

Особенности нарушений метаболизма железа и вклад анемии в развитие утомляемости у пациентов с активным ревматоидным артритом

Е.А. Галушко¹, А.С. Семашко¹, Е.Г. Зоткин¹, А.М. Лиля^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Галушко Елена Андреевна, egalushko@mail.ru
Contacts: Elena Galushko, egalushko@mail.ru

Поступила 16.02.2024
Принята 29.04.2025

Цель исследования — анализ взаимосвязи нарушений метаболизма железа с величиной основных параметров, оцениваемых пациентами (PROs, patients reported outcomes) — утомляемости, боли, функциональных ограничений и качества жизни, а также влияния генеза анемии на эффективность терапии у пациентов с активным ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование включено 108 пациентов с РА (DAS28 (Disease Activity Score 28) — 5.0 ± 1.2), последовательно поступивших на стационарное лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Диагноз анемии ставили по критериям Всемирной организации здравоохранения. Характер нарушений метаболизма железа верифицировался по уровню сывороточного гепсидина. Анемия хронического воспаления (АХВ) диагностировалась при повышении уровня гепсидина выше референсных значений (>120 пг/мл), железодефицитная анемия (ЖДА) — у пациентов с уровнем гепсидина ниже 40 пг/мл. Всем пациентам проводилась оценка утомляемости по опроснику FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue), функциональных нарушений по HAQ (Health Assessment Questionnaire) и качества жизни по EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions).

Результаты. Частота анемии у пациентов с активным РА составила 46%. У 27 из 46 пациентов с анемией была диагностирована АХВ, у 19 — ЖДА. При обоих типах нарушения метаболизма железа пациенты были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, числу припухших суставов, интенсивности боли, индексам HAQ и FACIT-F. Однако при АХВ число болезненных суставов, DAS28, скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка были выше, чем при ЖДА. Пациенты с АХВ имели также худшие показатели качества жизни по EQ-5D. При ЖДА выявлена корреляция утомляемости с HAQ ($r=-0.49$; $p=0.04$) и с уровнем гемоглобина ($r=0.49$; $p=0.04$). При АХВ утомляемость коррелировала с EQ-5D ($r=-0.61$; $p=0.02$) и с HAQ ($r=0.71$; $p=0.00$). Только при АХВ утомляемость коррелировала с концентрацией интерлейкина 6 ($r=0.6$; $p=0.01$). У пациентов с активным РА и ЖДА почти в два раза чаще, чем при АХВ, определялась выраженная утомляемость (33% и 18% соответственно). Не было утомляемости при АХВ в 37%, при ЖДА — в 28% случаев. Среди пациентов с анемией, имеющих неэффективность двух и более генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), частота ЖДА составила 75%.

Выводы. Существенный вклад в выраженную утомляемость при активном РА вносит сопутствующая ЖДА, которая плохо диагностируется врачами из-за схожести ее клинических проявлений с симптоматикой АХВ. У пациентов с ЖДА в три раза чаще встречается неэффективность двух и более ГИБП/таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, чем при АХВ.

Ключевые слова: гепсидин, анемия, труднолечимый пациент, ревматоидный артрит

Для цитирования: Галушко ЕА, Семашко АС, Зоткин ЕГ, Лила АМ. Особенности нарушений метаболизма железа и вклад анемии в развитие утомляемости у пациентов с активным ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):386–392.

FEATURES OF IRON METABOLISM DISORDERS AND THE CONTRIBUTION OF ANEMIA TO THE DEVELOPMENT OF FATIGUE IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS

Elena A. Galushko¹, Anna S. Semashko¹, Evgeniy G. Zotkin¹, Aleksander M. Lila^{1,2}

The aim of the study — to analyze the relationship between iron metabolism disorders and the assessment of the main patient-reported outcomes (PROs) — fatigue, pain, functional limitations and quality of life, as well as the influence of anemia genesis on the effectiveness of therapy in patients with active rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. The study included 108 patients with RA (DAS28 (Disease Activity Score 28) — 5.0 ± 1.2) who were sequentially admitted for inpatient treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. The diagnosis of anemia was made according to World Health Organization criteria. The nature of iron metabolism disorders was verified by the level of serum hepcidin. Anemia of chronic inflammation (AI) was classified with an increase in hepcidin levels above reference values (>120 pg/ml), iron deficiency anemia (IDA) was diagnosed in patients with hepcidin levels below 40 pg/ml. All patients underwent PROs assessment using FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue) — fatigue level, HAQ (Health Assessment Questionnaire) — functional impairment level, EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions) — patient's quality of life.

