

Н.Т. Ватулин<sup>1</sup>  
 Н.В. Калинкина<sup>1</sup>  
 А.С. Смирнова<sup>1</sup>  
 В.А. Белоглазов<sup>2</sup>  
 А.И. Паламарчук<sup>3</sup>

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕМИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

<sup>1</sup>Донецкий национальный  
 медицинский университет  
 им. Максима Горького

<sup>2</sup>ГУ «Крымский  
 государственный  
 медицинский университет  
 им. С.И. Георгиевского  
 МЗ Украины»

<sup>3</sup>ГУ «Запорожская  
 медицинская академия  
 последипломного  
 образования МЗ Украины»

### Ключевые слова:

ревматоидный артрит,  
 анемия, распространенность.

### ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА), распространенность которого в общей популяции достигает 1%, поражает в основном лиц работоспособного возраста, 1/3 из которых становятся инвалидами (Насонов Е.Л., 2009). Своевременная диагностика и адекватная терапия 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.

Цель исследования — изучить распространенность анемии среди больных РА.

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 362 пациента (296 женщин и 66 мужчин в возрасте  $49,4 \pm 10,8$  года), болеющих РА на протяжении 1 года–13 лет. 332 (92%) из них принимали метотрексат в средней дозе  $8,6 \pm 2,1$  мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой, остальные — в связи с непереносимостью метотрексата — другие болезньюмодифицирующие препараты (лефлуноמיד, сульфасалазин, плаквенил). Стероидные гормоны периодически получали 314 (87%) пациентов в средней дозе  $9,3 \pm 3,8$  мг/сут (в пересчете на преднизолон). Нестероидные противовоспалительные препараты принимались эпизодически по требованию. Серопозитивный вариант РА выявлен у 192 (53%) больных, серонегативный — у 170 (47%). У 296 (81,7%) пациентов зарегистрирован

Цель исследования — изучение распространенности анемии среди пациентов с ревматоидным артритом (РА). В исследование включены 362 (296 женщин и 66 мужчин) больных РА. У 169 (46,5%) из них (1-я группа) диагностирована анемия (средний уровень гемоглобина —  $107,6 \pm 11,9$  г/л), остальные (2-я группа) имели нормальный уровень гемоглобина ( $135,5 \pm 10,7$  г/л). Результаты исследования свидетельствуют, что продолжительность и активность РА были достоверно ( $p < 0,05$ ) больше у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й. Уровни С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и ревматоидного фактора (РФ) также оказались существенно ( $p < 0,05$ ) выше в 1-й группе, чем во 2-й. Достоверных различий в рентгенологической стадии и распространенности серопозитивного варианта РА между группами не выявлено. Корреляционный анализ показал наличие отрицательной взаимосвязи между концентрацией гемоглобина и уровнем СОЭ ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ), СРБ ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), РФ ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ), продолжительностью РА ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ) и степенью его активности ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

РА 1-й степени активности, у 64 (17,7%) — 2-й, у 2 (0,6%) — 3-й (по классификации В.А. Насоновой). У 9 (2,5%) больных выявлена I рентгенологическая стадия РА, у 276 (76,2%) — II, у 77 (21,3%) — III (American Rheumatism Association (1987)).

Анемией считали снижение уровня гемоглобина  $< 120$  г/л у женщин и  $< 130$  г/л — у мужчин (ВОЗ, 2001). При снижении концентрации гемоглобина на 5–19,9% его исходного уровня диагностировали анемию легкой степени тяжести, на 20–39,9% — средней и  $> 40\%$  — тяжелой (ВОЗ, 2001). Анализировали также скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровни С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора (РФ).

Обработку полученных результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0. Для проверки распределения на нормальность использовали критерии W 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-й; 75-й процентиля)). Для сравнения средних двух независимых выборок, соответствующих нормальному 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 ( $\rho$ ). Для сравнения относительных величин двух независимых выборок использовали критерий  $\chi^2$ . Во всех случаях проверки гипотез разли-

чия считались статистически значимым при величине  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что у 169 (46,5%) пациентов (1-я группа) диагностирована анемия (средний уровень гемоглобина —  $107,6 \pm 11,9$  г/л), остальные (2-я группа) имели нормальный уровень гемоглобина ( $135,5 \pm 10,7$  г/л). При этом анемия легкой степени тяжести зарегистрирована у 156 (92,3%), средней — у 11 (6,5%), тяжелой — у 2 (1,2%) больных.

Продолжительность и активность РА были достоверно ( $p < 0,05$ ) больше у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й (таблица). Уровни СРБ, СОЭ и РФ также оказались существенно ( $p < 0,05$ ) выше в 1-й группе, чем во 2-й. Достоверных различий в рентгенологической стадии и распространенности серопозитивного варианта РА (1-я группа — 86 (50,9%) человек, 2-я — 98 (50,7%),  $\chi^2 = 1,08$ ;  $p = 0,298$ ) между группами не выявлено.

