

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

Донецкий национальный
 медицинский университет
 им. Максима Горького

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ АКТИВНОСТЬЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ АНЕМИИ, ОСЛОЖНЯЮЩИМ ЕГО ТЕЧЕНИЕ

Ключевые слова:

ревматоидный артрит,
 железодефицитная анемия,
 анемия хронического
 заболевания.

Резюме. Цель исследования — изучение взаимосвязи между активностью ревматоидного артрита (РА) и патогенетическим вариантом анемии, осложняющим его течение. Под наблюдением находились 57 пациентов с РА, у которых выявлена анемия. У 42 (73,7%) из них (1-я группа) выявлена железодефицитная анемия (ЖДА), у 15 (26,3%) — анемия хронического заболевания (АХЗ) (2-я группа). Все больные принимали метотрексат в средней дозе $11,25 \pm 3,75$ мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой. Стероидные гормоны периодически получал 41 (71,9%) пациент в средней дозе $19,6 \pm 8,2$ мг/сут (в пересчете на преднизолон). Для оценки течения РА использовали 66/68 суставной счет, визуально-аналоговые шкалы и опросники, определяли рентгенологическую стадию заболевания и его активность. Результаты исследования показали, что у пациентов с более длительным течением и высокой активностью РА, а также тяжелым поражением суставов чаще развивается ЖДА, а при более легкой степени заболевания — АХЗ.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия, развивающаяся у 30–70% больных с ревматоидным артритом (РА), может быть системным внесуставным проявлением хронического воспалительного процесса либо следствием проводимой терапии (Коваленко В.М. та співавт., 2010). Она сопровождается гипоксией тканей и, с одной стороны, приводит к повреждению различных органов и систем, а с другой — к ухудшению течения основного заболевания. При этом чаще всего диагностируются железодефицитная (ЖДА) — в 36–48,4% (Nikolaisen С. et al., 2008) и анемия хронического заболевания (АХЗ) — в 25–64% случаев (Doyle М.К. et al., 2008). Однако вопрос, почему в одних случаях развивается ЖДА, а в других АХЗ, по-прежнему остается открытым.

Ранее нами установлено (Калинкина Н.В. и соавт., 2010), что у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина наблюдается более высокая активность РА и низкое качество жизни по сравнению с больными без анемии. В связи с этим мы предположили, что особенности течения РА могут оказать влияние и на развитие того или иного патогенетического варианта анемии.

Цель исследования — изучение взаимосвязи между активностью РА и патогенетическим вариантом анемии, осложняющим его течение.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 57 пациентов (56 женщин и 1 мужчина, средний возраст — 47 ± 11 лет) с РА, у которых была выявлена анемия

(ВОЗ, 2001). Все больные принимали метотрексат в средней дозе $11,25 \pm 3,75$ мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой. Стероидные гормоны периодически получал 41 (71,9%) пациент в средней дозе $19,6 \pm 8,2$ мг/сут (в пересчете на преднизолон). Нестероидные противовоспалительные препараты принимали эпизодически по требованию.

Патогенетический вариант анемии определяли по уровню ферритина: при его значениях менее 15 нг/мл диагностировали ЖДА, более — АХЗ (ВОЗ, 2001). В результате у 42 (73,7%) больных выявлена ЖДА (1-я группа), у 15 (26,3%) — АХЗ (2-я группа).

У всех пациентов оценивали продолжительность РА, его суставные и внесуставные проявления. Для определения количества пораженных суставов и степени выраженности воспалительного процесса в них использовали 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). Определялась также продолжительность утренней скованности. Рентгенологическая стадия заболевания оценивалась по классификации American Rheumatism Association (1987), степень активности — согласно классификации В.А. Насоновой (1989) и Disease Activity Score 28 (DAS28). Внесуставные проявления РА, а также поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявляли в процессе анализа амбулаторной карты пациента.

В крови определяли скорость оседания эритроцитов (СОЭ) модифицированным методом

по Westergren и уровень С-реактивного белка (СРБ) методом иммунотурбидиметрии с помощью аппарата Cobos Integra 4000 (Швейцария).

