

**ХАЛДАРБЕКОВА МАЛИКА АХИНЖАНОВНА**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ  
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

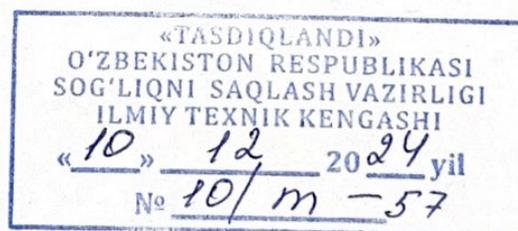
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

«УТВЕРЖДАЮ»  
Председатель научно-  
технического совета Министерства  
здравоохранения  
Ш.К.Атаджанов  
«10» 12 2024 г.

ХАЛДАРБЕКОВА М.А.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ  
АРТРИТОМ

(Монография)



Ташкент - 2024

**УДК 616.89(075.8)**

**ББК: 56.14я73**

**Б 14**

Монография состоит из введения, 5 глав основной части и заключения. Анемия у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) является важной клинической проблемой, поскольку она может значительно ухудшать качество жизни и функциональное состояние пациентов. Патогенетические механизмы анемии в этой группе включают хроническое воспаление, недостаток железа и нарушения в метаболизме эритроцитов. Учитывая растущее число случаев ЮРА среди детей, необходима глубокая проработка клинико-патогенетических особенностей анемии, что делает данную монографию актуальной и востребованной. Монография представляет собой всесторонний обзор методик диагностики анемии у больных ЮРА. В ней рассматриваются как классические, так и современные подходы. Таким образом, данная монография представляет собой значимый вклад в изучение клинико-патогенетических особенностей анемии у больных ювенильным ревматоидным артритом и может быть полезна как для практикующих врачей, так и для исследователей в области педиатрической ревматологии.

**Составитель:**

**Халдарбекова М.А.**

- PhD, ассистент кафедры  
Пропедевтики детских болезней  
ТашПМИ

**Рецензенты:**

**Акрамова Х.А.**

- д.м.н., доцент кафедры  
Госпитальной педиатрии №1,  
народной медицины ТашПМИ

**Ташматова Г.А.**

- PhD, доцент кафедры «Детские  
болезни» ТМА

ISBN 978-9910-8994-4-7

© Халдарбекова М.А. – 2024 .

© «IJOD-PRINT»–2024 .

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	<b>Список сокращений</b>	4
	<b>Введение</b>	5
<b>Глава 1.</b>	<b>Современные представления о механизмах развития и состоянии проблемы диагностики и лечения анемии при ювенильном ревматоидном артрите</b>	7
<b>Глава 2.</b>	<b>Клинико-инструментальная диагностика анемии у детей при ювенильном ревматоидном артрите</b>	24
	• Особенности клинико-инструментальных методов исследований	
	• Лабораторные методы исследования	
<b>Глава 3.</b>	<b>Частота встречаемости анемического синдрома у больных ЮРА</b>	30
<b>Глава 4.</b>	<b>Причинно-следственные связи в патогенезе течения анемии у детей больных ювенильным ревматоидным артритом</b>	58
<b>Глава 5.</b>	<b>Оценка эффективности лечения анемии у детей больных ювенильным ревматоидным артритом</b>	72
	<b>Заключение</b>	94
	<b>Литература</b>	97

## СПИСОК СОКАЩЕНИЙ

ACR – американская коллегия ревматологов  
DAS – Disease Activity Score  
sTfR – трансферриновый рецептор  
Hb – концентрация гемоглобина в крови  
Ht – гематокрит  
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците  
MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците  
MCV – средний объем эритроцита  
MRV – средний объем ретикулоцитов  
RDW – коэффициент вариации объема эритроцитов  
RET – ретикулоцитов  
RET Hb – гемоглобин ретикулоцитов  
AB - анемия воспаления  
АХЗ – анемия хронических заболеваний  
БМПП - болезнь модифицирующие противоревматические препараты  
БПВП – базисные противовоспалительные препараты  
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения  
ГИБП – генно – инженерные биологические препараты  
ГКС - глюкокортикостероиды  
ЖДА – железодефицитная анемия  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ЛЖСС – латентная железосвязывающая способность сыворотки крови  
МТХ – метотрексат  
НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты  
НТЖ – насыщения трансферрина железом  
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки крови  
РА - ревматоидный артрит  
РФ - ревматоидный фактор  
СЖ – сывороточное железо  
СФ – сывороточный ферритин  
СОЭ - скорость оседания эритроцитов  
СРБ - С- реактивный белок  
ТРФ – трансферрин  
ФРТ – ферропортин  
ФК – функциональный класс  
ХПН – хроническая почечная недостаточность  
ЮРА - ювенильный ревматоидный артрит

## Введение

В мире в последние годы анемия стала наиболее часто встречающаяся сопутствующей патологией у госпитализированных детей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «В 2019 г. анемия стала причиной 50 миллионов лет здоровой жизни, потерянных по причине инвалидности. Основными причинами анемии были дефицит железа в рационе питания, хронические заболевания, талассемия... Анемию можно предотвратить и лечить...». Сокращение числа случаев анемии включено в качестве одной из шести глобальных целей, принятых Всемирной ассамблеей здравоохранения. ВОЗ обязалась разработать комплексную рамочную программу действий по профилактике, диагностике и лечению анемии на основе многосекторального подхода<sup>2</sup>. На сегодняшний день высокая распространенность анемии при ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) у детей и подростков обусловила появления термина «ревматоидная анемия». При этом, специфика клинического течения анемии, недостаточная изученность патогенетических механизмов развития её при ЮРА, не обоснованные подходы к терапии обуславливают необходимость совершенствования диагностики и разработки эффективных методов терапии.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на разработку критериев дифференциальной диагностики анемии и совершенствование методов её лечения у детей больных ЮРА. В связи с этим, проведение дальнейших исследований, направленных на изучение клинко-патогенетических механизмов течения, совершенствование клинко-лабораторной диагностики, разработка комплексного подхода терапии анемии при ЮРА у детей приобретают особое научное и практическое значение.

В нашей стране реализуются меры, направленные на улучшение оказываемой медицинской помощи населению, особенно диагностику, лечение заболеваний у детей и профилактику осложнений. В связи с этим, определены

важные задачи для поднятия уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень «... повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения...» Для реализации указанных задач важно своевременно выявлять, диагностировать и лечить ЮРА и внесуставные проявления заболевания как анемия, способствуя тем самым снижению инвалидности, улучшению качества жизни детей и подростков.

# **ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ**

## **§1. Современные представления об этиопатогенезе ювенильного ревматоидного артрита**

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является наиболее распространенным хроническим системным аутоиммунным воспалительным заболеванием неизвестной этиологии, поражающим детей в возрасте до 16 лет и продолжающимся шесть недель или дольше. [49; p.801–812, 77; p.1609–14, 78; p.248-256, 125; p.725–30, 127; p.1186–94, 147; p.946–52]. Терминология хронического артрита у детей эволюционировала от ювенильного хронического артрита (ЮХА) и ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) до ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) с 1995 г. [56; P.36, 134; p.23]. ЮРА объединяет все формы хронического артрита детского возраста, поражая не только суставы, но и внесуставные структуры, включая глаза, кожу и внутренние органы, приводя к инвалидности и даже летальному исходу [49; p.801–812, 122; p.101-109, 146; p.135]. Тем не менее, на просторах СНГ наиболее принято употребление терминологии ЮРА.

Согласно литературным данным, оценочная распространенность ЮРА колеблется от 3,8 до 400 случаев на 100 000 человек [9; p.67-72, 66; p.592–9, 74; p.1230–1236, 90; p.435–448, 91; P.113–124, 95; p.2301–2322, 136; p.112–117]. Несмотря на значительный недавний прогресс в расшифровке механизмов локального и системного воспаления при ЮРА, первоначальные триггеры, ответственные за весь процесс, до сих пор в значительной степени неизвестны. Гетерогенность подтипов ЮРА усложняет исследование причины и механизма патогенеза, а факторы, инициирующие ЮРА, остаются нерешенными [67; p.804-814, 74; p.1230–1236, 86; P.1235-1240, 100; p.66-74; 106; p.2328-2337].

Согласно различным исследованиям, раннее начало ревматических заболеваний у детей предполагает большой вклад генетических факторов [90; p.435–448, 91; P.113–124]. В повреждении суставов участвуют несколько типов клеток, таких как моноциты/макрофаги, гранулоциты, В- и Т-лимфоциты, синовиальные фибробласты и остеокласты. В частности, при ЮРА ключевую роль играют различные субпопуляции CD4+ Т-клеток, а синовиальная жидкость пораженного сустава содержит классические Т-хелперы (Th) 1, неклассические Th1 и Th17 клетки. Различные цитокины, продуцируемые указанными выше типами клеток, вызывают воспалительный процесс: TNF- $\alpha$ , интерлейкин (IL)-1, IL-6 и IL-17 [104; p.5].

Инициация патофизиологического каскада ЮРА включает аномальную активацию Т-клеток, В-клеток, естественных киллеров (NK), дендритных клеток (ДК), макрофагов и нейтрофилов и выработку провоспалительных медиаторов, вызывающих разрушение суставов и системные осложнения [68; p.176-183, 74; p.1230–1236, 138; p.63]. Воспаление, лежащее в основе патогенных изменений при ЮРА, обусловленное гиперсекрецией провоспалительных цитокинов, приводит к деструкции суставного хряща. Дегратация которая прогрессирует с длительностью ЮРА, не компенсируется степенью процессов репарации. Изменения метаболизма компонентов матрикса, связанные с нарушением процессов их деградации и биосинтеза, лежат в основе наблюдаемого при ЮРА прогрессирующего изнашивания суставных структур [45; p.97-101, 53; p.109, 54; p.44, 108; p.3160–9, 109; p.19–31, 119; p.253–261, 121; p.20, 124; p.186].

Было выявлено, что использование антибиотиков связано с ЮРА [55; p.521-6]. E. Kindgren и соавт. показали, что вероятность развития ЮРА была в три раза выше у тех, кто подвергался воздействию антибиотиков в течение первых 3 лет жизни, по сравнению с теми, кто этого не делал (aOR 3,17; 95% ДИ 1,11–9,03,  $p = 0,031$ ). [73; p.1–12, 89; p.243-254, 93; p.842–845, 98; p.145, 118; p.24-40, 130; p.13, 145; p.3].

Международная лига ассоциаций ревматологов (ILAR) стратифицирует подтипы аутоиммунных воспалительных заболеваний, определяемых количеством пораженных суставов, наличием системных симптомов и выявлением ревматоидного фактора (РФ) [56; p.36, 60; p.71-126; 94; p.253–267]. В настоящее время критерии классификации Международной лиги по борьбе с ревматическими заболеваниями (ILAR, 2001) признают семь подтипов ЮРА, исходя из преобладающих клинических и лабораторных признаков и количества пораженных суставов в дебюте заболевания: олигоартикулярный ЮРА, ревматоидный фактор - (RF)-отрицательный полиартикулярный ЮРА, RF-положительный полиартикулярный ЮРА, артрит, связанный с энтезитом (ЭРА), псориатический артрит, системный ЮРА и недифференцированный артрит [76; p.31–33, 142; p.1058-1064]. Любой артрит, не подпадающий под эти категории или соответствующий  $>1$  подтипу, считается недифференцированным (PRINTO, 2019) [100; p.66-74, 105; p.190-197].

Олигоартикулярный ЮРА представляет собой наиболее распространенную форму ( $>50\%$  пациентов). Он определяется поражением не более четырех суставов в течение первых 6 месяцев с момента появления симптомов, которое архетипически протекает как асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, таких как коленные и голеностопные и высоким риском хронического увеита [65; p.2041, 137; p.19, 149; p. 549-565].

Полиартикулярный ЮРА (пЮРА или полиартрит) поражает пять или более крупных/мелких суставов и характеризуется поражением пястно-фаланговых суставов и запястий [104; p.5, 129; p.83, 142; p. 1058-1064].

Псориатический ЮРА и энтезиты, связанные с артритом (ЭРА) вместе составляют 10-20% случаев и имеют схожий характер поражения суставов, чаще всего поражая суставы нижних конечностей с асимметричным рисунком [104; p.5, 113; p.1405–1413, 129; p.83, 130; p.13].

Системный ЮРА (сЮРА) составляет 10% всех случаев ЮРА. В отличие от других подтипов сЮРА проявляется не только распространенным артритом суставов, но и значительным спектром симптомов системного воспаления: его клиническая картина опосредована устойчивой системной воспалительной реакцией: периодической лихорадкой с сильными пиками, кожной сыпью лососевого цвета, артритом и нейтрофильным лейкоцитозом. Таким образом, системный ЮРА считается гибридным заболеванием из-за его аутовоспалительных особенностей [103; p.11-13, 113; p.1405–1413, 115; p. 15970–5, 146; p135].

Однако влияние ЮРА выходит далеко за пределы суставов даже в подмножествах, отличных от системной формы: так называемые внесуставные проявления ЮРА включают увеит, сердечно-сосудистые заболевания, поражение легких, неврологические поражения и желудочно-кишечные симптомы и пр. [24; p.64-65, 72; p.205-218, 104; p.5, 108; p.3160–9, 113; p.1405–1413, 117; p.566-76, 139; p.142-7].

В 2019 г. Консенсус Международной организации по изучению детской ревматологии (PRINTO) пересмотрел критерии классификации ILAR и предложил идентифицировать этот комплекс признаков как ранний ANA-положительный ЮРА [65; p.2041, 105; p.190–197]. К тому же PRINTO Consensus выделяет ЮРА не как отдельное заболевание, а как группу различных расстройств, диагностика которых не требует подсчета суставов или наличия артрита. Начало заболевания изменено на возраст до 18 лет [105; p.190–197, 111; P.411–423, 123; p.288-295].

Диагноз ЮРА в соответствии с критериями ILAR требует наличия артрита и лихорадки в течение последних 2 недель, а также наличия одного из следующих критериев: сыпь, генерализованная лимфаденопатия, увеличение печени или селезенки или серозит. Клиническая симптоматика, семейный анамнез, лабораторные маркеры и инструментальные исследования (УЗИ и МРТ) используются для определения подтипа ЮРА. [51; p.617, 76; p.1951–1958,

83; p.187–207,]. Общие лабораторные отклонения, указывающие на системное воспаление, включают повышенную скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, ферритин, трансаминазы, альдолазу и d-димеры, помогающие определить активность заболевания.

Таким образом, этиопатогенез ЮРА отличается сложным, противоречивым характером и до конца не выявленным.

## **§1.2. Распространённость и патогенетические аспекты развития анемии у больных ЮРА**

Анемия является одним из наиболее частых внесуставных проявлений у пациентов, страдающих ревматоидным артритом (РА), с зарегистрированной распространённостью от 15 до 60% [10; с.34-38, 27; p.62-64, 64; p.1737–1745, 79; p.560-566 141; p.205–215]. Хорошо известно, что анемия при РА связана с более высокой активностью заболевания, худшими параметрами исхода и повышенной смертностью [30; p.24, 57; p.117, 80; p. 1560-9]. Различные группы продемонстрировали, что анемия предсказывает рентгенологические повреждения при РА [64; p.1737–1745, 110; p.691–696].

Согласно различным литературным данным, у взрослых пациентов с РА анемический синдром регистрируется в 30-70% случаев. В зависимости от особенностей патогенетических вариантов лидирующие позиции занимает АХЗ – 25-64% случаев, на втором месте по частоте находится ЖДА – 36-48,4%, и несколько реже регистрируется В<sub>12</sub>-дефицитная анемия – 24-29%. В более редких случаях отмечаются другие варианты анемий – смешанные, различные варианты гемолитических, апластическая анемия [15; с.4-20, 41; с.51-55, 42; p.94-102].

Поскольку анемия при ЮРА, известная как ревматоидная анемия, в основном рассматривается как прототипный тип анемии хронического заболевания (АХЗ) или анемии воспаления (АИ) — эти термины используются

взаимозаменяемо — за диагнозом анемии при РА всегда должен следовать тщательный поиск (субклинических) активности болезни. Однако крайне важно выявить другие или сопутствующие частые причины анемии при ЮРА.

