate (ESR), ferrokinetic parameters, C-reactive protein (CRP) level, and serum concentrations of tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6).

Results. Anemia was found in 52 (57%) patients: 13 (25%) patients were diagnosed with anemia of inflammation (AI), 39 (75%) individuals had a combination of AI and iron deficiency anemia. A significant increase in CRP (17.8 vs. 9.0 mg / l, respectively; $p = 0.001$) and ESR (23 vs. 10 mm / h, $p < 0.001$), a tendency toward an increase in IL-6 levels (5.4 vs. 4.1 pg / ml, $p = 0.051$), and no difference in TNF- α levels (3.4 vs. 3.0 pg / ml, $p = 0.245$) were revealed in patients with anemia compared with patients with normal hemoglobin level. The hemoglobin concentration was negatively correlated with the CRP level ($r = -0.327$, $p = 0.001$) and ESR ($r = -0.527$, $p < 0.001$). IL-6 was positively correlated with the levels of TNF- α , CRP, and ESR ($r = 0.431$, $r = 0.361$, $r = 0.369$; all $p < 0.001$). With the IL-6 concentration >10 pg / ml, the odds for anemia were 5.3 times higher (95% confidence interval: 1.4–19.9, $p = 0.009$).

Conclusion. The relationship between the activity of systemic inflammation and anemia in patients with SpA was confirmed. Taking into account the pathogenesis of AI, the aim of antianemic treatment is to achieve remission or minimal activity of SpA. Additional studies are required to determine the effect of anti-inflammatory therapy on the development and course of anemia in patients with SpA.

Keywords: anemia, hemoglobin, inflammation, interleukin-6, tumor necrosis factor α , spondyloarthritis

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (Protocol No. 3 of 07.11.2017).

For citation: Safarova K.N., Fedotov E.A., Rebrov A.P. Serum concentrations of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in patients with spondyloarthritis: a relationship between systemic inflammation and anemia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(2):115–121. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-115-121>.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия хронического воспаления (АХВ) занимает второе место по распространенности после истинной железодефицитной анемии (ЖДА) и характеризуется высокой частотой встречаемости среди пациентов различного терапевтического профиля [1–3]. Анемия выступает в качестве характерной коморбидной патологии у пациентов с ревматическими заболеваниями, что связано с особенностями патогенеза аутоиммунных состояний [4]. Ключевое значение в патогенезе АХВ имеет гиперпродукция интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), приводящая к нарушению процессов феррокинезики и дисфункции эритропоэза [4, 5].

К значимым эффектам ИЛ-6 относятся стимуляция секреции гепсидина в печени, под влиянием которого подавляется абсорбция алиментарного железа в двенадцатиперстной кишке и нарушается рециркуляция эндогенного железа вследствие его секвестрации в клетках макрофагально-моноцитарной системы [4, 5]. ФНО- α обладает способностью напрямую ингибировать всасывание пищевого железа в кишечнике по гепсидин-независимому механизму, снижает продолжительность жизни эритроцитов и стимулирует эритрофагоцитоз, подавляет пролиферацию эритроидных прогениторных клеток за счет реализации проаптопического эффекта, а также угнетает синтез эритропоэтина [4, 5]. В результате суммарного влияния гепсидина и цитокинов развивается функциональный дефицит железа, сопровождающийся гипоферремией на фоне нормального или повышенного уровня ферритина, нарушается синтез гема и снижается эффективность эритропоэза [4, 5].

Спондилоартриты (СпА) – группа хронических аутоиммунных заболеваний, характеризующихся высокой воспалительной активностью, поражением осевого скелета и периферических суставов, энтезисов, возможными внескелетными проявлениями в виде псориаза, увеита, болезни Крона или язвенного колита [6]. СпА широко распространены в популяции, однако на настоящий момент отсутствует убедительная доказательная база о встречаемости и особенностях анемии у данной категории больных. Характеристика и определение патогенетического типа анемии способствуют выбору оптимальной стратегии коррекции анемического синдрома при СпА. Наличие АХВ, рассматриваемой в качестве маркера активности системного воспаления, ее тяжесть и особенности патогенеза могут влиять на выбор базисной противовоспалительной терапии, определяя персонализированный подход в лечении

СпА. Учитывая вышеизложенное, представляет интерес изучение взаимосвязи между анемией и воспалительной активностью при СпА.

