

Международный научно-практический журнал

ГЕМАТОЛОГИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

Восточная
Европа

www.recipe.by

3 (03) 2015

Беларусь

Учредители:

УП «Профессиональные издания»
ГУ «Республиканский научно-
практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии»
ГУ «Республиканский научно-
практический центр трансфузиологии
и медицинских биотехнологий»
УЗ «9-я городская клиническая больница»

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь.
Свидетельство № 1763 от 27 апреля 2015 г.

Адрес редакции:

220012, Минск, ул. Чернышевского, 103,
оф. 805
Тел.: (017) 280 01 12, (017) 280 88 09
e-mail: gen@recipe.by

Директор Егущенко Л.А.

Заместитель главного редактора

Луцук В.А.

Руководитель службы рекламы

и маркетинга Коваль М.А.

Технический редактор Мурашко А.В.

Украина

Журнал находится в процессе регистрации
в государственной регистрационной
службе Украины.

Представительство в Украине:

ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания»

Директор Ильина В.А.

Контакты: тел.: +38 (067) 363 65 05,

(095) 091 24 50;

e-mail: profidom@ukr.net

Россия

Журнал находится в процессе
регистрации в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций.

Представительство

в Российской Федерации:
ООО «Виликс»

214006, Смоленск, пост. Пасога

Тел./факс: +7 920 301 00 19

e-mail: volkov@para-la-cro.com

Электронная версия журнала доступна в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU,
в базе данных East View, в электронной библиотечной системе iPRbooks.

В Украине подписка оформляется через офис ООО «Издательский дом «Профессиональные издания».

В Беларуси подписка оформляется через каталог РУП «Белпочта»: индивидуальный индекс – 00315, отраслевой индекс – 003152.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

Подписано в печать: 18.12.2015

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Тираж (Украина) 1000 экз.

Тираж (Россия) 3500 экз. Заказ

№1813

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии ФЛП Нестерова Л.О.

Тел.: +380682262444

© «Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2015

© Оформление в дизайне УП «Профессиональные издания», 2015

Организация гематологической помощи

Перспективы развития республиканского регистра болезней крови
Усс А.Л. 9

Оригинальные исследования. Научные публикации

Междисциплинарная комплексная реабилитация детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями
Румянцев А.Г., Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Карелин А.Ф., Цейтлин Г.Я., Сидоренко Л.В., Миронова Е.В., Мирошкин Р.Б., Щеглова Д.Д. 15

Эпидемиология хронического миелоидного лейкоза у детей в Республике Беларусь
Борисевич М.В., Зборовская А.А., Быданов О.И., Алейникова О.В. 40

Влияние генетических факторов на развитие различных клинических проявлений токсичности у пациентов с неходжкинскими лимфомами
Салах А.А., Абушанаб, Выдыборец С.В., Горовенко Н.Г., Гартовская И.Р., Кирьяченко С.П., Россоха З.И. 48

Молекулярно-генетические аспекты диагностики острой миелобластной

лейкемии у детей
Кучер Е.В., Дмитренко И.В. 62

Обзоры. Лекции

Гематологические нарушения у пациентов с хронической HCV- и HBV-инфекцией
Пол В.П., Рукавицын О.А. 71

Современная лекция в медицинском последипломном образовании
Выдыборец С.В., Гайдукова С.Н. 85

Проблемы безопасности фармакотерапии железодефицитной анемии в пожилом и старческом возрасте
Выдыборец С.В., Гайдукова С.Н. 91

Врачебная практика

Особенности клинического течения анемии у пациентов с ревматоидным артритом
Бенца Т.М. 99

Исследование эффективности препарата БиоКлот А у пациентов с гемофилией А с гемартрозами крупных суставов
Аверьянов Е.В., Семеняка В.И., Рыбаков А.Р. 105

Цитокиновый статус в патогенезе и лечении хронической миелоидной лейкемии
Шляхтиченко Т.Ю. 112

