

3. Futterman LG, Lemberg L. Novel markers in the acute coronary syndrome: BNP, IL-6, PAPPa. Am J Crit Care. 2002; 11 (2): 168-172.
4. Bogova TE, Chukaeva II, Suslova IV, Kologrivova RE, Batalov IV, Antonchenko SV, Popov OT. Infarkt miokarda; Vospalenie i prognoz [Myocardial infarction; Inflammation and prognosis.] Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2003; 4: 95-97.
5. Bondar' TP, Cogoeva TV. Issledovanie etapov vospaleniya u bol'nyh s OKS s pomoshch'yu opredeleniya citokinov [The study of the stages of inflammation in patients with ACS by determining cytokines]. Novosti « Vektor- Best» [News "Vector-Best"]. 2005; 4 (38): 26–30.
6. Kushkhova DH, Shevchenko OP, Harlamova LV, Dajbanyrova LV, Shevchenko AO. Klinicheskoe znachenie opredeleniya v krovi faktora nekroza opuholi- α u bol'nyh ishemicheskoy bolezn'yu serdca [The clinical significance of the determination of tumor necrosis factor- α in the blood in patients with coronary heart disease]. Vestnik RGMU [Bulletin of the Russian State Medical University]. 2009; 2: 6-9.
7. Biasucci LM. Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with diseases: a background paper. Circulation. 2004; 110: 560-567.
8. Biasucci LM, Liuzzo G, Angiolillo DS, et al. Inflammation and acute coronary syndromes. Herz. 2000; 25 (2): 108-112.
9. Skvorcova VI, Konstantinova EV, Shurdumova MH, Efremova NM, Eremin II, Timofeev VT. Vospalitel'nye citokiny u bol'nyh s ostrym ishemicheskim insult'om i infarkt'om miokarda [Inflammatory cytokines in patients with acute ischemic stroke and myocardial infarction]. Nevrologicheskij vestnik [Neurological Bulletin]. 2007; 39 (1): 22-25.
10. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. Circulation. 2000; 101: 2149-2153.
11. Christian M. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. European Heart Journal. 2014; 35 (38): 552-556.
12. Shu JN, Ren JB, Du, Zhang M, Cong HL, Huang TG. Increased levels of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 are of cardiac origin in acute coronary syndrome. Scand Cardiovasc J. 2007; 41 (3): 149-154.
13. Feldman M, Jialal I, Devaraj S, Cryer B. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 2036-2041.
14. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997; 336: 973-979.
15. Wang J, Ai-Rong MB, Zhang, Ming-Juan MB, Li Yu MD. Effects of Atorvastatin on Serum High-Sensitive C-Reactive Protein and Total Cholesterol Levels in Asian Patients With Atrial Fibrillation. American Journal of Therapeutics. 2017; 24 (1): 20–29.
16. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation / CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA. 2001; 286: 64-70.

© Г.З. Саламзаде, 2020

УДК 616.72-002.77-053.2/6-07:616.15-07

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).41-46

ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИЦИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

САЛАМЗАДЕ ГЮНАЙ ЗЕЛАБДИН кызы, старший лаборант кафедры детских болезней №2 Азербайджанского медицинского университета, Азербайджан, AZ 1007, Баку, ул. Гасымзаде, 14, e-mail: mic_atu@mail.ru

Реферат. Цель – оценка роли интерлейкина 6 в патогенезе и значение его ингибиции при ювенильном ревматоидном артрите, а также его участие в развитии таких внесуставных проявлений данного заболевания, как анемия, тромбоцитоз, остеопороз. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 54 ребенка. Средний возраст детей составил (11,1±0,6) года. 34 из них – дети с установленным диагнозом «ювенильный ревматоидный артрит» – составили 1-ю группу. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей. Были проведены клинический анализ крови, включающий определение уровней гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ; иммунологический анализ, включающий определение уровня С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, уровень интерлейкина 6. В биохимическом анализе крови определяли уровень ионизированного кальция. Активность заболевания определялась по индексу DAS28 (Disease Activity Score), основанному на исследовании 28 суставов. Статистическая обработка цифрового материала была выполнена методами вариационного (Mann – Whitney, Moses), корреляционного (Spearman) и ROC-анализов в статистическом пакете IBM SPSS Statistics-21.