Цель – оценить взаимосвязи между уровнем гемоглобина и лабораторными маркерами активности СпА: сывороточной концентрацией ФНО- α , ИЛ-6, С-реактивного белка (СРБ) и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 92 пациента со СпА (55 мужчин и 37 женщин, возраст – $42,9 \pm 11,6$ года, продолжительность заболевания – $14,8 \pm 9,6$ лет), находившихся на стационарном лечении в отделении ревматологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) с 2017 по 2019 г. Критериями включения в исследование служили: возраст 18 лет и старше; достоверный диагноз, отвечающий критериям Международного общества по изучению СпА (Assessment of Spondyloarthritis International Society, 2009) [7]; подписание информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования являлись: терапия генно-инженерными базисными препаратами; истинная железодефицитная, постгеморрагическая, мегалобластная или гемолитическая анемия; онкологические заболевания; туберкулез, ВИЧ, HBV- и HCV-гепатиты; 3–5-я стадия хронической болезни почек; беременность и лактация.

Работа выполнена в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского (протокол № 3 от 07.11.2017).

Активность СпА определяли путем расчета индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score on CRP). Оценены основные показатели клинического и биохимического анализов крови, в том числе показатели обмена железа и СРБ. Исследована сывороточная концентрация ФНО- α и ИЛ-6 методом количественного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), согласно инструкции за референсные значения ФНО- α принята концентрация менее 6 пг/мл, ИЛ-6 – менее 10 пг/мл.

Анемию устанавливали при снижении гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин. При условии повышения ферритина более 100 нг/мл, СРБ более 5 мг/л и (или) снижении сатурации трансферрина менее 20% диагностировали АХВ. Комбинацию АХВ и ЖДА (АХВ/ЖДА) определяли при кон-

центрации ферритина 30–100 нг/мл, СРБ более 5 мг/л и (или) сатурации трансферрина менее 20% [8].

Статистический анализ выполнен в программе SPSS 26.0 (IBM SPSS Statistics, США). Проверка распределения признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение и среднее квадратичное отклонение $M \pm SD$, для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили $Me [Q_1; Q_3]$. В зависимости от характера распределения признака использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Для оценки различия количественных признаков в двух независимых группах применяли t -критерий Стьюдента при нормальном распределении данных, критерий Манна – Уитни – при распределении признака, отличном от нормального. Для оценки различий категориальных переменных использовался тест χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. Для оценки влияния гиперпродукции цитокинов на развитие анемии у пациентов со СПА применялся параметр отношения шансов (ОШ) с определением 95%-го доверительного интервала (ДИ). Оценка связи между количественными признаками осуществлялась непараметрическим методом ранговой корреляции Спирмена, теснота связи определялась по шкале Чеддока. При уровне $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми; $p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 52 (57%) включенных в исследование пациентов выявлена анемия: у 13 (25%) диагностирована АХВ, у 39 (75%) – комбинация АХВ и ЖДА. У 47 (90%) пациентов выявлена анемия легкой степени, у 5 (10%) больных снижение уровня гемоглобина соответствовало анемии средней степени. Больные СПА с наличием и без анемического синдрома были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и активности заболевания, у большинства пациентов регистрировалась высокая активность заболевания согласно значениям индексов BASDAI и ASDAS-CRP (табл. 1). У больных СПА с анемией отмечена тенденция к более частому проведению многокомпонентной терапии, включающей использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов (ГК) и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Среди пациентов со СПА без анемии в большинстве случаев (70%) проводилась терапия НПВП без дополнитель-

ного использования ГК, а синтетические БПВП применялись у 40% больных (табл. 1).

Таблица 1

Показатель	Пациенты со СПА (n = 92)		p
	без анемии (n = 40)	с анемией (n = 52)	
Возраст, годы, $M \pm SD$	45,1 ± 13,0	41,3 ± 10,3	0,139
Мужчины, n (%)	25 (63)	30 (58)	0,641
Длительность СПА, годы, $Me [Q_1; Q_3]$	12,3 [7,4–20,3]	15,8 [8,7–21,6]	0,521
BASDAI, $M \pm SD$	4,8 ± 2,2	5,6 ± 2,1	0,117
BASDAI >4, n (%)	22 (55)	33 (64)	0,799
ASDAS-CRP, $M \pm SD$	3,3 ± 1,0	3,8 ± 1,2	0,062
ASDAS-CRP ≥ 2,1, n (%)	27 (68)	42 (81)	0,434
Терапия СПА, n (%):	–	–	–
НПВП	28 (70)	26 (50)	0,053
НПВП + ГК	11 (28)	24 (46)	0,068
Синтетические БПВП, в том числе:	16 (40)	31 (60)	0,103
Метотрексат	8 (50)	14 (45)	0,472
Сульфасалазин	7 (44)	12 (39)	0,608
Метотрексат + сульфасалазин	1 (6)	4 (13)	0,383
Гидроксихлорохин	–	1 (3)	–

