

В.М. Хоменко
І.І. Шаповал
Л.В. Бурдейна
В.А. Биков
Н.В. Кузьміна
М.А. Станіславчук

Вінницький національний
медичний університет
імені М.І. Пирогова

Ключові слова: анемія,
ревматоїдний артрит,
спондилоартрит, системний
червоний вовчак.

ОСОБЛИВОСТІ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАПАЛЬНИМИ РЕВМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Анемія є частим коморбідним станом при запальних ревматичних захворюваннях і може не лише погіршувати якість життя та працездатність пацієнтів, але й суттєво впливати на ефективність лікування та прогноз. **Мета дослідження:** за даними літературних джерел проаналізувати частоту та спектр анемії при різних ревматичних захворюваннях, їх зв'язок з маркерами активності запального процесу, особливостями фармакотерапії, коморбідністю та ускладненнями. **Результати.** У пацієнтів ревматологічного профілю описується 4 основні види анемії: анемія хронічного захворювання (АХЗ); анемія, зумовлена дефіцитом заліза та вітамінів; аутоімунна гемолітична анемія; анемія внаслідок ураження кісткового мозку. Розвиток АХЗ тісно асоціюється з такими особливостями перебігу, як висока активність запального процесу, серопозитивність (для ревматоїдного артриту), прийом глюкокортикоїдів (ГК) та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), супутні гематологічні порушення тощо. Зміна метаболізму заліза при АХЗ характеризується перерозподіленням його дефіцитом: зниження сироваткового заліза, загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки крові, трансферину і підвищення вмісту сироваткового феритину. Аутоімунна гемолітична анемія найчастіше відмічається у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ). У цієї категорії пацієнтів, окрім еритропенії, виявляють антикардіоліпінові антитіла, тромбоцитопенію, тромбоемболічні ускладнення та ураження нирок, зумовлені, як правило, розвитком вторинного антифосфоліпідного синдрому. Гіпопластична анемія у ревматологічних хворих може бути викликана ураженням кісткового мозку, спричиненим основним захворюванням та/або застосуванням імуносупресивної терапії. Загальна гіпоцелюлярність, морфологічна дисплазія, посилення фіброзу та некроз були типовими рисами біоптатів кісткового мозку пацієнтів із СЧВ, що свідчить про його первинне залучення в процес аутоімунного запалення. Зафіксовано переконливі дані щодо участі порушеної функції нирок у формуванні та прогресуванні анемічного синдрому. Анемія, спричинена дефіцитом вітаміну B_{12} , є досить рідкісним явищем в клінічній практиці, повідомляється про розвиток анемії у хворих ревматологічного профілю внаслідок шлунково-кишкової кровотечі, спричиненої побічною дією ГК та НПЗП. **Висновки.** Ефективне лікування анемії у окремо взятого ревматологічного хворого є результатом встановлення основних патофізіологічних механізмів формування цього клініко-лабораторного синдрому та розробки індивідуальної лікувально-профілактичної стратегії.

Анемія — це клініко-гематологічний синдром, який проявляється зменшенням вмісту гемоглобіну та/або еритроцитів в одиниці об'єму крові, що призводить до порушення оксигенації органів та тканин. Анемія є частим ускладненням ревматичних хвороб і може не лише погіршувати якість життя та працездатність пацієнтів, але й суттєво впливати на ефективність лікування та прогноз [20, 32, 36].

За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України, 1,92 млрд людей у світі (24% загальної популяції) живуть з анемією. Серед пацієнтів

ревматологічного профілю цей показник є досить варіативним та суттєво відрізняється залежно від активності та тривалості захворювання, особливостей підтримувальної терапії, а також наявності ускладнень та коморбідності [41].

До початку широкого застосування в ревматологічній практиці хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів (ХМАРП) зниження показників гемоглобіну та еритроцитів було більш поширеним та важко піддавалося стандартній фармакологічній корекції, спрямованій на усунення дефіциту заліза,

вітамінів B₉ та B₁₂. За даними досліджень 80-х років ХХ ст., ознаки анемії різного ступеня тяжкості відмічали у близько 70% хворих на ревматоїдний артрит (РА) [18, 34, 40, 42]. Із включенням до фармакотерапії препаратів групи ХМАРП зафіксовано зниження частоти розвитку анемії та покращення динаміки її лабораторних маркерів під впливом лікування [28].