Анемия воспаления считается второй по распространенности анемией в мире (после железодефицитной анемии) и наиболее частой анемией, наблюдаемой у госпитализированных или хронически больных пациентов [13; p.6-10, 82; p.232-238, 97; p.615-624, 140; p.40-50].

Исследования последних лет позволяют отдельным авторам рассматривать анемию при ЮРА также как анемию хронического заболевания, дефицита железа или их сочетание [141; p.205–215, 148; p.30-33]. Вклад дефицита железа часто трудно определить с помощью рутинных лабораторных исследований. М.А. Коерпер, D.A. Stempel, P.R. Dallman (1978). Обследовали 51 больного малосуставным и полиартикулярным ювенильным ревматоидным артритом с определением количества эритроцитов, индексов, свободного эритроцитарного протопорфирина и сывороточного ферритина. Пятнадцать из 18 пациентов с анемией были повторно обследованы после 3–6-месячного периода терапии препаратами железа. Тринадцать из 15 пациентов ответили по следующим критериям: повышение уровня гемоглобина на 1,0 г/дл или более и увеличение среднего эритроцитарного объема на 3 мкл или более; у 11 из этих 13 показатели гемоглобина вернулись к нормальному возрастному диапазону.

Считается, что АХЗ является гипопролиферативным состоянием с развитием аутоиммунной ответе, выделением провоспалительных цитокинов и накоплением железа в ретикулоэндотелиальной системе. То есть, при АХЗ не обнаруживаются четкие лабораторные признаки дефицита железа, типичные для ЖДА [29; p. 25-28, 133; p. 4325-4335, 135; p. 1516-1524].

Кроме того, значительная роль в формировании анемии принадлежит микронутриентов расстройств, и не исключено, что именно они вносят существенный вклад в ее развитие у больных ЮРА и усиливают негативное влияние на гемопоэз таких патологических факторов, как цитокины и другие

медиаторы воспаления [14; p.74-80, 18; p.107-112, 50; p.188-202, 96; p.36315794].

Анемия при ЮРА с системным началом (сЮРА) также, в основном, связана с анемией хронического заболевания или дефицитом железа, наблюдается в 30-70% случаев и является либо системным (внесуставным) проявлением хронического воспалительного процесса, либо сопутствующей патологией, либо результатом осложнений на фоне проводимой терапии [16; с 432-437].

Оценки показывают, что до 40-50% всех анемий во всем мире можно считать АИ или комбинированными анемиями с важным вкладом АИ, которые в общей сложности составляют более 1 миллиарда пораженных людей [99; p.907–916, 114; p.997-1005, 128; p.141]. Эти высокие цифры отражают то, что спектр заболеваний, при которых воспаление считается способствующим развитию анемии, за последние годы расширился. РА характеризуется низкой концентрацией железа в сыворотке крови в сочетании с нормальным или повышенным запасом железа [102; CD000332].

Анемия воспаления связано с действием провоспалительных цитокинов  $TNF\alpha$ , гамма-интерферона ( $IFN\gamma$ ), интерлейкина-1 ( $IL-1$ ) и интерлейкина-6 ( $IL-6$ ). ИЛ-6, в частности, оказывает большое влияние на железоснижающий гормон гепсидин [14; С.74-80, 16; с 432-437, 18; с.107-112, 23; p.46-49, 30; с.10-12]. Полиморфизмы в *TNFRSF1A* и *TNFRSF1B* гены могут влиять на экспрессию ревматоидной анемии [48; P.115-9, 102; CD000332, 114; p.997-1005, 128; p.141].

М. Cazzola et al. подтвердили, что ювенильный хронический артрит с системным началом (ЮРА) связан с высоким уровнем циркулирующего интерлейкина-6 ( $IL-6$ ) и часто осложняется тяжелой микроцитарной анемией, патогенез которой неясен [62; p.1358-1374].

Индукцируемые воспалением цитокины и основной регулятор гомеостаза железа, гепсидин, блокируют всасывание железа в кишечнике и вызывают

задержку железа в ретикулоэндотелиальных клетках, что приводит к ограниченному железом эритропоэзу [17; p.21-29, 19; p.117, 47; p.153-155, 71; p.10-15, 141; p.205-215]. Кроме того, укорачивается период полураспада эритроцитов, подавляется ответ эритропоэтина на анемию, и ингибирование дифференцировки эритроидных клеток медиаторами воспаления вносят дополнительный вклад в АИ по специфическому для заболевания типу [12, p.219-223 29; p.25-28, 131; p.392-400].

Так К. Aalto, V. Honkanen, P. Lahdenne подтвердили в своем исследовании, что пациенты с активным ЮРА часто имеют низкий уровень гемоглобина (Hgb) из-за воспаления и/или дефицита железа [48; p.115-9].

Хотя редко, чистая эритроцитарная аплазия (PRCA) является хорошо известным состоянием, связанным с ЮРА, о котором сообщали R.N. Rubin et al. еще в 1978 году.

### **§1.3. Диагностические критерии оценки наиболее часто встречающихся форм анемии при ЮРА**

Как было сказано выше, пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями часто страдают от сочетания анемии хронического заболевания и железодефицитной анемии. Подсчитано, что при РА дефицит железа способствует распространенности анемии в 30-50% случаев [110; p.691–696]. При отсутствии воспаления сывороточный ферритин как индикатор общих запасов железа в организме является наиболее полезным параметром для дифференциации АХД от ЖДА [20; p.144-150, 85; p.88-96, 99; p.907–916, 140; p.40–50].

В то время как снижение сывороточного ферритина ниже 30 нг/мл указывает на абсолютный или истинный дефицит железа с высокой диагностической точностью (чувствительность 92%, специфичность 98%), у пациентов с АХЗ обнаруживаются нормальные или повышенные уровни ферритина [5; p.213-221, 34; c.118-123, 131; p.392-400]. Однако при острых и

хронических воспалительных заболеваниях высокие концентрации сывороточного ферритина являются результатом повышенной секреции железосодержащими макрофагами. Кроме того, сывороточный ферритин является белком острой фазы, который индуцируется медиаторами воспаления [43; p.58-64, 69; p.233-4, 140; p.40–50, 141; p.205–215]. Таким образом, при воспалительных состояниях ферритин теряет свою диагностическую ценность как показатель общих запасов железа в организме.

Основной проблемой при АХЗ является выявление пациентов с сопутствующим истинным дефицитом железа, поскольку эти пациенты нуждаются в специальной оценке желудочно-кишечной кровопотери и стратегиях лечения, направленных на железо. Несколько биомаркеров были изучены на предмет их способности обнаруживать дефицит железа при наличии воспаления. Среди них растворимый рецептор трансферрина (sTfR) является биомаркером, который наиболее часто используется в клинической практике.

Было показано, что сывороточные уровни sTfR эффективно различают ЖДА, при которой sTfR обычно повышен, и АХЗ [18; p.107-112, 52; p.9-14, 87; p.9, 111; p.411–423]. Хотя воспаление отрицательно влияет на чувствительность sTfR для выявления истинного дефицита железа [111; p.411–423], уровни sTfR, как правило, остаются нормальными при АХЗ.

Таким образом, среди нескольких маркеров, изученных на предмет их способности обнаруживать истинный дефицит железа при воспалительных состояниях, sTfR является наиболее часто используемым биомаркером в клинической практике, который, как считается, не зависит от воспаления [18; p.107-112, 52; p.9-14, 87; p.9, 111; p.411–423, 135; p.1516-1524].

В то время как АХЗ является прототипом анемии при хронических аутоиммунных воспалительных заболеваниях, выявление ЖДА отдельно или одновременного АХЗ и ЖДА при воспалительных заболеваниях имеет ключевое значение и требует различных диагностических вмешательств.

Поскольку на циркулирующий ферритин, «ориентировочный» показатель запасов железа в организме, он положительно влияет воспаление [14; p.74-80, 140; p.40–50, 141; p.205–215].

В. Kirel et al. в 1996 г. оценили 26 пациентов с ЮРА с анемией и сравнили их лабораторные показатели с пациентами без анемии. У больных с анемией такие критерии активации, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и СРБ, были достоверно выше, чем у больных без анемии. Анемия присутствовала у всех пациентов с системным ЮРА и присутствовала у 42% и 78% пациентов с олигоартикулярным и полиартикулярным типами соответственно. Уровни сывороточного железа и насыщение трансферрина были низкими у всех, тогда как железосвязывающая способность сыворотки у пациентов была нормальной. Средний уровень ферритина составил 249 пг/л (диапазон 8,46-1000 пг/л). Между уровнями ферритина и СРБ и СОЭ наблюдалась значительная корреляция ( $r = 0,48$  и  $r = 0,55$  соответственно) (оба значения  $p < 0,05$ ). Уровень эритропоэтина (ЭПО) был в норме. Двенадцать (60%) образцов аспирации костного мозга окрашивались положительно на железо, тогда как 40% окрашивались отрицательно; были также изменения, указывающие на миелодисплазию.

Несмотря на важность точной дифференциальной диагностики между ЖДА, АХЗ и сочетанием обеих форм из-за различий в лечебно-диагностических стратегиях, недостаточно данных, определяющих положение рТР в диагностическом алгоритме ЖДА или АХЗ/ЖДА в рутинной практике. Важное значение имеет клиническая практика и дополнительное значение sTfR по сравнению с традиционными параметрами дефицита железа при воспалительных заболеваниях [18; p.107-112, 52; p.9-14, 87; p.9, 148; p.30-33].

F. Günther et al. [87; p.9] пришли к выводу, что для выявления истощения запасов железа, т.е. ЖДА или сопутствующей АХЗ и ЖДА, у больных анемичным РА измерение sTfR превосходит стандартные параметры дефицита железа только у больных с высокой воспалительной активностью, тогда как у

больных с низкой воспалительной активностью, определение рТР не превышает диагностических показателей стандартных показателей при еще более высокой чувствительности комбинированного применения стандартных маркеров статуса железа.

#### **§1.4. Стандарты терапии анемии у детей с ювенильным ревматоидным артритом**

Составляющими лечебного комплекса, применяемого пациентами с ЮРА, являются симптом-модифицирующие средства, к которым относятся НПВС и ГК, и болезнь-модифицирующие средства – базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в первую очередь метотрексат и сульфасалазин, и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП, НПВС, ГКС, базисные антиревматические препараты) [7; p.18-24, 25; p.33-37, 59; p.80, 83; p.187-207, 84; p.1-6, 88; e98202,].

J.T. Cassidy, R.E. Petty, R.M. Laxer et al. утверждают, что современный подход к терапии ЮРА основывается на как можно более раннем применении БПВП, поскольку быстродействующая противоревматическая терапия (НПВС, ГК) способствует лишь быстрому уменьшению боли и воспаления в суставах, улучшению их функции, но не предотвращает развития в них деструкции и в глобальном смысле не влияет на отдаленный прогноз [60; p. 71-126].

Американский колледж ревматологов (ACR) опубликовал первоначальные рекомендации в 2011 г., в которых содержались рекомендации по лечению ЮРА и мониторингу отдельных медикаментозных методов лечения, а в обновленной версии 2013 г. основное внимание уделялось лечению системного артрита. ACR впоследствии перешла от метода оценки соответствия RAND/UCLA, используемого для выработки этих предварительных рекомендаций, к методологии классификации, разработки и оценки рекомендаций (GRADE), которая имеет преимущества более прозрачного процесса принятия решений и хорошо - определенные критерии

для перехода от фактических данных к рекомендациям, включая баланс преимуществ и вреда и учет ценностей и предпочтений пациентов при сохранении методологической строгости [116; p.2857, 120; p.717-734]. Цель этого проекта рекомендаций состояла в том, чтобы предоставить обновленные рекомендации по внесистемному полиартриту, сакроилеиту и энтезиту, используя методологию GRADE.

Благодаря современному лучшему пониманию его патогенеза биотерапия стала золотым стандартом при тяжелых формах заболевания или при резистентности к терапии первой линии [58; p.135, 61; p.179, 69; p.233-4]. Это препараты тоцилизумаб, за ним следуют этанерцепт, адалимумаб, анакинра и биоаналог инфликсимаб [4; p.343-348, 7; p.18-14, 21; p.55, 101; p.493–500]. Биотерапия показала свою эффективность у пациентов с ЮРА с хорошей краткосрочной и долгосрочной переносимостью.

Так как ЮРА представляет собой хроническое воспалительное заболевание неизвестного происхождения, его часто лечат с помощью различных средств, модифицирующих заболевание. Ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) представляют собой группу генно-инженерных биологических агентов, нацеленных на провоспалительный цитокин ФНО. Этот обзор посвящен применению ингибиторов ФНО при ЮИА. Этанерцепт был первым ингибитором ФНО, одобренным для применения у детей с полиартикулярным течением ЮРА средней и тяжелой степени после обнадеживающих результатов рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования у детей [101; p.493-500, 106; p.2328-2337, 120; p.717-734 126; p.920-928, 148; p.30-33].

Вторым ингибитором ФНО, одобренным для применения при ЮРА, является адалимумаб после недавних благоприятных результатов другого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования полиартикулярного течения ЮРА. Хотя инфликсимаб не одобрен FDA США для использования при ЮРА, он часто используется в клинической практике по

этому показанию. Однако, поскольку химерная структура инфликсимаба включает мышинные компоненты, он потенциально может вызывать аллергические и инфузионные реакции.

Тем не менее, выбор метода терапии анемии у больных ЮРА до сих пор остается актуальным вопросом. В настоящее время перспективным направлением в лечении АХЗ у больных ЮРА считается применение моноклональных антител к ИЛ-6, который играет ключевую роль в патогенезе анемии воспаления [19; p.117, 81; p.1845-1855].

В то время как решающим методом лечения АХЗ при системных ревматических заболеваниях является ремиссия основного заболевания, анемия при РА вследствие железодефицита, витаминдефицита или анемия, связанная с лечением, требует различных терапевтических вмешательств: противовоспалительных и иммуномодулирующих препаратов и физиотерапии, и в конечном итоге может потребоваться хирургическое вмешательство, пищевая и психосоциальная поддержка.

Вопрос терапии препаратами железа на фоне иммунновоспалительных заболеваний остается дискуссионным. С одной стороны, железо является субстратом для микроорганизмов и опухолевых клеток. Кроме того, ионы железа участвуют в образовании гидроксильных радикалов, что может привести к повреждению различных тканей, в том числе и к эндотелиальной дисфункции, увеличивая риск сердечно-сосудистых осложнений [63; p.469-477, 132; p. 325–330].

M.N. Cazzola et al. [62; p.1358-1374] показали, что ЮРА с системным началом связан с высоким уровнем циркулирующего интерлейкина-6 (IL-6) и часто осложняется тяжелой микроцитарной анемией, патогенез которой неясен. Авторы изучили 20 последовательных пациентов с сЮРА с уровнем гемоглобина (Hb) <12 г/дл, оценивая пролиферацию эритроидных предшественников, выработку эндогенного эритропоэтина, статус железа в организме и обеспечение железом для эритропоэза. Концентрации гемоглобина

варьировались от 6,5 до 11,9 г/дл. Уровень гемоглобина прямо пропорционален среднему корпускулярному объему ( $r = 0,82$ ,  $P < 0,001$ ) и обратно пропорционален циркулирующим рецепторам трансферрина ( $r = -0,81$ ,  $P < 0,001$ ), что позволяет предположить, что тяжесть анемии прямо пропорциональна степени тяжести анемии, степень железодефицитного эритропоэза. Уровень ферритина в сыворотке колебался от 18 до 1660 мкг/л и не был связан с уровнем гемоглобина. Запасы железа в костном мозге были заметно снижены у трех исследованных детей, у них также было повышено количество рецепторов трансферрина в сыворотке и уровень ферритина в сыворотке от нормального до высокого. Все 20 пациентов имели повышенный уровень ИЛ-6 и нормальный рост клеток-предшественников эритроцитов *in vitro*. Продукция эндогенного эритропоэтина (ЭПО) соответствовала степени анемии, судя по наблюдаемому и прогнозируемому логарифму (ЭПО в сыворотке)  $10,95 \pm 0,12$ ), а также по сравнению регрессии эпо-Нв в сыворотке, обнаруженной у этих субъектов, с таковой у больных талассемией. Множественный регрессионный анализ показал, что рецептор трансферрина в сыворотке был параметром, наиболее тесно связанным с концентрацией гемоглобина: изменение циркулирующего рецептора трансферрина объясняло 61% вариации уровня Нв ( $P < 0,001$ ). У 10 пациентов с тяжелой анемией улучшение анемии после внутривенного введения железа приводило к нормализации рецептора трансферрина в сыворотке.