В табл. 2 приведены основные показатели клинического анализа крови, параметры обмена железа и маркеры системного воспаления больных СПА, вошедших в исследование. У пациентов с анемией выявлены анизоцитоз, тенденция к микроцитозу и гипохромии эритроцитов согласно полученным значениям эритроцитарных индексов. У этих больных регистрировали более высокий уровень тромбоцитов, уменьшение сатурации трансферрина и тенденцию к снижению сывороточного железа, что характерно для АХВ. У пациентов с наличием анемического синдрома отмечены тенденция к повышению сывороточной концентрации ИЛ-6, статистически значимое повышение уровня СРБ и СОЭ в сравнении со значениями пациентов без анемии ($p = 0,051$; $p = 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно), при этом статистически значимые различия концентрации ФНО- α у пациентов с наличием и без анемии не выявлены ($p = 0,245$).

Для определения взаимосвязей между маркерами системного воспаления, индексами активности СПА и уровнем гемоглобина проведен корреляционный анализ (табл. 3). Концентрация гемоглобина обратно взаимосвязана с уровнем СРБ и СОЭ ($p = 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Прямая взаимосвязь установлена между уровнем ИЛ-6 и другими маркерами системного воспаления – ФНО- α , СРБ и СОЭ ($p < 0,001$ для всех).

В табл. 4 представлен сравнительный анализ частоты развития анемии в зависимости от наличия превышения сывороточной концентрации ФНО- α и ИЛ-6 референсных значений. Установлено, что на

фоне гиперпродукции ИЛ-6 шансы развития анемии увеличиваются в 5,3 раза (95%-й ДИ: 1,4–19,9). Между сопоставляемыми признаками отмечена взаимосвязь средней силы (Cramer's $V = 0,281$).

Таблица 2

Гематологические параметры, показатели феррокинетики и маркеры системного воспаления у пациентов со СпА					
Показатель	Пациенты со СпА ($n = 92$)				p
	без анемии ($n = 40$)		с анемией ($n = 52$)		
	n	$Me [Q_1-Q_3]$	n	$Me [Q_1-Q_3]$	
Гемоглобин, г/л	40	139 [134–149]	52	116 [107–120]	<0,001*
Средний объем эритроцита (MCV), фл	40	90,4 [88,9–92,9]	52	85,3 [79,3–91,0]	0,002*
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	40	30,3 [29,5–30,9]	52	27,3 [24,6–29,7]	<0,001*
Ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), %	40	13,5 [12,9–14,3]	52	15,1 [13,6–16,8]	<0,001*
Тромбоциты, $10^9/л$	40	278 [236–319]	52	297 [265–362]	0,028*
СОЭ, мм/ч	40	10 [6–15]	52	23 [12–32]	<0,001*
Железо сыворотки, мкмоль/л	16	13,8 [10,5–14,0]	52	8,7 [6,3–13,7]	0,071
Ферритин, нг/мл	16	69 [49–162]	52	70 [46–98]	0,640
Трансферрин, г/л	16	2,2 [2,0–2,3]	52	2,2 [2,1–2,3]	0,688
Сатурация трансферрина, %	16	24,9 [18,0–27,5]	52	15,7 [11,2–23,0]	0,038*
СРБ, мг/л	40	9,0 [3,9–16,6]	52	17,8 [9,5–30,5]	0,001*
ФНО- α , пг/мл	40	3,0 [2,4–4,0]	52	3,4 [2,7–4,1]	0,245
ИЛ-6, пг/мл	40	4,1 [2,0–6,7]	52	5,4 [2,4–11,7]	0,051

* $p < 0,05$

Таблица 3

Корреляционный анализ маркеров системного воспаления с клинико-лабораторными показателями у пациентов со СпА				
Показатель	СРБ	СОЭ	ИЛ-6	ФНО- α
BASDAI	$r = 0,147$ $p = 0,202$	$r = 0,105$ $p = 0,362$	$r = -0,094$ $p = 0,417$	$r = 0,102$ $p = 0,378$
ASDAS-CRP	$r = 0,489$ $p < 0,001*$	$r = 0,358$ $p = 0,001*$	$r = 0,160$ $p = 0,167$	$r = 0,208$ $p = 0,071$
Гемоглобин	$r = -0,327$ $p = 0,001*$	$r = -0,527$ $p < 0,001*$	$r = -0,155$ $p = 0,142$	$r = -0,104$ $p = 0,323$
ФНО- α	$r = 0,153$ $p = 0,146$	$r = 0,233$ $p = 0,025*$	$r = 0,431$ $p < 0,001*$	1
ИЛ-6	$r = 0,361$ $p < 0,001*$	$r = 0,369$ $p < 0,001*$	1	$r = 0,431$ $p < 0,001*$

