

УДК 616.72-002.77+616.155.194

**Джафарова Сабина Мисир кызы****Особенности анемического синдрома при ревматоидном артрите (обзор литературы)**

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.3(75):41-43; doi10.15574/SP.2016.75.41

*Анемия часто наблюдается у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями, значительно снижая качество их жизни. Это сложное состояние, требующее диагностики и специфического лечения. Тем не менее, анемия при ревматоидном артрите считается симптомом основного воспалительного заболевания, поэтому ей часто не уделяется достаточно внимания. Некоторые вопросы терапевтической тактики у больных ревматоидным артритом и анемией до сих пор остаются открытыми.*

**Ключевые слова:** ревматические болезни, анемия, лечение.

Ревматоид артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом), системным поражением внутренних органов и приводящее к инвалидизации и потере трудоспособности [5]. На современном этапе развития педиатрии и ревматологии чрезвычайно важным представляется изучение различных аспектов ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) [6,7]. По данным официальной статистики, ежегодно регистрируется до 17 тыс. случаев ЮРА у детей до 17 лет [2]. Ювенильный артрит — одно из наиболее частых ревматических заболеваний, встречающихся у детей, и самое инвалидизирующее. Заболеваемость ЮА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%. Чаще РА болеют девочки. Смертность составляет в пределах 0,5–1% [1].

По данным ВОЗ, данная патология занимает одно из первых мест среди ревматических заболеваний детского возраста, а по тяжести клинической картины и последствиям не имеет себе равных среди других видов артрита. Научными исследованиями установлено, что у 70–80% пациентов возникают те или иные аффективные расстройства [25]. Около 50% подростков теряют трудоспособность в течение первых пяти лет заболевания. По данным F. Wolfe, среди больных ЮРА в зависимости от тяжести течения летальность увеличивается в 2–5 раз. Исследования последних лет показали ведущую роль цитокинов и других медиаторов воспаления в развитии не только суставного синдрома, но и всей гаммы системных проявлений этого заболевания. На основании полученных данных были разработаны и внедрены в клиническую практику принципиально новые и более эффективные лекарственные средства, действие которых основано на антицитокиновом принципе [21]. Несмотря на достигнутые успехи, ряд вопросов, касающихся патогенеза отдельных проявлений РА и, особенно, их лечения, остаются открытыми. К ним относится и проблема анемического синдрома — частого спутника ревматоидного воспаления.

Анемия часто наблюдается у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями. Она отрицательно влияет на сердечно-сосудистую производительность, физическую активность и качество жизни пациентов. Это сложное состояние, требующее диагностики и специфического лечения. Тем не менее, анемия при РА считается симптомом основного воспалительного заболевания, поэтому ею пренебрегают. Хотя воспаление индуцированных изменений в гомеостазе железа и эритропоэза играет доминирующую роль в патогенезе этого вида анемии, участие в развитии анемии могут принимать

и другие факторы, такие как хроническая потеря крови, гемолиз, болезни и лечение ассоциированных побочных эффектов, недостаток витаминов. Соответственно, распространенность анемии непосредственно связана с тяжестью основного заболевания [27].

По данным литературы [23,28], анемия развивается у 36–65% больных РА. Чаще всего диагностируется анемия хронического заболевания (АХЗ) — в 25–64% [14,22], железодефицитная анемия (ЖДА) — в 36–48,4% случаев [22,24] и В12-дефицитная анемия — в 24–29% случаев [11,12]. Описаны также случаи развития апластической и гемолитической анемии [17,26].

Определенную роль в развитии анемии у больных РА играет укорочение времени жизни эритроцитов, которое, вероятно, связано с увеличением активности ретикулоэндотелиальной системы и усилением фагоцитоза [18].

Результаты ряда исследований показали, что развитие анемии при РА может быть связано со способностью провоспалительных цитокинов нарушать образование эритроцитов [19]. Одним из механизмов этого может быть перераспределение железа (снижение количества  $Fe^{2+}$ , необходимого для синтеза гема в сыворотке крови при достаточном его содержании в депо). Известно, что основным источником железа для синтеза гема в эритроцитах являются железосодержащие макрофаги (сидерофаги), которые получают ионы  $Fe^{2+}$  из фагоцитируемых старых эритроцитов или из циркулирующего в крови белка трансферрина. Именно под влиянием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  происходит чрезмерная активация сидерофагов, при которой усиливается фагоцитоз и блокируется их способность передачи железа эритроцитарам.