Для авторов 120

УДК 616.155.194-06:616.72-002.77

Бенца Т.М.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
Киев, Украина

Bentsa T.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Особенности клинического течения анемии у пациентов с ревматоидным артритом

Features of anemia clinical course in patients with rheumatoid arthritis

Резюме

Цель: изучить особенности клинического течения анемического синдрома у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты, которые соответствовали критериям Американского колледжа ревматологов (АКР, 1987). Обследовано 89 пациентов с РА, течение которого сопровождалось анемическим синдромом. Средний возраст пациентов составлял $35,63 \pm 0,49$ года. Средняя продолжительность болезни была $4,75 \pm 0,46$ года. В исследование для контроля были включены 20 практически здоровых лиц.

Проведено определение активности РА. Всем пациентам проводили клинический осмотр и выполняли лабораторное обследование. Методы лабораторного обследования: биохимические, радиоиммунные и др.

Результаты. Серопозитивный РА определялся у 65% пациентов. Выявлено, что клиническими признаками анемии были слабость, головокружение, бледность, одышка и другие. Дефицит железа выявлен у всех пациентов. Уровни железа и ферритина сыворотки крови были значительно снижены.

Корреляционный анализ показал наличие негативной взаимосвязи между активностью РА по шкале DAS и уровнем гемоглобина ($r = -0,39$; $p < 0,01$). Уровень ФНО- α был значительно увеличен у всех пациентов с РА по сравнению с контролем.

Выводы. Глубина и характер изменений показателей гемопоэза и обмена железа зависят от активности и тяжести течения ревматоидного артрита.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анемия, обмен железа, сывороточный ферритин.

Abstract

Objective: to explore the features of clinical course of anemia syndrome in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. Patients who fulfilled the American College of Rheumatology (ACR, 1987) criteria for RA were included in this study. 89 patients with RA were examined. In all patients the

syndrome of anemia was determined. The mean age of the patients was 35.63 ± 0.49 years. The mean disease duration was 4.75 ± 0.46 years. 20 healthy controls were included in this study.

The activity of RA was carried out. All patients underwent clinical survey and laboratory examination. Methods of the laboratory study: biochemical, radioimmunological ones.

Results. About 65% of patients were positive for RA test.

It was found that clinical signs of anemia were weakness, dizziness, pallor, breathlessness and others. The deficit of iron was detected in all patients. The levels of serum iron and ferritin were significantly reduced.

The correlation during the analysis showed the existence of negative interrelation between activity of RA on a DAS scale and level of hemoglobin ($r = -0.39$; $p < 0.01$). The tumour necrosis factor- α (TNF- α) level was significantly increased in all patients with RA compared with control group.

Conclusions. The severity and character of hematopoiesis parameters and iron exchange changes depend on rheumatoid arthritis activity.

Keywords: rheumatoid arthritis, anemia, exchange of iron, serum ferritin.

■ ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных и тяжелых по клиническому течению воспалительных заболеваний суставов, представляя не только медицинскую, но и экономическую проблему, поскольку дебют заболевания в большинстве случаев наблюдается у лиц трудоспособного возраста [8]. Это чрезвычайно гетерогенное заболевание, основой патогенеза которого является сложное, недостаточно изученное состояние генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов, которые ограничивают патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы [2, 3, 8]. Это приводит к быстрой трансформации физиологической (защитной) острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление. В основе патогенеза РА лежат иммунные нарушения, для которых характерны патология Т-клеточного звена иммунитета и гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1 β , фактора некроза опухолей (ФНО)- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) [13]. Известно, что ФНО- α существенно угнетает нормальный гемопоэз вследствие апоптоза стволовых клеток в костном мозге, влияет на нарушение синтеза и рецепции эритропоэтина [9]. При этом ухудшается высвобождение железа из ретикуло-эндотелиальной системы, что негативно влияет на гемопоэз [6]. В связи с этим у пациентов с РА может наблюдаться дефицит железа, который является одной из причин возникновения анемии [4, 5]. Известно также, что роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин – пептид, синтезирующийся в печени [1, 9, 10]. Под действием провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, нарушается экспорт железа из клеток, содержащих этот белок (макрофаги, энтероциты и др.), в кровь [13].