Згідно з результатами досліджень останніх років, анемія фіксувалася у 20% хворих на склеродермію [16], 16% хворих на РА [31], 14% пацієнтів із спондилоартритом (СА) [24]. При 12-місячньому спостереженні групи пацієнтів з РА та анемією (2000 осіб) в 2009 р. у 199 хворих (10% обстежених) діагностовано такі види анемії: залізодефіцитну (45,2%), анемію хронічного захворювання (39,2%), макроцитарну та постгеморагічну (12,6 та 3% відповідно) [7]. В якості лікування усі хворі на РА отримували один або декілька препаратів з групи ХМАРП і, як наслідок, у 45 з 78 пацієнтів (57,7%) виявлено позитивну відповідь на інтенсифікацію підтримувальної терапії у вигляді покращення гематологічних показників.

У дослідженні, яке вивчало вплив лікування голіумабом на рівень гемоглобіну у пацієнтів із запальним артритом, включаючи РА, псоріатичний артрит (ПсА) і анкілозивний спондиліт (АС), виявлено негативний кореляційний зв'язок між активністю основного захворювання та динамікою показника гемоглобіну в усіх підгрупах пацієнтів, створених з урахуванням особливостей патогенезу анемії [15].

За даними В.М. Коваленка та співавторів (2010) [1], в українській популяції у 46,15% хворих на РА розвивається анемічний синдром, спричинений у 33% дефіцитом заліза, у 10% — дефіцитом вітаміну B₁₂ і фолієвої кислоти.

Згідно з висновками дослідження С.В. Шевчука та співавторів (2019) [2], анемія у хворих на АС в українській популяції виявляється у 28,8% випадків, а у 11,9% реєструють латентний дефіцит заліза. Спектр анемії у хворих на АС, за даними авторів, представлений анемією хронічного захворювання (АХЗ) — 44,1%, АХЗ із дефіцитом заліза (29,4%) та залізодефіцитною анемією (ЗДА) — 23,5%.

Анемічний синдром у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) діагностували у 54,5% українських пацієнтів [3]. Найчастішими формами анемії при СЧВ були АХЗ (41,4%) та ЗДА (18,8%), у 20,3% пацієнтів відмічена АХЗ із дефіцитом заліза. Аутоімунна гемолітична анемія (АІГА) та анемія, пов'язана з нирковою недостатністю, зафіксовані у 19,5% хворих.

Патогенетичні особливості анемічного синдрому при запальних ревматичних захворюваннях характеризуються не лише безпосереднім залученням у патологічний процес органів кровотворення, а й вирізняються суттєвим впливом циркулюючих аутоантитіл на клітини крові, ферментні системи та біологічно активні речовини, що робить патогенез анемії при ревматичних захворюваннях складним та мультифакторним.

Однак серед 4 основних форм анемії при ревматичних захворюваннях (АХЗ, ЗДА, АІГА та ане-

мія внаслідок ураження кісткового мозку) [41] найчастіше реєструється АХЗ, яка тісно асоціюється з такими особливостями перебігу, як висока активність запального процесу, серопозитивність (для РА), прийом глюкокортикостероїдів та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), супутні гематологічні порушення тощо [28]. За даними дослідників, агресивний запальний процес може бути причиною скорочення тривалості життя еритроцитів, порушення гомеостазу заліза, індукованого гепсидином, а також спотвореної реакції на еритропоетин.

Гепсидин — це ключовий низькомолекулярний (25 амінокислот) гормон, який регулює обмін заліза в організмі людини та має антибактеріальні та антифунгальні властивості [29]. Виділяючись гепатоцитами, гепсидин реалізує свою дію шляхом контролю активності клітинного експортера заліза феропортину, який здійснює експорт іонів заліза з ентероцитів, макрофагів, гепатоцитів. Концентрація гепсидину в плазмі крові підвищується через навантаження залізом і запалення і пригнічується стимуляцією еритропоезу та у період вагітності. Дефіцит гепсидину викликає перевантаження залізом при гемохроматозі та анеміях з неефективним еритропоезом. Надлишок гепсидину — ознака залізорестриктивної анемії, в тому числі АХЗ [30]. Під впливом прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин (ФНП)-альфа, інтерлейкін (ІЛ)-6, ІЛ-1) та бактеріальних ліпополісахаридів гепсидин пригнічує всмоктування заліза в тонкому кишечнику та вивільнення заліза з макрофагів. Внаслідок цього в організмі формується відносний дефіцит заліза, а його доступність для кровотворення знижується.