К развитию анемии также может приводить прямое токсическое действие цитокинов на эритропоэтин. В частности, таким эффектом обладает макрофагальный воспалительный протеин —  $1\alpha$ , уровень которого в сыворотке крови больных РА, имеющих анемию, значительно выше, чем у больных без анемии [16]. Было также показано, что у пациентов, страдающих РА и анемией, повышение уровня ФНО- $\alpha$  в крови сопровождалось снижением концентрации сывороточного эритропоэтина [29]. Это позволило авторам предположить, что ФНО- $\alpha$  ингибирует продукцию этого колониестимулирующего фактора. Имеются данные, 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 [20].

В настоящее время установлено, что ИЛ-6 является основным индуктором синтеза гепсидина в печени, секреция которого значительно повышается независимо

от состояния эритропоэтической активности костного мозга и изменений в обмене железа. Гепсидин является негативным регулятором как высвобождения железа из макрофагов, так и всасывания железа в тонкой кишке. Результатом действия гепсидина является блокада железа в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, гепатоцитах и энтероцитах, нарушение передачи железа трансферину и быстрое развитие гипоферремии. Следовательно, проблема хронического воспаления — это сверхпродукция гепсидина, который нарушает нормальный метаболизм железа, что в конечном итоге приводит к развитию анемии. Добавление в культуру эритроидных предшественников таких цитокинов, как ИФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , приводит к развитию апоптоза. Другими словами, нормальные клетки, являясь частью иммунологического ответа на опухоль, опосредованно участвуют в развитии анемии, способствуя укорочению продолжительности жизни циркулирующих эритроцитов [4].

В целом анемия при РА классифицируется как анемия хронического заболевания (АХЗ) — анемия воспаления, цитокининдуцированная анемия [9].

Изменение метаболизма железа при АХЗ характеризуются перераспределительным дефицитом железа: снижение сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, трансферрина и повышение содержания сывороточного ферритина. Ферритин относится к острофазным белкам, поэтому повышенный уровень сывороточного ферритина при АХЗ может не только отражать запас железа в организме, но и явиться проявлением острофазного ответа, что ограничивает его использование в качестве показателя определения запасов железа. В большинстве случаев АХЗ повышены и другие белки острой фазы.

Таким образом, патогенез АХЗ достаточно сложный, в нем участвуют различные механизмы, ведущими из которых являются воздействие гепсидина и провоспалительных цитокинов [2,10].

Развитие анемии может быть обусловлено также воздействием медикаментов, используемых для лечения

РА. Метотрексат, являющийся «золотым стандартом» лечения РА, может оказывать токсическое влияние на КМ и клетки крови, вызывая анемию [15]. Особенно часто метотрексат, являясь мощным ингибитором дигидрофолатредуктазы, вызывает мегалобластную анемию [13].

Еще одной причиной развития дефицита железа может быть нарушение кислото- и ферментообразующей функций желудка (атрофический гастрит). Предполагается, что железо играет важную роль в острой и хронической фазах воспалительного процесса в суставах, в частности оно может катализировать продукцию свободных радикалов, ведущую к липидной перекисидации и повреждению синовиальной оболочки. Нарушение аккумуляции железа может способствовать инфильтрации лимфоцитами и макрофагами синовиальной оболочки пораженных суставов.

До сих пор остаются открытыми некоторые вопросы терапевтической тактики у больных РА и анемией. Терапии выбора АХЗ — купирование или подавление активности основного заболевания, приведшего к данной анемии.

