

М. Т. Ватутін<sup>1</sup>  
Г. С. Смирнова<sup>1</sup>  
О. Б. Комарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецький національний  
медичний університет  
ім. Максима Горького

<sup>2</sup>ДУ «Луганський державний  
медичний університет»

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

## ВПЛИВ НОРМАЛІЗАЦІЇ РІВНЯ ГЕМОГЛОБІНУ НА ПЕРЕБІГ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЮ АНЕМІЄЮ

З метою вивчення впливу нормалізації гемоглобіну на перебіг ревматоїдного артрит (РА) в пацієнтів із залізодефіцитною анемією (ЗДА) досліджено 42 хворі віком 32–56 років із зазначеним діагнозом. Учасниці дослідження, крім базисної терапії основного захворювання, застосовували препарати сульфату заліза у дозі від 100 до 300 мг/добу залежно від ступеня тяжкості анемії до нормалізації рівня гемоглобіну, але не довше 2 міс основного лікування та 3 міс підтримувальної терапії (в дозі 100 мг/добу). Результати дослідження свідчать, що у пацієнтів зі ЗДА, незважаючи на нормалізацію гемоглобіну за допомогою препаратів сульфату заліза, об'єктивні дані активності РА достовірно не змінилися, в той час як через 3 міс підтримувальної терапії спостерігалось істотне зменшення кількості болочих суглобів, інтенсивності болю в них і тривалості ранкової скупості.

### ВСТУП

Як відомо у більшості хворих на ревматоїдний артрит (РА) анемія пов'язана саме із дефіцитом заліза (залізодефіцитна (ЗДА) та змішана анемія), в той час як інші форми анемії (гемолітична, мегалобластна, апластична) трапляються набагато рідше —  $\approx 3\%$  (Cavill I., Bentley D.P., 1982; Вупп Н.Ф., Forget B.G., 1986; Коваленко В.М. та співавт., 2010). Тому проблема виявлення залізодефіцитних станів у хворих на РА та їх диференційна діагностика між собою набуває все більшої актуальності. Це пов'язано, перш за все, із труднощами діагностики анемії, що може спричинити помилкове лікування препаратами заліза з розвитком вторинного гемосидерозу і, відповідно, погіршенням перебігу основного захворювання (Winchester J.F., 1986; Pearson H.A. et al., 2000; Воробьев П.А., 2001). З іншого боку, тривалий перебіг нелікованої анемії навіть легкого ступеня, погіршує якість життя хворих (Abe R. et al., 1994; Thomas D.R., 2004; Wilson A. et al., 2004) та сприяє зниженню їх працездатності (Кулешова Э.А., 1987). У зв'язку з цим особливої актуальності набуває розробка способів оптимальної фармакологічної корекції анемії та вивчення впливу нормалізації рівня гемоглобіну на перебіг РА.

Мета дослідження — вивчити вплив нормалізації рівня гемоглобіну на перебіг РА у пацієнтів із залізодефіцитною анемією.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 42 пацієнтки віком від 32 до 56 років із діагностованим РА (ARA, 1987) та ЗДА (WHO, 2001). У 36 (86%) хворих зареєстровано анемію легкого ступеня тяжкості (рівень гемоглобіну —  $114,2 \pm 3,8$  г/л), у решти — середнього ступеня (рівень гемоглобіну —  $86,4 \pm 2,1$  г/л).

Усі пацієнтки із РА отримували метотрексат у середній дозі  $9,6 \pm 2,4$  мг/тиж у поєднанні з фолієвою кислотою. Стероїдні гормони періодично отримували 60% з них у середній дозі —  $19,8 \pm 6,8$  мг/добу (у перерахунку на преднізолон). Епізодично за вимогою приймали нестероїдні протизапальні препарати. Для лікування пацієнтам зі ЗДА призначали сульфат заліза (при легкому ступені тяжкості — 100 мг/добу елементарного заліза, при середньому — 300 мг/добу) до нормалізації рівня гемоглобіну ( $\geq 120$  г/л), але не триваліше ніж 2 міс (WHO, 2001). Після нормалізації гемоглобіну проведену терапію продовжували ще протягом 3 міс у дозі 100 мг/добу для відновлення депо заліза в організмі.

На початку дослідження, після 2 міс основного лікування та через 3 міс підтримувальної терапії всім пацієнтам проводили комплексне обстеження, яке включало загальноклінічне (аналіз скарг, об'єктивний огляд хворих з оцінкою уражених суглобів, визначення якості їх життя та перебігу РА за даними опитувальників HAQ, SF-36 та EQ-5D), інструментальне та лабораторне дослідження.