Обработку полученных результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа «MedStat». Для проверки распределения на нормальность использовали критерии W Шапиро — Уилка. При нормальном распределении данные приводились в виде среднее ± стандартное отклонение (M±s), при отличающемся от нормального — в виде медиан и интерквартильных интервалов (Me (25; 75 — процентиля)). Для сравнения средних двух независимых выборок, которые соответствовали нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерии Стьюдента, отличающихся от нормального — W-критерий Вилкоксона. Для сравнения относительных величин двух независимых выборок использовался критерий χ². Во всех случаях проверки гипотез различия считались достоверными при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что у больных 1-й группы концентрация гемоглобина была достоверно (p<0,05) ниже (97,4±5,03 г/л) по сравнению со 2-й группой (103,5±5,6 г/л). При этом у них отмечалось большее количество отечных и болезненных суставов (согласно 66/68 суставному счету), более интенсивная боль (по данным ВАШ) и продолжительная утренняя скованность в них (таблица). Уровни СРБ, СОЭ и рентгенологическая стадия РА также оказались существенно (p<0,05) выше у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й. Активность РА, оцененная как по классификации В.А. Насоновой, так и по индексу DAS28, а также длительность заболевания были существенно больше у пациентов с ЖДА, чем с АХЗ.

Таблица

Показатель	Показатели активности РА	
	Группа	
	1-я	2-я
Количество отечных суставов	18 (5; 22)*	2 (1; 3)
Количество болезненных суставов	23,07±15,98*	5,33±3,05
Интенсивность боли, оцененная пациентом по ВАШ, мм	62,46±15,87*	42,66±23,11
Функциональная способность, оцененная пациентом по ВАШ, мм	66,92±21,14*	45,66±14,36
Функциональная способность, оцененная врачом по ВАШ, мм	71,24±13,32*	47,14±14,21
Длительность утренней скованности, ч	3 (2; 5) *	1 (1; 1)
Длительность РА, лет	18,4±5,9*	11±4
Рентгенологическая стадия	3 (4; 2)*	3 (3; 2)
Степень активности РА по В.А. Насоновой	3 (3; 3)*	2 (2; 3)
Индекс DAS28	7 (7; 8)*	6 (5,5; 6)
СРБ, мг/л	9 (54; 8)*	3 (3; 3)
СОЭ, мм/ч	37,06±12,12*	17,33±8,08

*Достоверные различия между 1-й и 2-й группами (p<0,05).

Кроме того, пациенты 1-й группы чаще, чем во 2-й, принимали глюкокортикостероиды (ГКС) — 41 (89,1%) и 2 (18,2%) человека соответственно, (χ²=20,54; p<0,001). При этом пациенты с ЖДА применяли ГКС в более высоких дозах по сравнению

с больными АХЗ (23,6±6,3 и 15,7±8,9 мг/сут соответственно; p<0,05). Доза метотрексата не различалась между группами (1-я группа — 10±3,2 мг/нед, 2-я группа — 8,9±3,5 мг/нед, p>0,05), а длительность его приема была больше у пациентов с АХЗ (4,2±3,6 и 9,2±3,1 года соответственно; p=0,008).

Результаты исследования также показали, что у 35 (76,1%) пациентов 1-й группы выявили поражение ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, энтероколит). При этом 22 (62,8%) из них периодически принимали ГКС. Во 2-й группе патология ЖКТ отсутствовала. По внесуставным проявлениям РА различий между группами не было.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что у пациентов с более длительным течением и с более высокой активностью РА, а также тяжелым поражением суставов чаще развивается ЖДА, а при более легкой степени заболевания — АХЗ.

Патогенетические механизмы анемии у пациентов с РА сложны и на сегодняшний день изучены недостаточно. Считается, что возникновение ЖДА, как правило, обусловлено снижением всасывания ионов железа в ЖКТ, прежде всего, в результате поражения его слизистой оболочки нестероидными противовоспалительными препаратами (Lai L.H., Chan F.K., 2009) и ГКС (Filaretova L. et al., 2009), метотрексатом (Fijlstra M. et al., 2011) либо нарушения ее трофики вследствие системного воспаления (Parker B. et al., 2007). Вероятнее всего, этот механизм был основным в развитии ЖДА у наших пациентов, поскольку у большинства (76%) из них отмечалось поражение ЖКТ.