Анемия приводит к утяжелению течения основного заболевания, нарушению сердечной деятельности, психологических и когнитивных функций, а также увеличению смертности [4, 6, 12, 14, 15]. Качество жизни ухудшается по сравнению с пациентами без анемии [11, 14]. Однако особенности анемии при РА изучены недостаточно.

Согласно данным литературы, анемия развивается у 30–70% пациентов РА [7, 11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей клинического течения анемии у пациентов с РА на основе современных диагностических подходов к выявлению нарушений гемопоэза и обмена железа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 89 пациентов с РА с наличием анемии. Преобладали женщины (66,29%). Средний возраст пациентов составлял $35,63 \pm 0,49$ года. Длительность заболевания РА составляла в среднем $4,75 \pm 0,46$ года.

Диагноз РА устанавливали на основании критериев АКР (1987). Для определения клинического варианта РА, активности процесса и характера течения использовали клиническую классификацию Ассоциации ревматологов Украины (2004). Оценка суммарной активности РА проводили по индексу DAS (Disease activity score), оценку функционального статуса пациента – с помощью Стэнфордской анкеты оценки здоровья – HAQ (Health Assessment Questionnaire).

Для решения поставленных заданий всем пациентам проводилось комплексное клиническое и лабораторное обследование, которое включало общие анализы (крови и мочи), биохимический анализ крови по стандартным методикам. Определяли ревматоидный фактор в сыворотке крови пациентов с РА с помощью латекс-теста. Серопринадлежность РА считали положительной при выявлении агглютинации в разведении не менее 1:80.

У всех пациентов унифицированными методами определяли уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит, средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), уровень железа в сыворотке крови, общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ОЖСС), коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ). Радиоиммунологический метод использовали для определения содержания ферритина. Определяли ФНО- α в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Диагноз железодефицитной анемии (ЖДА) верифицировали на основании характерной клинической картины (признаков анемической гипоксии и сидеропенического синдрома) и данных лабораторных исследований.

Кроме того, обследовано 20 практически здоровых лиц в возрасте $32,58 \pm 0,53$ года, которым проводилось детальное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование по тем же методикам, что и у пациентов основной группы, и которые вошли в контрольную группу.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов диагностирован полиартрит (87,64%), у 12,36% наблюдался олигоартрит. Серопозитивный РА определялся у 58 (65,17%) пациентов, серонегативный – у 31 (34,83%). Активность II степени – умеренная ($2,4 > DAS \leq 3,7$) – установлена у 67 (75,28%), III степени – высокая ($DAS > 3,7$) – у 22 (24,72%) пациентов. Оценка функционального статуса пациента, проведенная с помощью Стэнфордской анкеты оценки здоровья – HAQ, составила $1,88 \pm 0,09$ балла.

Общие симптомы анемии: головокружение, слабость, головная боль, чаще в вечернее время, одышка, ощущение сердцебиения, склонность к обморокам (особенно в душных помещениях), мелькание «мушек» перед глазами, сонливость днем и плохое засыпание ночью – наблюдались у всех обследованных. Выраженность общих симптомов анемии зависела от адаптации больного к анемии. Клинические проявления сидеропенического синдрома у обследованных нами пациентов были чрезвычайно разнообразными: у всех пациентов наблюдали изменения кожи и ее придатков, у 86,51% – изменения мышечного аппарата, у 24,69% – изменения слизистых оболочек верхних дыхательных путей, у 75,95% – изменения слизистых органа зрения в виде «симптома синих склер».

