

# Особенности диагностики и течения анемического синдрома у больных ревматоидным артритом

Н.В. Корякова, Н.Н. Везикова, И.М. Марусенко  
Кафедра госпитальной терапии медицинского факультета  
ГОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск

## Резюме

**Цель.** Изучить особенности анемического синдрома у больных ревматоидным артритом (РА), оценить эффективность терапии РА базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) на течение анемии хронических заболеваний (АХЗ).

**Материал и методы.** Обследовано 62 пациента с достоверным РА и снижением гемоглобина (Hb) менее 130 г\л у муж. и менее 120 г\л у жен. Определялись Hb, эритроциты, эритроцитарные индексы, железо сыворотки, ферритин, у ряда пациентов – концентрация растворимых рецепторов трансферрина (рТфР) и эритропоэтина. 30 пациентов обследованы через 6 мес. терапии БПВП.

**Результаты.** У 49(79%) пациента анемия была легкой степени тяжести, у 33(53%) – гипохромной и у 15(24%) – микроцитарной. Дефицит железа был выявлен у 16(26%) пациентов с помощью исследования ферритина, рТфР и индекса рТфР\log ферритина. При динамическом исследовании на фоне 6<sup>м</sup> мес. терапии БПВП достоверный прирост Hb, эритроцитов и сывороточного железа наблюдался у больных с хорошим и удовлетворительным общим эффектом лечения.

**Заключение.** Для изучения дефицита железа у больных РА целесообразно определение эритроцитарных индексов, феррокинетических показателей, железосвязывающей способности сыворотки. Определение рТфР и индекса рТфР\log ферритина целесообразно при нормальном и высоком уровне ферритина. Основным фактором, влияющий на течение анемии хронических заболеваний у больных РА, – это активность самого заболевания, которая может контролироваться только эффективной терапией БПВП.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, анемия, активность заболевания, дефицит железа, растворимые рецепторы трансферрина, эффективность терапии

Распространенность анемии среди больных ревматоидным артритом (РА) составляет от 30% до 70% [3,4,19,21]. Анемия вносит весомый вклад в состояние и качество жизни пациентов, ухудшает течение и увеличивает смертность при ИБС, сердечной недостаточности и нарушении функции почек [1,7,10]. Особую значимость анемическая гипоксия приобретает у больных РА, т.к. они имеют более высокий риск поражения почек и развития кардиоваскулярных заболеваний по сравнению с общей популяцией [30].

Первое место в структуре причин снижения гемоглобина (Hb) в популяции занимает железодефицитная анемия (ЖДА), второе – анемия хронических заболеваний (АХЗ), которая возникает у пациентов с инфекцией, воспалением или злокачественными новообразованиями. У больных РА лидирующее положение занимает именно АХЗ,

тогда как ЖДА отходит на второй план [4,5,27,29].

Патогенез АХЗ многогранен, ее развитие и тяжесть тесно связаны с активностью воспалительного процесса. В результате активного иммунного воспаления происходит активация CD3 лимфоцитов и моноцитов, в результате чего синтезируются интерферон (ИФ)- $\gamma$ , фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6. Каскад провоспалительных цитокинов запускает основные механизмы АХЗ. ИЛ-6 стимулирует выработку печенью пептида гепсидина, состоящего из 25 аминокислот [29]. В настоящее время образование гепсидина рассматривают как ведущий механизм развития АХЗ, этот пептид является основным элементом, связывающим иммунную систему и метаболизм железа [2]. Основные функции, которые выполняет гепсидин, – это снижение всасывания железа в кишечнике и торможение реутилизации ионов железа из макрофагов.

Накопление ионов железа внутри макрофагов под действием гепсидина и воспалительных цитокинов происходит через различные системы рецепторов мембран и трансмембранных перенос-

чиков, которые обеспечивают захват ионов железа макрофагами и препятствуют дальнейшему их высвобождению. ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 стимулируют продукцию белка ферритина, основная функция которого – обеспечение запасов железа в организме и предотвращение высоких концентраций железа в сыворотке крови. Накопление ионов железа в макрофагах, высокий уровень ферритина – основные механизмы ограничения доступности ионов железа для гемопоэза у пациентов с АХЗ.

