

Н. В. Калинкина
А. С. Смирнова
Н. Т. Ватутин

Донецкий национальный
медицинский университет
им. Максима Горького

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ СО СНИЖЕННЫМ УРОВНЕМ ГЕМОГЛОБИНА

Ключевые слова:
ревматоидный артрит,
анемия.

Резюме. Цель исследования — изучение особенностей течения ревматоидного артрита у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина. Под наблюдением находились 65 лиц, болеющих ревматоидным артритом на протяжении 3–15 лет. У 42 (64,61%) из них (1-я группа) диагностирована анемия, остальные (2-я группа) имели нормальный уровень гемоглобина. Все пациенты принимали метотрексат в течение $2,29 \pm 1,48$ года. Стероидные гормоны получали 40 (95,24%) больных 1-й группы и 7 (29,16%) — 2-й. Для оценки течения ревматоидного артрита использовали 66/68 суставной счет, визуально-аналоговые шкалы и опросники, определяли рентгенологическую стадию заболевания и его активность. Результаты исследования показали, что ревматоидный артрит, протекающий с высокой активностью, сопровождается развитием анемии, которая, в свою очередь, усугубляет течение основного заболевания и ухудшает качество жизни пациентов.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА), распространенность которого в общей популяции достигает 1,0%, поражает в основном лиц работоспособного возраста, $\frac{1}{3}$ которых становятся инвалидами (Насонов Е.Л., 2009). Своевременное определение правильного диагноза и назначение адекватной терапии существенно снижают риск утраты работоспособности и значительно улучшают качество жизни этой категории пациентов. РА характеризуется разнообразием клинических проявлений, в том числе и внесуставных, которые, с одной стороны, отражают тяжесть заболевания и его высокую активность, а с другой — могут ухудшать течение болезни и прогноз. Одним из частых внесуставных проявлений РА являются гематологические нарушения и, в частности, анемия. Однако влияние низкого уровня гемоглобина на течение РА изучено недостаточно.

Цель нашего исследования — изучение особенностей течения РА у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 65 пациентов (64 женщины и 1 мужчина, средний возраст — 47 ± 11 лет), страдающих РА на протяжении 3–15 лет (9 ± 6 лет). У 42 (64,61%) из них (1-я группа) диагностирована анемия (Indicators and Strategies for Iron Deficiency and Anemia Programmes, 1994), остальные (2-я группа) имели нормальный уровень гемоглобина. Концентрация гемоглобина в 1-й группе составила в среднем $106,0 \pm 8,9$ г/л, во 2-й — $135,0 \pm 10,0$ г/л ($p < 0,01$). Серопозитивный вариант РА диагностирован у всех пациентов 1-й группы и у 9 (37,5%) — 2-й. Все пациенты принимали метотрексат (1-я группа — $10,8 \pm 1,2$ мг/нед, 2-я группа — $9,8 \pm 2,1$ мг/нед; $p > 0,05$) в течение

$2,29 \pm 1,48$ года. Стероидные гормоны получали 40 (95,24%) больных 1-й группы и 7 (29,16%) — 2-й ($p = 0,001$, $\chi^2 = 28,02$). Нестероидные противовоспалительные препараты принимались по требованию с одинаковой частотой пациентами обеих групп.

Для определения количества пораженных суставов и степени выраженности воспалительного процесса в них использован 66/68 суставной счет. Кроме того, по визуально-аналоговым шкалам (ВАШ) анализировались результаты оценки интенсивности боли в суставах (пациентом) и их функциональной способности (пациентом и врачом). Оценивалась также длительность заболевания и утренней скованности. Рентгенологическая стадия заболевания определялась по классификации American Rheumatism Association (1987). При этом оценивалась степень суставной деструкции по модифицированному методу Шарпа. Кроме этого, изучалась частота других внесуставных проявлений РА. Степень активности РА определяли согласно классификации В.А. Насоновой (1989) и Disease Activity Score 28 (DAS28) (American College of Rheumatology, 1995). С целью оценки качества жизни пациентов с РА были использованы опросники Health Assessment Questionnaire (HAQ), The MOS 36-Item Short-Form health survey (SF-36) и EuroQol five-dimension questionnaire (EQ-5D).

Обработку полученных результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа «MedStat». Для проверки распределения на нормальность использовали W-критерии Шапиро — Уилка. При нормальном распределении данные приводились в виде среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm s$), при отличающемся от нормального — в виде медиан и интерквартильных интервалов (Me (25; 75-процентили)). Для сравнения средних двух независимых выборок, которые соответствуют нор-

мальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерии Стьюдента, отличающихся от нормального — W-критерий Вилкоксона. Корреляционные связи между парами количественных признаков при нормальном их распределении оценивали с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона (r), при ненормальном — с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Для множественного сравнения 3 выборок использовался ранговый однофакторный анализ Крускала — Уоллиса. Во всех случаях проверки гипотез различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что у пациентов 1-й группы отмечены достоверно большее количество болезненных суставов (согласно 66/68 суставному счету), более интенсивная боль в них (по данным ВАШ), большая продолжительность утренней скованности и выраженность нарушения функциональной способности (как при оценке врачом, так и пациентом) по сравнению со 2-й (таблица).