* $p < 0,05$

Таблица 4

Сравнение частоты развития анемии в зависимости от наличия повышения сывороточной концентрации ФНО- α и ИЛ-6				
Фактор риска	Частота анемии		p	ОШ (95%-й ДИ)
	Наличие фактора, n (%)	Отсутствие фактора, n (%)		
ФНО- α >6 пг/мл	4 (80,0)	48 (55,2)	0,383	3,3 (0,3–30,3)
ИЛ-6 >10 пг/мл	16 (84,2)	36 (50,0)	0,009*	5,3 (1,4–19,9)

* $p < 0,05$

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе произведена попытка оценки вклада системного воспаления в развитие анемии у пациентов со СпА. В нашем исследовании не получены статистически значимые различия концентрации ФНО- α у пациентов с наличием и без анемического синдрома. При этом отмечена тенденция к повышению концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина, а гиперпродукция данного цитокина обуславливала более чем пятикратное увеличение шансов развития анемии. Традиционные показатели воспалительной активности – уровень СРБ и СОЭ были статистически значимо выше у больных СпА с анемией, при этом были взаимосвязаны с индексом ASDAS-CRP, уровнем гемоглобина и сывороточной концентрацией ИЛ-6.

Установлено, что концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов со СпА значимо выше, чем у здоровых лиц [9, 10]. Однако в ходе исследований J. Sieper и соавт. [11, 12] эффективность ингибиторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) в лечении анкилозирующего спондилита (АС) не подтверждена. Несмотря на значимое снижение лабораторной активности, у пациентов не отмечено улучшения аксиальных и периферических симптомов, статистические значимые различия терапевтического ответа по критериям ASAS20 и ASAS40 по сравнению с плацебо не

получены. Стоит отметить, что в данных работах не производился анализ взаимосвязи между уровнем гемоглобина и концентрацией ИЛ-6, а также не представлена оценка гематологического ответа на прием ингибиторов ИЛ-6. В то же время при выборе ГИБП у пациентов с ревматоидным артритом, имеющих анемию и другие признаки ИЛ-6-зависимого воспаления, отдается предпочтение блокаторам ИЛ-6, показавшим свою высокую клиническую эффективность [13]. Следует полагать, что применение ингибиторов ИЛ-6 при наличии тяжелой АХВ у пациента со СпА может быть оправдано.

В исследованиях с участием пациентов с псориатическим артритом [14] и АС [15] страдающих изолированной АХВ без признаков абсолютного железодефицита, продемонстрирован четкий прирост уровня гемоглобина, редукция сывороточной концентрации СРБ и ферритина на фоне терапии ингибиторами ФНО- α . Известно, что цитокины способны потенцировать эффекты друг друга, в особенности это характерно для триады воспалительных медиаторов – ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6. Реализуется и обратное влияние – блокирование эффектов ФНО- α в «цитокиновом ансамбле» может приводить к снижению экспрессии ИЛ-6, играющего центральную роль в развитии АХВ.

У пациентов с аксиальными СпА в качестве терапии первой линии рекомендован длительный прием НПВП. В исследовании Y. Yan и соавт. [16] продемонстрировано существенное снижение лабораторной активности АС на фоне терапии НПВП: отмечено статистически значимое уменьшение СОЭ, уровня СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α . Учитывая патогенез АХВ, очевидно, что адекватная противовоспалительная терапия НПВП способна предотвращать развитие анемии у пациентов со СпА. Однако постоянный прием НПВП требует проведения мониторинга лекарственной безопасности на предмет поражения желудочно-кишечного тракта с развитием кровопотери и ЖДА. В настоящем исследовании у 75% пациентов констатировано наличие АХВ в сочетании с абсолютным железодефицитом, при этом отсутствовали указания на НПВП-гастроэнтеропатию. Ранее не было получено убедительных данных об ассоциации между наличием ЖДА и приемом НПВП у пациентов со СпА [17]. Присутствие железодефицитного компонента анемии следует рассматривать как следствие гепсидин-индуцированного нарушения метаболизма железа в условиях хронического системного воспаления.