Results. The incidence of anemia in patients with active RA was 46%. Among patients with anemia ($n=47$), isolated AI was diagnosed in 54% of cases ($n=27$). IDA was detected in 19 (37%) patients. In both types of iron metabolism disorders, the patients were comparable in age, duration of the disease, swollen joint count (SJC), patient's pain level, HAQ and FACIT-F. Significant differences were obtained in terms of tender joint count (TJC; 6.0 [4.0; 9.0] and 9.0 [6.0; 14.0], DAS28 index (5.1 ± 1.0 and 5.9 ± 1.1), respectively. Fatigue correlated with HAQ ($r=-0.49$; $p=0.04$) and hemoglobin levels ($r=0.49$) in IDA ($p=0.04$). In AI, the fatigue level correlated with EQ-5D ($r=-0.61$; $p=0.02$) and with HAQ ($r=0.71$; $p=0.00$). Only in AI did fatigue correlate with IL-6 ($gll-6=0.6$; $r=0.6$; $p=0.01$). In patients with active RA and IDA, severe fatigue was almost twice as common as in AI (33% and 18%, respectively). There was no fatigue with AI in 37%, with IDA — in 28% of cases. Among patients with anemia who had

a change of two classes of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs)/targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), the incidence of IDA was 75%.

Conclusions. Concomitant IDA makes a significant contribution to severe fatigue in active RA, which is poorly diagnosed by doctors due to the similarity of clinical manifestations with AI. It is patients with IDA who are three times more likely to have the change of two classes of bDMARDs/tsDMARDs compared with AI.

Key words: hepcidin, anemia, difficult-to-treat patient, rheumatoid arthritis

For citation: Galushko EA, Semashko AS, Zotkin EG, Lila AM. Features of iron metabolism disorders and the contribution of anemia to the development of fatigue in patients with active rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):386–392 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-386-392

В течение последних десятилетий отмечается устойчивая тенденция к изучению сопутствующей патологии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе при ревматоидном артрите (РА) [1]. Этот интерес, в первую очередь, связан с тем, что, несмотря на совершенствование тактики лечения с использованием синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в рутинной клинической практике у части пациентов не всегда удается достичь ремиссии или низкой активности заболевания [2, 3]. Доказано, что сопутствующая патология может оказывать неблагоприятное влияние не только на течение основного ИВРЗ вне зависимости от активности воспалительного процесса, но также на качество жизни и утомляемость [1, 4, 5].

Утомляемость — распространенная и зачастую недооцененная проблема больных РА, особенно при оценке эффективности терапии. В 2023 г. были опубликованы рекомендации рабочей группы Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) для диагностики и лечения утомляемости, а также представлена дальнейшая программа исследований в этой области [6]. Сложность данного вопроса состоит в том, что, с одной стороны, до сих пор не существует четкого определения этого термина, а с другой стороны, утомляемость является одним из наиболее сложно диагностируемых и трудно поддающихся лечению симптомов, которые ведут к неудовлетворенности пациентов проводимой терапией [2, 6].

По данным ряда исследований, утомляемость встречается почти у половины всех пациентов с РА [4, 5, 7, 8]. Согласно современной точке зрения, патогенез утомляемости — это многофакторный процесс, в который вовлечены многие биологические, физиологические и психосоциальные факторы, такие как центральная регуляция, воспаление, нарушения метаболизма, боль и тревога и др. [5, 6]. Предполагают, что развитию утомляемости способствуют несколько патогенетических механизмов, при этом вклад каждого фактора различается у разных пациентов.

Воспаление является наиболее часто изучаемым патогенетическим фактором, лежащим в основе утомляемости при РА. Тяжесть утомляемости связана с увеличением концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α , которые, в свою очередь, играют ведущую роль в патогенезе заболевания [7, 9].