Таблица

Показатели активности РА и качества жизни пациентов			
Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Количество отечных суставов	38,67±19,01	34,65±24,66	0,128
Количество болезненных суставов	56,44±34,39	40,40±26,32	0,024
Интенсивность боли, оцененная пациентом по ВАШ, баллы	77,10±18,54	56,26±21,39	0,01
Функциональная способность, оцененная пациентом по ВАШ, баллы	68,56±21,14	55,17±20,03	0,045
Функциональная способность, оцененная врачом по ВАШ, баллы	71,2±16,42	61,56±17,41	0,049
Длительность утренней скованности, ч	14,93±11,49	2,16±1,98	0,013
Длительность РА, лет	11,67±3,62	7,63±3,48	0,004
Рентгенологическая стадия	3 (2; 4)	2 (1,5; 2)	0,001
Счет сужений суставной щели, баллы	130 (100; 150)	90 (70; 100)	0,001
Счет эрозий, баллы	165 (90; 200)	120 (90; 140)	0,01
Модифицированный счет Шарпа, балл	320 (275; 380)	225 (200; 260)	0,001
Степень активности РА по В.А. Насоновой	3 (3; 3)	2 (2; 3)	0,001
Индекс DAS 28	7 (7; 8,5)	6 (5,5; 6)	0,004
HAQ, баллы	1,40±0,61	1,94±0,55	0,032
SF-36, баллы	101 (100; 102)	98 (97; 110)	0,181
EQ-5D, баллы	11,07±0,76	7,05±1,17	0,001

HAQ – Health Assessment Questionnaire; SF-36 – The MOS 36-Item Short-Form health survey; EQ-5D – EuroQol five-dimension questionnaire; индекс DAS – Disease Activity Score.

Рентгенологическая стадия РА, а кроме того выраженность сужения суставной щели и количество эрозий, определенных по модифицированному методу Шарпа, также оказались выше у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й.

У больных 1-й группы по сравнению со 2-й наблюдается тенденция к более частому поражению мышц (амиотрофия) (22 (52,4%) пациента и 6 (26,1%) пациентов соответственно ($p=0,07$, $\chi^2=3,19$)). Частота других внесуставных проявлений

РА (поражение кожи, сердечно-сосудистой системы, легких, почек, периферической нервной системы) не различалась между группами.

Активность РА, оцененная как по классификации В.А. Насоновой, так и по индексу DAS28, также оказалась существенно выше в 1-й группе, чем во 2-й. При этом длительность РА была достоверно больше, а качество жизни, согласно данным неспецифических опросников (HAQ, EQ-5D), хуже у больных со сниженным уровнем гемоглобина по сравнению с пациентами без анемии.

Результаты корреляционного анализа показали наличие отрицательной взаимосвязи между концентрацией гемоглобина и интенсивностью боли в суставах ($r=-0,55$; $p < 0,05$), рентгенологической стадией ($r=-0,5$; $p < 0,05$), длительностью заболевания ($r=-0,32$; $p < 0,05$), степенью активности РА, определенной по классификации Насоновой В.А. ($r=-0,39$; $p < 0,05$) и индексу DAS 28 ($r=-0,38$; $p < 0,05$).

Таким образом, наше исследование показало, что снижение уровня гемоглобина у пациентов с РА ассоциируется с большим количеством болезненных суставов, более интенсивной болью в них, большей продолжительностью утренней скованности и выраженностью нарушения функциональной способности. Кроме того, у этой категории пациентов отмечены ухудшение рентгенологической картины, проявляющееся большим сужением суставной щели и количеством эрозий, тенденция к более частому развитию амиотрофий, продолжительное течение и высокая активность заболевания, что в итоге приводит к снижению качества их жизни. Следует отметить, что пациенты со сниженным уровнем гемоглобина чаще принимали стероидные гормоны. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы (Furst D.E. et al., 2009), согласно которым анемический синдром у пациентов с РА прежде всего является маркером высокой активности и тяжести заболевания.

Считается, что развитие анемии при РА может быть связано с высокой активностью провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (ФНО)- α), которые отрицательно влияют на метаболизм железа (Weiss G., 2002). В частности, изменение метаболизма железа может происходить в результате повышения фагоцитарной активности макрофагов. Имеются данные (Соломатина М.А., Альпидовский В.К., 1999), что этому способствует ИЛ-1, который, воздействуя на нейтрофильные гранулоциты, приводит к высвобождению из них лактоферрина; последний связывает свободное железо и быстро доставляет его макрофагам.

Цитокины могут оказывать и прямое токсическое действие на эритропоэтин. В частности, таким эффектом обладает макрофагальный воспалительный протеин — 1α , уровень которого, согласно некоторым данным (Kulich W. et al., 2002), в сыворотке крови больных РА, имевших анемию, значительно выше, чем у больных без нее. В другом исследовании (Zhu Y. et al., 2000) у пациентов с РА и анемией повышение уровня ФНО- α в крови

сопровождалось снижением концентрации сывороточного эритропоэтина. Это позволило авторам предположить, что ФНО- α ингибирует продукцию этого колониестимулирующего фактора.