Ряд исследователей показали прямую корреляционную связь между экспрессией и сывороточным уровнем гепсидина и концентрацией ферритина сыворотки, что, вероятно, связано с влиянием иммунного воспаления на эти белки [9,24].

Второй основной механизм патогенеза АХЗ – снижение продукции эритропоэтина в почках в результате влияния ФНО- $\alpha$  и ИФ- $\gamma$ .

Кроме того, ИФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 прямо ингибируют дифференцировку и пролиферацию эритроидных клеток – предшественников [2,29].

В результате изменения метаболизма железа при АХЗ наибольшую трудность представляет дифференциальная диагностика сочетания дефицита железа с анемией воспаления.

Целью нашего исследования стало изучение особенностей анемического синдрома, включая вопросы диагностики дефицита железа, и оценка эффективности базисной противовоспалительной терапии на течение АХЗ у больных РА.

### *Материал и методы*

В исследовании приняли участие 62 пациента, находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» г. Петрозаводска с достоверным диагнозом РА (на основании критериев Американской коллегии ревматологов, 1987) и со снижением уровня Нб менее 120г\л у жен. и менее 130г\л у муж. Критерий исключения – онкологические заболевания.

Среди них было 50 жен. и 12 муж., в возрасте от 25 до 79 лет (ср. возраст  $55,9 \pm 15,3$  года), с длительностью течения РА от дебюта заболевания до 34 лет. 45(72,5%) пациентов были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ). Распределение рентгенологических стадий (по Штейнброкеру): I – у 1(1,5%) пациента, II – у 14(22,5%), III – 18(29%), IV – у 29(47%). Активность РА определялась с помощью индекса DAS28, значение которого составило в исследуемой группе пациентов от 2,89 до 7,97 (сред.  $5,42 \pm 1,09$ ). Низкая активность установлена у 2(3,2%) больных, умеренная – у 22(35,5%), высокая – у 38(61,3%). У 7(11,3%) пациентов на фоне амилоидоза диагностирована хроническая почечная недостаточность (ХПН) с уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Cockcroft – Gault от 5 до 50мл\мин. Коморбидная инфекция была выявлена у 8(13%) больных РА.

На момент исследования терапию базисными

противовоспалительными препаратами (БПВП) на протяжении 2 и более мес. получали 38(61,3%) пациентов. Наиболее часто использовался метотрексат (МТ) – у 18(29%) больных в дозе от 7,5 до 20мг (ср.  $11,25 \pm 3,8$ мг) в нед., комбинированная терапия МТ и сульфасалазином (ССЗ) – у 8(13%), ССЗ в дозе 2000мг\сут – у 5(8%), хлорбутин – у 2(3,3%); 5(8%) пациентам проводилась терапия инфликсимабом в дозе 3мг\кг по стандартной схеме в комбинации с МТ от 3 до 10 мес.

Системную терапию глюкокортикоидами (ГК) в дозе 5 – 10мг\сут по преднизолону получали 5(8%) больных.

Препараты железа до исследования были назначены 4(6,5%) больным.

Всем пациентам исследовалась гемограмма на анализаторе Sysmex с оценкой эритроцитарных индексов (МСV – средний объем эритроцита и МСН – средняя концентрация гемоглобина в эритроците), феррокинетические показатели (сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки – ОЖСС, неспецифическая железосвязывающая способность сыворотки – НЖСС, концентрация ферритина). С помощью иммуноферментного анализа на сенсорном иммуноферментном анализаторе Sunrise (TECAN Austria GmbH) с использованием реактивов фирмы «BioVendor» (Чешская Республика) у 47 пациентов выполнено исследование концентрации растворимых рецепторов трансферрина (рТФР). Минимально определяемая концентрация согласно методике определения – 0,01мкг\мл. У 55 больных определялся также уровень эритропоэтина.