В возникновении АХЗ при РА играют роль ряд факторов — изменение метаболизма железа, неадекватная продукция эритроцитов костным мозгом (КМ), укорочение их жизни. Все это может быть связано с воздействием различных провоспалительных цитокинов (интерферон-γ, интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (ФНО)-α, уровень и активность которых существенно возрастает при РА (Weiss G., 2002).

Изменение метаболизма железа может происходить в результате повышения фагоцитарной активности макрофагов под влиянием провоспалительных цитокинов. Есть данные (Соломатина М.А., Альпидовский В.К., 1999), что ИЛ-1, воздействуя на нейтрофилы, приводит к высвобождению из них лактоферрина, который связывает свободное железо и доставляет его в макрофаги. Вследствие этого оно не используется для построения гемоглобина.

Повышение активности клеток ретикулоэндотелиальной системы и усиление фагоцитоза может приводить и к уменьшению продолжительности жизни эритроцитов. Результаты некоторых исследований (Lang F. et al., 2006) показали, что в этом процессе существенную роль может играть один из медиаторов воспаления — простагландин E₂.

Уменьшение продукции эритроцитов при АХЗ может быть обусловлено и прямым токсическим

действием цитокинов на эритропоэтин. В частности таким эффектом обладает макрофагальный воспалительный протеин-1 α , уровень которого в сыворотке крови у больных РА, имевших АХЗ, был значительно выше, чем у пациентов без анемии (Kulich W. et al., 2002). В других работах (Zhu Y. et al., 2000) показано, что повышение уровня ФНО- α в крови также сопровождалось снижением концентрации сывороточного эритропоэтина.

Подавление клеточного митоза активно пролиферирующих эритроидных клеток КМ может происходить и под влиянием метотрексата. Так, A.Y.N. Lim и соавторы (2005) зарегистрировали панцитопению у пациентов с РА, принимающих метотрексат в средней дозе 12,5 мг/нед на протяжении 36 мес. Данные, полученные в нашей работе, показали, что доза метотрексата не различалась между группами, однако длительность его приема была достоверно больше у больных АХЗ.

Результаты нашего исследования также продемонстрировали, что у пациентов с ЖДА уровень гемоглобина оказался ниже, чем при АХЗ, что согласуется с данными литературы. Так, J.W. Choi (2007) выявил, что у пациентов с ЖДА средний уровень гемоглобина составил 83 ± 29 г/л, в то время как при АХЗ — 99 ± 14 г/л ($p < 0,05$). Согласно данным другой работы (Punponen K. et al., 1997) у пациентов с ЖДА концентрация гемоглобина была также достоверно ($p < 0,05$) ниже 93 ± 16 г/л, чем у больных АХЗ (102 ± 12 г/л). Однако убедительных объяснений этого феномена нет.

Мы предположили, что такое выраженное снижение уровня гемоглобина у пациентов 1-й группы может быть связано с наличием у них сочетанной анемии — ЖДА и АХЗ. Как уже было отмечено, у этих больных отмечено более тяжелое и длительное течение РА по сравнению с пациентами 2-й группы. В этом случае в генезе анемии могли играть роль как поражение ЖКТ, так и высокая активность провоспалительных цитокинов.

Согласно данным литературы (Назаренко Г.И., Кишкун А.А., 2007), интестинальная абсорбция железа изменяется обратно пропорционально количеству его запасов в депо и, наоборот, прямо пропорционально активности эритропоэза. Поэтому возникающее при АХЗ повышение уровня ферритина и угнетение эритропоэза может привести к снижению абсорбции железа и как следствие — присоединению ЖДА. Смешанную анемию может вызвать также избыточный уровень гепсидина (Li H. et al., 2009) — пептида, синтезирующегося в печени. Его гиперпродукция, вызванная действием ИЛ-6, блокирует рецепторы ферропортина — белка, транспортирующего железо как из энтероцитов, так и макрофагов в кровь. Таким образом, с одной стороны, может нарушаться абсорбция железа в кишечнике, что приводит к развитию ЖДА, с другой — железо скапливается в макрофагах и не используется для построения гемоглобина, в результате чего развивается АХЗ.