Результаты и их обсуждение. Было обнаружено достоверное повышение уровня интерлейкина 6 в 1-й группе пациентов по сравнению с контрольной группой, установлена положительная корреляционная связь уровня интерлейкина 6 с числом тромбоцитов, понижением концентрации ионизированного кальция, понижением числа эритроцитов и уровня гемоглобина. Результаты подтверждают значимую роль интерлейкина 6 в патогенезе ювенильного ревматоидного артрита и его участие в развитии внесуставных проявлений. **Выводы.** Применение ингибиторов интерлейкина 6 позволяет достичь существенного прогресса в лечении ювенильного ревматоидного артрита и рассматривать ингибицию данного цитокина как одно из наиболее перспективных направлений фармакотерапии этого заболевания.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, цитокины, интерлейкин 6, ингибиция.

Для ссылки: Саламзаде, Г.З. Значение ингибиции интерлейкина 6 при ювенильном ревматоидном артрите / Г.З. Саламзаде // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 1. – С.41–46. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).41-46.

THE IMPORTANCE OF INTERLEUKIN 6 INHIBITION IN JUVENIL RHEUMATOID ARTHRITIS

SALAMZADE GUNAY Z., senior assistant of the Department of children's diseases №2 of Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, AZ 1007, Baku, Gasymzade str., 14, e-mail: mic_amu@mail.ru

Abstract. The aim of the study was to evaluate the role of interleukin 6 in juvenile rheumatoid arthritis pathogenesis and the importance of its inhibition in this condition. We also studied its influence on the development of such extra-articular manifestations of this disease as anemia, thrombocytosis and osteoporosis. **Material and methods.** The study involved 54 children with average age of (11, 1±0,6) years. 34 of them – children with juvenile rheumatoid arthritis – made up the first group. The control group consisted of 20 healthy children. Laboratory methods of research included clinical blood test with determination of hemoglobin level, the number of erythrocytes, platelets, leucocytes, neutrophils, ESR; immunological analysis with determination of C-reactive protein level, rheumatoid factor, antibodies to cyclic citrullinated peptide, interleukin 6 level. The level of ionized calcium was investigated in biochemical blood test. Disease activity was evaluated by the DAS28 (disease activity score) index based on an examination of 28 joints. Statistical processing of digital material was performed by means of variational (Mann – Whitney, Moses), correlation (Spearman) and ROC-analyses in the IBM SPSS Statistics-21 package. **Results and discussion.** A significant increase in interleukin 6 level was detected in the first group of patients compared to the control group. We found a positive correlation between the level of interleukin 6 and increase in platelets number, decrease in ionized calcium concentration, erythrocytes and the level of hemoglobin. The results confirm the significant role of interleukin 6 in the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis and the development of extra-articular manifestations. **Conclusion.** The use of interleukin 6 inhibitors will allow to achieve significant success in treatment of juvenile rheumatoid arthritis and to pave a new way in pharmacotherapy of this condition.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, cytokines, interleukin 6, inhibition.

For reference: Salamzade GZ. The importance of interleukin 6 inhibition in juvenil rheumatoid arthritis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (1): 41-46. **DOI:** 10.20969/VSKM.2020.13(1).41-46.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) – хроническое деструктивное воспалительное заболевание суставов, сопровождающееся экстраартикулярными проявлениями, характеризующееся прогрессирующим течением и приводящее к ранней инвалидизации по состоянию опорно-двигательного аппарата [1]. Смертность при ЮРА невысокая. Большинство летальных исходов связаны с развитием амилоидоза или инфекционных осложнений у больных системным вариантом ЮРА.

Иммunosuppressивная терапия существенно облегчила клиническую симптоматику у многих больных ЮРА, улучшила качество их жизни. Тем не менее некоторые пациенты остаются рефрактерны к проводимому лечению. Угроза инвалидизации этих больных диктует необходимость разработки и внедрения новых подходов к патогенетической терапии заболевания [2].

Важнейшая роль в патогенезе ЮРА отводится дисбалансу провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Действие цитокинов лежит в основе многих проявлений ревматоидного синовита: воспаления тканей, повреждения хряща и костной ткани, а также системных проявлений. Уровень провоспалительных цитокинов при ЮРА коррелирует с активностью процесса, отражает тяжесть заболевания и дальнейший прогноз [3].

