

Н.Т. Ватутин  
Н.В. Калинкина  
А.С. Смирнова

Донецкий национальный  
медицинский университет  
им. Максима Горького

## ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Резюме.** Цель исследования — оценка изменений в общем анализе крови у пациентов с ревматоидным артритом и их возможной связи с течением заболевания. Под наблюдением находились 28 лиц, болеющих ревматоидным артритом на протяжении 3–15 лет и принимающих метотрексат в средней дозе  $11,25 \pm 3,75$  мг/нед в течение  $2,2 \pm 1,6$  года. Для оценки степени выраженности воспалительного процесса определяли уровень С-реактивного белка, использовали 66/68 суставной счёт и визуально-аналоговые шкалы. У всех больных был выполнен общий анализ крови. При этом у 39% пациентов с ревматоидным артритом регистрировали анемию, в 14% — нейтрофилёз, в 11% — тромбоцитоз. По мере повышения активности ревматоидного артрита и длительности заболевания наблюдалось снижение концентрации гемоглобина и увеличение количества тромбоцитов, а при длительном (>3 лет) приёме метотрексата в высоких дозах отмечали нормализацию уровня гемоглобина.

### Ключевые слова:

ревматоидный артрит,  
анемия, нейтрофилёз,  
тромбоцитоз.

### ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА), занимающий примерно десятую часть в общей структуре ревматических болезней, считается одной из важнейших проблем современной ревматологии (Мазуров В.И., Лиля А.М., 2000). В основном он поражает лиц работоспособного возраста, быстро приводит к инвалидизации и существенно уменьшает качество и продолжительность жизни пациентов. Заболевание характеризуется непрогнозируемым течением и разнообразием клинических проявлений (Коваленко В.М. та співавт., 2008). Несмотря на определённые успехи в изучении патогенеза и разработке новых способов терапии РА, стабилизация его клинического течения достигается с трудом. При этом различные внесуставные проявления, в том числе со стороны системы крови, возникающие на фоне РА, ещё больше усугубляют его течение и существенно осложняют проведение адекватной терапии.

Цель нашего исследования — оценка изменений со стороны системы крови у пациентов с РА и их возможной связи с особенностями течения заболевания.

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 28 пациентов (27 женщин и 1 мужчина, средний возраст —  $54 \pm 12$  лет), болеющих серопозитивным полиарритом на протяжении 3–15 лет ( $9 \pm 6$  лет). На момент включения в исследование у 12 из них зарегистрирован РА 1-й степени активности, у 14 — 2-й, у 2 — 3-й. У 6 больных выявлена I рентгенологическая стадия заболевания, у 8 — II, у 14 — III. Все пациенты принимали метотрексат в средней дозе  $11,25 \pm 3,75$  мг/нед ( $7,5$ – $15$  мг/нед) в течение  $2,2 \pm 1,6$  года. Стероидные гормоны эпизодически получали 16 (57%) пациентов, нестероидные противовоспалительные препараты принимали по необходимости.

Всем больным был выполнен общий анализ крови. Подсчёт клеток крови проводили автоматическим гематологическим анализатором Nihon Kohden (Япония). Концентрацию гемоглобина определяли цианметгемоглобиновым методом на спектрофотометре Multiskan Ascent (Labsystems, Финляндия), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — модифицированным методом по Westergren (Меньшиков В.В., 1987). Степень тяжести анемии оценивали согласно классификации ВОЗ (2001). Кроме того, в плазме крови методом иммунотурбидиметрии определялся уровень С-реактивного белка (СРБ) с помощью аппарата Cobos Integra 4000 (Швейцария).

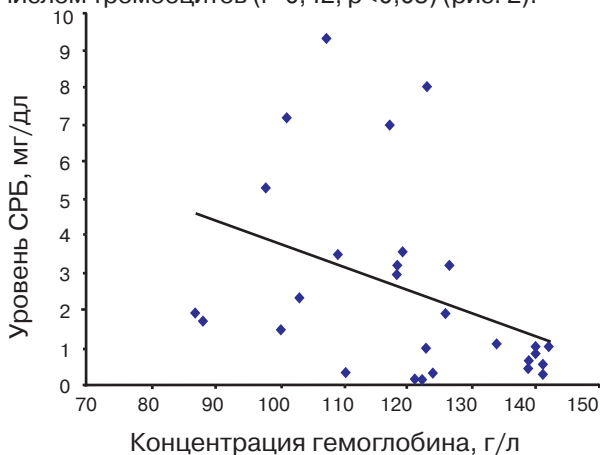
Для оценки количества и степени выраженности воспалительного процесса поражённых суставов использован 66/68 суставной счёт, для определения интенсивности боли и активности РА — визуально-аналоговые шкалы (ВАШ).