Основной причиной микроцитарной анемии, связанной с сЮРА, является недостаточное снабжение железом эритрона, а не снижение продукции эритропоэтина. Истинный дефицит железа в организме, вызванный снижением всасывания железа, вероятно, осложняет длительное воспаление у большинства детей с анемией, и это можно распознать по высоким уровням рецепторов трансферрина в сыворотке. Хотя пероральное введение железа бесполезно, внутривенное введение сахара железа является безопасным и эффективным

средством улучшения доступности железа для эритропоэза и коррекции этой анемии.

Таким образом, хотя хронически высокие уровни эндогенного ИЛ-6, по-видимому, не снижают продукцию ЭПО, они, вероятно, ответственны за наблюдаемые нарушения метаболизма железа [37; с.5-14].

A. Martini et al. (1994) выявили, что роль добавок железа в лечении анемии системного ювенильного хронического артрита не ясна. 8 больных детей с тяжелой персистирующей анемией, не реагирующей на пероральную терапию препаратами железа, лечились внутривенным введением сахарата железа. При среднем значении постперорального приема железа 8,0 г/дл (диапазон 6,5–9,5) гемоглобин повысился до 11,0 г/дл (10,1–12,1) ( $p = 0,01$ ).

Концентрация рецептора трансферрина в сыворотке крови, показатель дефицита железа, до внутривенной терапии коррелировала с повышением уровня гемоглобина ( $r = 0,88$ ,  $p < 0,01$ ). Внутривенное введение сахарата железа может быть эффективным средством лечения хронической анемии в этом состоянии, особенно при дефиците железа, не поддающемся пероральному приему железа.

Aalto K., Honkanen V., Lahdenne P. оценили влияние терапии против фактора некроза опухоли (ФНО) на статус железа у больных активным ЮРА. Двадцать детей с ЮРА лечились либо этанерцептом ( $n=8$ ), либо инфликсимабом ( $n = 12$ ) в течение 12 месяцев [48; p.115-9]. Состояние железа оценивали во время лечения анти-ФНО по Hgb, среднему корпускулярному объему эритроцитов (MCV), сывороточному железу (sFe), ферритину, проценту насыщения трансферрина (sTrfесat) и концентрации рецепторов трансферрина в сыворотке (sTfR). Также использовался индекс sTfR/log ферритина (TfR/logF). До терапии Hgb и MCV составляли  $118 \pm 15,5$  г/л и  $79 \pm 7,7$  фл в группе инфликсимаба и  $11 \pm 12,5$  г/л и  $78 \pm 5,8$  фл в группе этанерцепта соответственно. Во всей группе больных sFe составил  $6,3 \pm 4,1$  мкмоль/л, а sTrfесat —  $9\% \pm 6\%$ . Во время терапии анти-ФНО уровни Hgb и MCV значительно улучшились без

использования добавок железа, а sFe и sTfR увеличались с низкого до нормального уровня, в то время как маркеры воспаления снизились, за исключением одного пациента, у которого sTfR оставался повышенным, а значение индекса TfR/logF было ниже.

К сегодняшнему дню, врачами особо уделяется внимание биологическим ритмам, так как все больше приводится доказательств, что с их помощью осуществляется координация всех физиологических функций организма. Биоритмы обеспечивают саморегуляцию, внутреннее движение, развитие организма и его функциональные свойства.

Согласованная работа последних, их взаимосвязанных между собой адаптационных механизмов, возможна лишь в условиях ритмической организации физиологических процессов [33; p.39, 35; p.258-262, 38; p.15-19, 39; p.7-14].

Известно, что чем меньше возраст детей, тем в большей степени преобладают процессы анаболизма над катаболизмом. При патологических состояниях в организме отмечаются нарушения физиологических функций, глубина таких нарушений коррелирует с тяжестью заболеваний. В связи с чем возрастает интерес о возможности применения лекарственных средств с учетом ритма чувствительности организма к их воздействию, так как установлено, что одинаковые дозы препаратов, вводимые в разное время суток, вызывают разные по силе, а иногда и по качеству эффекты.

Установлено, что в утренние часы резко снижена биосинтетическая активность эритроидных клеток костного мозга. Отсюда вытекает, что железо лучше усваивается из кишечного тракта для образования гемоглобина в вечерние часы. В первую половину дня железо слабее утилизируется и способствует развитию побочных эффектов [38; p.15-19, 39; p.7-14]. Препараты железа, применяемые для лечения анемии, должны назначаться только во второй половине дня, а мясо, из которого хорошо усваивается железо, – в

первой. Таким образом, терапия анемии при ЮРА остается не до конца решенной и требует дальнейших исследований.

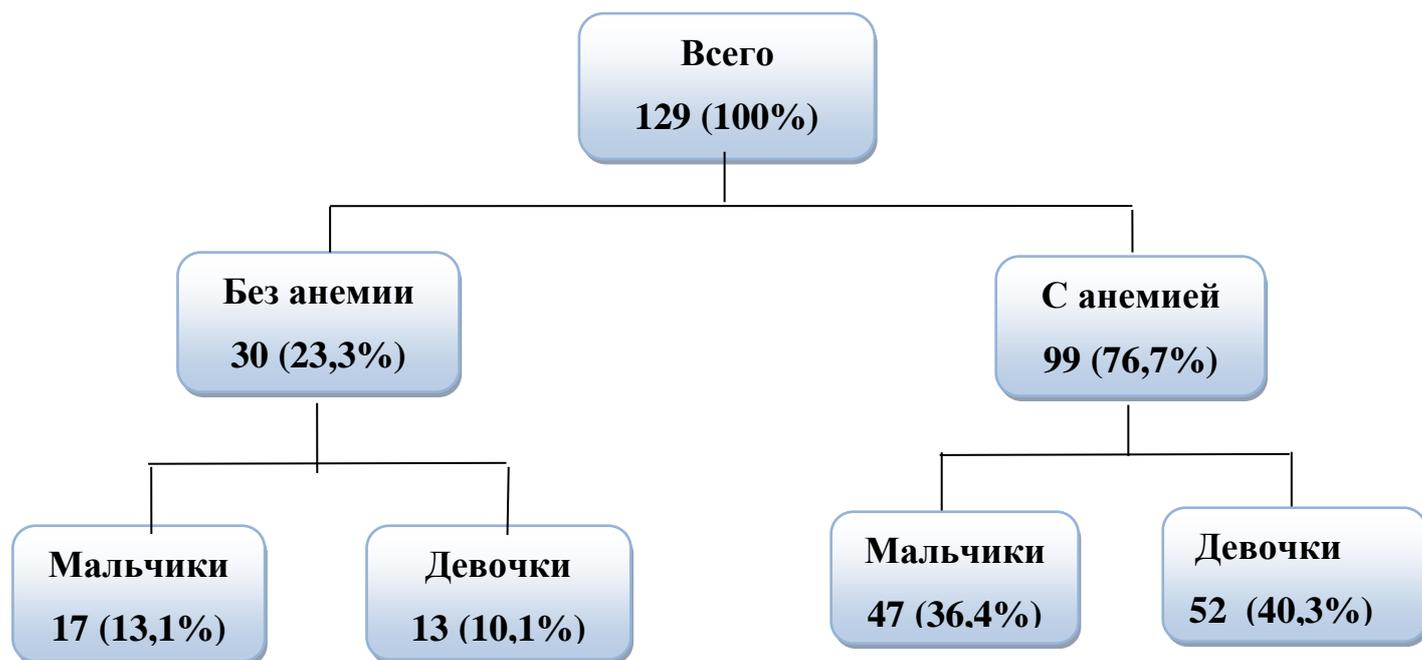
## ГЛАВА - 2. Клинико-инструментальная диагностика анемии у детей при ювенильном ревматоидном артрите

### § 2.1. Особенности клинико-инструментальных методов исследований

Предварительно проведен ретроспективный анализ 502 историй болезни пациентов с ЮРА, госпитализированных в 2017-2022 годы в кардиоревматологическое отделение ТашПМИ и ТМА, установлена частота встречаемости анемии при ЮРА, составившая 81,3%. Полному клинико-лабораторному обследованию подвергнуты 129 детей в возрасте от 3 по 18 лет включительно на предмет выявления характера анемии, ее зависимости от степени активности ЮРА. Из них 119 (92,2%) с суставной формой и 10 (7,8%) с суставно-висцеральной формой болезни. Все больные были разделены на две группы.

**Основная группа** 99 (76,7%) детей с диагнозом ЮРА и с анемическим синдромом.

**Группа сравнения** 30 (23,3%) детей с диагнозом ЮРА без анемией. Контрольную группу составила 20 практически здоровые дети. Продолжительность заболевания составляла от 3 месяцев до 8-ми лет. Распределение обследованных больных ЮРА по возрасту и полу представлено в рисунке и таблице 2.1.1.



**Рисунок. 2.1.1. Распределение обследованных больных в зависимости от пола**

Среди обследованного больного ЮРА преобладали дети школьного возраста – 99 (76,7%). По полу несколько преобладали девочки – 65 (50,5%). Учитывая случайность выборки больных наши данные свидетельствуют о том, что мальчики в равной мере могут быть подвержены данному заболеванию.

Распределение обследованных больных ЮРА с анемией и без анемии по возрасту и полу представлено в таблице 2.1.1

**Таблица 2.1.1.**

**Распределение обследованных больных ЮРА с анемией и без анемии по возрасту и полу**

Возраст	Всего с анемией				Всего без анемии			
	мальчики		девочки		мальчики		девочки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3-7 лет	14	14,1	13	13,1	2	6,7	1	3,3
8-18 лет	33	33,3	39	39,4	15	50,0	12	40,0
Всего:	47	47,5	52	52,5	17	56,7	13	43,3

Анемия чаще наблюдалась у девочек школьного возраста – 39,4%

Все наблюдаемые нами больные в зависимости от срока заболевания были разделены на четыре группы, что представлено в таблице 2.1.2.

**Таблица 2.1.2.**

**Распределение больных в зависимости от срока ЮРА**

Срок болезни	С анемией	Без анемии
До 1 года	19 (14,7%)	7(5,4%)
1-3 года	31 (24,0%)	8(6,2%)
3-5 лет	33 (25,6%)	8(6,2%)
Более 5 лет	16 (12,4%)	7(5,4%)

Среди обследованных нами больных дети с продолжительностью заболевания менее одного года встречались в 20,1 % случаях, срок болезни более 5 лет был у 23 наблюдаемых детей.

Несмотря на достаточную четкость критериев ранней диагностики ЮРА, на диагностику заболевания у наблюдаемых нами больных в более чем трети случаев потребовалось более года, и только у 19 (14,7%) больных диагноз был поставлен своевременно. Учитывая агрессивность течения ЮРА, срок постановки диагноза имеет большое значение, т.к. своевременно начатое лечение обуславливает прогноз заболевания.

## **2.2. Лабораторные методы исследования**

В работе использованы клинические, лабораторные, инструментальные и функциональные методы исследования. Детально изучены анамнез заболевания, особенности клинических вариантов ЮРА, проведен сравнительный анализ эффективности традиционной терапии ЮРА с использованием критериев Американской коллегии ревматологов (ACR).

Диагноз ювенильного ревматоидного артрита устанавливался на основании классификационных критериев ЮРА Американской коллегии ревматологов [3; p.78-104, 44; p.16-24]. Оценка активности болезни проводилась на основании специально разработанный индекса JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) – это арифметическая сумма баллов следующих показателей: общая оценка активности болезни врачом (ВАШ); оценка активности болезни родителями/пациентом (ВАШ); оценка состояния 10 определенных суставов и подсчет количества суставов с активным артритом (JADAS10); нормализованный показатель СОЭ. [32; p.73-79, 92; p.1229-34]

Функциональная активность пациентов оценивалась в соответствии с критериями Штейнброккера (2015): функциональный класс (ФК) I – полная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения, ФК II – адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определенные трудности, ФК III – ограниченная возможность

выполнения нормальной ежедневной нагрузки, ФК IV - полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки.

Критериями включения были следующие: больные ЮРА, у которых содержание гемоглобина было в пределах 70-90 (средняя степень тяжести анемии) и 90-110 (легкая степень), цветной показатель (ЦП) ниже 0,8. Критериями исключения было больные с сопутствующими заболеваниями органов пищеварения и селезенки.

Для постановки диагноза анемии у детей из основной группы проводилось определение следующих лабораторных показателей: концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и ретикулоцитов, эритроцитарных индексов - среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC);

С целью оценки метаболизма железа в организме определялись уровень ферритина сыворотки хемилюминесцентным методом, сывороточного железа, общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки.

Исследование сывороточного железа, ОЖСС и ЛЖСС проводилось на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus Roche, (Швейцария)

Для этого использовались наборы тест-систем IRON2 Roche, (Швейцария) и UIBSI Roche, (Швейцария). В основе определения железа лежит феррозиновый метод.

Нефелометрическим методом определялся коэффициент насыщения сывороточного трансферрина, уровень растворимых рецепторов трансферрина сыворотки (pRTф).

Методом ИФА в сыворотке крови диагностировался уровень эритропоэтина и ферропортина (FPN) и показатель эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах RET-Hb как ключевого регулятора гомеостаза железа в организме человека, который выполнялся совместно с клиническим анализом крови.

Для выполнения иммуноферментного анализа использовалась специальная планшетка состоящая из 96 лунок. Планшетку можно разделять на отдельные полоски и использовать только часть лунок, но в таком случае при каждом использовании составлялся калибровочный график, на построение которого используются дополнительные лунки, поэтому анализ малого количества сыворотки крови пациентов является экономически невыгодным.

Представлен новый лабораторный метод дифференциальной диагностики анемического синдрома — определение растворимого рецептора трансферрина и ферропортина. Уровни ЭПО и ферропортина в сыворотке крови измеряли методом иммуноферментного анализа (ELISA). Известно, что определение ферритина в клинической практике несомненно позволяет улучшить диагностику нарушений метаболизма железа, однако так как ферритин является белком острой фазы воспаления, то интерпретация результатов при ЮРА может быть искаженной ввиду имеющегося воспалительного процесса. В связи с этим, нами было принято решение о проведении альтернативного теста - определение концентрации растворимого рецептора трансферрина. В выборе этого лабораторного теста основополагающим звеном было то, что растворимый рецептор трансферрина не относится к белкам острой фазы воспаления, а следовательно, является более информативным в нашем случае.

Все лабораторные исследования проводились в сертифицированных клинических и биохимических лабораториях по стандартизованным методикам, результаты исследования представлены в единицах СИ.

Для диагностики анемии и степени ее тяжести использовались критерии Всемирной организации здравоохранения для различных возрастных и групп. Критерии диагностики анемии и степени ее тяжести представлены в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1

### **Критерии тяжести анемии у детей по ВОЗ, 2015**

Легкая	уровень гемоглобина 110-90 г/л;
Средняя	гемоглобин в пределах 90-70 г/л;
Тяжелая	уровень гемоглобина менее 70 г/л.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании клинического осмотра, наличия положительной динамики в общем состоянии, характера суставного синдрома и индекса JADAS 10.

Полученные данные подвергались статистической обработке на персональном компьютере по программам, разработанным в пакете 6 версии программы STATISTICA v.6: «Basic Statistics and Tables — Descriptive statistics — Prob. & Scatterplots — Normal probability plot» с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки ( $m$ ), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $P < 0,05$ .