Забір крові у пацієнтів для визначення загальноклінічного аналізу виконували натще з ліктьової вени вакутайнером із  $K_2EDTA$  (1 мг на 1 мл крові), біохімічного та імуноферментного — вакутайнером з активатором згортання і гелем. Останній центрифугували 10 хв (3000 об/хв). Отриману сироватку крові до моменту дослідження зберігали при температурі 20 °С. Хільозні та гемолізовані зразки не враховували. Концентрацію гемоглобіну визначали відповідно до інструкції на автоматичному гематологічному аналізаторі «ABX Pentra 80» («Horiba ABX diagnostics», Франція) з використанням комплекту тест-систем аналізатора. Швидкість

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

осідання еритроцитів (ШОЕ) вимірювали за методом Westergren у спеціальних градуйованих капілярах на 300 мм із діаметром 2,55 мм. Визначення рівнів С-реактивного білка (СРБ) проводили імунотурбометричним методом з латексним посиленням на автоматичному біохімічному аналізаторі «Cobas 6000» («Roche Diagnostics», Швейцарія) з використанням комплексу тест-систем аналізатора. Рівень інтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$  визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу на програмованому апараті «Multiscap» («LabSystem», Фінляндія) з використанням комерційних тест-систем «Bender MedSystems» («Bioscience», Австрія). Результати реакції враховували на рідері при довжині хвилі 450 нм.

Обробку результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням Microsoft Excel і пакета прикладних статистичних програм «Statistica 6.0». Для перевірки розподілу на нормальність застосовували критерії  $\chi^2$  і W Шапіро — Уїлка. При нормальному розподілі кількісні ознаки були представлені у вигляді середнє  $\pm$  стандартне відхилення ( $m \pm \sigma$ ), при відмінному від нормального — позначені як медіана (Me (25-; 75-процентилі)). Для порівняння середніх двох вибірок, що підкорювалися нормальному закону розподілу, використовували критерій Стюдента. В умовах не підкорювання даних закону нормального розподілу порівняння двох різних груп за кількісними ознаками проводилося за U-критерієм Манна — Уїтні. У всіх випадках перевірки гіпотез відмінності вважали статистично значущими при величині  $p < 0,05$ .

Результати проведеного дослідження свідчать, що у пацієнтів зі ЗДА, незважаючи на нормалізацію рівня гемоглобіну за допомогою лікування препаратами сульфату заліза, об'єктивні дані активності РА достовірно не змінилися, в той час як через 3 міс підтримувальної терапії відзначено істотне зменшення кількості болючих суглобів, інтенсивності болю в них і тривалості ранкової скутості (табл. 1).

Активність РА, оцінена як за класифікацією В.О. Насонової, так і за індексом DAS28, також достовірно ( $p < 0,05$ ) знизилася лише через 3 міс підтримувальної терапії. Згідно з даними неспецифічних опитувальників HAQ та EQ-5D у хворих істотно ( $p < 0,05$ ) підвищилися і показники якості життя.

Результат аналізу лабораторних показників активності РА у пацієнтів зі ЗДА показав, що після нормалізації рівня гемоглобіну відзначено достовірно ( $p < 0,05$ ) зниження рівнів ШОЕ та СРБ, в той час як концентрація ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  знизилася лише через 3 міс підтримувальної терапії (табл. 2).

Таким чином, проведене нами дослідження показало, що корекція анемії супроводжується поліпшенням перебігу РА. Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури. Так, H.R. Peeters та співавтори (1996) у дослідженні виявили достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшення кількості набряклих суглобів та зменшення інтенсивності болю в них після нормалізації рівня гемоглобіну у хворих на РА та ЗДА на фоні лікування препаратами заліза. Результати іншого дослідження (Kaltwasser J. et al., 2001) показали, що після лікування пацієнтів зі ЗДА у поєднанні з РА препаратами заліза рі-

Таблиця 1

Показники активності РА та якості життя пацієнтів зі ЗДА до початку терапії, після нормалізації рівня гемоглобіну та через 3 міс підтримувальної терапії ( $m \pm \sigma$ , Me (25-; 75-процентилі))

