

10. Ионичева Л. В., Смирнов Л. Д., Кустикова И. Н. и др. Антиоксидантная коррекция пострадиационных нарушений кровотока и клеточного состава крови в эксперименте у кроликов // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 5. – № 1. – С. 31–36.

11. Клебанов Г. И., Любичкий О. Б., Васильева О. В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47. – № 3. – С. 288–300.

12. Маджуга А. В., Симонова О. В., Елизарова А. Л. Патогенез, диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза у больных злокачественными новообразованиями // Материалы V Российской онкологической конференции. – Москва. 27–29 ноября 2001 г.

13. Макаров В. А., Петрухина Г. Н., Ремов М. Н. и др. Влияние сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты с антиоксидантами на клеточный и плазменный гемостаз // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65. – № 6. – С. 32–36.

14. Немцова Е. Р., Сергеева Т. В., Безбородова О. А. и др. Антиоксиданты – место и роль в онкологии // Российский онкологический журнал. – 2003. – № 5. – С. 48–53.

15. Смирнов О. Н., Курашвили Л. В., Олейников В. Э. и др. Влияние мексидола на показатели гомеостаза у больных раком молочной железы в процессе цитостатической терапии // Российский онкологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 37–40.

16. Спасов А. А., Островский О. В., Ивахненко И. В. и др. Влияние соединений с антиоксидантными свойствами на функциональную активность тромбоцитов // Эксп. и клин. фармакол. – 1999. – Т. 62. – № 1. – С. 38–40.

17. Coleman R., Hirsh J. et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. – 2001.

Поступила 26.12.2008

С. П. ОРАНСКИЙ, Л. Н. ЕЛИСЕЕВА, Ю. В. ВАСИНОВА, А. М. ИЧМЕЛЯН

АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ, ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

*Кафедра факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета,
г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: s_oransky@inbox.ru*

Проведено исследование возможной взаимосвязи между маркерами анемии, цитокинового статуса и диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Исследованы сывороточные уровни фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-10 (ИЛ-10), эритропоэтина (ЭПО) и эхокардиографические маркеры ДДЛЖ у 85 больных.

Нами установлено наличие дисбаланса между ФНО- α и ИЛ-10, отрицательные связи между ФНО- α и ЭПО, а также между ФНО- α и показателем ДДЛЖ E/A.

Таким образом, анемия и ДДЛЖ при РА связаны с влиянием провоспалительного цитокина ФНО- α .

Ключевые слова: анемия, цитокины, эритропоэтин, диастолическая дисфункция.

S. P. ORANSKIY, L. N. YELISEYEVA, Y. V. VASINOVA, A. M. ICHMELIAN

ANEMIA OF CHRONIC INFLAMMATION, CYTOKINE STATUS AND LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

*Department of Faculty Therapeutics, Kuban State Medical University,
Krasnodar, 4 Sedina str. E-mail: s_oransky@inbox.ru*

The aim of this study is explore the correlation between anemic, cytokine and left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) markers in patients with rheumatoid arthritis (RA).

We measured serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), human erythropoietin (EPO) and echocardiographic LVDD markers in 85 patients.

We find disbalance between TNF- α and IL-10, negative correlation between TNF- α and EPO levels and also between TNF- α level and E/A marker of LVDD.

Anemia is one of the common conditions in RA, also this condition correlates with proinflammatory cytokine status and plays the important role in genesis of LVDD.

Key words: rheumatoid arthritis, erythropoietin, interleukin-10, tumor necrosis factor- α , diastolic dysfunction.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных и социально значимых ревматических заболеваний с популяционной частотой от 0,6 до 1,3%,

сопровождающееся ранней инвалидизацией [8]. В последнее время внимание исследователей привлекает высокая частота коморбидных кардиоваскулярных проявлений РА, связанная с ускоренным развитием

дисфункции эндотелия, анемии хронического воспаления, течением аутоиммунного процесса [3, 5]. Важно, что даже значимое поражение сердца и сосудов при РА обычно протекает латентно и не привлекает внимания пациентов и лечащих врачей, что приводит к поздней диагностике и неадекватной терапии [4]. В ряде работ показано, что традиционные факторы риска атеросклероза – возраст, пол, гиперлипидемия, артериальная гипертензия – неадекватно отражают течение ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии при РА [6, 9, 11], а увеличение кардиоваскулярной заболеваемости и летальности имеет место в ранние сроки заболевания, особенно при серопозитивном варианте у женщин [10]. Важными являются данные о диагностической ценности определения нарушений диастолической функции левого желудочка у этой категории больных в качестве доклинического маркера миокардиальной недостаточности [1, 7].