В последние годы особое внимание привлекает провоспалительный цитокин интерлейкин 6 (ИЛ-6). ИЛ-6 – мультифункциональный цитокин, который продуцируется различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток. ИЛ-6, имея широкий спектр биологической активности, действует на различные типы клеток [4].

Важную роль ИЛ-6 в патогенезе ЮРА связывают с влиянием данного цитокина на иммунный ответ. ИЛ-6 способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в зрелые плазма-

тические клетки, секретирующие аутоантитела: ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП). Патологические нарушения этих клеточных популяций рассматриваются в качестве ключевых компонентов хронического воспаления и аутоиммунитета при иммуновоспалительных заболеваниях соединительной ткани [5, 6].

ИЛ-6 является одним из центральных медиаторов активности остеокластов и важным фактором риска ассоциированного с артритом остеопороза. Высокие сывороточные концентрации самого цитокина и его рецептора коррелируют с прогрессированием костно-хрящевой деструкции. Хотя одновременный прием глюкокортикоидов тесно связан с утратой костной ткани, данный феномен часто отмечается при ревматоидном артрите у пациентов, никогда не получавших глюкокортикоиды [7]. Установлено также участие ИЛ-6 в усилении продукции тромбоцитов [8].

Согласно данным литературы, у 36–65% детей, страдающих ЮРА, развивается синдром анемии. При этом чаще всего диагностируется анемия хронического заболевания (АХЗ) – 25–64%. Считается, что ведущую роль в развитии АХЗ при ЮРА играет нарушение метаболизма железа [9]. Роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин – белок, синтезирующийся в печени [10]. Установлено, что при ЮРА происходит повышение продукции гепсидина, блокирующего рецепторы ферропортина – белка, транспортирующего железо, адсорбированное энтероцитами. В результате нарушается экспорт железа из клеток, содержащих этот белок, в кровь [11]. Существует мнение, что данные нарушения связаны с воздействием различных провоспалительных цитокинов [12].

Таким образом, важная роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита привела к идее использования блокаторов цитокинов в лечении этого заболевания [13]. Тем не менее имеющиеся в литературе данные о результатах ингибирования цитокинов и воздействии подобных методов терапии на основные клинико-лабораторные показатели при ЮРА все еще достаточно противоречивы.

Цель исследования – оценка роли ИЛ-6 в патогенезе и значение его ингибции при ЮРА.

Материал и методы. В исследование было включено 54 ребенка: 36 девочек и 18 мальчиков в возрасте от 3 до 18 лет. Средний возраст детей составил (11,1±0,6) года. 34 из них – дети с установленным диагнозом ЮРА, находящиеся на лечении в Детском кардиоревматологическом отделении учебно-терапевтической клиники Азербайджанского медицинского университета, – составили 1-ю группу, 2-ю группу (контрольную) составили 20 практически здоровых детей соответствующего возраста.

Всем пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование. Были проведены клинический анализ крови, включающий определение уровней гемоглобина, числа эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ. Также был проведен иммунологический анализ, который включал определение уровня С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а также ИЛ-6. В биохимическом анализе крови определяли уровень ионизированного кальция Са⁺⁺. Активность заболевания определялась по индексу DAS28 (Disease Activity Score), основанному на исследовании 28 суставов.

Статистическая обработка цифрового материала была выполнена методами вариационного (Mann – Whitney, Moses), корреляционного (Spearman) и ROC-анализов в статистическом пакете IBM SPSS Statistics-21. Статистически значимое различие определялось при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди больных, включенных в исследование, число пациентов с высокой активностью по индексу DAS28 ($>5,1$) составляло 12 (35,3%) человек, со средней активностью (от 3,2 до 5,1) – 19 (55,9%), с низкой активностью ($<3,2$) – 3 (8,8%).

Была выявлена положительная корреляция индекса DAS28 с повышением числа лейкоцитов ($p=0,427$; $p=0,012$), нейтрофилов ($p=0,389$; $p=0,023$), тромбоцитов ($p=0,654$; $p<0,001$), уровней СОЭ ($p=0,082$; $p<0,001$) и СРБ ($p=0,642$; $p<0,001$), а также со снижением числа эритроцитов ($p=0,375$; $p=0,029$) и уровня гемоглобина ($p=0,609$; $p<0,001$).