Следует отметить, что утомляемость, сопровождающая ИВРЗ, не только зависит от продолжающегося воспаления и его тяжести, но также может быть связана с анемией [10, 11]. При РА анемия является одним из наиболее частых коморбидных состояний, которое встречается у 30–70% пациентов при неэффективности проводимой терапии [10, 12, 13].

Анемия при РА обычно классифицируется как анемия хронического воспаления (АХВ) и характеризуется функциональным дефицитом железа и/или его вторичным депонированием в тканях, возникающим в ответ на активный воспалительный процесс [13–15]. Однако часто снижение уровня гемоглобина у таких больных может быть обусловлено не только воспалением, но и сопутствующей патологией, связанной с истинным дефицитом железа [10, 11, 16] — железодефицитной анемией (ЖДА). Как показывает клиническая практика, врачи не всегда разграничивают эти два состояния, которые сопровождаются нарушениями метаболизма железа с разными патогенетическими механизмами, но имеют схожие стандартные биохимические признаки [11, 15].

Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования явилось изучение особенностей нарушения обмена железа и определения вклада анемии хронического воспаления и железодефицитной анемии в развитие и выраженность утомляемости у пациентов с активным ревматоидным артритом.

Материал и методы

В исследование были включены 108 пациентов с активным РА, последовательно госпитализированных в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. У всех больных, включенных в исследование, отмечалась неэффективность предшествующей терапии БПВП, ГИБП и/или таргетными синтетическими БПВП (тсБПВП). Набор пациентов осуществлялся путем сплошной выборки.

Критериями не включения были тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, наличие острого или хронического кровотечения за предшествующий месяц, диагноз гемолитической или В12-дефицитной/фолиеводефицитной анемии, а также ремиссия или низкая активность РА.

Критерии анемии соответствовали рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л для женщин и ниже 130 г/л для мужчин.

Характер нарушений метаболизма железа верифицировался в соответствии с разработанным в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой алгоритмом [17]. Диагноз изолированной АХВ ставился при повышении уровня гепсидина выше референсных значений (более 120 пг/мл), ЖДА диагностировалась у пациентов с уровнем гепсидина ниже референсных значений (менее 40 пг/мл). Пациенты со смешанным генезом анемии (сочетание АХВ и ЖДА; $n=4$) были исключены из дальнейшего анализа.

Среди обследованных пациентов с диагнозом РА, соответствующим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)/EULAR 2010 г., преобладали лица женского пола (90,7%);

возраст больных варьировал от 18 до 76 лет (в среднем $48,7 \pm 15,1$ года); общая длительность заболевания — от 3 месяцев до 38 лет, медиана — $9,5 [4,0; 17,0]$ года. Среднее значение DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка) в группе составило $5,0 \pm 1,2$, медиана SDAI (Simplified Disease Activity Score) — $15,2 [10,1; 21,3]$, CDAI (Clinical Disease Activity Score) — $13,3 [9,2; 18,0]$, числа болезненных суставов (ЧБС) — $8 [5; 10]$, числа припухших суставов (ЧПС) — $5 [2; 7]$, длительности утренней скованности — $60 [30; 120]$ мин, боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — $60 [50; 70]$ мм, общей оценки состояния здоровья пациентом (ОСЗП) — $60 [50; 70]$ мм, общей оценки активности болезни врачом (ООАВ) — $60 [50; 70]$ мм. Большинство больных были позитивны по ревматоидному фактору (РФ; 73,8%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; 66,7%). Развернутая стадия заболевания диагностирована у 73 (67,6%); 2-я рентгенологическая стадия — у 55 (50,9%), 3-я рентгенологическая стадия — у 28 (25,9%), 4-я рентгенологическая стадия — у 18 (16,7%) больных. У 77 (71,3%) пациентов отмечался преимущественно II функциональный класс заболевания.

У всех больных оценивались функциональные нарушения по HAQ (Health Assessment Questionnaire), качество жизни по EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions), а также утомляемость по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) [18].

У всех больных определяли концентрацию основного регулятора метаболизма железа — гепсидина — в сыворотке крови методом прямого иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов реагентов Quantikine ELISA, а также уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α — методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов Raybiotech.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение настоящего исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Статистическая обработка результатов производилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования было установлено, что частота анемии у больных РА с высокой воспалительной активностью и неэффективностью предшествующей терапии составила 46%.