30(48%) пациентов исследованы в динамике через 6 мес. с использованием вышеприведенных методик, за исключением рТФР. На момент контрольного исследования только 20(67%) чел. получали непрерывную терапию БПВП: 13(43%) – МТ в дозе от 7,5 до 17,5мг в нед., ср. –  $12,5 \pm 3,5$ мг в нед.; 3(10%) – комбинированную терапию МТ и ССЗ; 2(6,5%) – терапию инфликсимабом в сочетании с МТ в дозе 7,5мг\сут.; 2(6,5%) больных – монотерапию ССЗ в дозе 2000мг\сут. Системная терапия ГК (в дозе 10мг\сут. по преднизолону) проводилась у 4(13,3%) больных, у 3-х из них без БПВП. В этой группе дефицит железа при первичном исследовании выявлен не был, терапию препаратами железа никто не получал. Оценка эффективности проводимой терапии оценивалась с помощью индекса DAS28 (по критериям EULAR). У 12(40%) пациентов отмечен хороший и удовлетворительный ответ на проводимую терапию.

Результаты исследования обрабатывались на IBM – совместимом компьютере с использованием Microsoft Office Excel 2007 и пакета статистических программ Statistica 6.0. Нормальное распределение определялось с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для признаков с нормальным распределением указана средняя арифметическая величина и стандартное отклонение ( $M \pm S$ , где  $M$  – сред-

няя арифметическая,  $S$  – стандартное отклонение). Если распределение признаков отличалось от нормального, приведены медиана, верхний и нижний квартили  $[A(L - H)]$ , где  $A$  – медиана,  $L$  – нижний квартиль]. Оценка достоверности различий между независимыми группами с нормальным распределением проводилась с использованием  $t$  – критерия Стьюдента, в других случаях использовался критерий Манна – Уитни, между зависимыми группами с использованием  $t$  – критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Корреляционная связь определялась методом Спирмена.

### Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования у больных РА были исключены мегалобластная, гемолитическая, апластическая анемии.

В исследуемой группе преобладала анемия легкой степени тяжести с уровнем  $Hb$  более  $90 \text{ г/л}$ , она наблюдалась у 49(79%) больных. Только у 1(1,6%) пациента с ХПН зарегистрирована тяжелая анемия с уровнем  $Hb$   $56 \text{ г/л}$ . Достоверных различий в концентрации  $Hb$  у мужчин и женщин не выявлено (средняя концентрация  $Hb$  у женщин –  $99,5 \pm 11,86 \text{ г/л}$ , у мужчин –  $101,3 \pm 13,2 \text{ г/л}$ ).

Повышение уровня тромбоцитов более  $400 \times 10^9 \text{ л}$  наблюдалось у 21(34%) больного, основную группу с тромбоцитозом – 16(76%) чел. составили пациенты с высокой степенью активности РА.

Гипохромная анемия с уровнем  $MCN < 27 \text{ pg}$  была выявлена у 33(53%) больных, микроцитоз со снижением  $MCV < 76 \text{ fl}$  наблюдался только у 15(24%) пациентов.

АХЗ в большинстве случаев нормохромная и нормоцитарная, хотя у части пациентов с РА может быть и гипохромной и микроцитарной, имитируя ЖДА [5,19]. По данным некоторых авторов, сочетание АХЗ с дефицитом железа делает анемию более часто гипохромной, микроцитарной и более тяжелой [29].

Сидеропенический синдром (*pica chlorotica*, койлонихии) был выявлен у 6(9,7%) человек.

Железо сыворотки у обследованных лиц колебалось от 2,4 до  $26[6,2 (4 - 8,6)] \text{ мкмоль/л}$  и было низким у 55(88,7%) больных. По данным литературы, и при АХЗ и при ЖДА снижается уровень сывороточного железа. Низкое железо сыворотки у больных ЖДА свидетельствует об абсолютном дефиците железа в организме, а у пациентов АХЗ истощение железа сыворотки происходит за счет накопления ионов железа в ретикулоэндотелиальной системе [25,28,29].