У хворих з наявним запальним процесом відзначають зменшення вивільнення заліза порівняно зі здоровими людьми. Якщо гепсидинове блокування є нетривалим, це призводить до функціонального дефіциту заліза: організм не може ефективно мобілізувати залізо із депо. Наявність тривалого хронічного запалення може спричинити абсолютний дефіцит заліза, що відбувається внаслідок порушення всмоктування заліза з їжі або залізовмісних препаратів [29, 30].

Нині встановлено, що ІЛ-6 є основним індуктором синтезу гепсидину в печінці, секреція якого значно підвищується незалежно від стану еритропоетичної активності кісткового мозку та змін в обміні заліза [39]. Гепсидин є негативним регулятором як вивільнення заліза з макрофагів, так і всмоктування заліза у тонкій кишці. Результатом дії гепсидину є блокада заліза у клітинах системи мононуклеарних фагоцитів, гепатоцитах та ентероцитах, порушення передачі заліза трансферину та швидкий розвиток гіпоферемії.

Отже, проблема хронічного запалення — це гіперпродукція гепсидину, який порушує нормальний метаболізм заліза, що в кінцевому підсумку призводить до розвитку анемії.

Зміна метаболізму заліза при АХЗ характеризується перерозподільним його дефіцитом: зниження сироваткового заліза, загальної залізо зв'язувальної

здатності сироватки, трансферину і підвищення вмісту сироваткового феритину. Феритин належить до гострофазових білків, тому підвищений рівень сироваткового феритину при АХЗ може не стільки відображати запас заліза в організмі, скільки бути маркером гострофазової відповіді, що обмежує його використання як показника визначення запасів заліза. У більшості випадків АХЗ також підвищений рівень інших білків гострої фази (С-реактивний білок, серомукоїд тощо).

Результати низки досліджень показали, що розвиток анемії при запальних ревматичних захворюваннях пов'язаний зі здатністю прозапальних цитокінів порушувати диференціювання еритроцитів [25]. Одним із механізмів цього процесу може бути перерозподіл заліза (зменшення кількості Fe^{2+} , необхідного для синтезу гему в сироватці крові при достатньому його вмісті в депо). Відомо, що основним джерелом заліза для синтезу гему в еритроцитах є залізовмісні макрофаги (сидерофаги), які отримують іони Fe^{2+} із фагоцитованих старих еритроцитів або з циркулюючого в крові білка трансферину. Саме під впливом прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ФНП-альфа відбувається надмірна активація сидерофагів, при якій посилюється фагоцитоз та блокується їх здатність передачі заліза еритроцитарним.

До розвитку анемії також може призводити пряма токсична дія цитокінів на еритропоетин. Саме такий ефект виявляє макрофагальний запальний протеїн-1 α , рівень якого, за даними W. Kullich та співавторів (2002), в сироватці крові хворих на РА з анемією був значно вищим, ніж без анемії [23]. Y. Zhu та співавтори (2000) продемонстрували, що у пацієнтів з РА та анемією підвищення рівня ФНП-альфа в крові супроводжувалося зниженням концентрації сироваткового еритропоетину [44]. Це дозволило авторам припустити, що ФНП-альфа інгібує продукцію цього колонієстимулюючого фактора. Зафіксовано, що запальні цитокіни чинять інгібуючий вплив на еритропоетинові рецептори і пов'язані з ними внутрішньоклітинні сигнальні трансдукційні механізми (мітоген та тирозинкіназне фосфорилювання) і, таким чином, гальмують проліферацію клітин [27].