Анемия хронического воспаления, наблюдающаяся в активной фазе у большинства больных РА, в настоящее время рассматривается как важнейший прогностический фактор продолжительности жизни [11], в то же время механизмы ее развития и подходы к коррекции остаются не до конца установленными. В экспериментальных и единичных клинических исследованиях имеются указания на активацию провоспалительных цитокинов у больных РА и ее взаимосвязь с развитием анемии [2, 12]. Анемический фактор также традиционно ассоциируется с гемодинамическими сдвигами в

виде увеличения сердечного выброса, уменьшения периферического сосудистого сопротивления вследствие развития тканевой гипоксии, нарушения вязкости крови. В то же время практически полностью отсутствуют работы, в которых проводилось бы непосредственное сопоставление анемического синдрома и выраженности цитокиновой активации с гемодинамическими показателями у больных РА.

Целью исследования явилось изучение возможной взаимосвязи и взаимовлияния анемического синдрома, состояния цитокинового профиля, систолической и диастолической функций левого желудочка у больных РА.

Материалы и методы

Обследованы 85 больных серопозитивным РА (10 мужчин, 75 женщин) средней и высокой степени активности в возрасте $48,1 \pm 10,4$ года, с длительностью заболевания $18,3 \pm 8,6$ года. Диагноз РА устанавливался в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации и клиническими рекомендациями Ассоциации ревматологов России (2005). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (3 мужчин, 17 женщин) со средним возрастом $46,3 \pm 6,4$ года. Из исследования исключались пациенты РА с установленным диагнозом амилоидоза, наличием протеинурии, хронической почечной недостаточности любой стадии.

Показатели гемограммы, концентрацию С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), общего

Показатели гемограммы, уровня воспалительной и цитокиновой активации, функции левого желудочка у больных ревматоидным артритом

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа больных РА без анемии (n=27)	Группа больных РА с анемией (n=58)
Гемоглобин, г/л	134 (125; 143)	121 (119; 125)	108 (95; 118)*
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,5 (4,1; 5,1)	4,2 (4,0; 4,5)	3,7 (3,2; 4,0)*
Гематокрит, %	39,4 (37,4; 43,5)	36,2 (36; 38)	32,6 (30,2; 37,1)*
Лейкоциты, $10^6/л$	7,3 (6,4; 8,2)	7 (6,9; 7,2)	9,5 (8,9; 11,3)
Тромбоциты, $10^6/л$	336 (253; 492)	312 (278; 404)	293 (202; 320)
СОЭ, мм/ч	8 (5; 17)	27 (17; 34)*	36 (25; 42)*
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 (3,2; 5,1)	4,5 (3,2; 5,1)	6 (3,7; 8)*†
С-реактивный белок, мг/л	7,4 (2,7; 10,2)	18,5 (16,7; 23,2)*	35,6 (14,5; 47,2)*†
Ревматоидный фактор, МЕ/л	4 (2; 7)	20,4 (10,3; 20,7)*	27 (18; 32)*†
Эритропоэтин- α , мМЕ/мл	9 (5; 12)	21 (16; 28)*	4 (1; 6) *†
Фактор некроза опухоли- α , пкг/мл	110 (89; 143)	257 (172; 283)*	1960 (1738; 2194)*†
Интерлейкин-10, пкг/мл	183 (158; 202)	473 (267; 763)*	2747 (1892; 3523)*†
Отношение ФНО- α /ИЛ-10	0,6 (0,5; 0,8)	0,5 (0,4; 0,6)	0,9 (0,8; 1,2) *†
Фракция выброса левого желудочка, %	52 (42; 58)	50 (47; 54)	48 (40; 51)
Отношение E/A	1,25 (0,51; 1,8)	1,17 (0,7; 1,2)	0,74 (0,3; 1,2)*

Примечание: данные представлены в виде медиана (25; 75 процентиль);

* – $p < 0,05$ – сравнение с контрольной группой;

† – $p < 0,05$ – сравнение с группой больных РА без анемии.

холестерина крови оценивали с помощью автоматического биохимического анализатора. Концентрацию уровня человеческого эритропоэтина- α , фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-10 (ИЛ-10) исследовали с помощью иммуноферментного анализатора Staffax 2100 с использованием наборов реактивов для иммуноферментного анализа производства компании «Протеиновый контур» (Россия). Систолическую и диастолическую функции левого желудочка изучали эхокардиографически (ультразвуковой сканер Vivid 3) по общепринятым методикам.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0 с использованием непараметрических методов. Данные представлены в виде медианы (25; 75 перцентиль), различия между группами оценивали с использованием критериев Крускалла-Уоллиса и Манна-Уитни. Для корреляционного анализа определяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Показатели гемограммы и концентрации традиционных сывороточных маркеров воспаления, исследуемых цитокинов и эритропоэтина-х представлены в таблице.