Уровень ферритина колебался от 2,8 до  $820 [(72,3(17,3 - 216)] \text{ нг/мл}$ . А.Е.Маст и соавт. показали, что чувствительность и специфичность ферритина для диагностики дефицита железа повышается до 92% и 98% соответственно, если использовать диагностический уровень  $\leq 30 \text{ нг/мл}$  независимо от пола обследуемого и методики определения [16].

У 15(24%) пациентов ферритин был ниже  $30 \text{ нг/}$

мл. У больных РА в результате действия провоспалительных цитокинов концентрация ферритина увеличивается, адекватно не отражая дефицит железа [29].

Проникновение железа в клетку осуществляется при взаимодействии комплекса трансферрин – железо со специфичным к трансферрину рецептором на плазматической мембране. Участие рецепторов трансферрина в метаболизме железа у больных РА и анемией первоначально изучали на уровне костномозговых эритробластов [15]. Исследование показало, что при АХЗ экспрессия поверхностных рецепторов трансферрина меньше, чем при ЖДА [17,29]. Было установлено, что на экспрессию рецепторов негативно влияют воспалительные цитокины [29]. Растворимый рецептор трансферрина (рТФР) – пептид с молекулярной массой  $95 \text{ кДа}$ , который отделяется от поверхностного рецептора на мембране под воздействием внеклеточных протеаз и попадает в кровотоки [18]. Уровень рТФР тесно связан с тяжестью анемии: чем ниже уровень  $Hb$ , тем значительно повышена концентрация рТФР [31].

Во многих исследованиях было обнаружено, что концентрация рТФР у пациентов с АХЗ значительно ниже, чем у больных ЖДА [22,27,28]. В нашем исследовании показатель рТФР составил от 0,54 до  $10 [1,67(1,3 - 2,25)] \text{ мкг/мл}$ . При этом диапазон нормальных значений для взрослых, установленный производителем реактивов, составил от 1 до  $2,9 \text{ мкг/мл}$ . Корреляционной связи между степенью снижения  $Hb$  и уровнем рТФР получено не было. У одного пациента концентрация рТФР превысила норму более чем в 3 раза, при уровне ферритина  $168 \text{ нг/мл}$ .

Ферритин отражает запасы железа в организме, а рТФР – активность эритропоэза и его потребность в железе. Маркером истощения запасов железа при иммуновоспалительных заболеваниях служит индекс  $\text{pTfR} \backslash \log$  ферритина, значение которого более 2 говорит о дефиците железа или сочетании дефицита железа и АХЗ, а менее 1 – об АХЗ [20,23,29]. У 11(23%) больных из 47 обследованных индекс  $\text{pTfR} \backslash \log$  ферритина превысил значение 2, причем у 10 из них уровень ферритина был менее  $30 \text{ нг/мл}$ . У 23(49%) пациентов индекс составил менее 1 и у 13(28%) – значение индекса находилось между 1 и 2.

Мы сравнили основные лабораторные показатели гемограммы и феррокинетики трех групп пациентов с учетом значения индекса  $\text{pTfR} \backslash \log$  ферритина (табл.1). Пациенты этих групп не отличались по возрасту, полу, активности РА. У пациентов с дефицитом железа ( $\text{pTfR} \backslash \log$  ферритина  $> 2$ ) были более выраженными гипохромия и микроцитарность, показатели феррокинетики ОЖСС и НЖСС оказались достоверно выше, чем у больных АХЗ ( $\text{pTfR} \backslash \log$  ферритина  $< 1$ ), хотя уровень железа сыворотки в этих группах не отличался.