## **ГЛАВА III. Частота встречаемости анемического синдрома у больных ЮРА**

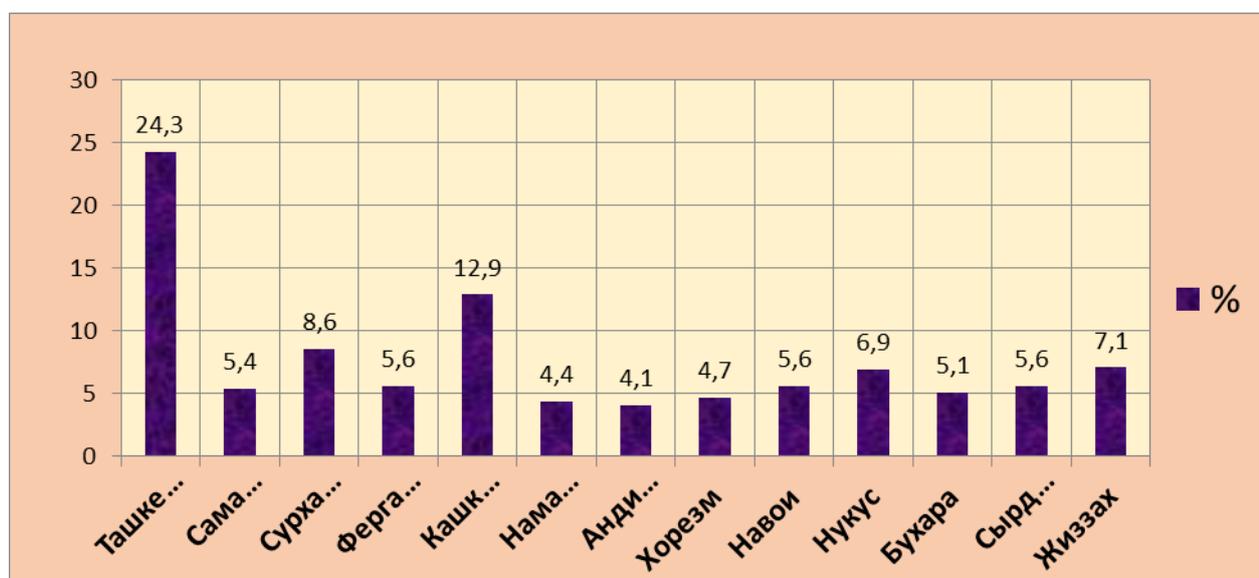
### **§ 3.1. Частота встречаемости анемического синдрома у больных ЮРА**

Первым из этапов нашего исследования явилось изучение архивного материала и установление частоты встречаемости, возрастно-половых и особенностей течения анемии при ЮРА по г. Ташкента и областям республики. Для реализации этого этапа проведен ретроспективный анализ 502 историй болезни пациентов с ЮРА пролеченных в отделениях кардиоревматологии клиники ТашПМИ и ТМА за период с 2017 по 2022 годы.

Для нас первым этапом было важно провести диагностический поиск по выяснению природы анемии: возникла ли она у пациента до основного заболевания, либо как следствие ЮРА, имеет ли место анемия хронического заболевания. К сегодняшнему дню ясно, что болезни, имеющие хроническое течение, в том числе ревматоидные артриты, зачастую имеют конкурирующий диагноз или как осложнение анемию.

Опираясь на вышеизложенные факты нами были детально изучены истории болезни и проведена выборка пациентов с ЮРА на наличие анемии.

Из общего числа детей, которые получали лечение в стационаре 99 (24,3%) были жителями г. Ташкента и Ташкентской области, остальные 313 (76,7%) - являлись представителями других регионов республики (рисунок 3.1.2.), где преобладали дети из Кашкадарьинской (53, 12,9%) и Сурхандарьинской (43, 8,6%) областей. Самое меньшее количество детей поступали из Андижанской (17, 4,1%), Наманганской (18, 4,4%), Хорезмской (19, 4,7%) и Бухарской (21, 5,1%) областей. Видимо, удовлетворительно оказываемая медицинская помощь в кардиоревматологических отделениях клиник в выше указанных областях, снижает число обращений детей с ЮРА в клиники ТашПМИ и ТМА.



**Рисунок 3.1.1. Частота обращаемости детей с ЮРА, проживающих в различных регионах республики**

Характеристика распределения детей с ЮРА, в зависимости от наличия анемии при первичном обращении представлена на рис. 3.1.2. Как видно из представленных данных из 502х пациентов с ЮРА у 408 (81,3 %) была верифицирована анемия как сопутствующая патология. При этом дети были разделены по возрастному и гендерному признакам: по гендерному признаку – среди больных детей с ЮРА преобладали мальчики (52%, 261, 48%, 214, соответственно мальчики и девочки) без достоверных различий. Но анемия чаще регистрировалась у девочек (206, 50,5%), чем у мальчиков (203, 49,5%).

В выбранной когорте достоверно чаще анемией болели дети в возрастном диапазоне 8-18 лет (81,6%, 333,  $p < 0,001$ ), чем в 3-7 лет (18,4%, 75). При этом наибольшее количество детей с анемией были девочки (41,2%, 168), чем мальчики (40,4%, 165) без достоверных различий в данном возрастном диапазоне. Но частота встречаемости анемии по отношению к числу детей без анемии в возрастной группе 3-7 лет (92,6%,  $t = 2,41$ ,  $p < 0,01$ ), конечно, достоверно выше, чем в возрасте 8-18 лет (79,1%).



**Рисунок. 3.1.2. Распределение детей с ЮРА, в зависимости от наличия анемии при первичном обращении**

Частота встречаемости анемии в зависимости от её степени тяжести и возрастно-половой характеристики детей с ЮРА представлена в табл. 3.1.1.

Таблица 3.1.1

**Частота встречаемости анемии в зависимости от её степени тяжести, возрастно-половой характеристики детей больных ЮРА (по данным ретроспективного исследования)**

Возраст	Группа больных ЮРА с анемией						Всего
	Мальчики n=203, абс/%			Девочки n=205, абс/%			
	Легкая степень анемии	Умеренная степень анемии	Тяжёлая степень анемии	Легкая степень анемии	Умеренная степень анемии	Тяжёлая степень анемии	
3-7 лет	22/ 17,3±3,3***	14/ 20,9±4,9	2/25,0	25/***	12/***		75/ 18,4
8-12 лет	41/ 32,0±4,1***	25/ 37,3±5,9**	3/37,5	37/***	18/***	1/33,3	125/ 30,6
13-18 лет	65/ 32,0±4,1***	28/ 37,3±5,9**	3/37,5	74/ 36,1±3,8	36/ 27,3±3,8	2/66,7	208/ 41,6

лет	50,7±4,4	41,8±6,02		54,4±4,2	54,5±4,2		<b>51,0</b>
Всего:	<b>128</b>	<b>67</b>	<b>8</b>	<b>136</b>	<b>66</b>	<b>3</b>	<b>408</b>

**Примечание:** достоверность различий показателей при \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  по отношению к возрастным группам

По данным таблицы установлена наибольшая частота встречаемости анемии в возрастном диапазоне 13-18 лет (51%), с преобладанием у девочек (53,8%, против 46,2% у мальчиков) без достоверных различий. Аналогичная тенденция прослеживается и по отношению частоты встречаемости легкой, умеренной и тяжелой степеней течения анемии у девочек в этом возрастном диапазоне. Здесь, достоверно реже регистрировалась анемия легкой и умеренной степеней в возрастных группах 3-7 лет ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , соответственно легкой и умеренной степеней) и 8-12 лет ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , соответственно легкой и умеренной степеней) по отношению к возрасту 13-18 лет. Но в возрасте 3-7 и 8-12 лет анемия всех степеней тяжести чаще встречалась у мальчиков, чем у девочек, с отсутствием тяжелой степени анемии у девочек в возрасте 3-7 лет. У мальчиков, также, достоверно реже фиксировалась анемия легкой ( $p < 0,001$ ) и умеренной ( $p < 0,001$ ) степеней тяжести в 3-7 и 8-12 лет ( $p < 0,01$ , соответственно легкой степени), чем в 13-18 лет.

По данным ряда авторов, в различных популяциях частота развития анемии при ЮРА различна. По материалам Регистра CORRONA (США), куда вошли 10397 больных с ревматоидным артритом в период с 2001 по 2007 годы, частота развития анемии составила 16,7% (Furst D.E. et al., 2009). Shatha M. Albokhari et al., (2021) провели ретроспективное исследование анемии при ювенильном идиопатическом артрите у детей в возрасте от 2х до 18 лет и показали наибольшую частоту встречаемости анемии в возрасте 2-6 лет (69,2%). Наше ретроспективное исследование показало, что анемия развивается в 81,3% случаев у детей с ЮРА в возрастной группе 3-18 лет. Самым уязвимым

был возраст 3-7 лет ( $RR=1,2$ ) и ассоциировался с женским полом ( $K_{acc}=0,77$ ,  $p<0,01$ ,  $RR=7,7$ ).

Далее мы проследили частоту встречаемости анемии в зависимости от длительности течения, клинического варианта и степени активности ЮРА, Данные представлены в таблице 3.1.2.

**Таблица 3.1.2**

**Особенности частоты встречаемости анемии в зависимости от длительности течения, клинического варианта и степени активности ЮРА (по данным ретроспективного исследования)**

№	Показатели	Больные ЮРА					
				С анемией n=408		Без анемии n=94	
				абс.	%	абс.	%
1	Длительность течения ЮРА	До 1 года		86	21,1	27	28,7
		От 1 года до 3 лет		107	26,2	28	29,8
		От 3 до 5 лет		122	29,9	25	26,6
		Более 5 лет		93	22,8	14	14,8
2	Клинический вариант ЮРА	Суставная форма	Олигоартрит	203	49,8	57	60,6
			Полиартрит	180	44,1	36	38,3
		Системный вариант		25	6,1	1	1,1
3	Степень активности ЮРА	1 степень		100	24,5	40	42,5
		2 степень		267	65,5	51	54,3
		3 степень		41	10,0	3	3,2

По данным таблицы установлено, что высокая частота проявления анемического синдрома при длительности течения ЮРА от 3х до 5 лет встречалась в 1,5 раза ( $RR=1,5$ ) чаще, чем у детей с длительностью течения до 1 года и более 5 лет.

Чем больше детей с ЮРА, тем больше было количество пациентов с выявленными признаками анемии. Прослеживалась связь частоты развития анемии со степенью активности патологического процесса, так с ЮРА 3 степени было зафиксировано у 41 пациента, тогда как без анемии их количество составило – 3, с ЮРА 2 степени количество пациентов с анемией было равным 267, а без анемии 51. Также при варианте течения ЮРА с поражением нескольких суставов (полиартрит) развитие анемии встречалось у 180 пациентов, незначительно чаще у пациентов с олигоартритом – 203, тогда как без анемии количество пациентов составило 36 пациентов с полиартритом и 57 с олигоартритом.

Корреляционный анализ показал прямые сильные взаимосвязи между частотой развития анемии и длительностью течения ( $r=0,79$ ,  $p<0,001$ ), а также степенью активности ЮРА ( $r=0,67$ ,  $p<0,001$ ).

Как важнейший внесуставной признак – анемия у детей не только ухудшает качество жизни больного, но и прогнозирует развитие заболевания с более высокой активностью (Гринштейн Ю.И. и др., 2016), а также может быть достоверным предиктором неблагоприятного отдаленного прогноза выживаемости при ЮРА (Moller B., et al., 2014).

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ показал, что среди детей больных ЮРА в возрасте 3-18 лет в 81,3% случаев развивается анемия. Данная частота имела прямые сильные взаимосвязи с длительностью течения ( $r=0,79$ ,  $p<0,001$ ), а также со степенью активности ЮРА ( $r=0,67$ ,  $p<0,001$ ). Самый уязвимый возраст – 3-7 лет ( $RR=1,2$ ) и ассоциировался с женским полом ( $K_{acc}=0,77$ ,  $p<0,01$ ,  $RR=7,7$ ). Достоверно часто анемия легкой, умеренной степени тяжести регистрировалась в возрасте 13-18 лет, как у мальчиков ( $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ), так и у девочек ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) по отношению к детям в возрастных группах 3-7 и 8-12 лет, соответственно.

По данным ретроспективного анализа выявить причину развития анемического синдрома не удалось, также определить длительность анемии и

подходы, принятые к устранению анемического синдрома не представилось возможным.

Следующим этапом в настоящей работе было проспективное исследование, что представлено в подглаве 3.2.

### § 3.2. Особенности возрастно-половой и клинической характеристики больных ЮРА с анемией (результаты проспективного исследования)

Распределение обследованных больных по группам в зависимости от возраста, пола и степени тяжести течения анемии представлены в таблицах 3.2.1. и 3.2.2.

**Таблица 3.2.1.**

#### Распределение обследованных больных (1я группа) в зависимости от возраста, пола и степени тяжести течения анемии

Возраст	Всего		Мальчики, абс/М±m%		Девочки, абс/М±m%	
	абс.	%	Легкая степень анемии	Умеренная степень анемии	Легкая степень анемии	Умеренная степень анемии
3-7 лет	27	27,2±4,3 **	5/ 10,6±4,5	9/ 19,2±5,7	8/ 15,4±5,0	5/ 9,6±4,1
8-12 лет	44	44,5±5,0	15/ 31,9±6,8	11/ 23,4±6,2*	14/ 26,9±6,1	4/ 7,7±3,7
13-18	28	28,3±4,5 **	4/ 8,5±4,1	3/ 6,4±3,5	17/ 32,7±6,5**	4/ 7,7±3,7
Всего:	99	100	24/ 51,0±7,3	23/ 49,0±7,3	39/ 75,0±6,0*	13/ 25,0±6,0

**Примечание:** достоверность различий показателей по возрастному и гендерному признакам: при \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

Анализ представленных данных показал, что наибольшая частота встречаемости анемии установлена в возрастном диапазоне 8-12 лет с достоверным отличием по отношению к возрастным группам 3-7 (27,2%,

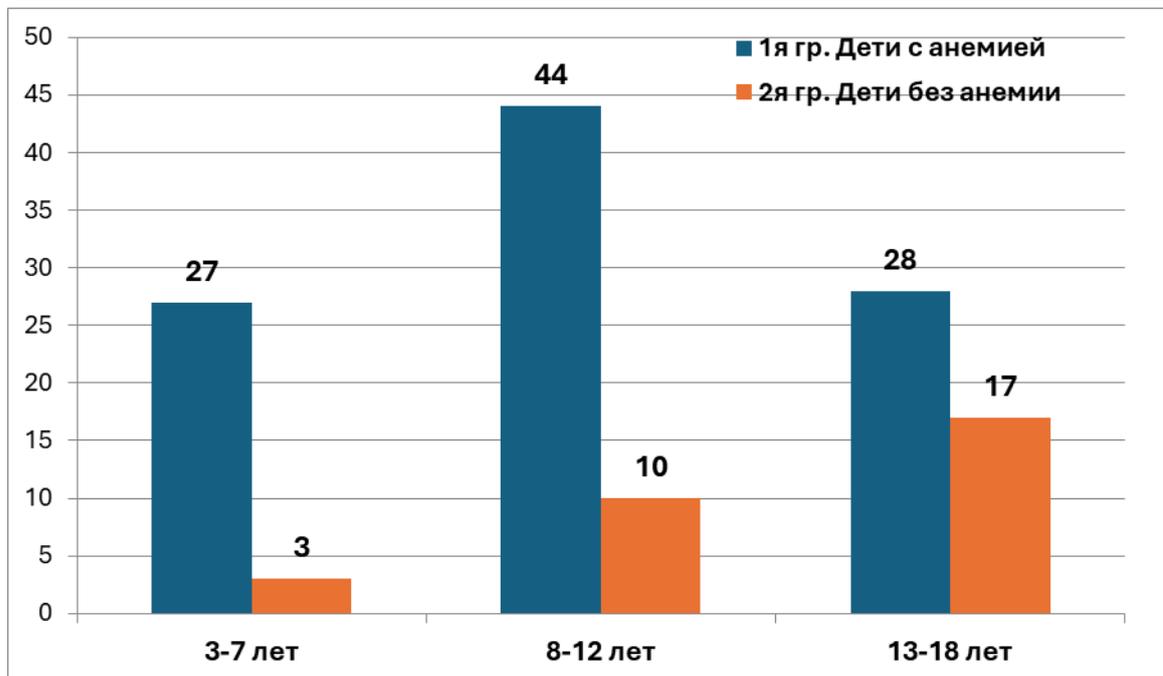
$p < 0,01$ ) и 13-18 лет (28,3%,  $p < 0,01$ ). Легкая степень тяжести анемии достоверно чаще регистрировалась у девочек (75,0%,  $p < 0,05$ ), чем у мальчиков (51,0%) с преобладанием в возрасте 13-18 лет (32,7%,  $p < 0,01$ , против 8,5% случаев у мальчиков).