Таким образом, у больных РА основа лечения АХЗ — это эффективная терапия РА базисными противовоспалительными препаратами. При отсутствии возможности проведения эффективного лечения основного заболевания рассматриваются альтернативные варианты. К ним относится заместительная трансфузионная терапия в случае тяжелой или жизнеугрожающей анемии и применение рекомбинантного человеческого ЭПО. Вопрос терапии препаратами железа на фоне заболеваний, вызывающих АХЗ, остается дискуссионным. С другой стороны, ряд исследований показали, что у больных РА и пациентов с терминальной стадией заболеваний почек на фоне терапии препаратами железа наблюдалось ингибирование образования фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), что снижало активность заболевания. Путь введения препаратов железа также вызывает вопросы, так как на фоне хронического воспаления в результате секреции белка гепсидина нарушается всасывание железа в кишечнике [8].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е. И. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе / Е. И. Алексеева, Т. М. Базарова // Лечащий врач. — 2011. — №8. — С. 84—89.
2. Бойко Я. Є. Сучасне лікування ювенільного ревматоїдного артриту: ера біологічної терапії / Я. Є. Бойко // Дитячий лікар. — 2012. — № 1—2. — С. 14—24.
3. Ватутин Н. Т. Анемия при ревматоидном артрите / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. С. Смирнова // Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. — 2010. — №19 (898). — (Серия «Медицина»).
4. Гончарик И. И. Анемия хронических заболеваний / И. И. Гончарик, Т. В. Малая // Военная медицина. — 2013. — № 3. — С. 152—154.
5. Диагностическое значение антител к модифицированному цитруллинированному виментину при раннем ревматоидном артрите / А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Д. Е. Каратеев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 8. — С. 27—29.
6. Каладзе Н. Н. Психологическое состояние больных ювенильным ревматоидным артритом в аспекте необходимости комплексного медико-психологического сопровождения с использованием арт-терапии / Н. Н. Каладзе, И. Н. Кабатова // Таврический медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16, № 3 (3). — С. 44—47.
7. Каладзе Н. Н. Состояние гормональной регуляции у больных ювенильным ревматоидным артритом / Н. Н. Каладзе, Н. Н. Скоромная Е. М. Соболева // Здоровье ребенка. — 2010. — № 3. — С. 31—57.
8. Корякова Н. В. Анемии различного генеза у больных ревматоидным артритом тема диссертации и автореферата по ВАК 14.01.22 [Электронный ресурс] / Корякова Нина Витальевна. — Режим доступа : <http://www.dissercat.com/content/anemii—razlichnogo-genezaub>. — Название с экрана.
9. Лабораторная диагностика анемий / В. В. Долгов, С. А. Луговская, Т. В. Морозова, М. Е. Почтарь. — Москва-Тверь : Триада, 2009. — 148 с.
10. Луговская С. А. Гематология пожилого возраста / С. А. Луговская, Г. И. Козинец. — Москва—Тверь: Триада, 2010. — 194 с.
11. Agrawal S. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness / S. Agrawal, R. Misra, A. Aggrawal // Ann Rheum Dis. — 1990. — № 2. — P. 93—98.
12. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness / G. Vreugdenhil, A.W. Wognum, H. G. van Eijk, A. J. Swaak // Ann Rheum Dis. — 1990. — № 2. — P. 93—98.
13. Cario H. Dihydrofolate reductase deficiency due to a homozygous DHFR mutation causes megaloblastic anemia and cerebral folate deficiency leading to severe neurologic disease / H. Cario, D. E. Smith, H. Blom // Am. J. Hum. Genet. — 2011. — Vol. 88. — P. 226—231.