Анализ полученных данных позволил установить наличие анемии у 58 больных РА (69%), причем уровень гемоглобина 100–120 г/л зарегистрирован у 51, а значения гемоглобина 80–100 г/л – у 7 пациентов. У 27 больных РА (31%) признаков анемии не отмечалось.

Уровни СРБ и ревматоидного фактора изменялись однонаправленно и оказались выше по сравнению с контрольной как в подгруппе без, так и с анемией. Концентрация эритропоэтина оказалась повышенной в группе больных РА без анемии почти вдвое по сравнению с контрольной группой. В группе с анемией отмечена более низкая концентрация эндогенного эритропоэтина по сравнению как с контрольной группой, так и с группой без наличия анемии. Полученные результаты, вероятно, свидетельствуют о том, что при РА активация эритропоэтинового звена опережает клинические выраженные признаки анемии, при ее же наличии отмечается угнетение эритропоэза.

При изучении концентрации ФНО- α и ИЛ-10 определены увеличенные значения как в группе с анемией, так и без нее по сравнению с контрольной. В группе больных с анемией отмечалось более чем десятикратное увеличение концентрации как ФНО- α , так и ИЛ-10. При оценке баланса про- и противовоспалительных цитокинов, определенного по показателю ФНО- α /ИЛ-10, оказалось, что в группе больных с анемией отмечен сдвиг в сторону провоспалительного цитокина ФНО- α по сравнению с контрольной группой и группой без анемии.

Нами выявлена обратная корреляционная зависимость между концентрацией эндогенного эритропоэтина и фактора некроза опухоли- α в группе больных с анемией ($r=-0,62$; $p=0,03$). Эта же зависимость сохранялась между показателем ФНО- α /ИЛ-10 и концентрацией эритропоэтина ($r=-0,42$; $p=0,04$). Выявленные взаимоотношения на клиническом уровне свидетельствуют о функциональной взаимосвязи между выраженностью анемии и степени провоспалительной активации при РА, а также о значении цитокинового дисбаланса в развитии анемии.

При анализе показателей эхокардиограммы различий в значении систолической функции в изучаемых подгруппах больных РА не определено. В то же время нарушение диастолической функции, оцененное по коэффициенту E/A, установлено у 68% больных РА с анемией. В группе здоровых лиц медиана отношения E/A составила 1,25 (0,51; 1,8) и практически не отличалась от значений этого показателя у больных РА без анемии. Однако у пациентов РА с анемией этот показатель оказался достоверно сниженным, составив 0,74 (0,3; 1,2) условных единиц ($p=0,04$) (таблица).

Нами определена также отрицательная зависимость между показателем E/A, характеризующем диастолическую дисфункцию левого желудочка, и концентрацией ФНО- α ($r=-0,41$; $p=0,04$) у больных РА с анемией, что свидетельствует о важной роли этого провоспалительного цитокина в развитии миокардиального повреждения при анемии на фоне РА.

Обсуждение

Таким образом, у большинства обследованных пациентов с РА имелись клинические проявления анемии со снижением синтеза эндогенного эритропоэтина и большей выраженностью провоспалительного цитокинового ответа. Установлено отрицательное влияние ФНО- α на уровень эритропоэтина и развитие диастолической дисфункции у больных РА. Выявленные нами взаимозависимости между уровнем ФНО- α , показателем концентрации эритропоэтина и диастолической дисфункции левого желудочка свидетельствуют о влиянии указанных факторов на развитие сердечной декомпенсации при РА, что, вероятно, требует не только воздействия на провоспалительное цитокиновое звено, но и своевременной коррекции анемического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аршин Е. В., Туев А. В., Щёколов В. В. Ремоделирование и диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и ревматоидным артритом // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 32–38.
2. Герцог О. А., Сизиков А. Э., Коненкова Л. П., Сенников С. В., Кожевников В. С., Пронкина Н. В., Меньяева Е. В., Козлов В. А. Клинико-иммунологическая характеристика больных ревматоидным артритом с анемией // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 1. – С. 28–33.
3. Насонов Е. Л. Ревматоидный артрит – модель атеротромбоза // Русский медицинский журнал. – 2005. – Том 13. – № 8. – С. 509–512.
4. Якушева В. А. Особенности течения стенокардии у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. – 2002. – № 2. – С. 36–39.
5. Boers M., Dijkmans B., Gabriel S. et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P. 1734–1739.
6. del Rincon I. D., Williams K., Stern M. P., Freeman G. L., Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44. – P. 2737–2745.
7. Franco D., Paradiso M., Mammarella A. et al. Diastolic function abnormalities in Rheumatoid arthritis. Evaluation by echo Doppler transmitral flow and pulmonary venous flow: relation with duration of disease // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59 (3). – P. 227–229.
8. Gabriel S. E. Epidemiology of the rheumatic diseases. In: Harris E. D., Ruddy S., Sledge X. B., editors. Kelley's textbook of rheumatology. – Vol. 1. – 6 th ed. Philadelphia. – WB Saunders Company. – 2000. – P. 321–333.