**Таблица 3.2.2.**

**Распределение обследованных больных детей (2я группа) в зависимости от возраста и пола. Без анемии**

Возраст	Всего		Мальчики n=17		Девочки n=13	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3-7 лет	3	10,0	2	11,8	1	7,7
8-12 лет	10	33,3	5	29,4	5	38,5
13-18 лет	17	56,7	10	58,8	7	53,8
Всего:	30	100	17	56,7	13	43,3

Частота встречаемости анемии умеренной степени тяжести была выше у мальчиков в возрастных диапазонах 3-7 (19,2%) и 8-12 (23,4%) лет, чем у девочек (9,6% и 7,7%, соответственно возрастам 3-7 и 8-12 лет), с достоверной разницей только для возрастной группы 8-12 лет (23,4%,  $p < 0,05$ ).



**Рисунок. 3.2.1. Повозрастная характеристика детей, анализируемых групп (абсолютные числа)**

Повозрастная характеристика детей (рис.3.2.1) анализируемых групп выявила, что риск развития анемии в 2 и 5,5 раза выше в возрастной группе детей 3-7 лет по отношению к возрастам 8-12 ( $RR=2,0$ ) и 13-18 ( $RR=5,5$ ) лет, соответственно. Также, относительно к возрастной группе 8-12 лет, анемия развивалась в 2,7 ( $RR=2,7$ ) раза чаще, чем в группе детей в возрасте 13-18 лет.

Таким образом, результаты проспективного исследования показали, что достоверно чаще анемия как легкой, так и умеренной ( $p<0,05$ ) степеней тяжести развивалась у детей с ЮРА в возрастной группе 8-12 лет ( $p<0,01$ ) с преобладанием у мальчиков. Но риск развития анемии была в 2 и 5,5 раза выше в возрастном диапазоне 3-7 лет, относительно возрастов 8-12 ( $RR=2,0$ ) и 13-18 ( $RR=5,5$ ) лет, также в 2,7 раза выше у детей в возрасте 8-12 лет ( $RR=2,7$ ), чем в 13-18.

Полученные результаты сопоставимы с данными ретроспективного исследования с небольшим отличием. Нами отмечено, что в отличие от ретроспективных данных развитие анемии легкой степени преобладало над развитием умеренной степени анемии, а тяжелая степень анемического

синдрома, требующая коррекции компонентами крови, не встречалась в обследуемой группе пациентов. Это можно объяснить улучшением качества диагностики и селективным выбором методов лечения артрита с персонализированным подходом к терапии каждого пациента.

Распределение пациентов в зависимости от степени активности ревматоидного артрита с анемией (n=99) и без анемического синдрома (n=30) представлено в таблице 3.2.3.

**Таблица 3.2.3.**

**Распределение обследованных больных в зависимости от степени активности артрита и степени анемии**

ЮРА степень активности	Степень тяжести анемии, абс/%		Всего детей с анемией (n=99)	Без анемии (n=30)	Всего (n=129)
	Легкая степень	Умеренная степень	абс/%	абс/%	абс/%
1 ст	19/ <sup>^</sup> 19,2±3,9	5/ 5,0±2,2	24/ 24,2±4,3	15/* 50,0±9,1	39/ 30,2±4,0
2 ст	38/ 38,4±4,9	27/ 27,3±4,5	65/***, 65,7±4,8	14/ 46,7±9,1	79/***, 61,2±4,3
3 ст	6/ 6,1±2,4	4 4,0±2,2	10/ 10,1±3,0	1/ 3,3±3,2	11/ 8,6±2,5
Всего	63	36	99	30	129

**Примечание:** достоверность различий показателей при \* -  $p < 0,05$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  между группами и <sup>^</sup> -  $p < 0,05$  внутри 1й группы.

Установлено, что у детей с ЮРА достоверно часто была выявлена 2я степень активности (79,  $p < 0,001$ ) патологического процесса и логично прослеживается достоверно высокая частота встречаемости анемии (65,  $p < 0,001$ ) у этих детей.

Как можно отметить из представленной таблицы, пациентов с ЮРА 1 степени активности наблюдалось 19 (19,1%,  $p < 0,05$ ) детей дошкольного

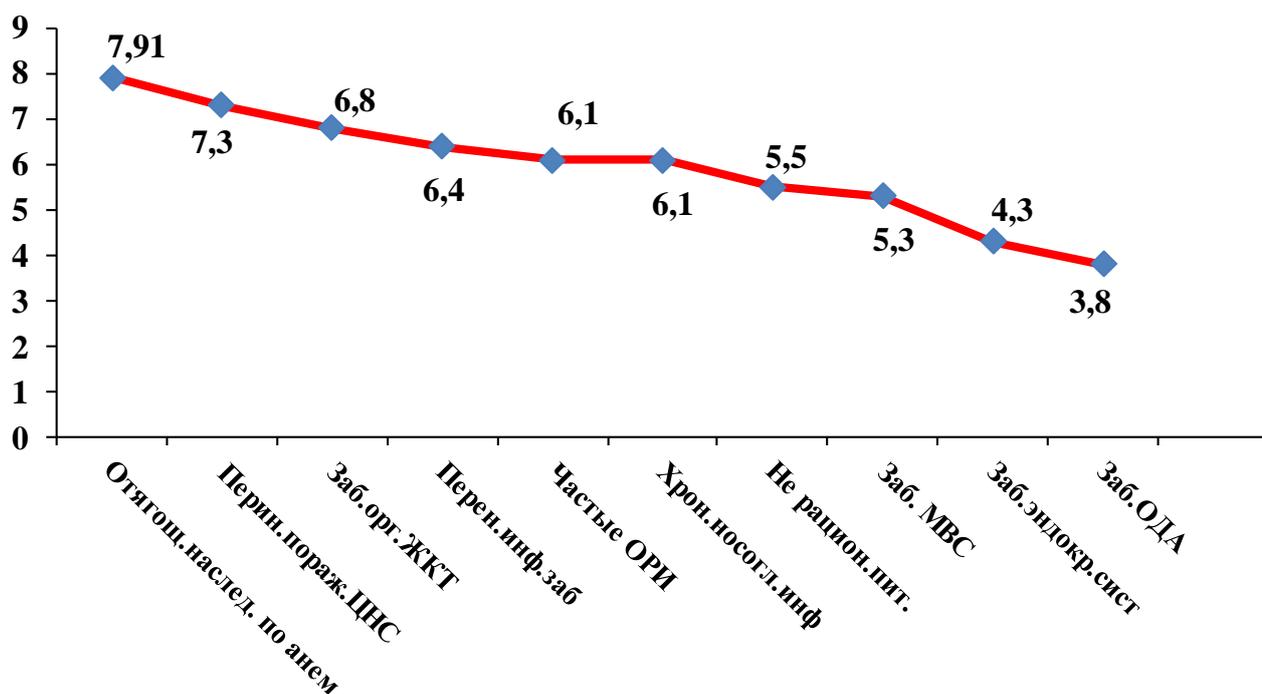
возраста с легкой степенью анемии и 5 (5,05%) с умеренной, в то время как без анемического синдрома в этой же категории было 15 детей (50%,  $p < 0,05$ , относительно к группе детей с анемией). Со второй степенью активности дети без анемии составили 46,7% от общей группы и встречались в 1,4 раза реже, чем дети с анемией. С легкой степенью анемии – 38 (38,3%) человек и умеренной степенью – 27 (27,2%) пациентов составили 1ю группу. С самой тяжелой степенью активности артрита пациенты с анемией с легкой степенью наблюдались в 6% случаев, с умеренной степенью – в 4,0% случаев, а без анемии – 1 ребенок, что составило 3,3% из общего количества обследуемых без анемии ( $n=30$ ).

Анемия легкой степени тяжести достоверно чаще развивалась при 1й степени активности (19,  $p < 0,05$ ) ЮРА, чем умеренная степень. Данная степень анемии в 2,1 раза чаще регистрировалась у детей со 2й степенью активности ( $RR=2,1$ ), чем при 1й. Но умеренная степень тяжести анемии ассоциировалась ( $K_{acc}=0,71$ ,  $p < 0,01$ ) со 2й степенью активности патологического процесса, обладала средней чувствительностью ( $S_e=66\%$ ), очень низкой специфичностью ( $S_p=25\%$ ) и встречалась в 5,8 раза чаще ( $RR=5,8$ ).

При 3й степени активности ревматоидного артрита в 20 раз ( $RR=20,0$ ) чаще развивалась анемия умеренной степени тяжести, которая имела высокую специфичность ( $S_p=93,7\%$ ) и низкую чувствительность ( $S_e=44\%$ ) с достоверным коэффициентом ассоциации ( $K_{acc}=0,85$ ,  $p < 0,001$ ).

Для определения значимости факторов риска развития анемии при ЮРА методом «случай-контроль» оценивали частоту воздействия факторов риска, вычислением показателя ОШ (отношение шансов).

Ранговое распределение ведущих факторов риска развития анемии у детей больных ЮРА представлено на рисунке 3.2.2



**Рисунок 3.2.2. Ранговое распределение ведущих факторов риска развития анемии у детей больных ЮРА по ОШ**

Ранговые места ведущих факторов риска развития анемии при ЮРА среди обследованных детей по отношению шанса (ОШ) вне зависимости от возраста и пола распределились следующим образом: в порядке убывания факторы «наследственная отягощенность по анемии» – 7,91, «перинатальные поражения ЦНС» - 7,3, «заболевания органов ЖКТ» - 6,8, «перенесенные инфекционные заболевания» - 6,4 и т.д. Значимыми были такие факторы как «хроническая носоглоточная инфекция», «не рациональное питание», «заболевания мочевыделительной систем»

Таким образом, отягощенная наследственность по анемии и высокое коморбидное состояние, а также не рациональное питание увеличивают шанс формирования анемии при ЮРА на 5,9 раз. В связи с чем, разработка и проведение профилактических мероприятий является актуальной и важной социально-экономической задачей, решение которой позволит снизить риск развития основного заболевания и его осложнений у детей и подростков.

Частота встречаемости клинических критерий ЮРА, которые являются диагностическими среди обследованных нами больных в зависимости от наличия и отсутствия анемии представлены в таблице 3.2.5.

**Таблица 3.2.5.**

**Частота встречаемости клинических критерий ЮРА в анализируемых группах детей**

№	Вид поражения	С анемией n=99		Без анемии n=30	
		абс	%	абс.	%
1	Артрит более 3 мес.	99	100	30	100
2	Полиартрит	86	86,9±3,4	25	83,3±6,8
3	Поражение мелких суставов	70	70,7±4,6	21	70±5,5
4	Анкилоз суставов	45	45,5±5,0*	7	23,3±7,7
5	Тендосиновит или бурсит	30	30,3±4,6*	4	13,3±6,2
6	Атрофия одной из мышц	18	18,2	3	10
7	Утренняя скованность	84	84,8	25	83,3
8	Ревматоидное поражение глаз	8	8,1	2	6,7
9	Ревматоидные узелки	7	7,1	2	6,7
10	Скопление различных биологических жидкостей	40	40,4	7	23,3

В представленной таблице можно отметить, что во всех группах обследуемых пациентов были характерны такие критерии как; продолжительный артрит, наблюдалась утренняя скованность, зачастую присоединялся артрит других суставов (полиартрит), наблюдалось симметричное поражение и в более мелких суставах. Жалобами пациентов были: боль, отечность, скованность по утрам, повышенная температура тела,

деформация сустава и гиперемия над ним. Чаще всего отмечались поражения крупных и средних суставов – тазобедренный, коленный, голеностопный.

Клинические проявления ЮРА у обследованных нами больных характеризовались большим разнообразием клинической симптоматики. Анализ анамнеза заболевания указывал на проявление признаков заболевания за 6-10 месяцев до первичного обращения к врачу.

У большинства (80,6%) обследованных дебютировало заболевание с ухудшения общего состояния, слабости, повышенной утомляемости, рассеянности, утренней скованности, артралгии, похудания, температуры, потливости. Вся симптоматика, как правило, предшествовала поражению суставов. Кроме того, у более 50% пациентов с активным суставным синдромом наблюдались экстраартикулярные проявления: развитие атрофии мышц, расположенных проксимальнее сустава, вовлеченного в патологический процесс, нарушение трофики тканей, пониженный вес.

Такие диагностические критерии ЮРА как анкилоз суставов ( $p < 0,05$ ) и тендосиновит или бурсит ( $p < 0,05$ ) достоверно часто сопровождалась анемией.

Симптомы проявления ЮРА в совокупности с анемическим синдромом представлены в таблице 3.2.6.

**Таблица 3.2.6.**

**Клиническая характеристика ЮРА в сочетании с анемией**

№	Показатели	Больные ЮРА					
				С анемией		Без анемии	
				абс.	%	абс.	%
1	Клинический вариант ЮРА	Суставная форма	Олигоартрит	55	55,6±5,0	18	60±8,9
			Полиартрит	44	44,4±4,9	12	40±8,9
2	Степень активности ЮРА	1 степень		24	24,2±4,3*	15	50,0±9,1
		2 степень		65	65,7±4,8	14	46,7±9,1
		3 степень		10	10,1±3,0	1	3,3±3,2

3	Течение болезни:	Медленно прогрессирующее	87	87,9±3,1	28	93,3±4,5
		Быстро прогрессирующее	11	11,1±3,1	2	6,7±4,5

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод что, у обеих групп превалировал олигоартритический вариант ЮРА, но при этом прогрессирующий вариант олигоартрита в 1,8 раза ( $RR=1,8$ ) чаще встречался у детей с анемией, и ему было свойственно присоединение полиартрита после 6 месяцев болезни. Диагностированная анемия при быстро прогрессирующем течении ЮРА имела высокую специфичность ( $S_p=93,3\%$ ) но очень низкую чувствительность ( $S_e=11,2\%$ ).

Все пациенты были разделены на 3 группы по степени активности ЮРА. При 1й степени активности детей с ЮРА сочетанный с анемией было достоверно больше ( $p<0,05$ ), чем детей без анемии. Как видно из таблицы максимальное количество больных отмечалось со второй степенью активности, при этом несколько превалировали значения больных в основной группе. Анемия при этом развивается в 2,9 раза чаще ( $RR=2,9$ ), чем при 1й степени активности и данный тест имеет чувствительность ( $S_e=66\%$ ) и специфичность ( $S_p=52\%$ ) средней силы. Необходимо также отметить, что 3я степень активности процесса ассоциировалась с анемией ( $K_{acc}=0,72$ ,  $p<0,01$ ) ( $S_p=93,3\%$ ) и высоким относительным риском по анемии ( $RR=6,2$ ), относительно 1й степени активности. Фактор как анемия при 3й степени активности обладала высокой специфичностью ( $S_p=93,7\%$ ) но очень низкой чувствительностью ( $S_p=29\%$ ).

В ходе клинических исследований для оценки степени активности ревматоидного процесса мы использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) и индекс JADAS10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) (табл. 3.2.7.)

**Таблица 3.2.7.**

**Усредненные показатели визуальной аналоговой шкалы и индекса  
JADAS10 у детей, анализируемых групп**

Показатели	Основная группа 1я группа, n=99	Группа сравнения 2я группа, n=30
Общая оценка активности болезни врачом	6,3±0,5*	4,9±0,4
Оценка активности болезни родителями/пациентом	6,8±0,4*	5,8±0,3
Оценка по количеству пораженных/активных суставов	6,9±0,4***	4,0±0,2
Оценка по повышенному показателю СОЭ	2,6±0,2***	1,5±0,1
JADAS10	21,9±2,1*	15,6±1,6

Примечание: \* - достоверность различий между показателями 1 и 2 групп, при \* -  $p < 0,05$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

Вычисление усредненного показателя JADAS10 в ходе исследования, относительно ко 2й группе, установило достоверно высокий уровень активности в группе больных с анемией ( $p < 0,05$ ). Аналогичная картина вырисовывается и по отношению показателей ВАШ. Установлена достоверно высокая активность патологического процесса при оценки её врачом, родителями/ пациентом ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ , соответственно) у детей 1й группы, относительно 2й группы. Такие показатели как «оценка по количеству пораженных/активных суставов» и «оценка по повышенному показателю СОЭ» имели наибольшие достоверные различия ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , соответственно), по отношению к группе детей с ЮРА без анемии

Из инструментальных методов исследования нами проведено рентгенологическое исследование, которое позволяет судить о степени поражения суставов и определить стадию анатомических изменений в соответствии с критериями Штейнброккера. В первые месяцы болезни основным рентгенологическим показателем служит эпифизарный остеопороз,

мелкокостозная перестройка костной структуры эпифиза. Затем появляются эрозии. Частота встречаемости рентгенологических критерий ЮРА согласно критериям Штейнброккера представлена в таблице 3.2.8.