Пациенты с анемией при сопоставимой клинической картине и длительности болезни имели более высокую активность заболевания за счет повышения острофазовых маркеров (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), СРБ) и ЧПС (табл. 1). Оценка качества жизни, боли и функционального статуса не выявила различий. Однако при наличии анемии отмечалась более выраженная утомляемость по опроснику FACIT-F, чем у больных без анемии ($27,2 \pm 11,4$ и $31,5 \pm 9,8$ балла соответственно), что может быть связано не только с активностью воспалительного процесса, но и, собственно, с уровнем гемоглобина как фактором риска.

Концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) и гепсидина (табл. 1) у пациентов с анемией и с нормальным уровнем гемоглобина существенно не различалась. Однако обращает на себя внимание медиана содержания гепсидина у больных РА с анемией и без анемии. Несмотря на более выраженную активность воспалительного процесса при анемии, средний уровень гепсидина был

Таблица 1. Характеристика больных с анемией и без анемии

Показатели	Группа с анемией (n=46)	Группа без анемии (n=58)	p
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	48,5 [39,0; 59,0]	52,0 [38,0; 60,0]	0,59
Пол, n (%):			
– мужчины	2 (4,0%)	8 (13,8%)	0,08
– женщины	28 (96,0%)	50 (86,2%)	
Длительность болезни (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [4,0; 17,0]	9,0 [4,0; 19,0]	0,48
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [5; 13]	8 [4; 10]	0,10
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [3; 9]	4 [2; 6]	0,03
Боль по ВАШ (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [50,0; 70,0]	60,0 [40,0; 70,0]	0,08
DAS28, $M \pm \sigma$	5,4 $\pm$ 1,1	4,6 $\pm$ 1,1	<0,01
Индекс HAQ, $M \pm \sigma$	1,5 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,7	0,32
Индекс EQ-5D, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,4; 0,7]	0,6 [0,5; 0,7]	0,20
FACIT-F, $M \pm \sigma$	27,2 $\pm$ 11,4	31,5 $\pm$ 9,8	0,04
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,0 [16,0; 56,0]	13,0 [9,0; 19,0]	<0,01
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,7 [3,3; 28,8]	3,2 [1,1; 10,1]	<0,01
Гемоглобин (г/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	109,5 [100,0; 114,0]	133,0 [127,0; 139,0]	<0,01
Гепсидин (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	45,0 [12,2; 165,7]	115,0 [27,2; 188,8]	0,20
ИЛ-6 (пг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,6 [0,9; 74,7]	4,9 [0,6; 39,9]	0,84
ФНО- α (нг/мл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,001 [0,001; 75,8]	0,001 [0,001; 0,01]	0,32

Примечание: ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; DAS28 – Disease Activity Score 28; HAQ – Health Assessment Questionnaire; EQ-5D – EuroQol-5 Dimensions; FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ФНО- α – фактор некроза опухоли α

Таблица 2. Характеристика пациентов с железодефицитной анемией и анемией хронического воспаления

Показатели	ЖДА (n=19)	АХВ (n=27)	p
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	47,6±13,4	49,0±17,8	0,77
Длительность болезни (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	12,0 [4,0; 19,0]	8,0 [3,5; 14,5]	0,09
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 9,0]	9,0 [6,0; 14,0]	0,04
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [3,0; 12,0]	6,0 [3,0; 8,0]	0,63
Боль по ВАШ (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [50,0; 70,0]	60,0 [55,0; 70,0]	0,99
DAS28, M±σ	5,1±1,0	5,9±1,1	0,04
Индекс HAQ, M±σ	1,2±0,8	1,7±0,7	0,08
Индекс EQ-5D, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,0; 0,6]	0,05
Индекс FACIT-F, M±σ	27,6±11,1	26,9±12,6	0,86
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,0 [14,0; 33,0]	56,0 [23,5; 79,5]	0,04
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	8,7 [3,1; 14,1]	29,5 [4,6; 45,4]	0,05

Примечание: ЖДА – железодефицитная анемия; АХВ – анемия хронического воспаления; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; DAS28 – Disease Activity Score 28; HAQ – Health Assessment Questionnaire; EQ-5D – EuroQol-5 Dimensions; FACIT-F – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок

на нижней границе нормы, что может характеризовать неоднородность данной группы.

