

УДК 616.72 – 002. 77 – 053. 81 – 055.2 – 06: 616. 155. 194 – 092 - 07

Заздравнов А.А.¹, Пасієшвілі Н.М.²

Харківський національний медичний університет¹, КЗОЗ Харківський обласний клінічний перинатальний центр²

АНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ У ПАЦІЄНТОК З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ: ТЕРАПЕВТИЧНІ ТА ГІНЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, анемічний синдром, патогенез, діагностика, фертильний вік.

Ревматоїдний артрит (РА) – поширене (в середньому 1% населення в загальній популяції) імунно-запальне захворювання суглобів, що призводить до погіршення якості та зменшення тривалості життя. У жінок РА зустрічається в 2,5 - 3 рази частіше, ніж у чоловіків; дебют захворювання в переважній більшості випадків припадає на віковий проміжок 30-50 років, тобто на період репродуктивного віку.

До найбільш частих екстраартикулярних проявів РА відноситься анемічний синдром. Вже при ранньому РА його частота складає 18,5% [13]. При оцінці поширеності анемії в популяції хворих на РА (як ранній, так і пізній РА) даний показник сягає 58 - 61% [6, 9]. Анемічний синдром відноситься до тих позасуглобових проявів РА, які впливають на ефективність лікування, якість та тривалість життя пацієнтів [2, 16]. Хворі на РА, ускладнений анемією, мають значно більшу кількість супутніх захворювань, ніж пацієнти з РА, але без анемії. [8]. РА, ускладнений анемією, вимагає більш тривалого терміну госпіталізації та збільшує фінансові витрати на лікування [8, 11]. Анемія є незалежним фактором, що сприяє інвалідизації хворих на РА [10].

РА відноситься до захворювань, які негативно впливають на фертильність. Це пов'язують зі зниженням лібідо, болем в суглобах,

овуляторними розладами [14]. Також у хворих на РА спостерігається дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, яка проявляється порушенням синтезу статевих гормонів, перш за все – прогестерону[3,5].

Мета роботи. Виявити особливості анемічного синдрому у пацієнок з РА фертильного віку порівняно з хворими на РА, що перебувають в постменопаузальному періоді.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 44 жінки з РА та анемією, в тому числі 11 – зі збереженою менструальною функцією (основна група), 33 – в постменопаузальному періоді (група порівняння). Вік хворих основної групи склав $31,5 \pm 2,52$ років, тривалість анамнезу РА – $4,2 \pm 0,52$ років; в групі порівняння аналогічні показники склали відповідно $57,3 \pm 1,49$ та $11,2 \pm 0,49$ років. Серед пацієнок основної групи у 2 осіб було встановлено I ст. активності РА, у 6 осіб – II ступінь, у 3 – III ступінь. В групі порівняння I ступінь активності хвороби було діагностовано у 6 жінок, II – у 18 осіб, III – у 9. В дослідження не включались пацієнтки, що мали впродовж року маніфестні кровотечі будь якої локалізації, хронічну ниркову недостатність, інші патологічні стани, що супроводжуються синдромом анемії.

При оцінці лабораторних показників, крім рутинних досліджень (визначення гемоглобіну – Hb) вивчали й баланс заліза в організмі. Вміст заліза в сироватці крові й загальну залізовв'язувальну здатність сироватки крові визначали ферозиним методом, який рекомендований Міжнародним комітетом по стандартизації в гематології в якості референтного. Вміст сироваткового феритину не досліджувався, адже при РА дана речовина виконує функції гострострофазового показника [4]. Імуноферментним методом з використанням моноклональних антитіл (тест-система ProCon TNF-alpha, ООО «Протеиновый контур», Россия) у сироватці крові визначали рівень фактору некроза пухлини-альфа (ФНП- α). Статистична обробка результатів проводилась параметричними методами з обрахуванням середньої арифметичної величини досліджуваних показників (M) та її середньої помилки (m). Достовірність розбіжностей оцінювалась за t-критерієм Стьюдента ($p < 0,05$). Взаємозв'язки

між кількісними ознаками вивчали за допомогою кореляційного аналізу Пірсона з обрахуванням лінійного коефіцієнта кореляції – r . Для оцінки достовірності розбіжностей в умовах непараметричної статистики використовували визначення критерію χ^2 , який відображав значущість відмінностей емпіричних та теоретичних частот змінних.