За даними D.E. Furst та співавторів (2013) [15], показники гемоглобіну суттєво покращуються після досягнення контролю над активністю основного ревматичного захворювання за допомогою ХМАРП. Згідно з висновком авторів публікацій, відновлення концентрації гемоглобіну відбувається завдяки купіруванню запального процесу та корелює зі зворотною динамікою активності захворювання.

Згідно з рекомендаціями іншої групи науковців, анемія з відсутністю низького рівня феритину, або така, що не покращується після зниження активності аутоімунного запалення, потребує подальшого дообстеження для виключення інших етіологічних факторів, зокрема дефіциту вітаміну B_{12} [26].

АІГА найчастіше відмічається у хворих на СЧВ. Ці пацієнти зазвичай належать до окремої когорти, в якій, окрім еритропенії, виявляють

антикардіоліпінові антитіла, тромбоцитопенію, тромбоемболічні ускладнення та ураження нирок, зумовлені, як правило, розвитком вторинного антифосфоліпідного синдрому. За даними S. Giannouli та співавторів (2006) [17], аутоантитіла, дисрегуляція цитокінової системи, спотворена реакція на еритропоетин та наявність антитіл проти нього можуть зумовлювати розвиток цього типу анемії.

Загалом автори вирізняють цілий спектр імунних та неімунних причин анемії у хворих на СЧВ. А саме — висока активність аутоімунного запалення, хронічна крововтрата, дефіцит харчування, внутрішньосудинний гемоліз, аплазія кісткового мозку (в тому числі медикаментозно-індукована), гемофагоцитоз, мієлофіброз, уремія, гіперспленізм, інфекція, мієлодисплазія.

Ще в 70-ті роки ХХ ст. виникло питання про те, що індуковане антитілами пошкодження клітин крові, яке упродовж тривалого часу вважалося основним патогенетичним механізмом цитопенії при СЧВ, є дещо перебільшеним. В якості підтвердження автори наводили інформацію щодо частоти виявлення антинуклеарних антитіл у хворих на СЧВ з анемією. Згідно з результатами цих досліджень, лише у 5–10% пацієнтів із СЧВ при дослідженні крові відмічали наявність цього імунологічного маркера [5, 9]. Точна специфічність антиеритроцитарних антитіл для більшості пацієнтів із СЧВ не була визначена [33]. Як зазначено в публікації, позитивна проба Кумбса без фактичного гемолізу виявлялась у 18–65% пацієнтів із СЧВ.

На відміну від зазначеного вище, в проспективному дослідженні D. Alarcón-Segovia та співавторів (1989) [4] показано, що, у пацієнтів із СЧВ титр кардіоліпінових антитіл продемонстрував позитивну кореляцію з частотою венозних та артеріальних тромбозів, тромбоцитопенією та повторними викиднями. За даними авторів, у хворих на СЧВ антифосфоліпідні антитіла виявлялися досить часто: 12–30% — для антикардіоліпінових антитіл і 15–34% — для вовчакового антикоагулянта.

Гіпопластична анемія у хворих ревматологічного профілю може бути викликана ураженням кісткового мозку, спричиненим основним захворюванням та/або застосуванням імуносупресивної терапії. Концепція щодо недостатності гемопоєзу внаслідок аутоімунного пошкодження кісткового мозку набрала обертів у світлі доказів, отриманих під час вивчення зразків біопсії кісткового мозку пацієнтів із СЧВ. Загальна гіпоцелюлярність, морфологічна дисплазія, посилення фіброзу та некроз були типовими рисами біоптатів кісткового мозку пацієнтів із СЧВ, що, на думку дослідників, свідчило про первинне його залучення в процес аутоімунного запалення, ймовірно, опосередкованого аутоантитілами, імунними комплексами та імунопотентними Т-клітинами [22, 38].

Розвиток анемії може бути спричинений також впливом лікарських засобів, які застосовуються для лікування основного захворювання (метотрексат, сульфасалазин тощо) [10, 13]. За даними S. Kojima та співавторів (2012) [21], метотрексат,

що є золотим стандартом в лікуванні РА, може токсично впливати на кістковий мозок та клітини крові, викликаючи анемію. Особливо часто лікування метотрексатом як потужним інгібітором дигідрофолатредуктази зазначається в якості причини розвитку мегалобластної анемії [11].