У 27 из 46 пациентов с анемией была диагностирована изолированная АХВ, у 19 – ЖДА. При обоих типах нарушения метаболизма железа больные (табл. 2) были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, ЧПС, интенсивности боли, индексам HAQ и FACIT-F. Однако при АХВ ЧБС, DAS28, уровень СОЭ и СРБ были выше, чем при ЖДА. Пациенты с АХВ имели также худшие показатели качества жизни по EQ-5D.

У пациентов с активным РА и сопутствующей ЖДА отмечаются сильная отрицательная корреляция утомляемости с нарушением функции по HAQ ($r=-0,49$; $p=0,04$) и сильная положительная корреляция с уровнем гемоглобина ($r=0,49$; $p=0,04$). При АХВ выявлена сильная отрицательная корреляционная связь утомляемости с качеством жизни по EQ-5D ($r=-0,61$; $p=0,02$) и положительная – с уровнем функциональных нарушений по HAQ ($r=0,71$; $p=0,00$). Также наблюдалась положительная корреляционная связь

утомляемости с уровнем ИЛ-6 ($r=0,6$; $p=0,01$); с концентрацией ФНО-α такой связи не выявлено.

При АХВ, характеризующейся высоким уровнем гепсидина, несколько чаще встречалась умеренная утомляемость. В то же время при истинном дефиците железа (ЖДА) выраженная утомляемость выявлялась почти в два раза чаще, чем при АХВ (в 33% и 18% случаев соответственно). При нормальном уровне гемоглобина чаще встречалась умеренная утомляемость (рис. 1).

Оценка эффективности проведенного лечения показала, что пациенты с анемией и без таковой были сопоставимы по частоте выявления предшествующей неэффективности БПВП (64,0% и 74,2%), а также одного тсБПВП и/или ГИБП (12,0% и 15,5% соответственно). Различия были выявлены только среди пациентов с предшествующей неэффективностью двух или более тсБПВП и/или ГИБП (24,0% и 10,3% соответственно; $p<0,05$). Среди пациентов с анемией, имеющих неэффективность двух и более ГИБП, частота ЖДА составила 75%, а на долю АХВ пришлось 25%.

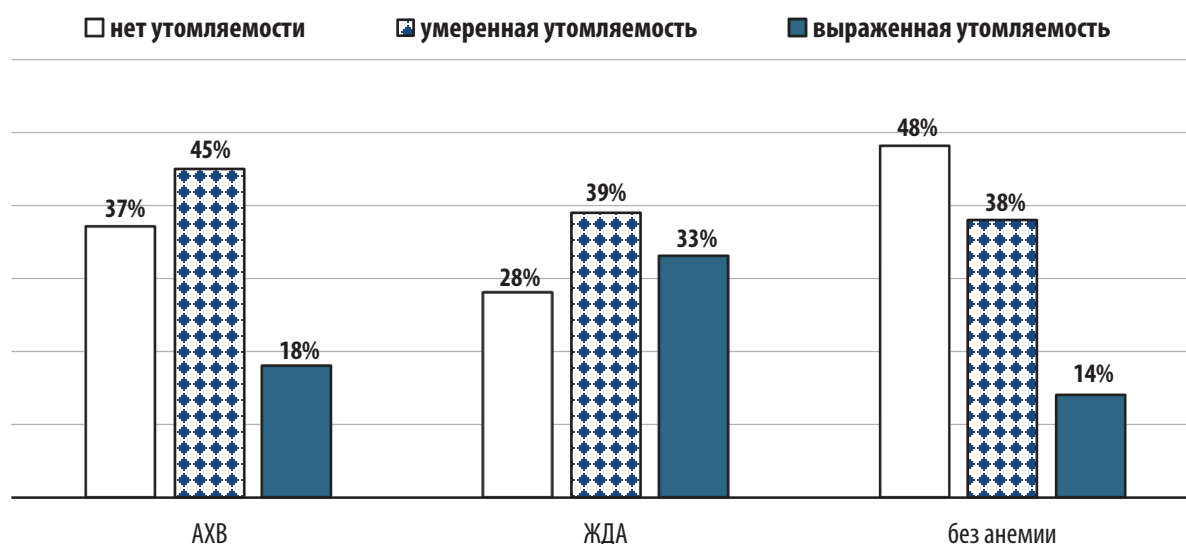


Рис. 1. Распределение утомляемости в зависимости от нарушений метаболизма железа: АХВ – анемия хронического воспаления; ЖДА – железодефицитная анемия