Интерес представляет группа пациентов со зна-

Таблица 1  
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЗНАЧЕНИЯ ИНДЕКСА рТФР\log ФЕРРИТИНА

Показатель	Группа I Индекс рТФР\log ферритина 1 – 2 (n = 13)	Группа II Индекс рТФР \log ферритина > 2 (n = 11)	Группа III Индекс рТФР \log ферритина < 1 (n = 23)
1. Hb (г\л)	105(99 – 105)	105(95 – 112)	106(97 – 105)
2. Эритроциты (10 <sup>12</sup> \л)	3,9±0,47	4,2±0,55	3,6±0,58
3. MCH (pg)	25±2,5***	23,7±2,5***	29±2,8
4. MCV (fl)	80±8,9*	76±4,9*	87±6,5
5. Железо (мкмоль\л)	6,2(3,7 – 6,6)	7(3,8 – 6,8)	7,7(5,2 – 8,5)
6. ОЖСС (мкмоль\л)	47±12,4*	59,3±5,8	36,3±7,4*
7. НЖСС (мкмоль\л)	41±12,4*	52±8,4	36,3±7,4*

Примечание: В строках 3,4 показаны достоверные различия между группой III и группами I, II; в строках 6,7 – различия между группой II и группами I, III \* при p<0,05, \*\*\* при p<0,001.

чением индекса рТФР\log ферритина от 1 до 2. В алгоритме диагностики, который предлагают G. Weiss и соавт., эта группа не нашла своего определения [29]. В нашем исследовании данная группа отличалась более гипохромной и микроцитарной анемией по сравнению с группой больных АХЗ (рТФР\log ферритина < 1) и более низкими показателями ОЖСС и НЖСС по сравнению с группой дефицита железа (рТФР\log ферритина > 2). Таким образом, мы не получили данных, указывающих на дефицит железа в группе пациентов с индексом рТФР\log ферритина от 1 до 2, но считаем, что необходимо динамическое наблюдение и исследование этой группы.

С помощью ферритина, рТФР и индекса рТФР\log ферритина мы установили дефицит железа у 16(26%) больных РА, и у 15 из них уровень ферритина был менее 30нг\мл. Таким образом, наибольшую

практическую ценность для диагностики дефицита железа представляет дополнительное определение рТФР и индекса рТФР\log ферритина при нормальном или повышенном уровне ферритина, о чем свидетельствуют данные и других авторов [15, 29].

Так как уровень рТФР наиболее точно отражает дефицит железа у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями, мы попытались установить взаимосвязь этого показателя с другими диагностическими маркерами анемии. Корреляционная связь обнаружена с показателями MCH (R=-0,62, p<0,001) и MCV (R=-0,32, p<0,05).

Был также оценен уровень эритропоэтина у исследуемых больных, который составил от 1,4 до 200 [26(13,3 – 38,2)]мМЕ\мл, по установленным нормам только у 1 больного (без ХПН) он был снижен. Другие исследователи тоже указывают, что снижение уровня эритропоэтина при АХЗ наблюдается далеко не у всех пациентов, наибольшую значимость приобретает снижение чувствительности к нему эритробластов, и сама анемия является главным стимулятором продукции эритропоэтина [5]. Концентрация эритропоэтина у пациентов, имеющих ХПН, не отличалась от других больных, колебалась от 4,1 до 58,1, среднее значение 24,8±18,3мМЕ\мл.

При исследовании пациентов в контрольные сроки мы сравнивали лабораторные показатели гемограммы и феррокинетики в начале исследования и через 6 мес. у пациентов, принимавших БПВП, и больных, не получавших регулярной терапии БПВП (табл.2). Мы обнаружили достоверный прирост уровня Hb, эритроцитов и сывороточного железа у больных, получавших терапию БПВП на протяжении 6 месяцев. Сравнив динамику показателей гемограммы, обмена железа и эритропоэтина у больных в зависимости от ответа на терапию (табл.3), мы получили достоверное увеличение уровня Hb, эритроцитов и железа сыворотки крови только у больных с хорошим или удовлетворительным ответом на терапию БПВП; изменений других феррокинетических показателей и эритропоэтина выявлено не было.