Показник	До початку терапії	Після нормалізації гемоглобіну	Через 3 міс підтримувальної терапії
Кількість набряклих суглобів, п	37,65 $\pm$ 21,54	36,42 $\pm$ 21,37	36,42 $\pm$ 20,21
Кількість болючих суглобів, п	55,87 $\pm$ 24,52	50,81 $\pm$ 20,66	41,27 $\pm$ 31,35*
Інтенсивність болю, оцінена пацієнтом за ВАШ, балів	74,67 $\pm$ 5,13	69,54 $\pm$ 7,39	64,66 $\pm$ 9,23*
Функціональна здатність, оцінена пацієнтом за ВАШ, балів	68,23 $\pm$ 9,27	64,27 $\pm$ 8,74	62,53 $\pm$ 9,07
Функціональна здатність, оцінена лікарем за ВАШ, балів	71,67 $\pm$ 4,53	69,46 $\pm$ 7,38	68,42 $\pm$ 7,25
Тривалість ранкової скутості, год	11,33 $\pm$ 6,44	10,07 $\pm$ 4,53	8,24 $\pm$ 1,97*
Ступінь активності РА за В.О. Насоновою	3 (2; 3)	3 (2; 3)	2 (2; 3)*
Індекс DAS28	4 (4; 4)	4 (3,5; 4)	3 (2,5; 3)*
HAQ, балів	1,46 $\pm$ 0,45	1,54 $\pm$ 0,48	1,87 $\pm$ 0,53*
SF-36, балів	100 (100;102)	100 (100;102)	98 (97;100)*
EQ-5D індекс, балів	0,37 $\pm$ 0,26	0,42 $\pm$ 0,29	0,57 $\pm$ 0,29*

ВАШ – візуально-аналогова шкала; HAQ – Health Assessment Questionnaire; SF-36 – The MOS 36-Item Short-Form health survey; EQ-5D – EuroQol five-dimension questionnaire; індекс DAS – Disease Activity Score; достовірні відмінності показників ( $p < 0,05$ ): \*до лікування та через 3 міс підтримувальної терапії.

Таблиця 2

Лабораторні показники активності РА пацієнтів зі ЗДА до початку лікування, після нормалізації рівня гемоглобіну та через 3 міс підтримувальної терапії ( $m \pm \sigma$ )

Показник	До початку лікування	Після нормалізації гемоглобіну	Через 3 міс підтримувальної терапії
ШОЕ, мм/год	51,53 $\pm$ 10,62	33,38 $\pm$ 21,48*	29,84 $\pm$ 21,58*
СРБ, мг/дл	47,4 $\pm$ 4,18	29,31 $\pm$ 10,47*	20,77 $\pm$ 8,64*
ФНП- $\alpha$ , пкг/мл	31,13 $\pm$ 4,05	27,69 $\pm$ 8,22	19,32 $\pm$ 7,24*
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	163,66 $\pm$ 9,06	157,61 $\pm$ 20,39	110,21 $\pm$ 17,26*

Достовірні відмінності показників ( $p < 0,05$ ): \*до лікування та після нормалізації рівня гемоглобіну; \*до лікування та через 3 міс підтримувальної терапії.

вень гемоглобіну нормалізувався, що через деякий час супроводжувалося зниженням активності захворювання згідно з DAS. Аналогічні результати отримано в роботі Н.Р. Peeters та співавторів (1999). Автори повідомили, що нормалізація рівня гемоглобіну на фоні препаратів заліза асоціювалася зі зниженням активності РА за даними DAS. Однак 2-місячної терапії анемічного синдрому в пацієнтів із РА недостатньо для зменшення вираженості основних проявів захворювання суглобів, незважаючи на те, що досягається нормалізація рівня гемоглобіну. Зниження клінічних та лабораторних показників активності захворювання спостерігається лише через 3 міс підтримувальної терапії. Причини цього явища до кінця не вивчені. Можливо, це пов'язано зі зниженням активації процесів вільнорадикального окиснення внаслідок нормалізації рівня гемоглобіну на фоні застосування препаратів сульфату заліза (Ватутин Н.Т. і соавт., 2013).

### ВИСНОВОК

1. Застосування препаратів сульфату заліза у дозі від 100 до 300 мг/добу у хворих на РА в поєднанні зі ЗДА протягом 2 міс зумовлює нормалізацію рівня гемоглобіну, однак поліпшення щодо перебігу артриту при цьому не відбувається.

2. Підтримувальна терапія препаратами заліза протягом 3 міс асоціюється з істотним зменшенням кількості болючих суглобів, інтенсивності болю у них, тривалості ранкової скутості, активності РА та поліпшенням якості життя пацієнтів ( $p < 0.05$ ).