Клиническая активность болезни сопровождалась общевоспалительной реакцией. При оценке по критерию Манна – Уитни было получено статистически значимое повышение уровня лейкоцитов ($p<0,001$), тромбоцитов ($p<0,001$), СОЭ ($p<0,001$), снижение числа эритроцитов, уровня гемоглобина ($p=0,016$ и $p<0,001$ соответственно) и Са⁺⁺ ($p<0,001$). Недостоверным явилось повышение уровня нейтрофилов ($p=0,070$).

Среди иммунологических показателей также было отмечено достоверное повышение уровней СРБ ($p<0,001$), РФ ($p=0,018$), ИЛ-6 ($p=0,002$). Недостоверным явилось лишь повышение уровня АЦЦП ($p=0,085$) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика показателей в 1-й и 2-й группах (M±m, min-max)

Показатель	Значения		p
	Больные (n=34)	Здоровые (n=20)	
Лейкоциты	12,69±1,10 (4,40–26,40)	6,40±0,27 (4,50–8,50)	< 0,001
Нейтрофилы	8,22±0,93 (1,90–23,30)	5,21±0,32 (2,50–7,50)	0,070
Эритроциты	4,46±0,08 (3,07–5,54)	4,70±0,04 (4,45–5,20)	0,016
Гемоглобин	10,8±0,3 (6,6–14,7)	12,6±0,1 (12,1–13,1)	< 0,001
Тромбоциты	512,0±35,6 (261,0–1244,0)	258,3±10,9 (190,0–315,0)	< 0,001
СОЭ	41,2±6,1 (3,0–160,0)	8,9±0,9 (3,0–16,0)	< 0,001
СРБ	30,0±5,2 (0,60–128,40)	3,5±0,2 (1,50–4,80)	< 0,001
РФ	23,4±26,0 (9,00–124,0)	13,5±0,4 (11,0–17,0)	0,018
АЦЦП	19,3±2,7 (1,2–60,0)	9,6±0,5 (5,0–14,00)	0,085
ИЛ-6	14,0±2,74 (0,3–52,9)	2,8±1,47 (0,2–30,3)	0,002
Са ⁺⁺	0,968±0,011 (0,79–1,14)	1,214±0,015 (1,13–1,31)	< 0,001

Были также обнаружены статистически значимые различия уровня ИЛ-6 у больных и здоровых детей при оценке по Мозес-тесту ($p=0,002$), что указывает на достоверные изменения этого показателя при ЮРА (рис. 1).

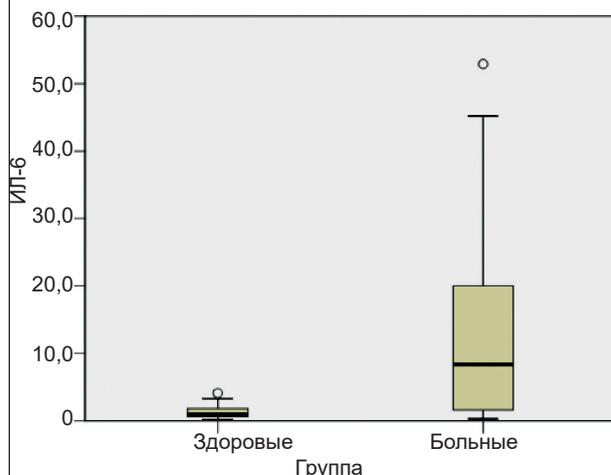
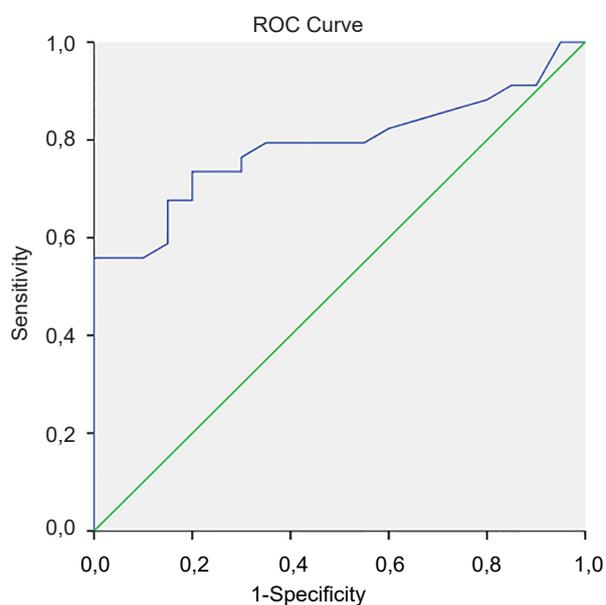