Таблица 2  
ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧЕРЕЗ 6 МЕС У ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧАЮЩИХ БПВП И ПАЦИЕНТОВ БЕЗ БПВП

Показатель (среднее значение)	Общая группа (начало исследования\ через 6 мес.) n = 30	Группа пациентов, получавших БПВП (начало исследования\ через 6 мес.) n = 20	Группа пациентов, не получавших БПВП (начало исследования\ через 6 мес.) n = 10
Hb (г\л)	99,8±10,8 \113,6±14***	102,5±9,1 \115,5±12,8**	94,8±12,6 \100,6±16,7
Эритроциты (10 <sup>12</sup> \л)	4±0,5 \4,3±0,3**	4,1±0,5 \4,3±0,4*	3,9±0,54 \4,2 ± 0,2
MCH (pg)	25,6±3,3 \26,5±2,8	25,6±2,9 \27,0±2,5	25,5±4,9 \23,9±2,5
MCV (fl)	80,7±7,4 \81,4±6,7	81,8±8,2 \83,4±5,8	77,1±2,3 \75,5±5,8
Железо (мкмоль\л)	5,5(3,8 – 8,7) \9,2(5 – 12)	6,4(3,9 – 8) \9,3(5,9 – 12,5)*	4(3,7 – 8) \5,6(2,1 – 9,9)
ОЖСС (мкмоль\л)	48,3(43,2 – 56,0) \48,2(40,6 – 54,9)	51,45(46,2 – 60) \52,2(45,5 – 56,2)	44,8(40,2 – 49) \38(33,6 – 49,3)
НЖСС (мкмоль\л)	42,3(36,1 – 46,1) \37,9(34 – 43,6)	42,9(36,3 – 52,7) \40,6(37,3 – 45,7)	36,4(32,2 – 45,2) \32,3(28,1 – 35,7)
Ферритин (нг\мл)	83,4(21,6 – 168) \89,6(25,2 – 133)	57,9(16,7 – 110) \71,2(13,4 – 120)	197,5(159 – 296) \183(111 – 378)
Эритропоэтин (мМЕ\мл)	32,6(20,1 – 43,7) \25,3(18,7 – 54,9)	30,8(13,3 – 36,5) \22,6(17,7 – 54,9)	43,7(26,3 – 135) \33,7(27,6 – 154)

Примечание: Достоверность различий по сравнению с исходными показателями отмечена в таблице \* при p<0,05, \*\* – p <0,01, \*\*\* – p <0,001.

Таблица 3

**ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЧЕРЕЗ 6 МЕС У ПАЦИЕНТОВ ПОЛУЧАЮЩИХ БПВП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТА НА ТЕРАПИЮ**

Показатель (среднее значение)	Группа удовлетворительного и хорошего ответа на терапию БПВП (начало исследования\ через 6 мес.) n = 12	Группа без ответа на терапию БПВП (начало исследования\ через 6 мес.) n = 8
НЬ (г\л)	95±13,1\128,6±12**	102±12,6\105,8±8,3
Эритроциты (10 <sup>12</sup> \л)	3,8±0,6\4,4±0,2*	4,0±0,5\4,3±0,4
МСН (pg)	24,6±0,9\26,7±2,4	25,9±3,2\26,7±2,4
МСV (fl)	84,7±11,6\86,6±3,2	80,8±6,6\82,2±6,0
Железо (мкмоль\л)	5,1(4,0 – 7,1)\9,3(7,0 – 15,5)*	6,5(3,8 – 9,8)\7,7(5,0 – 11,0)
ОЖСС (мкмоль\л)	40,8(39,8 – 52,2)	50,7(46,2 – 60,3)
НЖСС (мкмоль\л)	\54,6(37,7–56,2)	\48,2(45,5 – 55,1)
Ферритин (нг\мл)	35(32,2 – 43,7)	42,3(36,4 – 55,7)
Эритропоэтин (мМЕ\мл)	\33,4(28,6 – 37,3)	\41,6(37,5 – 45,7)
	42,1(19,8 – 94,1)	126(79,2 – 227)
	\57,2(12,8 – 100)	\134(109 – 249)
	31,1(16,3 – 60,9)	28,5(16,7 – 35,8)
	\20,6(12,1 – 25,1)	\25,3(18,7 – 93)

Примечание: Достоверность различий по сравнению с исходными показателями отмечена в таблице \* при p<0,05, \*\* – p<0,01.