Метотрексат у низьких дозах (10–25 мг на тиждень) як антагоніст фолієвої кислоти, один з ХМАРП, застосовується не лише при РА, але й при інших запальних ревматичних захворюваннях. При цьому фармакотерапія метотрексатом, як правило, добре переноситься та вважається достатньо обґрунтованим вибором для індукції та підтримки ремісії з лікувальної та економічної точки зору [37]. Його здатність конкурентно пригнічувати дигідрофолатредуктазу та гальмувати відновлення фолатів призводить до призупинення синтезу ДНК і, як наслідок, апоптозу клітин [8, 12, 14]. З метою досягнення тривалого та безпечного протизапального ефекту метотрексат стандартно застосовується у поєднанні з фолієвою кислотою.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження застосування низьких доз метотрексату у 7000 пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями показало, що низька доза метотрексату (15–20 мг на тиждень) асоціювалася з низьким або помірним ризиком розвитку побічних ефектів упродовж періоду спостереження тривалістю 23 міс. Коефіцієнт ризику для всіх побічних явищ, у тому числі й фолієводефіцитної анемії, у пацієнтів, які отримували низькі дози метотрексату, порівняно з плацебо становив 1,17 [35].

Ще однією з форм анемії у хворих ревматологічного профілю є анемія, спричинена дефіцитом вітаміну В₁₂, яка є досить рідкісним явищем в клінічній практиці. Існують окремі повідомлення про розвиток В₁₂-дефіцитної анемії у хворих на СЧВ та ПсА [6, 43]. Авторами цей факт пояснюється спільним аутоімунним походженням цих патологічних станів.

Повідомляється про розвиток анемії у пацієнтів з ревматологічними захворюваннями внаслідок шлунково-кишкової кровотечі, наявності інших аутоімунних захворювань та ятрогенних причин. Так, при обстеженні 502 пацієнтів із системною склеродермією упродовж 2017–2022 рр. у 56% пацієнтів із ЗДА в якості генезу цього клініко-лабораторного синдрому визначено шлунково-кишкові кровотечі, головною причиною яких було ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (90%) [16].

Загальновідомими є ульцерогенні властивості глюкокортикоїдів та НПЗП, які можуть спричинити розвиток шлунково-кишкової кровотечі і, як наслідок, гострої або хронічної постгеморагічної анемії.

Анемія у хворих ревматологічного профілю нерідко буває наслідком патології нирок, яка є невід’ємною складовою клінічної картини системних васкулітів: гранулематозного поліангіїту, мікроскопічного поліангіїту, гігантоклітинного артеріїту, хвороби Кавасаки, вузликового поліартеріїту, еозинофільного гранулематозу з поліангіїтом та ін.

Згідно з результатами дослідження, проведеного Т. Kawamura та співавторами (2017) [19], в ко-

горті пацієнтів з ANCA-асоційованими васкулітами, у всіх обстежених діагностована анемія. Зниження показника гемоглобіну внаслідок ураження нирок зафіксовано у 92% пацієнтів. АХЗ реєструвалася у 56% пацієнтів (в 1 пацієнта діагностовано АХЗ, асоційовану із ЗДА), постгеморагічну анемію відмічено у 20% пацієнтів. У жодного пацієнта не виявлено ознак гемолізу. Дефіцит вітаміну В₁₂ діагностований у 7% пацієнтів, а дефіцит фолієвої кислоти — у кожного другого з обстежених. Незначна загальна кількість учасників дослідження (38 осіб) не дозволила авторам зробити статистично достовірні висновки щодо частоти різних видів анемії у пацієнтів з ANCA-асоційованим васкулітом, але частота виявлення анемії вказує на важливість цієї проблеми у такої категорії хворих.

Таким чином, наведений вище аналіз літературних даних свідчить, що менеджмент пацієнта ревматологічного профілю з анемією на сьогодні залишається складним завданням. Адекватна терапія основного захворювання, компенсація специфічного дефіциту заліза та вітамінів, стимуляція еритропоезу та своєчасна діагностика мієлосупресії та шлунково-кишкової кровотечі є невід’ємними складовими ефективного лікування.