Результати та їх обговорення. В основній групі хворих анемія I ступеню (Hb в межах 100-119 г/л) спостерігалась у 9 (81,8%) пацієнток, II ступеню (Hb в межах 81-99 г/л) - у 2 (18,2%) хворих. В групі порівняння I ступінь анемії реєстрували у 26 (78,9%) жінок, II – у 7 (21,1%). Вірогідних розбіжностей в експресії певних ступенів тяжкості анемії між порівнюваними групами – не відзначалось ($df=1$, $\chi^2 = 0,047$, $p=0,828$). Так само не було достовірних відмінностей ($t=0,367$, $p=0,716$) у концентрації Hb: в основній групі – $108,3 \pm 2,61$, в групі порівняння - $107,0 \pm 1,85$ г/л.

Анемія, що спостерігається у хворих на РА, має дві головні причини. По-перше, це залізодефіцитна анемія (ЗДА), яка розвивається переважно внаслідок прихованих кровотеч з травного тракту, що ушкоджується агресивними лікувальними засобами. По-друге, це так звана анемія хронічного захворювання, або ж цитокінмедійована анемія (ЦМА), яка розвивається внаслідок гіперпродукції проанемічних цитокінів (ФНП- α , інтерлейкіни 1 і 6 [1]. Надлишок цитокінів змінює гомеостаз заліза, пригнічує проліферацію еритроїдних попередників, продукцію еритропоєтину й зменшує тривалість життя еритроцитів [15].

На наш погляд, ЗДА у хворих на РА в структурі анемічного синдрому виступає в якості доповнюючого й обтяжуючого компонента, а АХЗ є провідною етіопатогенетичною ланкою анемічного синдрому при даному ревматичному захворюванні. На користь цього свідчили однаково ($p>0,05$) високі рівні мультифункціонального цитокіна ФНП- α , універсального маркера запалення, якому належить одна з провідних ролей в патогенезі РА і який володіє вираженою проанемічною дією. Вміст ФНП- α дорівнював $92,8 \pm 4,42$ нг/л – в основній групі та $98,5 \pm 2,35$ нг/л – в групі порівняння. Було виявлено

негативний кореляційний зв'язок помірної сили між концентрацією ФНП-а та вмістом Нв: в основній групі $r = -0,30$; в групі порівняння $r = -0,33$.

Поряд з цим, було зроблено припущення про наявність певного «внеску» ЗДА в патогенез анемії при РА, незважаючи на проведений відбір пацієток з відсутністю в анамнезі вказівок на кровотечі. Діагностичним критерієм, який дає можливість диференціювати ЗДА та ЦМА, є дослідження вмісту заліза (Fe) та загальної залізо зв'язувальної здатності сироватки крові (ЗЗЗС), яка значно зростає при ЗДА й майже не змінюється при ЦМА. Проведене обстеження дозволило виділити в кожній з груп обстежених хворих підгрупи пацієток з ознаками ЗДА. В основній групі хворих 5 (45,5%) жінок мали ознаки ЗДА, в групі порівняння таких пацієток також було 5 (15,2%). Розбіжності в експресивності ЗДА між групами були достовірні ($df=1$, $\chi^2 = 4,314$, $p=0,038$). Вміст сироваткового заліза та показники ЗЗЗС представлено в табл. 1.

Таблиця 1.

Показники балансу заліза у хворих на РА

Показник	Основна група, n=11		Група порівняння, n=33	
	З ознаками ЗДА, n=5	Без ознак ЗДА, n=6	З ознаками ЗДА, n=5	Без ознак ЗДА, n=28
Fe, мкмоль/л	7,56±0,244	14,57±2,081	7,12±0,463	15,29±0,983
ЗЗЗС, мкмоль/л	73,8±1,98	56,2±2,17	77,6±3,22	57,6±0,98

Таким чином, результати обстеження свідчать, що у пацієток з РА фертильного віку ЗДА в структурі анемічного синдрому зустрічається достовірно частіше, ніж у хворих на РА в постменопаузальному періоді. Цілком логічним, на наш погляд, поясненням даного стану є наявна менструальна функція у осіб основної групи. У здорових жінок втрати заліза під час менструації є фізіологічними й швидко відновлюються. Проте, у хворих на РА, анемія імунізапального генезу може посилюватись внаслідок постменструального залізодефіциту [7]. Крім того, у 6 (54,5%) осіб основної

групи було виявлено ті або інші порушення менструального циклу, 1 хвора приймала пероральні протизаплідні засоби.

Виразність анемії в обох групах пацієнток була однаковою, незважаючи на те, що тривалість РА у жінок фертильного віку була значно меншою, ніж у хворих групи порівняння. Даний факт дає змогу констатувати наявність обтяжливого впливу ЗДА на формування анемічного синдрому у пацієнток основної групи. Між тим, існують дані, що набута анемія сприяє формуванню ановуляторних циклів та безпліддю [12].