Результаты настоящего исследования подтверждают наличие взаимосвязи между активностью системного воспаления и концентрацией гемоглобина

у больных СпА. В связи с этим стратегия коррекции анемического синдрома должна основываться на подавлении, а при невозможности – минимизации воспалительной активности основного заболевания, что является непосредственной целью терапии СпА и достижимой задачей при условии подбора адекватной базисной противовоспалительной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования подтверждена взаимосвязь между лабораторной активностью системного воспаления и анемией у больных СпА. В большинстве случаев у пациентов регистрировалась анемия смешанного генеза (АХВ/ЖДА) с небольшим или умеренным снижением уровня гемоглобина, при этом основным в формировании анемии следует считать воспалительный компонент. Учитывая патогенетические особенности развития АХВ, основой антианемической терапии является достижение ремиссии, а при невозможности – минимальной активности СпА. Требуется проведение дополнительных исследований для определения влияния НПВП, синтетических БПВП и ГИБП на развитие и течение анемии у пациентов со СпА.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M., Wulf S.K., Johns N., Lozano R. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615–624. DOI: 10.1182/blood-2013-06-508325.
2. Мартынов С.А., Шестакова М.В., Шилов Е.М., Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Сухарева О.Ю. и др. Распространенность анемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с поражением почек. *Сахарный диабет*. 2017;20(5):318–328. DOI: 10.14341/DM9369.
3. Mentz R.J., Greene S.J., Ambrosy A.P., Vaduganathan M., Subacius H.P., Swedberg K. et al. Clinical profile and prognostic value of anemia at the time of admission and discharge among patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction. *Circ. Hear Fail.* 2014;7(3):401–8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000840.
4. Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013;9(4):205–15. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.183.
5. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология*. 2016;11(1):37–46. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46.
6. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В., Бадокин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (5): 84–88. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.00208.
7. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X., Brandt J., Braun J., Burgos-Vargas R. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess

- spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009;68:1–44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018.
8. Muñoz M., Acheson A.G., Auerbach M., Besser M., Habler O., Kehlet H. et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233–247. DOI: 10.1111/anae.13773.
 9. Bal A., Unlu E., Bahar G., Aydog E., Eksioglu E., Yorgancioğlu R. Comparison of serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, and TNF- α levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 2006;26(2):211–215. DOI: 10.1007/s10067-006-0283-5.
 10. Elkayam O., Yaron I., Shirazi I., Yaron M., Caspi D. Serum levels of IL-10, IL-6, IL-1ra, and sIL-2R in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol. Int.* 2000;19(3):101–105. DOI: 10.1007/s002960050111.
 11. Sieper J., Porter-Brown B., Thompson L., Harari O., Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(1):95–100. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203559.
 12. Sieper J., Braun J., Kay J., Badalamenti S., Radin A.R., Jiao L. et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: Results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74(6):1051–1057. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204963.
 13. Favalli E.G. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. Ther.* 2020;7(3):473–516. DOI: 10.1007/s40744-020-00219-2.
 14. Corrado A., Di Bello V., D’Onofrio F., Maruotti N., Cantatore F.P. Anti-TNF- α effects on anemia in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2017;30(3):302–307. DOI: 10.1177/0394632017714695.
 15. Niccoli L., Nannini C., Cassarà E., Kaloudi O., Cantini F. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF α drugs and therapy-induced changes. *Int. J. Rheum. Dis.* 2012;15(1):56–61. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01662.x.
 16. Yan Y., Guo T.M., Zhu C. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on serum proinflammatory cytokines in the treatment of ankylosing spondylitis. *Biochem. Cell Biol.* 2018;96(4):450–456. DOI:10.1139/bcb-2017-0267.
 17. Сафарова К.Н., Дорогойкина К.Д., Ребров А.П. Является ли анемия клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами? *Альманах клинической медицины.* 2019;47(5):410–418. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-037.

Информация об авторах

Сафарова Карина Николаевна – аспирант, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов, kn.safarova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>

Федотов Эдуард Анатольевич – канд. мед. наук, зам. главного врача по лабораторной диагностике, Саратовская областная станция переливания крови, г. Саратов, eduard_fedotov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3563-5535>

Ребров Андрей Петрович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов, andreymbrov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

(✉) Сафарова Карина Николаевна, kn.safarova@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.01.2021;
одобрена после рецензирования 31.05.2021;
принята к публикации 05.10.2021