У клінічній практиці навіть прості діагностичні тести можуть допомогти встановити основну причину анемії та забезпечити її своєчасну корекцію. Наприклад, при виявленні підвищеної кількості ретикулоцитів слід запідозрити гемолітичну або гостру постгеморагічну анемію. Підвищення рівня креатиніну та сечовини в сироватці крові може вказувати на знижену функцію нирок внаслідок васкуліту або амілоїдозу. Зменшення кількості ретикулоцитів — ознака анемії, спричиненої дефіцитом заліза та вітамінів, а також вона є маркером гіпопластичної анемії. Для проведення диференційної діагностики важливим є визначення середнього об’єму еритроцитів, вмісту заліза та трансферину в плазмі крові, показників феритину та загальної залізов’язувальної здатності плазми крові. Визначальним у встановленні діагнозу може бути аналіз мієлограми.

Отже, запорукою ефективного лікування анемії у окремо взятого хворого ревматологічного профілю є встановлення основних патофізіологічних механізмів формування цього клініко-лабораторного синдрому із застосуванням доступних лабораторних та інструментальних діагностичних засобів для розробки індивідуалізованої лікувально-профілактичної стратегії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.Н., Кузьмина А.П., Маркова Е.Я. (2010) Імовірність розвитку цитокін-медіованого анемічного синдрому у хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал, № 40 (2).
2. Шевчук О.В., Звягіна О.В. (2019) Анемія у хворих на анкілозивний спондиліт, особливості гемопоєзу та ферокінетики залежно від її патогенетичного типу. Український ревматологічний журнал, № 78 (4).
3. Шевчук С.В., Куриленко І.В. (2011) Особливості анемічного синдрому у хворих на системний червоний вовчак. Український ревматологічний журнал, № 44 (2).