**Заключение**

Таким образом, мы считаем, что целесообразно определение эритроцитарных индексов (МСV, МСН), феррокинетических показателей (ОЖСС, НЖСС, ферритин) у всех больных РА для диагностики дефицита железа. Исследование рТФР, индекса рТФР\log ферритина целесообразно у пациентов с нормальным и высоким уровнем ферритина. Основную роль в купировании анемии хронических заболеваний у больных РА играет подавление воспалительной активности РА, которого можно добиться только при эффективности базисной терапии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Александрия Л.Г., Казанцева Т.Ф., Мусеев В.С. Анемия при хронических заболеваниях: фактор сердечно-сосудистого риска при хронической сердечной недостаточности и нефропатиях. *Клин. фармакол. терап.*, 2007, 16, 10 – 4.
2. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Роль гепсидина в патогенезе анемии хронических заболеваний. *Гематол. трансфузиология*, 2006, 5, 31 – 4.
3. Мазуров В.И., Лиля А.М. Особенности анемического синдрома у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. *Мед. академ. журн.*, 2001, 1, 58 – 65.
4. Муравьев Ю.В., Галушко Е.А. Особенности анемии при ревматоидном артрите. *Тер. архив*, 2002, 1, 77 – 9.
5. Davis D., Charles P.J., Potter A. et al. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: in vivo effects of tumour necrosis factor  $\alpha$  blockade. *Br. J. Rheumatology*, 1997, 36, 950 – 6.
6. Doube A., Davis M., Smith J. G., et al. Structured approach to the investigation of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992, 51, 469 – 72
7. Ezekowitz J., McAlister F., Armstrong P. Anemia is common in heart failure and associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*, 2003, 107, 223–5.
8. Fitzsimons E.J., Houston T., Munro R., et al. Erythroblast iron metabolism and serum soluble transferrin receptor values in the anemia of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2002, 47, 166 – 71.
9. Gehrke S.G., Kulaksiz H., Herrmann T. et al. Expression of hepcidin in hereditary hemochromatosis: evidence for a regulation in response to the serum transferrin saturation and to non – transferrin – bound iron. *Blood*, 2003, 102, 371 – 6.
10. Guralnik J.M., Ershler W.B., Schrier S.L. et al. Anemia in the Elderly: a public crisis in haematology. *Haematol.*, 2005, 1, 528 – 32.
11. Hansen T. M. and Hansen N. E. Serum ferritin as indicator of iron responsive anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986, 45, 596 – 602.
12. Hochberg M.C., Arnold C.M., Hogans B.B. et al. Serum immunoreactive erythropoietin in rheumatoid arthritis: impaired response to anemia. *Arthritis Rheum.*, 1988, 31, 1318 – 21.
13. Hutchinson R.M., Davis P., Jayson M.I. Trombocytosis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1976, 35, 138 – 42.
14. Kendall R., Wasti A., Harvey A. et al. The relationship of haemoglobin to serum erythropoietin concentrations in the anaemia of rheumatoid arthritis: the effect of oral prednisolone. *Br. J. Rheumatology*, 1993, 32, 204 – 8.
15. Kuiper – Kramer P.A., Huisman G.M.S., Van der Malen – Sinke J. et al. The expression of transferrin receptor on erythroblast in anaemia of chronic disease, myelodysplastic syndrome and iron deficiency. *Acta Haematology*, 1997, 97, 127 – 31.
16. Mast A.E., Blinder M.A., Gronowski A.M., Chumley C., Scott M.G. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin. Chemistry*, 1998, 44, 45 – 51.