По результатам наших исследований, у всех пациентов определялась сниженная обеспеченность железом (см. таблицу). Наблюдалось уменьшение содержания железа в сыворотке крови, увеличение ОЖСС, уменьшение величины КНТ и содержания ферритина в сыворотке крови.

Активность воспалительного процесса существенно влияла на тяжесть анемического синдрома. В частности, если в группе пациентов с суммарной активностью РА по шкале DAS 2,93±0,17 балла количество эритроцитов, содержание гемоглобина, железа составило соответственно 3,11±0,06×10¹²/л, 97,43±1,35 г/л и 9,19±0,27 мкмоль/л, то в группе с суммарной активностью РА по шкале DAS 4,71±0,19 балла – 3,09±0,03×10¹²/л, 92,78±1,48 г/л и 7,23±0,51 мкмоль/л соответственно (p<0,05). Глубина и характер изменений маркеров воспаления, показателей гемопоэза и обмена железа в значительной степени коррелировали с тяжестью течения РА. Результаты корреляционного анализа

Клинические показатели, маркеры воспаления, показатели гемопоэза и обмена железа у пациентов с РА (M±m)

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Пациенты с РА с активностью II степени (n=67)	Пациенты с РА с активностью III степени (n=22)
Суммарная активность РА по шкале DAS, баллов	–	2,93±0,17*	4,71±0,19**
СОЭ, мм/час	11,31±2,19	29,43±2,41*	32,17±2,27**
СРБ, усл. ед.	–	11,17±1,98	14,83±1,33*
Фибриноген, г/л	2,31±0,41	4,85±0,43*	6,57±0,34**
ЦИК, усл. ед.	27,85±7,59	143,37±12,05*	225,19±15,03**
ФНО-α, пг/мл	2,59±1,43	14,56±1,31*	17,32±1,29**
Гемоглобин, г/л	127,11±1,33	97,43±1,35*	92,78±1,48**
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,96±0,05	3,11±0,06	3,09±0,03*
МСV, фл	96,73±0,89	89,77±1,41	99,81±1,57*
МСН, пг/эритроцит	32,59±0,41	31,15±0,45	31,09±0,39*
Железо, мкмоль/л	15,81±0,43	9,19±0,27*	7,23±0,51**
ОЖСС, мкмоль/л	58,80±0,97	64,59±1,56*	84,77±0,92**
КНТ, %	27,11±0,89	24,56±1,03	10,31±0,67**
Ферритин, мкг/л	23,78±1,55	19,45±2,05*	7,56±0,78**

Примечания:

- достоверные отличия показателей пациентов с РА относительно показателей контрольной группы;
- * – достоверные отличия относительно показателей пациентов с РА с активностью II степени.

показали наличие негативной взаимосвязи между суммарной активностью РА по шкале DAS и уровнем гемоглобина ($r = -0,39$; $p < 0,01$).

Содержание ФНО- α в сыворотке крови обследованных пациентов оказалось достоверно выше, чем у здоровых лиц. Установлено, что у пациентов с РА с активностью II степени этот показатель увеличивался в 5,6 раза и достигал $14,56 \pm 1,31$ пг/мл, а при высокой активности ревматоидного процесса он составил $17,32 \pm 1,29$ пг/мл. Выявлена связь между повышением содержания ФНО- α и ухудшением состояния гемопоэза и обмена железа у пациентов с РА. Так, в группе пациентов с высоким содержанием ФНО- α уровень гемоглобина составил $92,78 \pm 1,48$ г/л, наблюдалось увеличение ОЖСС (до $84,77 \pm 0,92$ мкмоль/л), уменьшение КНТ (до $10,31 \pm 0,67\%$) и содержания ферритина (до $7,56 \pm 0,78$ мкг/л) в сыворотке крови. Негативное влияние воспалительного процесса и высокой активности провоспалительного цитокина ФНО- α на процессы гемопоэза и феррокинетики подтвердилось также и результатами корреляционного анализа.