Обсуждение

В последнее время все больше внимания уделяется персонализации тактики лечения, которая разрабатывается с участием пациентов [3, 5, 19, 20]. И это не случайно, поскольку оценка параметров самим пациентом является одним из критериев эффективности проводимой терапии. [2, 6, 7]. Как показали многочисленные исследования, она не только определяется клиническими особенностями собственно ревматоидного воспаления, но во многом может зависеть от имеющихся сопутствующих заболеваний [2, 4, 21], которые могут влиять на оценку пациентом симптоматики болезни, что приводит к завышению показателей активности РА [2, 19, 22, 23].

В нашем исследовании главным оцениваемым фактором, входящим в число PROs, являлась утомляемость как клинический симптом сопутствующей анемии, а также активности основного заболевания. У наших пациентов с активным РА анемия диагностировалась в 46% случаев, что соответствует данным литературы [12–14]. При этом стоит обратить внимание, что в данное исследование специально не включались пациенты с тяжелой сопутствующей кардиологической патологией, патологией почек и онкологическими заболеваниями, а также с признаками гемолитической анемии и предшествующим кровотечением. С учетом того, что утомляемость имеет многофакторный генез, при проведении анализа данных мы допускали определенные ограничения, поскольку нельзя было исключить влияние целого ряда иных факторов (кардиологических, неврологических, эндокринных, психоэмоционального состояния пациентов и др.), влияющих на результаты анкетирования [5, 20].

Полученные результаты подтвердили данные литературы [15, 18, 19, 23] о том, что при анемии уровень утомляемости выше, чем без анемии. Однако пациенты с анемией имели более высокую активность заболевания, чем больные с нормальным уровнем гемоглобина, что не исключает вклада активности воспалительного процесса в развитие утомляемости.

Характерными отличиями проведенного исследования от полученных ранее данных [11, 14, 22] являлись определение связи особенностей нарушения метаболизма железа с генезом анемии и оценка их влияния на выраженность утомляемости. Оказалось, что при активном РА у пациентов с анемией только в половине случаев (54%) была диагностирована изолированная АХВ как проявление активности воспалительного процесса, а у каждого третьего пациента — ЖДА, требующая дополнительного назначения препаратов железа в рамках лечения сопутствующей патологии. Дефицит железа является очень распространенным, но часто упускаемым из виду состоянием, особенно у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями. Это очень важное сопутствующее заболевание, которое объясняет неблагоприятные исходы, длительную госпитализацию и плохое качество жизни этих пациентов [10, 11, 14].

Несмотря на отсутствие различий по медиане счета FACIT-F, распределение по выраженности утомляемости различалось в зависимости от характера нарушений метаболизма железа. Так, при АХВ немного чаще встречалась умеренная утомляемость, а при истинном дефиците железа (ЖДА) почти в два раза чаще, чем при АХВ, выявлялась выраженная утомляемость (в 33% и 18% случаев соответственно).

Обращают на себя внимание выявленные разнонаправленные изменения уровня утомляемости с другими показателями, входящими в число PROs, в зависимости от характера нарушений метаболизма железа. Так, у пациентов с наличием сопутствующей ЖДА было выше ЧБС (при одинаковой интенсивности боли по ВАШ), а выраженность утомляемости коррелировала с уровнем гемоглобина (чем ниже его уровень, тем ниже значения по опроснику FACIT-F) и функциональными нарушениями. При АХВ выраженность утомляемости, наоборот, отрицательно коррелировала с функциональными нарушениями (чем меньше утомляемость, тем выше значения НАQ), что требует дальнейшего изучения. Одним из обоснований результатов исследования может быть гипотеза о том, что длительная хроническая анемия с дефицитом железа (даже легкой степени) без должной терапии приводит к гипоксии тканей, что утяжеляет течение хронического воспалительного заболевания [10, 22] за счет нарушения процессов, связанных с делением, ростом и запрограммированной смертью клеток, а также с повышением синтеза коллагена и других компонентов фиброзной матрикса [11, 15].