**Таблица 3.2.8.**

**Частота встречаемости рентгенологических критерий ЮРА по Штейнброккеру**

Стадии	Признаки	1я группа (n=99)		2я группа (n=30)	
		абс.	%	абс.	%
1	Эпифизарный остеопороз	77	77,8	20	66,7
2	Сужение суставной щели, единичные эрозии	8	8,1	1	3,3
3	Деструкция хряща и кости	4	4,0	1	3,3
4	Фиброзный анкилоз / костный анкилоз	1	1,0	0	0
5	Норма	9	9,1	8	26,7

Как видно из таблицы у большинства обследованных нами больных отмечалась первая стадия изменений по Штейнброккеру, т.е. – остеопороз в эпифизарной области костей, в группе больных с анемией в 2,5 раза чаще фиксировалось сужение суставной щели и наличие единичных эрозий. Деструктивные изменения хряща и кости отмечалась в обеих группах с одинаковой частотой (4,0%; 3,3%). Анкилоз сформировался у одного пациента основной группы.

Оценка функциональной активности суставов и распределение обследованных нами больных детей ЮРА по функциональным классам в соответствии с критериями Штейнброккера представлена в таблице 3.2.9.

**Таблица 3.2.9.**

### Функциональный класс пациента по Штейнброккеру

№	Функциональный класс	С анемией (n=99)		Без анемии (n=30)	
		абс.	%	абс.	%
1	I-класс функциональная способность суставов сохранена	-	-	-	-
2	II-класс ограничение функциональной способности суставов, без ограничения способности к самообслуживанию	66	66,7±4,7	23	76,7±7,7
3	III-класс ограничение функциональной способности суставов, сопровождается ограничением способности к самообслуживанию	31	31,3±4,6	7	23,3±7,7
4	IV-класс ребенок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и др.	2	2,0	0	0

Как видно из таблицы у большинства обследованных нами больных в обеих группах отмечался II функциональный класс по Штейнброккеру, т.е. имело место ограничение функциональной способности суставов, без ограничения способности к самообслуживанию. II функциональный класс в 2,9 и III класс – в 4,4 раза чаще регистрировались у детей с анемией. IV-класс, характеризующийся полным отсутствием у ребенка элементов самообслуживания и нуждающийся в посторонней помощи, был присущ только детям 1й группы.

Таким образом, максимальное количество больных отмечалось со 2й степенью активности, при этом анемия развивалась в 2,9 раза чаще ( $RR=2,9$ ), чем при 1й степени и данный тест имел чувствительность ( $S_e=66\%$ ) и специфичность ( $S_p=52\%$ ) средней силы. 3я степень активности процесса ассоциировалась с анемией ( $K_{acc}=0,72$ ,  $p<0,01$ ) ( $S_p=93,7\%$ ) и высоким

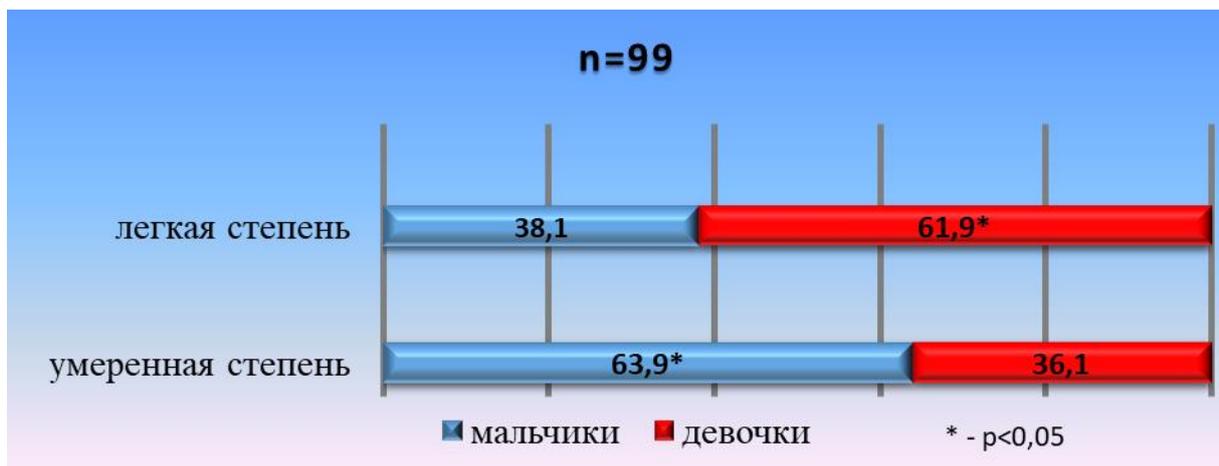
относительным риском по анемии (RR=6,2). Тяжесть анемии имела сильную прямую корреляционную связь со степенью активности ЮРА ( $r=0,78$ ,  $p<0,001$ ), индексом JADAS10 ( $r=0,54$ ,  $p<0,001$ ) и функциональным классом ( $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ) по Штейнброккеру.

Исходя из выше изложенного нами доказано, что проведенный анализ клинических вариантов и течения ювенильного ревматоидного артрита свидетельствует об остром и прогрессирующем характере течения заболевания, которая имеет более выраженную симптоматику в группе больных с анемией, что говорит о необходимости поиска эффективной терапии анемии у больных ЮРА.

### **§ 3.3. Характеристика клинико-лабораторного течения анемии у детей больных ЮРА**

Анемия является одной из самых часто встречающихся сопутствующих заболеваний ЮРА и обусловлена хроническим воспалением, развивающийся как в активной фазе заболевания, так и в периоде ремиссии у большинства пациентов [2; с.1069-1072,11; с.51-55].

Согласно критериям постановки диагноза анемии и степени ее тяжести на основании концентрации гемоглобина г/л (ВОЗ, 2015) обследуемые нами дети больные ЮРА были разделены на группы с легкой (63, 63,6%) и умеренной (36, 36,4%) степени тяжести. С тяжелой степенью анемии с гемоглобином менее 69 г/л пациентов не было. Среди них 47 мальчиков и 52 девочек (рис. 3.3.1).



**Рисунок 3.3.1. Распределение детей больных ЮРА с анемией по степени её тяжести и гендерному признаку (%)**

При этом, легкая степень анемии превалировала у девочек ( $p<0,05$ ), а умеренная степень у мальчиков ( $p<0,05$ ).

Определение степени тяжести заболевания важно для выбора соответствующей терапии и решения вопросов, связанных с неотложностью проведения терапевтических мероприятий.

При анализе анамнестических данных и клинических проявлений (рис. 3.3.2) во время верификации диагноза анемии наряду с низким гемоглобином, у пациентов наблюдались: 1. Симптомы, возникающие в организме для предотвращения или уменьшения тканевой гипоксии (бледность кожных покровов, тахикардия, чувство нехватки воздуха, одышка и другие признаки сердечно-сосудистой недостаточности); 2 Симптомы, обусловленные гипоксией тканей (слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, появление «мушек» перед глазами). Из представленной диаграммы самыми частыми проявлениями у детей были бледность ( $n=99$ ), слабость ( $n=78$ ) и тахикардия ( $n=68$ ). Таким образом, по нашему мнению, становится очевидным, что развитие синдрома гипоксии тканей и органов является одним из достоверных признаков разгара клинических проявлений у

пациентов с анемией, а их нарастание может служить критерием тяжести течения заболевания.

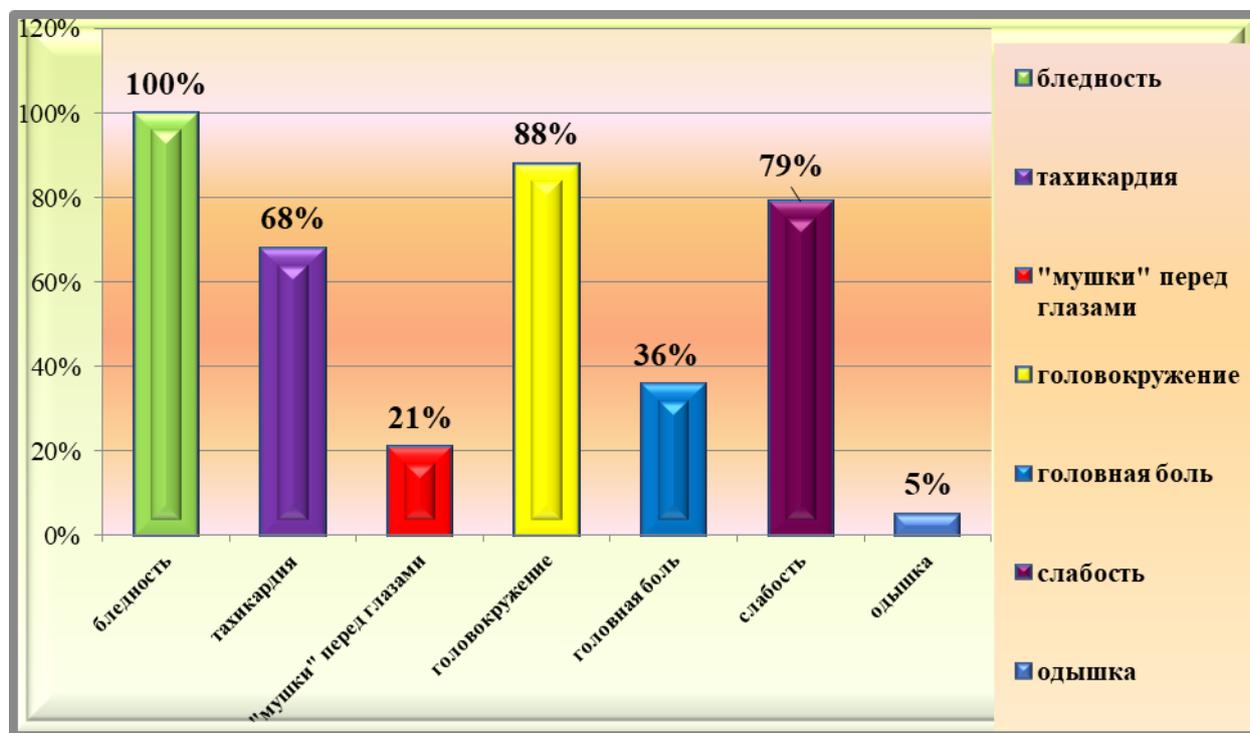


Рисунок 3.3.2. Особенности частоты встречаемости клинических проявлений анемии у детей с ЮРА (1я группа)

Анализ гематологических показателей периферической крови больных ЮРА с анемией представлен в таблице 3.3.1. Как видно из представленной таблицы 3.3.1, у больных ЮРА отмечается тенденция к достоверному уменьшению содержания эритроцитов крови ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , соответственно групп детей с легкой и умеренной степенью анемии) в обеих группах детей с анемией относительно показателей группы сравнения. Эти параметры соответствуют прямо-пропорциональному достоверному снижению уровня гемоглобина крови. Также выявлены различия параметров детей внутри указанных групп, а именно уровень Hb был достоверно низким у детей с умеренной степенью анемии ( $p < 0,001$ ) по сравнению с детьми с легкой степенью. Выявлена сильная положительная корреляция между концентрацией

гемоглобина и количеством эритроцитов ( $r=0,66$ ,  $p<0,001$ ), и цветовым показателем ( $r=0,69$ ,  $p<0,001$ ).

**Таблица 3.3.1.**

**Характеристика гематологических показателей периферической крови больных ЮРА с анемией**

Показатели	Группа сравнения n=30	Легкая степень анемии n=63	Умеренная степень анемии n=36
Гемоглобин, г/л	127,7±1,38	100,33±0,7 ***	84,64±0,6 ***^^^
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,45±0,08	3,12±0,08 ***	3,02±0,08 ***
Цветовой показатель	0,86±0,01	0,7±0,008	0,7±0,01
Ретикулоциты	5:1000	4:1000	2:1000
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	233,5±8,8	245,3±7,4	215,4±11,3^
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,7±0,8	11,42±0,73**	14,01±0,7 ***^
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,1±0,05	1,86±0,16 ***	2,64±0,3 ***^
Сегментоядерные нейтрофилы, %	65,3±2,8	66,71±1,37	63,72±1,82
Эозинофилы, %	2,1±0,1	2,66±0,19**	3,2±0,3
Лимфоциты, %	26,4±0,3	27,1±0,33	29,1±0,8
Моноциты, %	3,06±0,3	3,4±0,2	3,36±0,3
СОЭ, мм/час	14,28±3,2	28,6±2,3	35,2±1,4*

**Примечание:** \* -  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,01$ , \*\*\* -  $p<0,001$  - достоверность различий показателей с группой сравнения; . ^ -  $p<0,05$ , ^^ -  $p<0,001$  - достоверность различий внутри основных групп

Число лейкоцитов, как отличительный признак активного воспалительного процесса, у больных детей достоверно превышал показатель группы сравнения, у детей с легкой степенью анемии выше –  $11,42 \times 10^9/л$  ( $p<0,01$ , ДИ 14, -9,9), а в группе с умеренной степенью анемии –  $14,01 \times 10^9/л$  ( $p<0,001$ , ДИ 17,3 – 11,2) и относительно к группе с легкой степенью ( $p<0,05$ ), при норме по

возрасту – от 4 до  $9 \cdot 10^9/\text{л}$ . При этом сдвиг лейкоформулы у больных детей наблюдается больше влево, о чем свидетельствует выявление палочкоядерных нейтрофилов относительно группы сравнения, с достоверными различиями ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , соответственно групп детей с легкой и умеренной степенью анемии). Также, % незрелых гранулоцитов достоверно превышал в группе детей с умеренной степенью анемии ( $p < 0,05$ ) относительно к группе с легкой степенью. Среди незрелых гранулоцитов встречались такие юные формы как метамиелоциты и миелоциты. При ЮРА по значению СОЭ можно оценить степень активности воспалительного процесса. У детей с ЮРА в крови детей с умеренной степенью анемии присутствуют повышенные значения СОЭ: 35,2 мм/ч (ДИ 40 -32), свидетельствующие о воспалении, по сравнению с группой ЮРА без анемии – 14,28 мм/ч ( $p < 0,05$ ).

У детей с ЮРА число лимфоцитов достоверно не отличалось от группы детей без анемического синдрома, однако увеличение этого показателя имело место, но выделить их повышение относительно группы сравнения не удалось, так как ввиду особенностей возрастных норм  $24 - 60 \cdot 10^9/\text{л}$  показатели укладываются в пределы нормальных значений.

Суставная форма заболевания оказывает влияние на эритропоз в виде повышения содержания ретикулоцитов с увеличением содержания незрелых форм (37,5 %), снижение концентрации гемоглобина в ретикулоците и эритроците (25, 58,8 %).

Изучаемые в ходе работы эритроцитарные индексы позволяют провести оценку не только размеру эритроцитов но и количественному содержанию гемоглобина в них. Также дают характеристику самой клетке, а не их количеству, вследствие чего эти показатели являются относительно стабильными параметрами.

Так, МСН отражает количество Нв в одном эритроците. Измеряется в пикограммах (одна триллионная часть грамма,  $10^{-12}$ ) на эритроцит.

Рассчитывается как отношение гемоглобина к количеству эритроцитов. Он соответствует параметру цветного показателя.

MCV – показатель среднего объема эритроцита. Анализатор измеряет его путем оценки многих тысяч эритроцитов. Этот показатель отражается в фемтолитрах (10-15/л). Один фемтолитр равен одному кубическому микрометру (одна миллионная часть метра). Для нашей работы этот показатель является важным, достоверным источником информации, отражающий нарушение усвоения железа. RDW – показатель анизоцитоза эритроцитов, он рассчитывается как коэффициент вариации среднего объема эритроцитов (норма 11.5 – 14.5%). RDW характеризует колебания объема эритроцитов, что делает его диагностически важным для мониторинга анемии.