■ ВЫВОДЫ

1. У обследованных пациентов с РА с наличием анемии наблюдался дефицит железа, увеличение ОЖСС и уменьшение содержания ферритина в сыворотке крови.
2. Установлена тесная связь между уровнями маркеров воспаления, провоспалительного цитокина ФНО- α в сыворотке крови и нарушениями гемопоэза и обмена железа у пациентов с РА.
3. Учитывая выявленные лабораторные изменения, можно утверждать, что дефицит железа при анемии у пациентов с РА носит вторичный перераспределительный характер.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Abdel-Khalek M.A., El-Barbary A.M., Essa S.A. (2011) Serum hepcidin: a direct link between anemia of inflammation and coronary artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, vol. 38, no 10, pp. 2153–2159. doi:10.3899/jrheum.110339.
2. Anić B., Mayer M. (2014) Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Reumatizam*, vol. 61, no 2, pp. 19–23.
3. Badokin V. (eds.) (2014) *Rheumatologia. Clinicheskie lekciï* [Rheumatology. Clinical lectures]. Moscow: Literra, 592 p. (in Russian).
4. Bari M.A., Sutradhar S.R., Sarker C.N. (2013) Assessment of anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Mymensingh Med. J.*, vol. 22, no 2, pp. 248–254.
5. Calisto Pérez C., León R., León F. (2012) Rheumatoid arthritis and anemia: the impact of different anti-inflammatory therapies on hemoglobin levels. An observational study. *Bol. Asoc Med P R*, vol. 104, no 2, pp. 34–41.
6. Dementieva I., Chornaya M., Morozov Yu. (2013) *Anemia* [Anemia]. Moscow: Geotar-Media, 304 p. (in Russian).
7. Ganna S. (2014) The prevalence of anemia in rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*, vol. 54, no 4, pp. 257–259. doi:10.1016/j.rbr.2014.03.023.
8. Kovalenko V., Rekalov D. (2009) Osobennosti laboratornich i instrumentalnich pokazatelei u pacientov s revmatoidnim artritom na rannich stadiyah zabolevania [Features of laboratory and instrumental indexes in patients with rheumatoid arthritis on disease early stages]. *Ukrainian journal of rheumatology*, vol. 4, no 38, pp. 28–31.

9. Masson C. (2011) Rheumatoid anemia. *Joint Bone Spine*, vol. 78, no 2, pp. 131–137. doi:10.1016/j.jbspin.2010.05.017.
10. van Santen S., van Dongen-Lases E.C., de Vegt F. (2011) Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis Rheum*, vol. 63, no 12, pp. 3672–3680. doi:10.1002/art.30623.
11. Vatutin M., Kalinkina N., Smyrnova V., Beloglazov V., Palamarchyuk O. (2012) Rasprostranennost anemii sredi pacientov s revmatoidnim artritom [Prevalence of anemia among patients with rheumatoid arthritis]. *Ukrainian journal of rheumatology*, vol. 3, no 49, pp. 64–66.
12. Vydobrets S., Gaidukova S., Chernobrova O. (2012) *Zalizodeficitna anemia* [Iron-deficiency anemia]. Vinnitsa: «Mercyuri-Podillya», 238 p. (in Ukrainian).
13. Wahle M. (2012) Anemia in patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol*, vol. 71, no 10, pp. 864–868. doi:10.1007/s00393-011-0925-0.
14. Woodman I. (2013) Rheumatoid arthritis: anaemia independently predicts joint erosion in RA. *Nat Rev Rheumatol*, vol. 9, no 5, p. 259. doi:10.1038/nrrheum.2013.48.
15. Yukawa N., Mimori T. (2013) Hematologic, biochemical, and immunological tests in clinical practice of rheumatoid arthritis. *Nihon Rinsho*, vol. 71, no 7, pp. 1178–1182.

Поступила в редакцию 24.09.2015
Контакты: bentsa_t@i.ua

Received 24.09.2015
Contacts: bentsa_t@i.ua