Рис.1. Уровень ИЛ-6 у больных и здоровых детей при оценке по Мозес-тесту

С помощью ROC-анализа определяли специфичность и чувствительность ИЛ-6 при ЮРА. По результатам ROC-анализа можно сделать вывод, что специфичность и чувствительность ИЛ-6 при ЮРА являются статистически значимыми. Полученные данные отражены на рис. 2.



Diagonal segments are produced by ties
Рис. 2. Специфичность и чувствительность ИЛ-6 при ЮРА

Далее определяли наиболее удаленные точки от опорной линии – точки отсечения (cut-off point) в координатах ROC-кривых, где суммарное значение специфичности и чувствительности является наибольшим (табл. 2).

Результаты анализа (cut-off point) в координатах ROC-кривых представлены в табл. 3.

Таблица 2

Удаленные точки от опорной линии – точки отсечения (cut-off point) в координатах ROC-кривых

Изменчивость теста	Площадь	Станд. откл.	$p_{\text{дост.}}$	95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
ИЛ-6	0,789	0,061	<0,001	0,669	0,909

Таблица 3

Специфичность и чувствительность ИЛ-6 в точке отсечения

Показатель	Больные, $n=34$	Здоровые, $n=20$
Точка отсечения	$\geq 5,2$	$< 5,2$
$n+/-$	19	20
Чувствительность	55,9 \pm 8,5	
Специфичность	100,0	
Общая диагностическая ценность	72,2 \pm 6,1	
r_{PV} [предсказательная полезность (+) результата]	100,0	
r_{NPV} [предсказательная полезность (-) результата]	57,1 \pm 8,4	
LR+ [отношения правдоподобия (+) результата]	Отличный	
LR- [отношения правдоподобия (-) результата]	Посредственный	

Анализ показателей среди пациентов, привлеченных в исследование, выявил положительную корреляцию уровня ИЛ-6 с понижением концентрации Ca^{++} ($p=0,546$; $p<0,001$), являющегося ценным показателем метаболизма костной ткани. Так как снижение концентрации Ca^{++} наблюдается при остеопорозе, то полученная корреляционная взаимосвязь говорит об участии ИЛ-6 в процессе костной резорбции при ЮРА, причиной которой, в первую очередь, является активность ревматического процесса.

Была также установлена положительная корреляция между уровнем ИЛ-6 и числом тромбоцитов ($p=0,310$; $p=0,022$). При ЮРА гипертромбоцитоз, являясь одним из признаков синдрома активации макрофагов, свидетельствует о высокой активности заболевания.

Результаты корреляционного анализа показали положительную взаимосвязь уровня ИЛ-6 с понижением числа эритроцитов ($p=0,373$; $p=0,03$) и уровня гемоглобина ($p=0,359$; $p=0,037$). Данный факт говорит о ведущей роли ИЛ-6 в развитии анемического синдрома при ЮРА, в частности, его воздействие на секрецию регулятора метаболизма железа – гепсидина.

Несмотря на наличие в литературе данных о влиянии ИЛ-6 на секрецию аутоантител, положительной корреляции уровня этого цитокина с уровнями АЦЦП и РФ выявлено не было, что, вероятно,

связано с малым числом серопозитивных по АЦЦП и РФ пациентов в нашем исследовании.

Выводы. Результаты настоящего исследования доказали важное значение ИЛ-6 в патогенезе ЮРА, а также показали наличие тесной взаимосвязи между уровнем данного цитокина с костной деструкцией, с синдромом анемии и высокой активностью процесса при данном заболевании.