Утомляемость, обусловленная воспалительной активностью основного заболевания, более существенно сказывалась на качестве жизни пациентов [6, 8, 20]. Эту точку зрения подтверждают результаты анализа данных опросника EQ-5D при ЖДА и АХВ. При ЖДА показатель качества жизни был выше, чем при АХВ. При этом у пациентов с АХВ при одинаковых значениях медианы были другие показатели по 25-му перцентилю, что обусловлено более частым получением отрицательного ответа на поставленные вопросы, свидетельствующем о более низком качестве жизни как проявлении более тяжелого течения болезни.

Также, в отличие от ЖДА, при АХВ была выявлена сильная положительная корреляция утомляемости с уровнем ИЛ-6, что подтверждает плеiotропность действия данного цитокина, не только играющего одну из ключевых ролей в поддержании хронического воспаления и в нарушениях метаболизма железа, но и оказывающего «системное» действие, повышающее риск возникновения усталости при РА [9, 24]. Так, в работе Т.А. Лисицыной и соавт. [9], было показано, что утомляемость является симптомом основного заболевания и проявлением системной воспалительной активности, а провоспалительные цитокины могут выполнять роль биологических маркеров утомляемости. Авторы отметили, что боль и утомляемость наряду с расстройствами тревожно-депрессивного спектра являются частыми проявлениями хронического иммуновоспалительного процесса, сопровождающегося повышением концентрации провоспалительных цитокинов.

Наиболее важным результатом, полученным в ходе настоящего исследования, является оценка анамнестических данных по эффективности терапии в изучаемых когортах пациентов с активным РА. Было продемонстрировано, что именно дефицит железа с развитием ЖДА, а не АХВ оказывает наибольшее влияние на оценку параметров пациентом, что приводит к необоснованной смене терапии. Именно у пациентов с ЖДА в три раза чаще встречалась неэффективность двух и более ГИБП/тсБПВП по сравнению с АХВ. Полученные результаты подтверждают данные многочисленных исследований, которые

показывают, что пациенты с РА и сопутствующей патологией имеют более высокие показатели активности заболевания и с меньшей вероятностью достигают цели лечения (ремиссии или низкой активности болезни), чем больные РА без сопутствующих болезней [2, 4, 25].

Заключение

Таким образом, у пациентов с активным РА и анемией утомляемость имеет многофакторный патогенез и связана, помимо активности воспалительного процесса, в том числе и с нарушениями метаболизма железа. Полученные результаты демонстрируют, что сопутствующая ЖДА, плохо диагностируемая врачами из-за схожести клинических проявлений с АХВ, вносит значительный