Обработку полученных результатов выполняли на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа «MedStat». Для проверки распределения на нормальность использовали критерии W Шапиро — Уилка. При нормальном распределении данные приводились в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), при отличающемся от нормального — в виде медиан и интерквартильных интервалов ( $Me$  (25; 75 — процентиля)). Для сравнения средних двух независимых выборок, соответствующих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный критерий Стьюдента, отличающихся от нормального — W-критерий Вилкоксона. Корреляционные связи между парами количественных признаков при нормальном их распределении оценивали с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона ( $r$ ), при ненормальном — с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ). Во всех случаях проверки гипотез различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

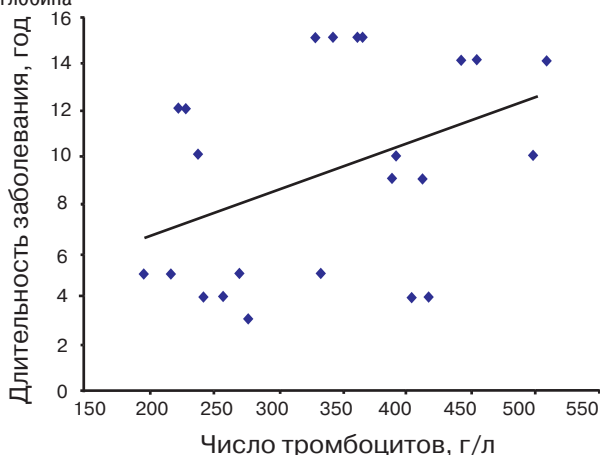
**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Из 28 пациентов у 11 (39%) была отмечена анемия (средняя концентрация гемоглобина —  $99,00 \pm 8,50$  г/л). У большинства из них (8 больных) зарегистрирована анемия лёгкой степени тяжести, у остальных (3 больных) — анемия средней степени. У 3 (11%) пациентов выявлена лейкопения ( $3,03 \pm 0,76 \cdot 10^9$ /л), преимущественно обусловленная лимфопенией ( $0,76 \pm 0,23 \cdot 10^9$ /л), у 4 (14%) — нейтрофилёз ( $9,51 \pm 1,31 \cdot 10^9$ /л), у 3 (11%) — тромбоцитоз ( $484,00 \pm 29,10$  Г/л). Повышение СОЭ ( $59,10 \pm 30,90$  мм/ч) зарегистрировано у всех больных. Уровень СРБ был повышен у 20 пациентов (71%) и составил в среднем  $2,98 \pm 2,48$  мг/дл.

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь между концентрацией гемоглобина и дозой метотрексата ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ). Отметим, что при длительности приёма метотрексата  $\leq 1$  года концентрация гемоглобина сохранялась в пределах нормы ( $125,50 \pm 15,30$  г/л;  $s=0,001$ ), в течение 1–3 лет — наблюдалось достоверное его снижение ( $109,50 \pm 0,70$  г/л), а при приёме  $>3$  лет — нормализация этого показателя ( $126,50 \pm 0,70$  г/л;  $p=0,001$ ). Отмечена также отрицательная корреляция между уровнем СРБ и концентрацией гемоглобина ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 1); длительностью заболевания и уровнем гемоглобина ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ), числом тромбоцитов ( $r=0,42$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 2).