Таким образом, применение ингибиторов ИЛ-6 позволит достигнуть существенного прогресса в лечении ЮРА. Избирательное влияние на определенные звенья в патогенетической цепи позволит избежать негативного воздействия на организм цитостатических и гормональных препаратов, входящих в состав стандартной противоревматической терапии. Так, наличие АХЗ при ЮРА усугубляется воздействием препаратов, используемых при базисной терапии. Метотрексат, входящий в базисную терапию, является ингибитором дигидрофолатредуктазы, тем самым вызывая мегалобластную анемию [14]. Применение сульфасалазина и препаратов золота может привести к возникновению апластической анемии [15]. Угнетение функции костного мозга также может провоцировать и азатиоприн, который вызывает сморщивание и гибель клетки [16]. Глюкокортикостероиды, в свою очередь, вызывают стероидный остеопороз, тем самым усугубляя процессы резорбции кости [17]. Выраженность перечисленных выше нарушений можно значительно снизить за счет преимущественного использования антицитокиновой терапии.

Вышесказанное позволяет рассматривать ингибирование ИЛ-6 как одно из наиболее перспективных направлений фармакотерапии ЮРА.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор принимала участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получала гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, А.А. Детская ревматология: атлас / А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Педиатр, 2015. – 360 с.
2. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами: эффективность и безопасность переключения / А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, С.И. Валиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – № 13 (1). – С.33–51.
3. Astry, B. Temporal cytokine expression and the target organ attributes unravel novel aspects of autoimmune arthritis / B. Astry, S. Venkatesha, K. Moudgil // Indian. J. Med. Res. – 2013. – Vol. 138. – P.717–731.
4. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis / H. Kokkonen, I. Soderstrom, J. Rocklov [et al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62. – P.383–391.
5. Насонов, Е.Л. Ингибирование интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды / Е.Л. Насонов, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Vol. 55 (6). – P.590–599.
6. Hashizume, M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / M. Hashizume, M. Mihara // Arthritis. – 2011. – Vol. 2011. – P.765624; doi:10.1155/2011/765624.
7. Edwards, C.J. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis / C.J. Edwards, E. Williams // Osteoporosis Int. – 2010. – Vol. 21 (8). – P.1287–1293.
8. Dayer, J.M. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor / J.M. Dayer, E. Choy // Rheumatology (Oxford). – 2010. – Vol. 49 (1). – P.15–24.
9. Cullis, J. Anaemia of chronic disease / J. Cullis // Clin. Med. – 2013. – Vol. 13 (2). – P.193–196.
10. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study / B. Möller, A. Scherer, F. Förger [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73. – P.691–696.
11. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia / S. van Santen, E.C. van Dongen-Lases, F. de Vegt [et al.] // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 63 (12). – P.3672–3680.
12. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis / M. Cojocaru, I.M. Cojocaru, I. Silosi [et al.] // Maedica (Buchar). – 2010. – Vol. 5 (4). – P.286–291.
13. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systemic literature review and metaanalysis informing a consensus statement / M. Schoels, D. van der Heijde, F. Breedveld [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72 (4). – P.583–589.
14. Harten, P. Reducing toxicity of methotrexate with folic acid / P. Harten // Z. Rheumatol. – 2005. – № 5. – P.353–358.
15. Prouse, P.J. Macrocytic anaemia in patients treated with sulphasalazine for rheumatoid arthritis / P.J. Prouse, D. Shawe, J.M. Gumpel // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). – 1986. – Vol. 293 (6559). – P.1407.
16. Azathioprine-induced suicidal erythrocyte death / C. Geiger, M. Foller, K.R. Herrlinger [et al.] // Inflamm. Bowel. Dis. – 2008. – № 8. – P.1027–1032.
17. Руководство по детской ревматологии / под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 720 с.

REFERENCES

1. Baranov AA, Alekseeva EI, Valieva SI, et al. Detskaya revmatologiya [Pediatric rheumatology]. Moskva: PEDIATR [Moscow: PEDIATRIST]. 2015; 360 p.
2. Baranov AA, Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Mitlenko EV, Denisova RV, Fetisova AN, Slepčova TV, Isaeva KB, Chistyakova EG, Tajbulatov NI, Chomahidze AM. Terapiya genno-inzhenernymi biologicheskimi preparatami: effektivnost i bezopasnost pereklucheniya [Therapy with genetically engineered biological medications: the effectiveness and safety of switching]. Voprosy sovremennoj pediatrii [Questions of modern pediatrics]. 2014; 13 (1): 33–51.
3. Astry B, Venkatesha S, Moudgil K. Temporal cytokine expression and the target organ attributes unravel novel aspects of autoimmune arthritis. Indian J Med Res. 2013; 138: 717-731.