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

**Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Шевелек А.Н., Комарова Е.Б.** (2013) Влияние сульфата железа на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у больных железодефицитной анемией на фоне ревматоидного артрита. Укр. ревматол. журн., 3(53): 4–6.

**Воробьев П.А.** (2001) Анемический синдром в клинической практике. Ньюдиамед, Москва, 165 с.

**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(40): 33–38.

**Кулешова Э.А.** (1987) Изучение заболеваемости с временной утратой трудоспособности при дефиците железа. XIX Всесоюзный съезд терапевтов, Москва, с. 369–370.

**Abe R., Shiga Y., Maruyama Y.** (1994) A study of anemia and life activity in the elderly. Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 31: 60–65.

**Bunn H.F., Forget B.G.** (1986) Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects. Philadelphia, Saunders.

**Cavill I., Bentley D.P.** (1982) Erythropoiesis in the anaemia of rheumatoid arthritis. Br. Haematol., 50: 583–590.

**Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control.** World Health Organization. Report of the WHO/UNICEF/UNU Consultation. Geneva, 2001.

**Kaltwasser J., Kessler U., Gottschalk R.** (2001) Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 28: 2430–2436.

**Pearson H.A., Ehrenkrantz R.A., Rinder H.M.** (2000) Hemosiderosis in a normal child secondary to oral iron medication, 105: 429–431.

**Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M., Vreugdenhil G.** (1996) Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease: a randomised placebo controlled double blind 52 weeks clinical trial. Ann. Rheum. Dis., 55: 739–744.

**Peeters H.R., Jongen-Lavrencic M., Bakker C.H.** (1999) Recombinant human erythropoietin improves health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and anaemia of chronic disease; utility measures correlate strongly with disease activity measures. Rheumatol. Int., 18: 201–206.

**Thomas D.R.** (2004) Anemia and quality of life: unrecognized and undertreated. J. Gerontol A Biol. Sci. Med. Sci., 59: 238–241.

**Wilson A., Yu H.T., Goodnough L.T.** (2004) Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Am. J. Med., 116: 50–57.

**Winchester J.F.** (1986) Management of iron overload in dialysis patients. Semin. Nephrol., 6: 22–26.

### ВЛИЯНИЕ НОРМАЛИЗАЦИИ УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА НА ТЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

**Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова, Е.Б. Комарова**

**Резюме.** С целью изучения влияния нормализации уровня гемоглобина на течение ревматоидного артрита (РА) у пациентов с железодефицитной анемией (ЖДА) исследованы 42 больные в возрасте 32–56 лет с указанным диагнозом. Участники исследования, кроме базисной терапии основного заболевания, применяли препараты сульфата железа в дозе от 100 до 300 мг/сут в зависимости от степени тяжести анемии до нормализации уровня гемоглобина, но не более 2 мес основного лечения и 3 мес поддерживающей терапии (в дозе 100 мг/сут). Результаты исследования свидетельствуют, что у пациентов с ЖДА, несмотря на нормализацию уровня гемоглобина с помощью лечения препаратами сульфата железа, объективные данные активности РА достоверно не изменились, в то время как через 3 мес поддерживающей терапии наблюдалось существенное уменьшение количества болезненных суставов, интенсивности боли в них и продолжительности утренней скованности.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, ревматоидный артрит.

### EFFECT OF HEMOGLOBIN LEVEL NORMALIZATION ON RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY IN PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

**M.T. Vatutin, G.S. Smyrnova, O.B. Komarova**

**Summary.** In order to study the effect of hemoglobin level normalization on rheumatoid arthritis (RA) activity in patients with iron deficiency anemia (IDA) were studied 42 patients aged from 32 to 56. Participants of the study received iron sulfate at a dosage of 100 to 300 mg/day during 2 months of the primary treatment and 3 month of the maintenance therapy (at a dose 100 mg/day). The study showed that patients with IDA despite of hemoglobin levels normalization had no changes in RA activity, while at 3 months of maintenance therapy they showed significant reduction in the number of tender joints, the intensity of pain in them and duration of morning stiffness.

**Key words:** iron deficiency anemia, rheumatoid arthritis.

**Адреса для листування:**

Ватутін Микола Тихонович  
83003, Донецьк, просп. Ілліча, 16  
ДНМУ ім. Максима Горького,  
кафедра внутрішньої медицини № 1