14. Doyle M. K. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality / M. K. Doyle, M. U. Rahman, C. Han // *J. Rheumatol.* — 2008. — № 3. — P. 380—386.
15. Kojima S. Induction of hyperchromic microcytic anaemia by repeated oral administration of methotrexate in rats / S. Kojima, J. Sasaki, N. Takahashi // *J. Toxicol. Sci.* — 2012. — Vol. 37. — P. 957—968.
16. Kullich W. Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in rheumatoid arthritis / W. Kullich, F. Niksic, K. Burmucic // *Z. Rheumatol.* 2002. — Vol. 61. — P. 568—576.
17. Kuruvilla J. Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor—alpha inhibitor / J. Kuruvilla, H. A. Leitch, L. M. Vickars // *Eur. J. Haematol.* — 2003. — № 5. — P. 396—398.
18. Lang F. Mechanisms and significance of eryptosis / F. Lang, K. S. Lang, P. A. Lang // *Antioxid Redox Signal.* — 2006. — Vol. 8. — P. 1183—1192.
19. Libregts S. Chronic IFN- $\gamma$  production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis / S. Libregts, L. Gutierrez, A. Bruin // *Blood.* — 2011. — Vol. 118. — P. 2578—2588.
20. Means R. T. Recent developments in the anemia of chronic disease / R. T. Means // *Curr. Hematol. Rep.* — 2003. — Vol. 2. — P. 116—121.
21. Michaud K. Comorbidities in rheumatoid arthritis / K. Michaud, F. Wolfe // *Best practice & research Clinical rheumatology.* — 2007. — Vol. 21 (5). — P. 885—906.
22. Nikolaisen C. The differentiation of anaemia in rheumatoid arthritis: parameters of iron-deficiency in an Indian rheumatoid arthritis population / C. Nikolaisen, Y. Figenschau, J. C. Nossent // *Rheumatol Int.* — 2008. — № 6. — P. 507—511.
23. Peeters H. R. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset / H. R. Peeters, M. Jongen-Lavrencic // *Ann. Rheum. Dis.* — 1996. — № 55. — P. 162—168.
24. Ravindran V. Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients / V. Ravindran, S. Jain, D. S. Mathur // *Rheumatol Int.* — 2006. — № 12. — P. 1091—1095.
25. Smolen J. S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J. S. Smolen, R. Landewe, F. C. Breedveld // *Ann Rheum Dis.* — 2011. — Vol. 70. — P. 1519.
26. Vucelic V. Combined megaloblastic and immunohemolytic anemia associated—a case report / V. Vucelic, V. Stancic, M. Ledinsky // *Acta Clin Croat.* — 2008. — № 4. — P. 239—243.
27. Weiss G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases / G. Weiss, G. Schett // *Nat Rev Rheumatol.* — 2013. — Vol. 9 (4). — P. 205—15. doi: 10.1038/nrrheum.2012.183. Epub 2012 Nov 13.
28. Wolfe F. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis / F. Wolfe, K. Michaud // *J. Rheumatol.* — 2006. — № 8. — P. 1467—1468.
29. Zhu Y. The correlation of cytokines TNF alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis / Y. Zhu, D. Ye, Z. Huang // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* — 2000. — Vol. 21. — P. 587—590.

#### Особливості анемічного синдрому при ревматоїдному артриті (огляд літератури)

**Джафарова С.М.**

Азербайджанський медичний університет, м. Баку

Анемія часто спостерігається у пацієнтів із запальними ревматичними захворюваннями, значно знижуючи якість їхнього життя. Це складний стан, що вимагає діагностики і специфічного лікування. Однак анемія при ревматоїдному артриті вважається симптомом основного запального захворювання, тому їй часто не приділяється достатньої уваги. Деякі питання терапевтичної тактики у хворих на ревматоїдний артрит та анемію досі залишаються відкритими.

Ключові слова: ревматичні хвороби, анемія, лікування.

#### Characteristics of anemic syndrome during rheumatoid arthritis in children

**Jafarova S.M.**

Department of Infectious Diseases of Azerbaijan Medical University, Baku

Anemia is frequently observed in patients with inflammatory rheumatic diseases. Depending on its severity, anemia negatively affects cardio-vascular performance, physical activity and the quality of life of patients. However, anemia is considered to be a symptom of the underlying inflammatory disease and, thus, neglected as a complex medical condition that warrants specific diagnosis and treatment.

**Key words:** rheumatic diseases, anemia of chronic diseases, anemia.

#### Сведения об авторах:

**Джафарова Сабина Мисир кызы** — докторант I каф. детских болезней Азербайджанского медицинского университета, г. Баку.

Статья поступила в редакцию 26.03.2016 г.

**25**  
лет

25-я Юбилейная Международная  
МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА



# ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

4-6 октября`2016

МВЦ • Броварской пр-т, 15 • Киев

Организаторы:

**PREMIER**  
EXPO

**ITE** GROUP

Премьер Экспо

Тел: +38 (044) 496-86-45

E-mail: [ph@pe.com.ua](mailto:ph@pe.com.ua)

[www.publichealth.com.ua](http://www.publichealth.com.ua)

Соорганизатор:



Министерство охраны  
здоровья Украины

Проходит одновременно:

**MTEC**  
Medical Travel Exhibition & Conference

IV Международная выставка  
и конференция медицинского  
туризма MTEC.Kiev 2016