4. Kokkonen H, Soderstrom I, Rocklov J, et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 383-391.
5. Nasonov EL, Lila AM. Ingibitsiya interlejkina-6 pri immunovospalitel'nyh revmaticheskikh zabolevaniyah: dostizheniya, perspektivy i nadezhdy [Inhibition of interleukin-6 in immuno-inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects and hopes]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and practical rheumatology]. 2017; 55 (6): 590-599.
6. Hashizume M, Mihara M. The roles of interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis.* 2011; 2011: 765624.
7. Edwards CJ, Williams E. The role of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (8): 1287-1293.
8. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49 (1): 15-24.
9. Cullis J. Anaemia of chronic disease. *Clin Med.* 2013; 13 (2): 193-196.
10. Möller B, Scherer A, Förger F, et al. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 691-696.
11. Van Santen S, van Dongen-Lases EC, de Vegt F, Laarakkers CM, van Riel PL, van Ede AE, Swinkels DW. Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (12): 3672-3680.
12. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Buchar).* 2010; 5 (4): 286-291.
13. Schoels M, van der Heijde D, Breedveld F, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systemic literature review and metaanalysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (4): 583-589.
14. Harten P. Reducing toxicity of methotrexate with folic acid. *Z Rheumatol.* 2005; 5: 353-358.
15. Prouse PJ, Shawe D, Gumpel JM. Macrocytic anaemia in patients treated with sulphasalazine for rheumatoid arthritis. *Br Med J.* 1986; 293 (6559): 1407.
16. Geiger C, Foller M, Herrlinger KR, et al. Azathioprine-induced suicidal erythrocyte death. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 8: 1027-1032.
17. Geppe NA, Podchernyaeva NS, Lyskina GA, ed. *Rukovodstvo po detskoj revmatologii* [Pediatric Rheumatology Guide]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2011; 720 p.

© Д.Д. Сафина, С.Р. Абдулхаков, М.И. Маркелова, Т.В. Григорьева, Д.Р. Хуснутдинова, Е.А. Булыгина, С.Ю. Маланин, И.Ю. Васильев, М.Н. Синягина, Р.А. Абдулхаков, 2020

УДК 616.33/.342-085.281.9-06:616.345-008.87-07

DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).46-53

ЭРАДИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ *HELICOBACTER PYLORI* И МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

САФИНА ДИЛЯРА ДАМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5985-3089; SCOPUS Author ID: 56290414000; младший научный сотрудник OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: diliarik@yandex.ru

АБДУЛХАКОВ САЙЯР РУСТАМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-9542-3580; SCOPUS Author ID: 8042571200; канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник OpenLab «Генные и клеточные технологии», зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18; ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: sayarabdul@yandex.ru

МАРКЕЛОВА МАРИЯ ИВАНОВНА, ORCID ID: 0000-0001-7445-2091; SCOPUS Author ID: 57188689882; младший научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: mimarkelova@gmail.com

ГРИГОРЬЕВА ТАТЬЯНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-5314-7012; SCOPUS Author ID: 56310630200; канд. биол. наук, старший научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: tatabio@inbox.ru

ХУСНУТДИНОВА ДИЛЯРА РАШИДОВНА, ORCID ID: 0000-0002-9982-9059; SCOPUS Author ID: 57188680130; главный инженер проекта Междисциплинарного центра протеомных исследований Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: dilyahusn@gmail.com

БУЛЫГИНА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3458-1176; SCOPUS Author ID: 55933685100; научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: boulygina@gmail.com

МАЛАНИН СЕРГЕЙ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-3343-4441; SCOPUS Author ID: 36020345300; канд. биол. наук, главный инженер проекта Междисциплинарного центра протеомных исследований Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: sergen83@mail.ru

ВАСИЛЬЕВ ИЛЬЯ ЮРЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-7799-1728; SCOPUS Author ID: 39360974315; младший научный сотрудник OpenLab «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: u0412u0418u042e@gmail.com