Отже, отримані результати дослідження обумовлюють потребу в проведенні лікувально-профілактичних заходів, а саме залізозамісної терапії та необхідність корекції менструальних розладів.

Висновки. Анемічний синдром у хворих на РА фертильного віку за своєю тяжкістю не відрізняється від такого у пацієнток з РА, що перебувають в постменопаузальному періоді. Частота ЗДА у жінок з РА фертильного віку більш висока, ніж у осіб в постменопаузальному періоді. Найбільш ймовірною причиною збільшення експресивності ЗДА у пацієнток з РА репродуктивного віку є менструальна дисфункція. Виявлені порушення потребують проведення залізозамісної терапії та заходів щодо нормалізації менструального циклу.

Список літератури

1. Анемия хронических заболеваний / Л. В. Козловская, В. В. Рамеев, Н. А. Чеботарева [и др.] // Врач. – 2006.- № 4.- С.17–20.
2. Гунько І. П. Перспективи застосування еритропоетину для корекції анемії у хворих на ревматоїдний артрит / І. П. Гунько // Укр. ревматологічний журнал. - 2009. - №1 (35). - С. 60-62.
3. Митьковская Н.П. Функциональное состояние щитовидной железы и глюкокортикоидная активность коры надпочечников у больных ревматоидным артритом в процессе проведения криоплазмафереза с плазмосорбцией / Н. П. Митьковская, Ю. М. Досин, А. М. Борис // Бел. мед. журн. - 2003. - № 3. - С. 55-59.

4. Охотникова Е. Н. Анемия при хронических заболеваниях / Е. Н. Охотникова, Е. В. Поночевная // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. - 2012.- № 5/6. - С. 22 - 24.

5. Пузанова О. Г. Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система та ревматоїдний артрит: клініко-патогенетичні аспекти / О. Г. Пузанова // Внутрішня медицина. - 2008. - № 2 (8). - С. 16–21.

6. Синяченко О. В. Поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани / О. В. Синяченко, М. В. Ермолаева. - Донецк : ООО “Юго-Восток, ЛТД”, 2005. - 251 с.

7. Тувик П. Ревматоидный артрит / П.Тувик. - Таллинн: Eesti Reumatoloogia Selts, 2008. - 95 с.

8. A case-control study of anaemia in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying antirheumatic drugs in an adult population in the US: prevalence and impact on healthcare utilisation / C. Han, N. Zhao, M. U. Rahman [et al.] // J. Med. Econ. - 2008. - Vol. 11 (2). - P. 255-264.

9. Al-Ghamdi A. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: a hospital-based study / A. Al-Ghamdi, S. M. Attar // Ann. Saudi Med. - 2009. - Vol. 29 (3). - P. 189-193.

10. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis / C. Han, M. U. Rahman, M. K. Doyle // J. Rheumatol. - 2007.- Vol. 34 (11).- P. 2177-2182

11. Burden of anemia in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in French secondary care / G. Zlateva, R. Diazaraque, M. Viala-Danten [et al.] // BMC Geriatr. - 2010. - Vol. 10. - P. 59.

12. Harakati M.S. Acquired anemia as a cause of female infertility / M.S. Harakati // Saudi Med. J. – 1997. – Vol. 18. – P. 96-98

13. Laboratory characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis / L. M. da Mota, L. L. dos Santos Neto, R. Burlingame [et al.] // Rev. Bras. Reumatol. - 2010. - Vol.50 (4). - P. 375-388.

14. Pregnancy and rheumatoid arthritis / V.R. Tandon, S. Sharma, A. Mahajan et al. // Indian J. Med. Sci. – 2006.- Vol.60.- P. 334-344 .

15. Weiss G. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // New. Eng. J. Med. - 2005. - Vol 352. P. 1011-1023.

16. Young A., Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis / A. Young, G. Koduri // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. - 2007. - Vol.21(5). - P. 907-927.

Аннотация.

Заздравнов А.А., Пасиешвили Н.М.

АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОК С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анемический синдром, патогенез, диагностика, фертильный возраст.

В статье представлены результаты наблюдений 44 пациенток с ревматоидным артритом (РА), осложненным анемией. Показаны особенности формирования анемического синдрома у женщин фертильного возраста в сравнении больными РА, находящимися в постменопаузальном периоде. Установлено, что частота железодефицитной анемии у женщин с РА репродуктивного возраста достоверно выше, чем у лиц в постменопаузальном периоде. Сделано заключение, что наиболее вероятной причиной данных нарушений у пациенток фертильного возраста является менструальная дисфункция. Обоснована необходимость проведения корректирующих лечебно-профилактических мероприятий (железозаместительная терапия, нормализация менструального цикла) у данной категории больных.