Таблица

Показатели активности и течения РА		
Показатель	1-я группа	2-я группа
Продолжительность РА, лет	$7,2 \pm 4,4^*$	$5,1 \pm 1,5$
Рентгенологическая стадия	2 (2;3)	2 (1,5; 2)
Степень активности РА по В.А. Насоновой	2 (2;3)*	1 (1; 2)
СРБ, мг/л	$32,3 \pm 20,7^*$	$19,6 \pm 12,3$
СОЭ, мм/ч	$24,3 \pm 13,9^*$	$15,3 \pm 11,1$
РФ, МЕ/мл	$243,3 \pm 158,9^*$	$188,8 \pm 122,9$

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

Корреляционный анализ показал наличие отрицательной взаимосвязи между концентрацией гемоглобина и уровнем СОЭ ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ), СРБ ( $r = -0,42$ ;  $p < 0,05$ ), РФ ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ), а также длительностью РА ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ) и степенью его активности ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, наше исследование показало, что почти у половины (46,5%) наблюдаемых пациентов, болеющих РА, выявлена анемия, при этом снижение концентрации гемоглобина у них ассоциировалось с более продолжительным течением и высокой активностью заболевания. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, согласно которым анемический синдром у таких пациентов, прежде всего, является маркером высокой активности и тяжести заболевания. Так, G. Vreugdenhil и соавторы (1992) выявили наличие отрицательной корреляционной связи между концентрацией гемоглобина и уровнем СОЭ, а также фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , у пациентов с РА. Результаты другого исследования (Borah D., Iqbal F., 2007) показали, что у больных со сниженным уровнем гемоглобина активность РА была выше, а качество жизни хуже, по сравнению с пациентами без анемии.

Считается, что ведущую роль в развитии анемии при РА играют изменение метаболизма железа, укорочение жизни эритроцитов либо их неадекватная продукция костным мозгом (КМ), что может быть связано с воздействием различных провоспа-

лительных цитокинов (интерферон- $\gamma$ , интерлейкины (ИЛ), ФНО- $\alpha$ ) (Weiss G., 2002).

В последние годы установлено (Li H. et al., 2009), что роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин — 25 аминокислотный пептид, синтезирующийся в печени. Отмечено (Nemeth E. et al., 2004), что под действием провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, нарушается экспорт железа из клеток, содержащих этот белок (макрофаги, эритроциты и др.) в кровь. В исследовании G. Dallalio и соавторов (2006) получены данные о прямом ингибирующем действии гепсидина на пролиферацию предшественников эритроцитов в КМ и их выживаемость. Изменение метаболизма железа может происходить также и в результате повышения фагоцитарной активности макрофагов под влиянием ИЛ.

Цитокины могут оказывать и прямое токсическое действие на эритропоэтин. В частности, таким эффектом обладает ФНО- $\alpha$ , уровень которого, согласно некоторым данным (Kulich W. et al., 2002), в сыворотке крови больных РА, имевших анемию, значительно выше, чем без нее.

Известно, что нестероидные (Lai L.H., Chan F.K., 2009), стероидные противовоспалительные препараты (Filaretova L. et al., 2009) и метотрексат (Fijlstra M. et al., 2011), применяемые в лечении РА, вызывают повреждение слизистой оболочки кишечника, в результате чего нарушается всасывание ионов железа, что может привести к развитию железодефицитной анемии. Снижение всасывания ионов железа может быть также следствием нарушения трофики слизистой оболочки кишечника как результата системного воспаления (Parker B., Chattopadhyay S., 2007) или микронутриентной недостаточности (Huang H.Y. et al., 2007), часто имеющих место у больных РА.

## ВЫВОДЫ

1. У 46,5% пациентов с РА выявляется анемия.
2. Снижение концентрации гемоглобина ассоциируется с более продолжительным течением и высокой активностью РА.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 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.
- Borah D., Iqbal F.** (2007) Anemia in Recent Onset Rheumatoid Arthritis. JK Science, 9 (3): 120–122.
- Dallalio G., Law E., Means R.T.** (2006) Hepsidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. Blood, 107: 2702–2704.
- 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 proinflammatory 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.

**Kulich W., Niksic F., Burmucic K.** (2002) Effects of the chemokine MIP-1alpha 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.

**Li H., Rose M., 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.

**Nemeth E., Rivera S., Gabajan V.** (2004) IL-6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *Clin. Inv.*, 113: 1271–1276.

**Parker B., Chattopadhyay C.** (2007) A case of rheumatoid vasculitis involving the gastrointestinal tract in early disease. *Rheumatology*, 46: 1737–1738.

**Vreugdenhil G., Lowenberg B., van Eijk H.** (1992) Tumor necrosis factor alpha is associated with disease activity and the degree of anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 22(7): 488–493.