вклад в развитие и в выраженность утомляемости, а также может влиять на оценку эффективности терапии.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме № 125020301268-4.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;1(81):20-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220973
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
- Busby AD, Wason J, Pratt AG, Young A, Isaacs JD, Nikiphorou E. The role of comorbidities alongside patient and disease characteristics in long-term disease activity in RA using UK inception cohort data. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(11):4297-4304. doi: 10.1093/rheumatology/keac139
- Davies K, Dures E, Ng WF. Fatigue in inflammatory rheumatic diseases: Current knowledge and areas for future research. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;11(17):651-664. doi: 10.1038/s41584-021-00692-1
- Dures E, Farisoğulları B, Santos EJF, Molto A, Feldthausen C, Harris C, et al. 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(10):1260-1267. doi: 10.1136/ard-2023-224514
- Overman CL, Kool MB, Da Silva JA, Geenen R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: An international study. *Clin Rheumatol*. 2016;35(2):409-415. doi: 10.1007/s10067-015-3035-6
- Yoshida K, Lin TC, Wei MY, Malspeis S, Chu SH, Camargo CA Jr, et al. Roles of postdiagnosis accumulation of morbidities and lifestyle changes in excess total and cause-specific mortality risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(2):188-198. doi: 10.1002/acr.24120
- Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Зельтин АЕ, Новиков АА, и др. Провоспалительные цитокины и депрессия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(3):261-266. [Lisitsyna TA, Veltishev DU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Zeltin AE, Novikov AA, et al. Pro-inflammatory cytokines and depression in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):261-266 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1498
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, et al.; IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(10):1068-1078. doi: 10.1002/ajh.24820
- Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Noval S, Ozawa S, Takere J, Henry D, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol*. 2017;92(1):88-93. doi: 10.1002/ajh.24595
- Мазуров ВИ, Ли́ла АМ. Особенности анемического синдрома у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. *Медицинский академический журнал*. 2001;1:58-65 [Mazurov VI, Lila AM. Features of anemic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Medical Academic Journal*. 2001;1:58-65 (In Russ.)].
- Галушко ЕА, Беленький ДА. Современные аспекты диагностики и лечения анемии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;5(50):98-105. [Galushko EA, Belenky DA. Modern aspects of diagnosis and treatment of anemia in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;5(50):98-105 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1189
- Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500
- Petzer V, Theurl I, Weiss G. Established and emerging concepts to treat imbalances of iron homeostasis in inflammatory diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):135. doi: 10.3390/ph11040135
- Corrado A, Di Bello V, d'Onofrio F, Maruotti N, Cantatore FP. Anti-TNF- α effects on anemia in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;30(3):302-307. doi: 10.1177/0394632017714695
- Семашко АС, Ли́ла АМ, Галушко ЕА, Гордеев АВ, Зоткин ЕГ. Применение гепсидина в качестве маркера для диагностики характера анемии у больных с высокой активностью ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2023;17(6):59-64. [Semashko AS, Lila AM, Galushko EA, Gordeev AV, Zotkin EG. The use of hepcidin as a marker for diagnosing the type of anemia in patients with high activity of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):59-64 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-59-64
- Асеева ЕА, Соловьев СК, Никишина НЮ, Койлубаева ГМ, Лисицына ТА, Насонов ЕЛ. Проблема усталости у пациентов с системной красной волчанкой, по данным российской когорты РЕНЕССАНС. *Современная ревматология*. 2020;14(4):23-30. [Aseeva EA, Solov'yev SK, Nikishina NY, Koylubaeva GM, Lisitsyna TA, Nasonov EL. The problem of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus according to the data on a Russian RENAISSANCE cohort. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(4):23-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-23-30

19. Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ, Потапова АС, Филатова ЕС, Хлабошина ВН, Амирджанова ВН, и др. Нужно оценить эффективность терапии? Спросите пациента! *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):361-368. [Polishchuk EYu, Karateev AE, Potapova AS, Filatova ES, Khlaboshchina VN, Amirjanova VN, et al. Need to assess the effect of therapy? Ask the patient! *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):361-368 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-361-368
20. van Hoogmoed D, Fransen J, Bleijenberg G, van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1294-1302. doi: 10.1093/rheumatology/keq043
21. Radner H. How to improve care for patients with RA and comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):607-608. doi: 10.1038/s41584-020-00504-y
22. Sun Y, Liu J, Xin L, Wen J, Zhou Q, Chen X, et al. Factors influencing the Sharp score of 1057 patients with rheumatoid arthritis and anemia: A retrospective study. *J Int Med Res*. 2022;50(3):3000605221088560. doi: 10.1177/03000605221088560
23. Silva CFR, Duarte C, Ferreira RJO, Santos E, da Silva JAP. Depression, disability and sleep disturbance are the main explanatory factors of fatigue in rheumatoid arthritis: A path analysis model. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):314-321. doi: 10.55563/clinexp Rheumatol/hkhbad
24. Насонов ЕЛ, Лисицына ТА, Зоннова ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олоклизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):62-69. [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: Results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):62-69 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-62-69
25. Radner H, Yoshida K, Frits M, Iannaccone C, Shadick NA, Weinblatt M, et al. The impact of multimorbidity status on treatment response in rheumatoid arthritis patients initiating disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2076-2084. doi: 10.1093/rheumatology/kev239

Галушко Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>

Семашко А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-7942>

Зоткин Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>