Анализ среднего объема эритроцитов (MCV), содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH) и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC) и RET-Hb (эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах) представлены в таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2.

**Особенности морфологической характеристики эритроцитов больных детей с ЮРА**

Показатель	Группа сравнения n=30	Легкая степень анемии n=63	Умеренная степень анемии n=36
MCV, (80-97 фл)	84,2±0,88	76,5±0,9***	73,9 ± 0,4***
MCH, (30-35пг)	29,3±0,39	24,1±0,5***	21,1±0,6 ***^λλ
MCHC,(315-350г/л)	350,2±3,56	280,4±3,4***	250,2±2,2 ***^λλ
RDW, (11-16%)	11,1±0,37	16,5±0,32*	18,3±0,14***
RET-Hb, (0-99пг)	28,0± 0,45	24,6 ± 0,34***	21,6 ± 0,24 ***^λλ

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  - достоверность различий показателей с группой сравнения; ^^^ -  $p < 0,001$  - достоверность различий внутри основных групп

Так, из таблицы можно отметить, что практически все изучаемые показатели морфологической характеристики эритроцитов достоверно различались как с группой сравнения, так и между собой, за исключением параметров MCV и RDW – только по отношению к группе сравнения.

MCV – соответствует микроцитарной анемии у пациентов с легкой и умеренной степенями анемии ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Данные свидетельствуют о достоверно низких величинах, соответственно.

У детей на фоне имеющегося воспалительного процесса при ЮРА с анемией в периферической крови не только имеет место появление мелких по объему эритроцитов, но и увеличение эритроцитов с низким насыщением гемоглобина. Как видно из таблицы 3.3.2, у больных ЮРА с Hb ниже 114 г/л отмечается достоверное снижение среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) в обеих группах, соответственно, относительно группы сравнения. Наряду с этим отмечается идентичная картина достоверного уменьшения средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , соответственно, основных групп) по отношению к группе детей без анемии.

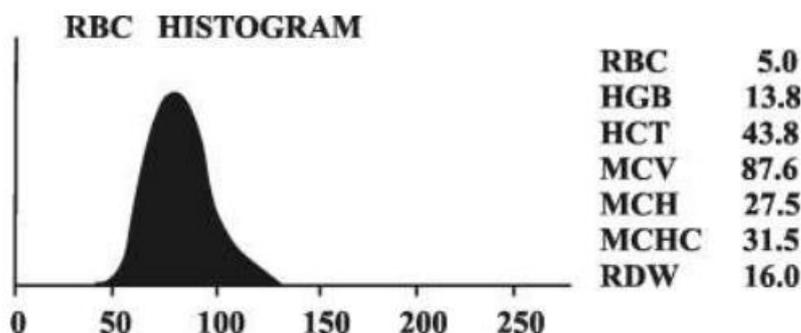
Показатель анизоцитоза RDW эритроцитов также показал тенденцию к нарастанию анизоцитоза с увеличением степени анемии. У пациентов с умеренной степенью он составил  $18,3 \pm 0,14\%$ , что достоверно отличалось от контрольной группы сравнения, где анизоцитоза не наблюдалось ( $p < 0,001^{1,2}$ ) и показатель был равен  $11,1 \pm 0,3\%$ , в группе пациентов с легкой степенью анемии анизоцитоз был равен  $16,5 \pm 0,32\%$ , что уже отвечало за появление большого количества разных форм эритроцитов ( $p < 0,05$ ).

Ввиду того, что продолжительность жизни эритроцитов в среднем равна 120 дням, диагностическую ценность только эритроцитарных показателей в

анализе крови может быть относительно недостоверной. Таким образом, для нашего исследования наиболее значимым информационным показателем может рассматриваться RET-Hb. Ретикулоциты при созревании выбрасываются в кровоток не жели зрелые эритроциты, они также содержат в себе гемоглобин, образовавшийся в течение последних 60 часов, и продолжают накапливать его в течение последующих 1-2 суток. Именно ретикулоциты и насыщения гемоглобином ретикулоцитов (RET-Hb) отражают самую свежую информацию о наличии и доступности железа в эритроците. У наших обследуемых показатели были достоверно различимы  $24,6 \pm 0,34$  пг и  $21,6 \pm 0,24$  пг ( $p < 0,001$ ) у больных с легкой и умеренной степенями анемии соответственно, что указывает на регенераторное течение анемии. Данные параметры были достоверно низкими относительно группы сравнения ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , соответственно, групп с легкой и умеренной степенями анемии)

Еще одним из значимых показателей о развитии синдрома анемии является изучение насыщения гемоглобином ретикулоцитов (RET-Hb), который с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) снижается при нарастании анемии у детей с ЮРА, что приводит к выводу о компенсаторных возможностях организма, который пытается восстановить функции эритроцитов и гемоглобина путем выброса из костного мозга молодых форм эритроцитов.

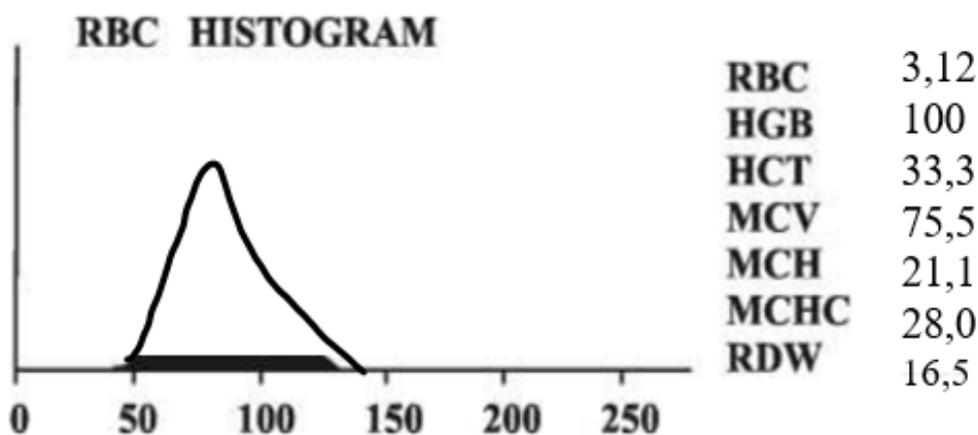
Наиболее показательно все параметры эритроцита отражает полученная гистограмма на аппарате общего анализатора крови Sysmex (Япония). На рисунке 3.3.3 представлена гистограмма пациента из группы сравнения.



**Рисунок 3.3.3. Гистограмма эритроцита пациента из группы сравнения.**

На рисунке 3.3.4. представлена Гистограмма пациента из основной группы с легкой степенью анемии.

По мере нарушения гемоглобинообразования происходит снижение MCV, MCH, MCHC, увеличение RDW. Эритроцитарная гистограмма существенно уширяется и значительно сдвигается влево.



**Рисунок 3.3.4. Гистограмма эритроцита пациента с легкой степенью анемии.**

Уменьшение содержание гемоглобина в предшественниках эритроцитов (ретикулоцитах Ret-НЬ), определяемое в структуре клинического анализа крови, также может использоваться для ранней диагностики синдрома дефицита железа, в том числе и для детей раннего возраста 2-7 лет. А, изучение показателя Ret-НЬ в динамике терапии может дать более точное представление

об эффективности усваивания железа в структуру гемоглобина по сравнению с другими показателями клинического анализа крови — уровнем гемоглобина, количеством эритроцитов.

Таким образом, характер гематологических показателей периферической крови (уменьшение содержания эритроцитов, уровня Hb и ЦП крови) и особенности морфологии эритроцитов (микроцитоз, гипохромия, анизоцитоз, ретикулоцитоз и снижение насыщения ретикулоцитов гемоглобином (RET-Hb)) у детей больных ЮРА с анемией свидетельствуют в пользу ЖДА, нежели АХЗ.

Необходимо отметить, что снижение содержания гемоглобина в ретикулоцитах, определяемое в структуре клинического анализа крови, может быть использовано для ранней диагностики синдрома абсолютного дефицита железа при различной тяжести анемии у детей. Исследование данного показателя дает точное представление об эффективности включения железа в гемоглобин по сравнению с другими показателями клинического анализа крови — уровнем гемоглобина, числом эритроцитов и ретикулоцитов. Так как тест на Ret-Hb входит в структуру обычного клинического анализа крови на гематологическом анализаторе, он не требует увеличенного количества забора крови и увеличения каких-либо экономических затрат.

## **ГЛАВА IV. ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

### **4.1. Особенности уровней эритропоэтина, метаболизма железа и его транспортных белков у детей больных ЮРА**

Анемия, инициированная ювенильным ревматоидным артритом, имеет свой особый патогенез, который был подробно раскрыт в настоящем исследовании. Для раскрытия этой задачи диссертации мы проанализировали лабораторные данные колебания которых раскрывают суть происходящих изменений в гомеостазе ребенка страдающим ювенильным артритом.

Известно, что основной механизм развития вторичной анемии - это нарушение регуляции железа с усиленным потреблением и накоплением железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы и сопровождается перенаправлению железа в депо, и как следствие к снижению доступности железа для эритроцитов [34; p.118-123, 131; p.392-400, 140; p.40-50, 141; p.205-215].

Несмотря на несколько альтернатив поступления железа в клетки, единственным механизмом выведения железа из клеток является активный транспорт, опосредованный ферропортином. На этом этапе нашей работы, изучая позиции регуляции обменных процессов на уровне железорегуляторных белков удалось выделить ряд недостаточно изученных аспектов проблемы транспорта, касающиеся её патофизиологического компонента. Эти факты только подчеркивают актуальность решаемой проблемы с позиций раскрытия новых патогенетических механизмов развития анемии у детей, страдающих ЮРА. Все это говорит о необходимости более углубленного исследования эритропоэтина и профиля ферропортина у больных ЮРА.

В норме ЭПО содержится в крови у лиц мужского пола 5,6-28,9 мМЕ/мл, у лиц женского пола от 8,0- до 30,0 мМЕ/мл. Анализ значений ЭПО в

периферической крови пациентов ЮРА (табл.4.1.1) показал, что при колебаниях от 12,0 до 25,8 мМЕ/мл, ни у одного из пациентов как с анемией, так и без признаков анемии, содержание фактора оказалось не ниже показателей нормальных значений. Это можно объяснить нормальной работой почек, не затронутых проходящими воспалительными процессами в организме ребенка с ЮРА.

**Таблица 4.1.1**

**Содержание эритропоэтина (мМЕ/мл) в сыворотке крови больных ЮРА в зависимости от пола**

ЭПО мМЕ/мл	Группа сравнения (n=30)		Больные ЮРА (n=99)			
	Мальчики (n=17)	Девочки (n=13)	Мальчики (n=47)		Девочки (n=52)	
3-7 лет			8-18 лет	3-7 лет	8-18 лет	
Возраст						
Результат	38,8±0,34	30,1±0,33	18,8±2,5	18,6±4,5	19,6±5,3	18,7±6,8
Диапазон	(16,0- 45,1)	(8,0- 43,0 )	(10,0-23,8)	(10,0- 24,3)	(10,1 - 26,9)	(10,3 - 25,5)

Видимо, пациенты с ЮРА в основном, имеют свою отличительную черту, а именно эритропоэтин независимый путь развития анемии при ЮРА.

Однако при изучении ЭПО относительно степени анемии можно наблюдать уменьшение уровня ЭПО в группе пациентов с умеренной степенью анемии (табл. 3.4.2). При детальном изучении, становится понятным, что ЭПО снижается за счет активации ИЛ6 - воспалительного цитокина, который блокирует ЭПО. Таким образом, можно утверждать, что имеет место цитокинопосредованное снижение концентрации ЭПО в сыворотке крови. И развитие анемии сопровождается своим, не характерным для известных анемий этиопатогенезом.

Далее нами было проведено изучение транспортных белков в зависимости от степени анемии (Таблица 4.1.2)

Таблица 4.1.2

**Содержание эритропоэтина (мМЕ/мл) и транспортных белков в сыворотке крови больных ЮРА в зависимости от степени анемии**

Показатель	Группа сравнения n=30	Легкая степень анемии n=63	Умеренная степень анемии n=36
ЭПО мМЕ/мл↓	38,8±0,34	20,3±0,54 ***	12,1±0,25 ***^^^
ИЛ 6 мМЕ/мл↑	5,8±0,03	12,5±0,22 ***	16,4±0,45 ***^^^
Ферритин ng/ml↑	35,3±0,51	104,6±6,9 ***	212,7±3,09 ***^^^
Ферропортин ng/ml↓	0,25±0,004	0,21±0,002 ***	0,16±0,003 ***^^^
Трансферрин, мг/дл↑	230,6±1,8	290,3±4,7 *	315,7±2,4 ***

**Примечание:** Нормативные значения ферритина для детей согласно инструкции реагента составляют от 5 до 100 ng/ml, трансферин 200-300мг/дл, ферропортин 0,2-0,3 нг/мл. \*\*\* -  $p < 0,001$  - достоверность различий показателей с группой сравнения; ^^ -  $p < 0,001$  - достоверность различий внутри основных групп

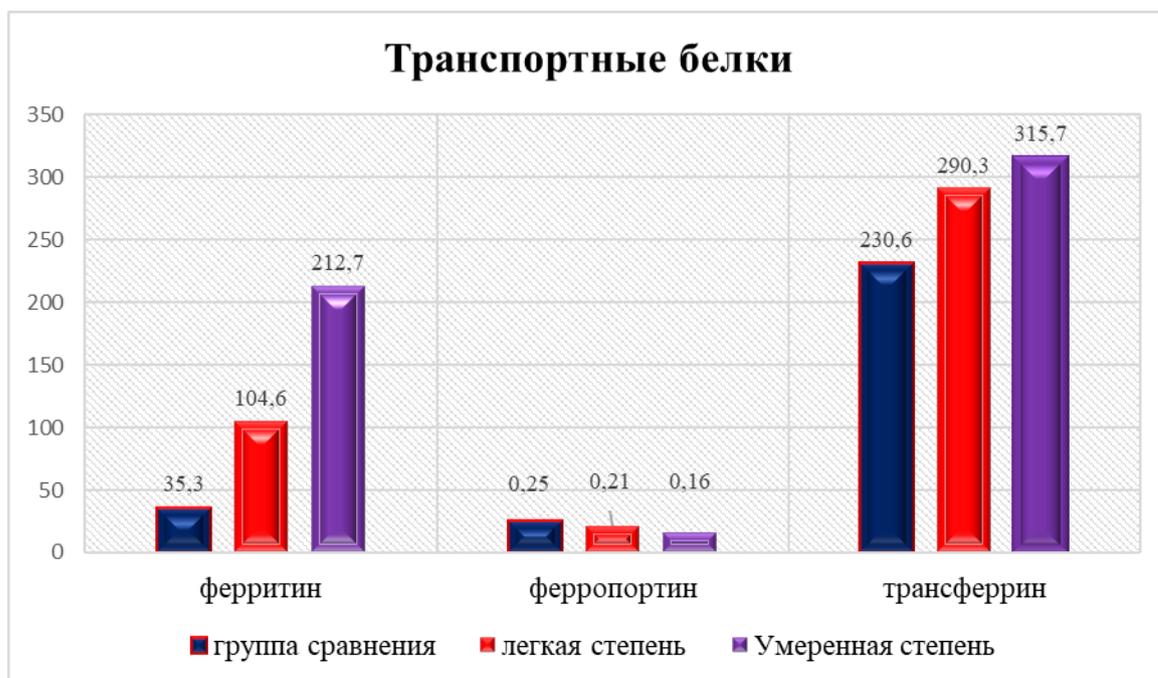
Изучая показатель транспортно-белковой функции мы обнаружили закономерности, которые помогли раскрыть патогенез развития анемии у детей с ЮРА, а также что происходит с белками отвечающими за перенос молекул железа сразу же после всасывания. Ферритин как острофазовый показатель возрастал у пациентов в 1 и 2 группы до 104,6±6,9 и 212,7±3,09 ng/ml, однако он никак не отражал состояние депо железа в организме  $p < 0,001$  у всех групп сравнения и между собой, т.е. чем больше были клинические проявления ювенильного ревматоидного артрита, тем выше становился ферритин ( $r=0,68$ ,  $p < 0,001$ ).