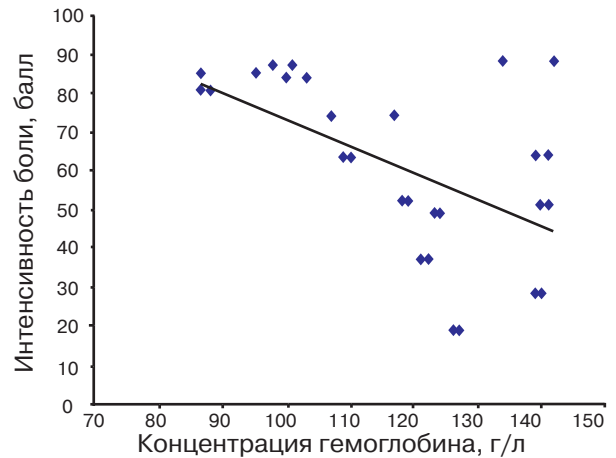


**Рис. 1.** Взаимосвязь между уровнем СРБ и концентрацией гемоглобина

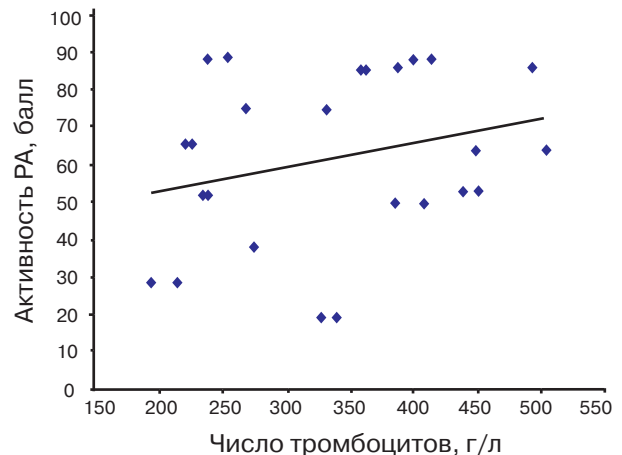


**Рис. 2.** Взаимосвязь между длительностью заболевания и числом тромбоцитов

Согласно результатам 66/68 суставного счёта общее количество отёчных суставов составило в среднем  $28,00 \pm 13,80$  (29 (25;70) баллов), болезненных — 29 (27;34) (38 (32;50) баллов). По данным ВАШ интенсивность боли в среднем составила  $62,50 \pm 22,70$  балла, активность РА —  $59,70 \pm 21,50$  балла. Корреляционный анализ продемонстрировал взаимосвязь между концентрацией гемоглобина и активностью РА ( $r=-0,35$ ;  $p<0,05$ ), интенсивностью боли ( $r=-0,55$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 3), определённых по ВАШ. Также наблюдается корреляция между числом тромбоцитов и активностью РА ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 4), интенсивностью боли ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ).



**Рис. 3.** Взаимосвязь между интенсивностью и концентрацией гемоглобина



**Рис. 4.** Взаимосвязь между активностью РА и числом тромбоцитов

Результаты нашего исследования показали, что у трети пациентов с РА регистрировали анемию лёгкой и средней степени тяжести. При этом наиболее выраженное снижение гемоглобина отмечали при длительно протекающем заболевании и высокой степени его активности, а также на фоне продолжительного приёма метотрексата в высоких дозах.

По данным некоторых авторов (Вуд М.Э., Банн П.А., 1997; Weiss G., Goodnough L.T., 2005) развитие анемии при РА может быть связано с повышением активности провоспалительных цитокинов и их способностью нарушать образование эритроцитов. Одним из механизмов этого может быть пе-

пераспределение железа (снижение количества  $Fe^{2+}$ , необходимого для синтеза гема в сыворотке крови при достаточном его содержании в депо). Именно под влиянием провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-альфа и др.) происходит чрезмерная активация сидерофагов (Альпидовский В.К., 1983; Baer A.N. et al., 1990; Smith M.A. et al., 1992), при которой усиливается фагоцитоз и блокируется их способность передачи железа эритроцитарным клеткам. Провоспалительные цитокины могут также непосредственно угнетать образование предшественников эритроцитов в костном мозгу (Davis D., Chales P.J., 1997; Fitzsimons E.J., Brock J.H., 2001; Agarwal V. et al., 2004; Glossop J.R., Dawes P.T., 2005).

Интерес представляет выявленная нами положительная зависимость уровня гемоглобина от длительности приёма и дозы метотрексата. Известно, что метотрексат угнетает действие провоспалительных цитокинов и снижает активность заболевания, что может обуславливать повышение уровня гемоглобина при длительном приёме его в высоких дозах. Нами также выявлена фазная зависимость между длительностью приёма метотрексата и уровнем гемоглобина. Выявлено, что при длительности приёма метотрексата  $\leq 1$  года концентрация гемоглобина сохраняется в пределах нормы. В то же время при длительности приёма метотрексата в течение 1–3 лет отмечают достоверное снижение концентрации гемоглобина, что, возможно, связано с токсическим действием препарата, а при приёме  $>3$  лет — нормализация этого показателя, обусловленная, вероятно, угнетением выработки провоспалительных цитокинов и снижением активности РА.