17. Nielsen J., Andersen L. S., Ludwigsen E., et al. Anaemia of rheumatoid arthritis: serum erythropoietin concentrations and red cell distribution width in relation to iron status. *Ann. Rheum. Dis.*, 1990, 49, 349 – 53.
18. Olivares M., Walter T. et al. Usefulness of serum transferrin receptor and serum ferritin in diagnosis of iron deficiency in infancy. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 72, 1191–5.
19. Peeters H. R., Jongen-Lavrencic M., Raja A. N. et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55, 162 – 8.
20. Punnonen K., Irijala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*, 1997, 89, 1052–7.
21. Remacha A.F., Rodriguez-De La Serna A., Garcia-Die F. et al. Erythroid abnormalities in rheumatoid arthritis: the role of erythropoietin. *Rheumatology*, 1992, 19, 1687 – 91.
22. Smith M. A., Knight S. M., Maddison P. J. et al. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: effect of the blunted response to erythropoietin and of interleukin 1 production by marrow. *Ann. Rheum. Dis.*, 1992, 51, 753 – 7.
23. Suominen P., Mottonen T., Rajamaki A., et al. Single values of serum transferrin receptor and transferrin receptor ferritin index can be used to detect true and functional iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anaemia. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 1016 – 20.
24. Tomosugi N., Kawabata H., Wakatabe R. Higuchi M. et al. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using Protein Chip System. *Blood*, 2006, 108, 1381 – 7.
25. Vreugdenhil G., Baltus C.A.M., van Eijk H.G. et al. Anaemia of chronic disease: diagnostic significance of erythrocyte and serological parameters in iron deficient rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*, 1990, 29, 105 – 10.
26. Vreugdenhil G., Wognum A.W., van Eijk H.G. et al. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness. *Ann. Rheum. Dis.*, 1990, 49, 93 – 8.
27. Walters G.O., Miller F.M., Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J. Clin. Pathology*, 1973, 26, 770 – 2.
28. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev.*, 2002, 16, 87 – 96.
29. Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of chronic disease. *NEJM*, 2005, 10, 1011 – 23.
30. Wolfe F., Mitchell D.A., Sibley J.T. et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1994, 37, 481 – 94.
31. Zoli A., Altomonte L., Mirone L., et al. Serum transferrin receptors in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994, 53, 699–701.

Поступила 01.09.09

**Abstract**

**N.V. Koryakova, N.N. Vezikova, I.M. Marusenko**

**Features of diagnostics and course of anemic syndrome in rheumatoid arthritis patients**

**Objective.** To study features of anemic syndrome in rheumatoid arthritis (RA) pts, to estimate influence of disease modifying anti – rheumatic drug therapy efficacy on the course of anemic syndrome.

**Material and methods.** 62 pts with definite RA and level of hemoglobin less than 130g\l for men and less than 120g\l for women were examined. Research of hemoglobin, red cells count, mean corpuscular volume (MCV), mean concentration of hemoglobin (MCH), serum iron and ferritin was carried out. In a part of pts serum transferrin receptor and erythropoietin concentrations was defined. 30 pts were examined after 6 month of disease modifying therapy.

**Results.** In 49(79 %) of the pts the anemia was an easy degree of weight, MCH decreased in 33(53 %) of the pts and 15(24 %) pts had decreased values for MCV. Deficiency of iron in 16(26%) of pts has been established at research of concentration a ferritin, sTfR and an index sTfR \log ferritin. At the dynamic research after 6 month of disease modifying therapy the authentic gain levels of hemoglobin, red cells count and serum iron significantly increased in the pts with good and satisfactory effect of therapy.

**Conclusion.** Definition of MCH, MCV and ferrokinetic data for assessment of iron deficiency in the RA pts is necessary. sTfR and sTfR\log ferritin may be study for pts with normal and increased ferritin levels. The major factor influencing on the course of anemia of chronic disease in the rheumatoid arthritis pts is the course rheumatoid arthritis, that efficacy disease modifying treatment to control.

**Key words:** *rheumatoid arthritis, anemia, disease activity, iron deficiency, serum transferrin receptor, treatment efficacy*