4. Alarcón-Segovia D., Delezé M., Oria C.V. et al. (1989) Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*, 68(6): 353–65.
5. Alger M., Alarcon-Segovia D., Rivero S.J. (1977) Hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura: two related subsets of systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 4(4): 351–7.
6. Benjlali L., Tazi-Mezalek Z., Harmouche H. et al. (2007) Pernicious anemia in a young man with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 16(10): 827–9.
7. Bloxham E., Vagadia V., Scott K. et al. (2011) Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad. Med. J.*, 87(1031): 596–600.
8. Brown P.M., Pratt A.G., Isaacs J.D. (2016) Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 12(12): 731–742.
9. Budman D.R., Steinberg A.D. (1977) Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. Current concepts. *Ann. Intern. Med.*, 86(2): 220–9.
10. Campbell J.M., Bateman E., Stephenson M.D. et al. (2016) Methotrexate-induced toxicity pharmacogenetics: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 78(1): 27–39.
11. Cario H., Smith D.E., Blom H. et al. (2011) Dihydrofolate reductase deficiency due to a homozygous DHFR mutation causes megaloblastic anemia and cerebral folate deficiency leading to severe neurologic disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 11; 88(2): 226–31.
12. Fairbanks L.D., Rückemann K., Qiu Y. et al. (1999) Methotrexate inhibits the first committed step of purine biosynthesis in mitogen-stimulated human T-lymphocytes: a metabolic basis for efficacy in rheumatoid arthritis? *Biochem. J.*, 15: 342.
13. Farr M., Tunn E.J., Symmons D.P. et al. (1989) Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: haematological problems and changes in haematological indices associated with therapy. *Br. J. Rheumatol.*, 28(2): 134–8.
14. Friedman B., Cronstein B. (2019) Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 86(3): 301–307.
15. Furst D.E., Kay J., Wasko M.C. et al. (2013) The effect of golimumab on haemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*, 52(10): 1845–55.
16. Gachet B., Jouvray M., Koether V. et al. (2024) Prevalence, causes, and clinical associations of anemia in patients with systemic sclerosis: A cohort study. *J. Scleroderma Relat. Disord*, 9(3): 203–209.
17. Giannouli S., Voulgarelis M., Ziakas P.D., Tzioufas A.G. (2006) Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann. Rheum. Dis.*, 65(2): 144–8.
18. Hansen N.E. (1983) The anaemia of chronic disorders. A bag of unsolved questions. *Scand. J. Haematol.*, 31: 397.
19. Kawamura T., Usui J., Kaneko S. et al. (2017) Anaemia is an essential complication of ANCA-associated renal vasculitis: a single center cohort study. *BMC Nephrol*, 25;18(1): 337.
20. Kengne A.P., Czernichow S., Hamer M. et al. (2012) Anaemia, haemoglobin level and cause-specific mortality in people with and without diabetes. *PLoS One*. 7(8): e41875.
21. Kojima S., Yoshida T., Sasaki J. et al. (2012) Induction of hyperchromic microcytic anaemia by repeated oral administration of methotrexate in rats. *J. Toxicol. Sci.*, 37(5): 957–68.
22. Kokori S.I., Ioannidis J.P., Voulgarelis M. et al. (2000) Autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.*, 15;108(3): 198–204.
23. Kullich W., Niksic F., Burmucic K. et al. (2002) Effekte des Chemokins MIP-1alpha auf Anämie und Entzündungsmechanismen bei Rheumatoider Arthritis [Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in rheumatoid arthritis]. *Z. Rheumatol.*, 61(5): 568–76.
24. Li H., Li Q., Duan X. et al. (2024) Anemia and Low Body Mass Index in Axial Spondyloarthritis: Results from ChinaSpA, the Chinese Spondyloarthritis Registry. *Rheumatol. Ther.* 2024 Apr; 11(2): 397–409. doi: 10.1007/s40744-024-00646-5. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38349593; PMCID: PMC10920592.
25. Libregts S.F., Gutiérrez L., de Bruin A.M. et al. (2011) Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood*, 118(9): 2578–88.
26. Marsalisi C., Agrawal A., Karan A. et al. (2023) Paraneoplastic Scleroderma: A Case Report of Systemic Sclerosis in the Setting of Pulmonary Adenocarcinoma. *Cureus*, 19; 15(3).
27. Means R.T. Jr. (2003) Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr. Hematol. Rep.*, 2(2): 116–21.
28. Möller B., Scherer A., Förger F. et al. (2014) Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatic Diseases. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.*, 73(4): 691–6.
29. Nemeth E., Ganz T. (2021) Hepcidin-Ferroportin Interaction Controls Systemic Iron Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.*, 17; 22(12): 6493.
30. Nemeth E., Ganz T. (2023) Hepcidin and Iron in Health and Disease. *Ann. Rev. Med.*, 27; 74: 261–277.
31. Nikiphorou E., de Lusignan S., Mallen C. et al. (2020) Haematological abnormalities in new-onset rheumatoid arthritis and risk of common infections: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*, 1; 59(5): 997–1005.
32. Pereira A.A., Sarnak M.J. (2003) Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Kidney Int. Suppl.*, (87): S32–9.
33. Pisetsky D.S. (2004) The immune response to cell death in SLE. *Autoimmun. Rev.*, 3(7–8): 500–4. doi: 10.1016/j.autrev.2004.07.010. PMID: 15546797.
34. Rajapakse C.N., Holt P.J., Perera B. (1980) Diagnosis of true iron deficiency in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 39: 596.
35. Sparks J.A., Barbhaiya M., Karlson E.W. et al. (2017) Investigating methotrexate toxicity within a randomized double-blinded, placebo-controlled trial: Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial-Adverse Events (CIRT-AE) Study. *Semin. Arthritis Rheum.*, 47(1): 133–142.
36. Steinke P., Schupp T., Kuhn L. et al. (2024) Prognostic Impact of Anemia and Hemoglobin Levels in Unselected Patients Undergoing Coronary Angiography. *J. Clin. Med.*, 12;13(20): 6088.
37. Stevens G.A., Paciorek C.J., Flores-Urrutia M.C. et al. (2022) National, regional, and global estimates of anaemia by severity in women and children for 2000–19: a pooled analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health*, 10(5): e627–e639.
38. Sultan S.M., Begum S., Isenberg D.A. (2003) Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology (Oxford)*, 42(2): 230–4.
39. Varga E., Pap R., Jánosa G. et al. (2021) IL-6 Regulates Hepcidin Expression Via the BMP/SMAD Pathway by Altering BMP6, TM-PRSS6 and Tfr2 Expressions at Normal and Inflammatory Conditions in BV2 Microglia. *Neurochem. Res.*, 46(5): 1224–1238.
40. Vreugdenhil G., Wognum A.W., van Eijk H.G., Swaak A.J. (1990) Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann. Rheum. Dis.*, 49(2): 93–8.
41. Weiss G., Schett G. (2013) Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 9(4): 205–15.
42. Wilson A., Yu H.-T., Goodnough L.T., Nissenson A.R. (2004) Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.*, 116: 50–7.
43. Yousaf A., Raiker R., Davis S.M. et al. (2021) Association between psoriasis, psoriatic arthritis and gastrointestinal disease: An exploratory nationwide inpatient sample analysis. *Wien Klin. Wochenschr.*, 133(11–12): 586–593.
44. 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(11): 587–90.