Еще одной возможной причиной нарушения всасывания и транспортировки ионов железа мо-

жет быть так называемая микронутриентная недостаточность (Huang H.Y. et al., 2007). Как известно, любой воспалительный процесс сопровождается интенсификацией свободно-радикального окисления. В ответ на это происходит компенсаторная активация антиоксидантной системы, основными компонентами которой являются витамины (А, С и Е), микроэлементы (селен, медь, цинк и др.) и ферменты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза и др.). Большинство из этих веществ принимает участие во всасывании, транспортировке и других процессах обмена железа в организме человека. Следовательно, конкурентное потребление этих субстанций в процессе воспаления и перекисного окисления липидов, может приводить к развитию смешанной анемии.

ВЫВОДЫ

1. Высокая активность воспалительного процесса и тяжелое поражение суставов при РА сопровождаются развитием ЖДА; АХЗ ассоциируется с более легким течением заболевания.
2. Большинство (76%) больных РА с ЖДА имеют патологию ЖКТ. Они чаще и в более высоких дозах, чем больные РА с АХЗ, принимают ГКС; с развитием АХЗ ассоциируется более длительный прием метотрексата.
3. Более выраженное снижение уровня гемоглобина у больных РА с ЖДА может указывать на присоединение АХЗ.

ЛИТЕРАТУРА

- Калинкина Н.В., Смирнова А.С., Ватутин Н.Т.** (2010) Особенности течения ревматоидного артрита у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина. Укр. ревматол. журн., 4: 34–36.
- Коваленко В.М., Кузьміна Г.П., Маркова О.Я.** (2010) Імовірність розвитку цитокін-медіованого анемічного синдрому у хворих на ревматоїдний артрит. Укр. ревматол. журн., 2: 33–38.
- Назаренко Г.И., Кишкун А.А.** (2007) Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Медицина, Москва, 227 с.
- Соломатина М.А., Альпидовский В.К.** (1999) Анемия при хронических заболеваниях. Вестн. Российского университета дружбы народов, 1: 36–38.
- Choi J.W.** (2007) Serum transferrin receptor concentration and its ratio to bone marrow erythroblasts in iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases. Ann. Clinic. Laboratory. S 288 science, 37(3).
- Doyle M.K., Rahman M.U., Han C.** (2008) Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. J. Rheumatol., 3: 380–386.
- Fijlstra M., Rings E.H.H.M., Verkade H.J.** (2011) Lactose maldigestion during methotrexate-induced gastrointestinal mucositis in a rat model. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 300: 283–291.
- Filaretova L., Morozova O., Bagaeva T.** (2009) From gastroprotective to proulcerogenic action of glucocorticoids on the gastric mucosa. J. Physiol. Pharmacol., 7: 79–86.
- Huang H.Y., Caballero B., Chang S. et al.** (2007) Multivitamin/mineral supplements and prevention of chronic disease: executive. Am. J. Clin. Nutr., 85: 265–268.
- Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control** (2001) 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.

- Lai L.H., Chan F.K.** (2009) Nonsteroid anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 6: 544–548.
- Lang F., Lang K.S., Lang P.A.** (2006) Mechanisms and significance of eryptosis. *Antioxid Redox Signal*, 8: 1183–1192.
- Li H., Rose M.J., Tran L. et al.** (2009) Development of a method for the sensitive and quantitative determination of hepcidin in human serum using LC-MS/MS. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 179: 171–180.
- Lim A.Y.N., Gaffney K., Scott D.G.** (2005) Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology*, 8: 1051–1055.
- Nikolaisen C., Figenschau Y., Nossent J.C.** (2008) The differentiation of anaemia in rheumatoid arthritis: parameters of iron-deficiency in an Indian rheumatoid arthritis population. *Rheumatol. Int.*, 6: 507–511.
- Parker B., Chattopadhyay C.** (2007) A case of rheumatoid vasculitis involving the gastrointestinal tract in early disease. *Rheumatology*, 46: 1737–1738.
- Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A.** (1997) Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency. *Blood*, 89: 1052–1057.
- 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 alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 21: 587–590.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ АКТИВНІСТЮ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНИМ ВАРІАНТОМ АНЕМІЇ, ЩО УСКЛАДНЮЄ ЙОГО ПЕРЕБІГ