9. Goodson N. J., Wiles N. J., Lunt M. et al. Mortality in Early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – P. 2010–2019.

10. Wallberg-Jonsson S., Ohman M. L., Dahlqvist S. R. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden // *J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 445–451.

11. Wilson A., Yu H.-T., Goodnough L. T. et al. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 116 (7A). – P. 50–57.

12. Zhu Y., Ye D., Huang Z. The correlation of cytokines TNF alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2000. – Vol. 21 (11). – P. 587–590.

Поступила 18.12.2008

Е. Е. ПАНКОВА¹, С. А. МАТУЛЕВИЧ¹, В. И. ГОЛУБЦОВ²

МОНИТОРИНГ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

¹*Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского,
Кубанская межрегиональная медико-генетическая консультация,
г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167.
Тел. 8 (861) 274-58-57, факс 8 (861) 252-75-44. E-mail: kubanmgk@mail.ru;*
²*кафедра биологии с курсом медицинской генетики
Кубанского государственного медицинского университета,
г. Краснодар, ул. Седина, 4*

Представлены результаты мониторинга врожденных пороков развития (ВПР) в Краснодарском крае за 10-летний период (1998–2007 гг.), исследованы их структура, распространенность и динамика. Общая частота пороков рассчитывалась с учетом ВПР индуцированных абортусов и составила в крае 19,77‰, что сопоставимо с данными других регионов России и Международного регистра.

Ключевые слова: мониторинг, врожденные пороки развития.

E. E. PANKOVA¹, S. A. MATULEVICH¹, V. I. GOLUBTSOV²

GENETIC MONITORING OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN KRASNODAR REGIONS

¹*Regional clinical hospital № 1 by hym. prof. S. V. Ochapovskiy, Kuban interregional medico-genetic advice,
Krasnodar, street of 1 May, 167. Tel. 8 (861) 274-58-57, fax 8 (861) 252-75-44. E-mail: kubanmgk@mail.ru;*
²*Department of Biology et medico-genetic Kuban Medical University*

The results of epidemiological study of congenital malformations in Krasnodar regions during then years (1998–2007) are presented in this article. Structure and dynamics of prevalence of congenital malformations were investigated. The average frequency of birth defects in Krasnodar regions is comparable to those for other regions of Russia and data of the International register.

Key words: monitoring, congenital malformations.

Введение

Врожденные пороки развития – это гетерогенная группа патологических состояний, включающая изолированные, системные и множественные аномалии органов и систем различной этиологии: генетической, средовой и мультифакториальной. Определение частоты рождения детей с ВПР – один из наиболее адекватных способов контроля за наследственной изменчивостью в популяциях человека, а создание регистров ВПР с целью мониторинга за наследственной изменчивостью популяций, проживающих на определенных территориях, является медицинской и экологической проблемой.

Задачами генетического мониторинга являются: изучение этиологии ВПР, выявление и контроль новых тератогенных факторов среды, оценка влияний на популяционные показатели частот ВПР массовых программ первичной и вторичной профилактики. Для их эффективной реализации наряду с пороками развития у новорожденных следует учитывать и случаи ВПР

индуцированных абортусов. В последние годы значительно выросла эффективность пренатальной диагностики, которая позволяет выявить и элиминировать плоды с ВПР уже в первом триместре беременности, что приводит к отклонениям в реальных оценках частот ВПР. Так, в различных регионах от 50 до 60% среди всех дефектов нервной трубки зарегистрировано у индуцированных абортусов [7, 9, 11].

Мониторинг ВПР в России проводится с 1999 года. Во многих её регионах определены их частоты, структура и динамика. Диапазон оценок частот всех выявленных ВПР составляет от 6,81 до 40,45 на 10 000 новорожденных, а средневзвешенная частота по всем регионам России составляет 18,59 на 1000 [6]. Колебания частот наблюдаются не только при межрегиональном сравнении, но и внутри региона во времени. При динамическом изучении ВПР в одних регионах отмечено увеличение частот всех ВПР [2, 4], в других – их уменьшение [1, 7, 10].