Корреляцию между числом тромбоцитов и длительностью заболевания, а также активностью РА можно связать с активацией провоспалительных цитокинов. Согласно данным литературы (Kacena M.A., Horowitz M.C., 2006) они обладают мегакариоцитопоэтическими (тромбопоэтическими) свойствами. Предполагают (Ertenli T., Kiraz S., 2003) также, что гемопоэтические цитокины и, в частности тромбопоэтин, могут принимать участие в процессах воспаления. В то же время, несмотря на увеличение количества тромбоцитов, продолжительность их жизни у больных с РА снижена (Farr M. et al., 1983). Некоторые исследователи (Dahlqvist S.R. et al., 1988) полагают, что это отражает наличие высокой активности болезни.

Таким образом, у больных с РА, выявляют серьёзные нарушения гемопоэза, которые могут быть обусловлены как активностью самого заболевания, так и ятрогенным воздействием. Поэтому при лечении и наблюдении больных с РА необходим регулярный гематологический контроль и, при необходимо-

сти, своевременная и адекватная коррекция возникших нарушений.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с РА в 39% случаев регистрируют анемию лёгкой и средней степени тяжести, в 14% — нейтрофилёз, в 11% — тромбоцитоз.

2. По мере повышения активности РА и длительности заболевания отмечают снижение концентрации гемоглобина и увеличение числа тромбоцитов.

3. При длительном ( $>3$  лет) приёме высоких доз метотрексата отмечается нормализация уровня гемоглобина.

## ЛИТЕРАТУРА

- Альпидовский В.К.** (1983) Гемолитические синдромы при хроническом алкоголизме. Проблемы гематологии и трансфузиологии, 5: 53–58.
- Вуд Мари Э., Банн Пол А.** (1997) Секреты гематологии и онкологии (Пер. с англ.). ИПЦ «Бином», Москва, 31–38 с.
- Коваленко В.М., Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Борткевич О.П., Білявська Ю.В.** (2008) Визначення ролі факторів аутоімунної та імунізопальної реакції в патогенезі ревматоїдного артриту. Укр. ревматол. журн., 4 (34): 42–49.
- Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.** (1987) Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. Медицина, Москва, 368 с.
- Agarwal S., Misra R., Aggarwal A.** (2006) Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. Rheumatol. Int., 26(12): 1091–1095.
- Baer A.N., Dessypris E.N., Krantz S.B.** (1990) The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis. Semin. Arthritis Rheum., 19(4): 209–223.
- Dahlqvist S.R., Nilsson T.K., Norberg B.** (1988) Thrombocytosis in active rheumatoid arthritis. Relation to other parameters of inflammatory activity and confounding effect of automated cell counting. Clin. Rheumatol., 7(3): 335–341.
- Davis D., Chales P.J.** (1997) Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: *in vivo* effects of tumour necrosis factor alpha blockade. Br. J. Rheumatol., 36(9): 950–956.
- Ertenli T., Kiraz S.** (2003) Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis. Rheumatol. Int., 23(2): 49–60.
- Farr M., Scott D.L., Constable T.J.** (1983) Thrombocytosis of active rheumatoid disease. Ann. Rheum. Dis., 42(5): 545–549.
- Fitzsimons E.J., Brock J.H.** (2001) The anaemia of chronic disease. Remains hard to distinguish from iron deficiency anaemia in some cases. BMJ, 322(7290): 811–812.
- Glossop J.R., Dawes P.T., Hassell A.B. et al.** (2005) Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes. J. Rheumatol., 32(9): 1673–1678.
- Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers** (2001) World Health Organization, document WHO/NHD/01.3, Geneva, p. 115.
- Kacena M.A., Horowitz M.C.** (2006) The role of megakaryocytes in skeletal homeostasis and rheumatoid arthritis. Cur. Opin. Rheumatol., 18(4): 405 p. 410.
- Smith M.A., Knight S.M., Maddison P.J. et al.** (1992) Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: effect of the blunted response to erythropoietin and of interleukin 1 production by marrow macrophages. Ann. Rheum. Dis., 51(6): 753–757.
- Weiss G., Goodnough L.T.** (2005) Anemia of Chronic Disease. New. Eng. J. Med., 10: 1011–1023.