Показано (Means R.T., 2003), что воспалительные цитокины оказывают также ингибирующее влияние на эритропоэтиновые рецепторы и связанные с ними внутриклеточные сигнальные трансдукционные механизмы (митоген- и тирозинкиназное фосфорилирование) и таким образом тормозят пролиферацию клеток.

В снижении уровня гемоглобина у пациентов с РА может играть роль и генетический фактор. J.R. Glossop и соавторы (2005) с помощью полимеразной цепной реакции изучили связь между возникновением анемии у больных РА и полиморфизмом генов рецепторов ФНО- α I (TNFRSF1A) и II (TNFRSF1B). Результаты показали, что увеличение количества случаев анемии наблюдалось при наличии в гене G аллели, с максимальной частотой у GG гомозигот.

Таким образом, РА, протекающий с высокой активностью, сопровождается развитием анемии, которая, в свою очередь, усугубляет течение основного заболевания и ухудшает качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Клиническими особенностями РА у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина являются его более тяжелое и длительное течение, высокая степень активности и низкое качество жизни по сравнению с больными без анемии.

2. Уровень гемоглобина достоверно коррелирует с интенсивностью боли в суставах, рентгенологической стадией, степенью активности и длительностью заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

Насонов Е.Л. (2009) Перспективы применения полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли (адалимумаба) при ревматоидном артрите. Укр. ревматол. журн., 3(37): 13–16.

Соломатина М.А., Альпидовский В.К. (1999) Анемия при хронических заболеваниях. Вест. Рос. ун-та дружбы народов, 1: 36–38.

Furst D.E., Chang H., Greenberg J.D. et al. (2009) Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry. Clin. Exp. Rheumatol., 27(4): 560–566.

Glossop J.R., Dawes P.T., Hassell A.B. (2005) Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes. J. Rheumatol., 9: 1673–1678.

Indicators and Strategies for Iron Deficiency and Anemia Programmes (1994) World Health Organization. Report of the WHO/UNICEF/UNU Consultation. Geneva.

Kulich W., Niksic F., Burmucic K. (2002) Effects of the chemokine MIP-1 α on anemia and inflammation in rheumatoid arthritis. Z. Rheumatol., 61: 568–576.

Means R.T. (2003) Recent developments in the anemia of chronic disease. Curr. Hematol. Rep., 3: 116–121.

Weiss G. (2002) Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. Blood Rev., 2: 87–96.

Zhu Y., Ye D., Huang Z. (2000) The correlation of cytokines TNF- α , IFN- γ , Epo with anemia in rheumatoid arthritis. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 21: 587–590.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОНИЖЕНИМ РІВНЕМ ГЕМОГЛОБІНУ

Н.В. Калінкіна, Г.С. Смирнова, М.Т. Ватутін

Резюме. Мета дослідження — вивчення особливостей перебігу ревматоїдного артриту у пацієнтів із пониженим рівнем гемоглобіну. Під спостереженням перебували 65 пацієнтів, які хворіють на ревматоїдний артрит впродовж 3–15 років. У 42 (64,61%) з них (1-ша група) діагностована анемія, останні (2-га група) мали нормальний рівень гемоглобіну. Всі пацієнти приймали метотрексат протягом $2,29 \pm 1,48$ року. Стероїдні гормони отримували 40 (95,24%) хворих 1-ї групи та 7 (29,16%) — 2-ї. Для оцінки перебігу ревматоїдного артриту використовували 66/68 суглобовий рахунок, візуально-аналогові шкали та опитувальники, визначали рентгенологічну стадію захворювання та його активність. Результати дослідження показали, що ревматоїдний артрит з високою активністю перебігу супроводжується розвитком анемії, яка, у свою чергу, посилює перебіг основного захворювання і погіршує якість життя пацієнтів.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, анемія.

FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS COURSE IN PATIENTS WITH THE LOWERED LEVEL OF HEMOGLOBIN

N.V. Kalinkina, A.S. Smyrnova, N.T. Vatutin

Summary. The purpose of the study was to estimate the rheumatoid arthritis course in patients with the lowered level of hemoglobin. 65 rheumatoid arthritis patients were examined during 3–15 years and taking methotrexate during $2,29 \pm 1,48$ years. At 42 (64,61%) of them (1-st group) was diagnosed an anemia, the others (2-nd group) had normal level of hemoglobin. Steroid hormones received 40 (95,24%) patients of the 1-st group and 7 (29,16%) the 2-nd. For the estimation of the rheumatoid arthritis course 66/68 joint count, Visual Analogue Scale and questionnaires were used, the radiological stage of disease and its activity were defined. Results of research have shown that rheumatoid arthritis proceeding with high activity, is accompanied by development of an anemia which in turn aggravates a disease course and worsens patients quality life.

Key words: rheumatoid arthritis, anemia.

Адрес для переписки:

Смирнова Анна Сергеевна
83003, Донецк, просп. Ильича, 16
Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького,
кафедра внутренней медицины № 1
E-mail: a.smyrnova@mail.ru