**Н.В. Калінкіна, Т.Д. Бахтеєва,
Г.С. Смирнова, М.Т. Ватутін**

Резюме. Мета дослідження — вивчення взаємозв'язку між активністю ревматоїдного артриту (РА) та патогенетичним варіантом анемії, що ускладнює його перебіг. Під спостереження перебували 57 пацієнтів із РА, в яких виявлено анемію. У 42 (73,7%) з них (1-ша група) виявлено залізодефіцитну анемію (ЗДА), у 15 (26,3%) — анемію хронічного захворювання (АХЗ) (2-га група). Усі хворі приймали метотрексат у середній дозі 11,25±3,75 мг/тиж у поєднанні з фолієвою кислотою. Стероїдні гормони періодично отримували 41 (71,9%) пацієнт у середній дозі 19,6±8,2 мг/тиж (у перерахунку на преднізолон). Для оцінки перебігу РА використовували 66/68 суглобовий рахунок, візуально-аналогові шкали та опитувальники, визначали рентгено-

логічну стадію захворювання та його активність. Результати дослідження показали, що у пацієнтів із більш тривалим перебігом і високою активністю РА, а також тяжким ураженням суглобів частіше розвивається ЗДА, а при легшому ступені захворювання — АХЗ.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, залізодефіцитна анемія, анемія хронічного захворювання.

INTERRELATION BETWEEN RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY AND PATHOGENETIC VARIANT OF AN ANEMIA COMPLICATING ITS COURSE

**N.V. Kalinkina, T.D. Bachtееva,
G.S. Smyrnova, M.T. Vatutin**

Summary. The purpose of the study was to estimate interrelation between rheumatoid arthritis (RA) activity and pathogenetic variant of an anemia complicating its course. 57 patients with RA and anemia were examined. At 42 (73.7%) of them (1st group) iron deficiency anemia (IDA) was revealed, at 15 (26.3%) — anemia of chronic disease (ACD) (2nd group). All patients received a methotrexate in an average dose 11.25±3.75 mg/weekly in a combination with folic acid. Steroid hormones periodically received 41 (71.9%) patients in an average dose 19.6±8.2 mg/d. For the estimation of the RA 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 patients with longer current and high RA activity have IDA, while patients with mild disease activity have ACD.

Key words: rheumatoid arthritis, iron deficiency anemia, anemia of chronic disease.

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

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Новый метод ранней диагностики болезни Альцгеймера

По материалам www.pubs.acs.org

Сейчас разработка методов ранней диагностики болезни Альцгеймера является очень актуальной проблемой. Так, ученые выявили, что ее развитию у женщин пожилого возраста предшествует повышение уровня белка, ассоциированного с беременностью.

Болезнь Альцгеймера диагностирована у более 26 млн человек по всему миру, и их количество увеличивается вследствие старения населения. Существует несколько лекарственных средств, применяемых при этом заболевании, однако их эффек-

тивность тем выше, чем раньше начато лечение. К сожалению, еще не разработан метод ранней диагностики болезни Альцгеймера (прежде чем станут очевидны потеря памяти и другие симптомы).

В исследовании приняли участие 86 человек в возрасте 60–90 лет. В соответствии с его результатами, опубликованными в «Journal of Proteome Research», у женщин с повышенным уровнем белка PZP (pregnancy zone protein), ассоциированного с беременностью, через 4 года после проведения анализа отмечалась болезнь Альцгеймера. Ученые предполагают, что PZP синтезируется в поврежденных болезнью Альцгеймера зонах головного мозга.