## ЗМІНИ У КРОВІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

**М. Т. Вату́тін, Н. В. Калі́нкінa, Г. С. Смі́рнова**

**Резюме.** Мета дослідження — оцінка змін у загальному аналізі крові у пацієнтів із ревматоїдним артритом і їх вірогідного зв'язку з перебігом захворювання. Під спостереженням перебували 28 осіб, які хворіють ревматоїдним артритом впродовж 3–15 років і приймають метотрексат у середній дозі 11,25±3,75 мг/тиж протягом 2,2±1,6 року. Для оцінки ступеня вираженості запального процесу визначали рівень С-реактивного білка, використовували 66/68 суглобовий рахунок і візуально-аналогові шкали. Усім хворим виконано загальний аналіз крові. При цьому у 39% пацієнтів із ревматоїдним артритом реєстрували анемію, у 14% — нейтрофілію, у 11% — тромбоцитоз. З підвищенням активності ревматоїдного артриту і тривалості захворювання спостерігалось зниження концентрації гемоглобіну і збільшення кількості тромбоцитів, а при тривалому (>3 років) прийомі метотрексату у високих дозах відзначали нормалізацію рівня гемоглобіну.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, анемія, нейтрофілія, тромбоцитоз.

## BLOOD CHANGES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**N. T. Vatutin, N. V. Kalinkina, A. S. Smirnova**

**Summary.** The purpose of the study was to estimate changes in the complete blood count in

rheumatoid arthritis patients, and their possible connection with the a course of the disease. 28 rheumatoid arthritis patients were examined during 3-15 years and taking methotrexate in the middle dose of 11,25±3,75 mg/w during 2,2±1,6 years. The complete blood count and level of CRP were investigated. For the estimation of inflammatory process amount and degree in affected joints 66/68 joint count was used, for determination of pain intensity and rheumatoid arthritis activity Visual Analogue Scales were used. 39% patients with rheumatoid arthritis had in anaemia, 14% — neutrophilia, 11% — thrombocytosis. As the activity and duration of rheumatoid arthritis are increased there was a decline of haemoglobin concentration and increasing thrombocytes count, and at the protracted taking of methotrexate high doses the normalization of haemoglobin level was registered.

**Key words:** rheumatoid arthritis, anemia, neutrophilia, thrombocytosis.

### Адрес для переписки:

Вату́тін Николай Тихонович  
83003, Донецк, просп. Ильича, 16  
Донецкий национальный медицинский  
университет им. Максима Горького,  
кафедра внутренней медицины № 3  
E-mail: anna-nikolishina@yandex.ru

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Данные магнитно-резонансной томографии у 84 пациентов с ранним ревматоидным артритом: наличие отека костного мозга прогнозирует прогрессирование эрозивного поражения

Haavardsholm E.A., Boyesen P., Ostergaard M., Schildvold A., Kvien T.K. (2008) Magnetic resonance imaging findings in 84 patients with early rheumatoid arthritis: bone marrow oedema predicts erosive progression. *Ann. Rheum Dis.*, 67: 794–800.

Цель исследования — оценить спектр и тяжесть изменений при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) и их прогностическое значение в последующем развитии характерных изменений, определяемых при традиционной рентгенографии, а также образования эрозий по данным МРТ.

В исследовании принимали участие 84 пациента с РА продолжительностью <1 года. Всем участникам была назначена традиционная терапия РА, при этом они проходили повторные осмотры через 3; 6; 12 мес. Как в исходном, так и при повторных обследованиях, у пациентов проводили оценку активности заболевания, традиционную рентгенографию кистей и запястья, а также МРТ доминирующего запястья. МРТ-снимки оценивали согласно шкале OMERACT для МРТ при РА (RAMRIS), а тра-

диционные рентгенограммы согласно шкале Шарпа в модификации van der Heijde.

В результате проведения МРТ выявлены признаки воспаления (синовит, отек костного мозга, теносиновит) уменьшающиеся в ходе наблюдения, на фоне одновременного незначительного увеличения количества эрозий по данным МРТ и формирования характерного поражения по данным традиционной рентгенографии. Количество пациентов, у которых отмечено прогрессирование эрозивного процесса по данным традиционной рентгенографии составило 48%, а по данным МРТ — 66% соответственно. Уровень исходного отека костного мозга по данным МРТ (>2 баллов по шкале RAMRIS) был определен как независимый предиктор прогрессирования эрозивного процесса как по данным традиционной рентгенографии (отношение odds — 2,77 (95% доверительный интервал 1,06–7,21)), так и по результатам МРТ (отношение odds — 0,21 (95% доверительный интервал 0,08–0,34)).

Результаты исследования демонстрируют, что проведение МРТ доминирующего запястья может помочь клиницистам отобрать категорию пациентов с РА, требующую проведения ранней и агрессивной терапии с целью предотвращения прогрессирования костно-деструктивного процесса.