FEATURES OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

**V.M. Khomenko, I.I. Shapoval,
L.V. Burdeyna, V.A. Bykov, N.V. Kuzminova,
M.A. Stanislavchuk**

National Pirogov Memorial Medical University,
Vinnytsya

Abstract. Anemia is a frequent comorbid condition in inflammatory rheumatic diseases and can not only worsen the quality of life and work capacity of patients, but also significantly affect the effectiveness of treatment and prognosis.

Purpose of the study: according to literature sources, to analyze the frequency and spectrum of anemia in various rheumatic diseases, their relationship with markers of inflammatory process activity, features of pharmacotherapy, comorbidity and complications.

Research results. Four main types of anemia are described in patients with rheumatological profile: anemia of chronic disease (ACD); anemia due to iron and vitamin deficiency; autoimmune hemolytic anemia; anemia due to bone marrow damage. The development of anemia of chronic disease is closely associated with such features of the course as high activity of the inflammatory process, seropositivity (for rheumatoid arthritis), taking glucocorticoids (GC) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), concomitant hematological disorders, etc. The change in iron metabolism in ACD is characterized by its redistributive deficiency: a decrease in serum

iron, total serum iron-binding capacity, transferrin and an increase in serum ferritin. Autoimmune hemolytic anemia is most often found in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). In this category of patients, in addition to erythropenia, anticardiolipin antibodies, thrombocytopenia, thromboembolic complications and kidney damage are detected, usually due to the development of secondary antiphospholipid syndrome. Hypoplastic anemia in rheumatological patients can be caused by bone marrow damage caused by the underlying disease and/or the use of immunosuppressive therapy. General hypocellularity, morphological dysplasia, increased fibrosis and necrosis were typical features of bone marrow biopsies of patients with SLE, which indicates its primary involvement in the process of autoimmune inflammation. Convincing data on the participation in the formation and progression of the anemia syndrome of impaired renal function have been recorded. Anemia caused by vitamin B12 deficiency is a rather rare phenomenon in clinical practice, the development of anemia in rheumatological patients due to gastrointestinal bleeding caused by the side effects of GCs and NSAIDs has been reported. **Conclusions.** Effective individual treatment of anemia in rheumatological patient is the result of establishing the main pathophysiological mechanisms of the formation of this clinical and laboratory syndrome and developing an individual treatment and prevention strategy.

Key words: anemia, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus.

Відомості про авторів

Хоменко Вікторія Миколаївна — кандидатка медичних наук, доцентка, кафедра внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

E-mail: vkhomenko73@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6013-9931

Шаповал Ірина Іванівна — докторка філософії, асистентка, кафедра внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

E-mail: shirina1312@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9210-1199

Бурдейна Людмила Валентинівна — кандидатка медичних наук, доцентка, кафедра внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

E-mail: burdeuna@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0001-7450-7777

Биков Владислав Андрійович — лікар-інтерн, Університетська лікарня Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України.

E-mail: vlad.2b.bykov@gmail.com

ORCID ID: 0009-0004-0813-7754

Кузьміна Наталія Віталіївна — докторка медичних наук, професорка, кафедра внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

E-mail: Kuzminova5517@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-4718-8218

Станіславчук Микола Адамович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

E-mail: mstanislav53@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0001-8505-5999

Надійшла до редакції/Received: 12.03.2025

Прийнято до друку/Accepted: 20.03.2025