**Weiss G.** (2002) Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev.*, 16: 87–96.

## ПОШИРЕНІСТЬ АНЕМІЇ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

**М.Т. Ватутін, Н.В. Калінкіна, Г.С. Смирнова, В.О. Белоглазов, О.І. Паламарчук**

**Резюме.** Мета дослідження — вивчення поширеності анемії серед пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА). У дослідження включено 362 (296 жінок і 66 чоловіків) хворих із РА. У 169 (46,5%) з них (1-ша група) діагностовано анемію (середній рівень гемоглобіну — 107,6±11,9 г/л), решта (2-га група) мали нормальний рівень гемоглобіну (135,5±10,7 г/л). Результати дослідження свідчать, що тривалість і активність РА були достовірно ( $p < 0,05$ ) більші у пацієнтів 1-ї групи порівняно з 2-ю. Рівні С-реактивного білка (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та ревматоїдного фактора (РФ) також виявилися достовірно ( $p < 0,05$ ) вищими у 1-й групі, ніж у 2-й. Достовірних відмінностей у рентгенологічній стадії та поширеності серопозитивного варіанту РА між групами не виявлено. Кореляційний аналіз показав наявність негативного взаємозв'язку між концентрацією гемоглобіну та рівнем ШОЕ ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ), СРБ ( $r = -0,42$ ;

$p < 0,05$ ), РФ ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ), тривалістю РА ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ) та ступенем його активності ( $\rho = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, анемія, поширеність.

## PREVALENCE OF ANEMIA AMONG PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**M.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, G.S. Smyrnova, V.A. Beloglazov, O.I. Palamarchuk**

**Summary.** The purpose of the study was to estimate prevalence of anemia among patients with rheumatoid arthritis (RA). 362 patients (296 women and 66 men) were enrolled into the study. In 169 (46.5%) patients (1<sup>st</sup> group) anemia (the average level of haemoglobin — 107.6±11.9 g/l) was diagnosed, the others (the 2<sup>nd</sup> group) had normal level of haemoglobin (135.5±10.7 g/l). Results of investigation have shown that patients of the 1<sup>st</sup> group had longer disease duration and higher RA activity in comparison with the 2<sup>nd</sup>. Levels of C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and rheumatoid factor (RF) also were higher in the 1<sup>st</sup> group, than in the 2<sup>nd</sup>. There wasn't any difference in radiological stage and prevalence of seropositive RA between groups. The correlation in the analysis showed existence of negative interrelation between concentration of hemoglobin and ESR level ( $r = -0.48$ ;  $p < 0.05$ ), CRP ( $r = -0.42$ ;  $p < 0.05$ ), RF ( $r = -0.36$ ;  $p < 0.05$ ), duration of RA ( $r = -0.34$ ;  $p < 0.05$ ) and degree of its activity ( $\rho = -0.36$ ;  $p < 0.05$ ).

**Key words:** rheumatoid arthritis, anemia, prevalence.

### Адрес для переписки:

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

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### В Європі можуть обмежити застосування кальцитоніну

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), [www.pharma-center.kiev.ua](http://www.pharma-center.kiev.ua)

Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency — ЕМА) рекомендує обмежити тривале застосування препаратів із вмістом кальцитоніну (КТН), щоб уникнути підвищення ризику розвитку злоякісних новоутворень. Рекомендовано заборонити медичне застосування інтраназальної форми КТН для лікування остеопорозу (ОП). Комітет з лікарських засобів для людини ЕМА (Комітет ЕМА) зазначає, що ризик розвитку різних видів раку становив від 0,7% (пероральні форми) до 2,4% (спрей назальний) при застосовуванні засобів із КТН порівняно з плацебо.

Враховуючи обмежену ефективність КТН при лікуванні посткліматеричного ОП для зниження ризику переломів хребців, Комітет ЕМА зазначає, що

користь від прийому препаратів із КТН не перевищує ризику. Рекомендовано заборонити медичне застосування спрею назального. Обмежити застосування КТН при хворобі Педжета, перевіривши його до 2-ї лінії. Терапія не має перевищувати 3 міс і може бути продовжена до 6 міс за виняткових обставин.

На фармринку ЄСКТН може бути лише у формі розчину для ін'єкцій та інфузій і застосовуватися для запобігання гострій втраті кісткової маси у зв'язку з раптовою іммобілізацією з лікуванням 2 тиж (максимум — 4 тиж); при хворобі Педжета (тривалість застосування ≤ 3 міс), якщо альтернативні препарати неефективні; при гіперкальціемії, спричиненій злоякісним новоутворенням.

Застосовувати КТН мінімальний термін і у мінімальній ефективній дозі. Ці висновки ЕМА направлено до Європейської комісії для прийняття рішення, яке буде опубліковано в установленому порядку.