Ферропортин у пациентов с легкой степенью анемии составил 0,21±0,002 ng/ml, что говорит о его снижении, но с нарастанием степени анемии, он достоверно  $p < 0,001$  начинал снижаться и в группе с умеренной степенью анемии он составил 0,16±0,003 ng/ml. Исходя из чего можно сделать

закключение, что чем больше нарастает ферритин, прямо пропорционально ему уменьшается ферропортин. Другой транспортный белок - трансферин, имел с высокой степенью достоверности прирост его в крови, что означает компенсаторную работу организма для увеличения захвата молекул железа, так у пациентов с легкой степенью анемии он составил  $290,3 \pm 4,7$  мг/дл, тогда как в группе сравнения он был равен  $230,6 \pm 1,8$  мг/дл ( $p < 0,001$ ). У пациентов с развитием умеренной степени анемии трансферин был равен  $315,7 \pm 2,4$  мг/дл, высокий уровень достоверности ( $p < 0,001$ ) между обоими исследовательскими группами.

Таким образом, благодаря результатам наших проведенных исследований можно прийти к основному выводу, что развитие анемии у детей с ЮРА характеризуется как качественно-количественными изменениями в эритроцитах крови, так и грубыми нарушениями белково-транспортной функции для усвоения железа в организме ребенка (рис 4.1.1).

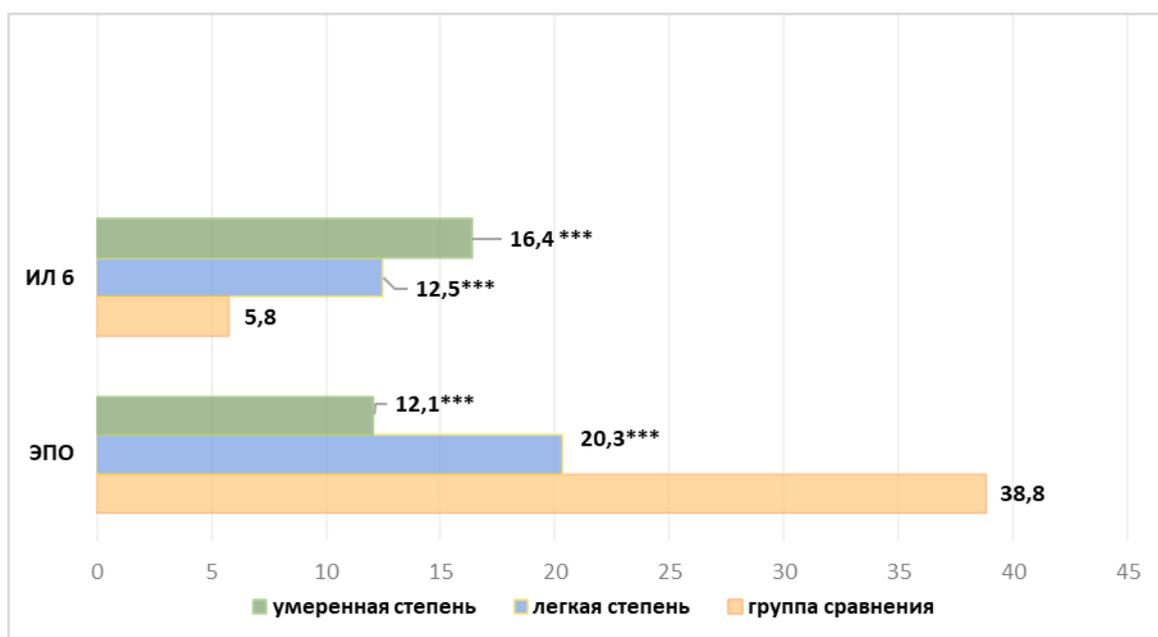
Ввиду вышеизложенного нами была реализована задача по изучению ферропортина который является поставщиком клеточного железа в плазму и внеклеточную жидкость.



#### Рисунок 4.1.1. Белково-транспортная функция при различных степенях анемии

Изучая эритропоэтинстимулирующий гормон у детей ЮРА (рис 4.1.2), который вырабатывается в секретируемый тубулярными и перитубулярными клетками почек и не должен быть изменен у детей с ЮРА, был обнаружен дисбаланс этого гормона, что, по-видимому, связано с активацией интерлекиновой системы, которая научно доказана в ряде публикаций [25; p.33-37, 31; p.68-77, 46; p.75-82] и опосредованным блокированием эритропоэтина. Что в свою очередь доказывает возможность применения его в терапевтических целях для увеличения выброса молодых форм эритроцитов, которые смогут захватить Fe. Так у пациентов с легкой степенью он составил  $20,3 \pm 0,54$  мМЕ/мл, а у пациентов с умеренной степенью -  $12,1 \pm 0,25$  мМЕ/мл ( $p < 0,001$ ).

Как видно из представленного рисунка 3.4.3 имеется обратная связь между активностью процесса ревматоидного артрита, обусловленного активацией цитокиновой системой, в частности интерлейкина 6 и эритропоэтин стимулирующим фактором сыворотки крови ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,001$ ). Чем выше активация интерлейкина 6, тем больше блокируются свободные молекулы ЭПО. Ввиду вышеизложенного, можно сделать заключение, что изменения в эритропоэзе оказывают доминирующее влияние на регуляцию всасывания, транспорта и хранения железа.



**Рисунок 4.1.2. Эритропоэтинстимулирующий гормон и интерлейкин - 6 у детей больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии**

Далее мы провели исследование концентрации растворимых рецепторов трансферрина, как прогностического маркера течения анемии у пациентов с ювенильным хроническим артритом. Выявленная гиперферритинемия при низком уровне сывороточного железа указывающая на наличие воспалительного синдрома и изученные нами белки участвующие в гомеостазе железа дают нам возможность раскрыть патогенез развития анемии у пациентов с ЮРА. При попадании молекул железа с пищей в тонкий кишечник, железо должно захватываться апоферретином (белковая оболочка ферритина), который затем превращается в ферритин и с помощью транспортных белков - ферропортина доставляется в плазму. При высоком содержании ферретина в крови и нормальном уровне эритропоэтина не происходит активация ферропортина и апоферетин перестает захватывать молекулы железа. Тем временем растворимые рецепторы трансферрина рРТф, отвечающие за перенос ионов железа из плазмы внутрь клетки, увеличиваются вследствие увеличения потребности в железе, необходимом костному мозгу для нормального эритропоэза. Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что при

увеличении ферритина, как острофазового белка на воспаление, ионы железа перестают захватываться и ферропортин снижается, а растворимые рецепторы трансферрина прогрессивно растут. В данном случае растворимые рецепторы трансферрина можно рассматривать как показатель для динамического контроля течения анемии. Таким образом, образуется «технический» дефицит железа, в результате его увеличенного содержания в депо, но делающим его недоступным для эритропоэза.

В качестве проведения оценки статуса полного метаболизма Fe в организме ребенка использовались параметры: сывороточный ферритин сывороточное Fe<sup>+</sup>, общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки, уровень растворимых рецепторов трансферрина сыворотки (pPTф), коэффициент насыщения сывороточного трансферрина (сывороточное железо/ОЖССх100%), данные показатели были изучены у всех детей с анемиями на фоне ЮРА (табл. 4.1.3).

**Таблица 4.1.3.**

**Показатели метаболизма железа больных ЮРА с анемией (n=99)**

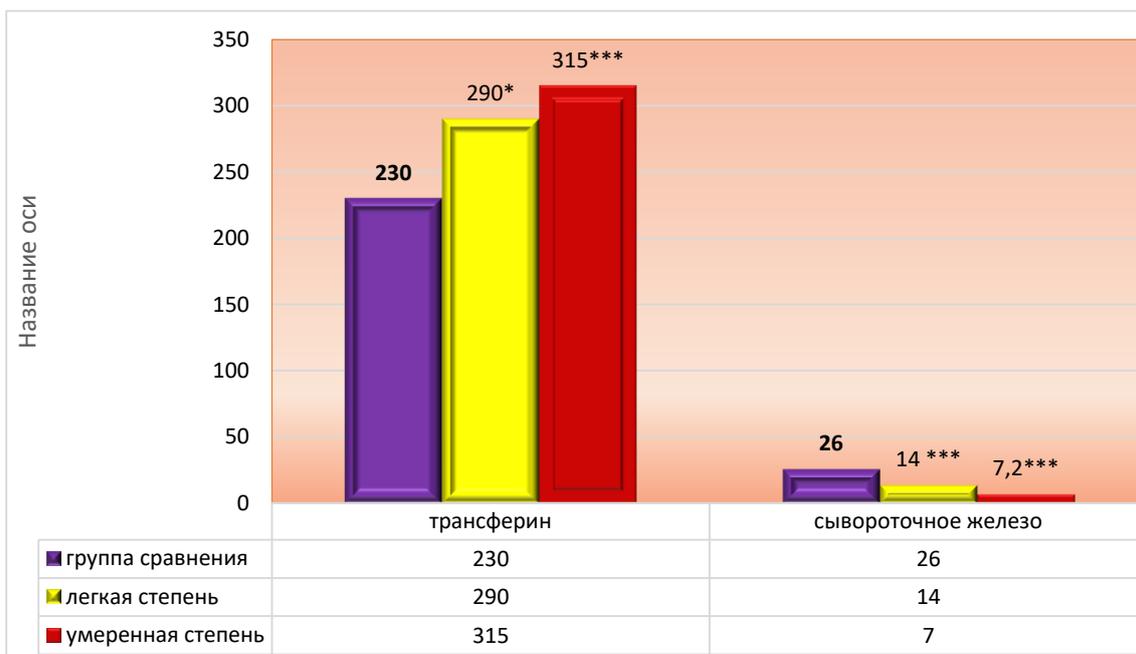
Показатели	Группа сравнения n=30	Легкая степень анемии n=63	Умеренная степень анемии n=36
pPTф, мг/л (1,05 – 3,05)↑↑	2,03±0,1	4,6±0,04***	4,8 ± 0,03***
Сывороточное железо, мкмоль/л (7 -30)	19,3±0,9	13,9±0,3***	7,2±0,3 ***^^^
ЛЖСС, мкмоль/л (22-60)	40,5±0,8	30,6±0,6***	28,3±0,4 ***
ОЖСС, мкмоль/л (41-77)	53,2±1,3	41,2±1,2***	38,6±1,7***
Ферритин сыворотки, ng/ml (5-100)↑	35,4±0,5	104,6 ± 6,9***	212,6 ± 3,1 ***^^^
КНТЖ, % (25,5-47,6)	36±0,4	34±0,5**	19±0,3***^^^

**Примечание:** \* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001 - достоверность различий показателей с группой сравнения; ^^ - p<0,001 - достоверность различий внутри основных групп

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой диагностической эффективности теста рРТф ( $S_e=74\%$ ,  $p<0,001$ ,  $S_p=89\%$ ,  $p<0,001$ ). У больных детей имеющих ЮРА при развитии анемии наблюдается резкое увеличение уровня растворимых рецепторов трансферрина сыворотки. Отмечено его значимое повышение до 4,8 мг/л у детей с умеренной степенью анемии, что отражает компенсаторное увеличение экспрессии трансферриновых рецепторов на клеточных мембранах при уменьшении внутриклеточных запасов железа. Также известно, что данный показатель не участвует в реакциях острофазовых воспалительных изменениях и его уровень не зависит от наличия воспаления или инфекции, что является очень важным моментом учитывая характер основного заболевания наших пациентов.

Анализ сывороточных показателей метаболизма железа у больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии выявил неоднозначные показатели: усредненные показатели сывороточного железа и расчетный КНТЖ были достоверно снижены, что можно расценивать как состояние, характеризующее железодефицитную анемию. Тогда как показатели ОЖСС и ЛЖСС находились в пределах нормативных значений, но имели достоверные различия относительно параметров сравнительной группы, что не являются показателями, описывающие железодефицитное состояние. Таким образом можно считать, что анемия у пациентов с ЮРА носит свой особенный характер, не укладывающийся в лабораторные критерии железодефицитной анемии и в критерии анемии хронических заболеваний.

В норме процент насыщения трансферрина железом составляет около 30%. Снижение процента насыщения трансферрина железом (следствие снижения концентрации железа и роста концентрации трансферрина) указывает на анемию, обусловленную недостатком поступления железа в сыворотку крови.



**Рисунок 4.1.3. Показатели сывороточного железа и трансферрина у пациентов с ЮРА**

Так как нами было доказано, что именно сывороточное железо и трансферрин находятся в обратной зависимости с высокой степенью достоверности (рис. 4.1.3)

Таким образом, гомеостаз железа достигается за счет согласованной работы двух систем. Системный гомеостаз железа зависит от регуляции скорости доставки железа к циркулирующему трансферрину.

По результатам данной главы обнаружены причинно-следственные связи, лежащие в основе патогенеза основных изменений в лабораторных тестах, характеризующих анемию при ЮРА у детей:

1. высокая концентрация рТФР более чем в 2,5 раза ;
2. увеличение количества трансферрина в 1,3 раза;
3. уменьшение количества ферропортина в 1,2 раза у пациентов с легкой степенью и в 2 раза у пациентов с умеренной степенью анемии
4. повышение концентрации ферритина в сыворотке крови в 3раза.
5. Нормальные, либо сниженные показатели ЭПО

б. Снижение содержания гемоглобина в ретикулоцитах и эритроцитах было выявлено в 45% и 55 % случаев детей с ЮРА

Тем самым, можно утверждать, что у всех пациентов диагноз анемии был подтвержден результатами гемограммы включая показатель RET-He (эквивалент гемоглобина в ретикулоцитах), биохимическим анализом, где отмечались высокий уровень ферритина сыворотки, снижение сывороточного железа, общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки, прогрессирование роста уровня растворимых рецепторов трансферрина сыворотки (pРТф), а также деэскалация уровней эритропоэтина и ферропортина на ИФА. Доказано, что при высоком содержании ферритина в крови и нормальном уровне эритропоэтина не происходит активация ферропортина и апоферетин перестает захватывать молекулы железа. Растворимые рецепторы трансферрина pРТф, отвечающие за перенос ионов железа из плазмы внутрь клетки, увеличиваются вследствие увеличения потребности в железе, тем самым pРТф можно рассматривать как показатель для динамического контроля течения анемии.

По результатам исследования для лечения обследованных детей больных ЮРА с анемией, нами рассматривается возможность применения Эритропоэтина, несмотря на его нормальный или незначительно сниженный уровень, для того чтобы увеличить выброс эритроцитов в кровь и запустить усиленный механизм захвата ионов железа в обход высоким значениям ферритина, а для коррекции уровня железа в сыворотке крови – препараты железа.

#### **4.2. Прогностические маркеры анемии у детей больных ЮРА**

Согласно диагностики анемии у детей, в анализируемых когортах исследованы связи (ассоциации) частоты выявления и выраженности исследуемых факторов, вычислением относительного риска RR (relative risk – мера ассоциации между наличием фактора и эффектом, показывающий, во

сколько раз вероятность возникновения анемии среди детей, подвергшихся изучаемому фактору, выше чем у лиц, не подвергшихся ему  $RR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$  и атрибутивного риска – АР (attributable risk является мерой ассоциации, отражающей абсолютный эффект воздействия, избыточность риска заболевания у тех, кто был подвержен рассматриваемому воздействию). АР (атрибутивный риск) в когортных исследованиях вычисляется как разность кумулятивных инцидентов.

На примере: связи RET-Hb, (0-99пг)≤24,9 с легкой степенью тяжести анемии, АР будет вычисляться следующим образом:

$$AP = [a/(a+b)] - [c/(c+d)] = [61/(61+2)] - [3/(3+27)] = 0,868 = 87/10^2$$

При этом, насыщенность ретикулоцита гемоглобином меньше 24,9пг наблюдаемая у детей с легкой степенью тяжести анемии, составляет 87 случаев на 100. Атрибутивная пропорция при этом составляет (табл. 4.2.1):

$$AP\% = AP/(a/a+b) = (0,87/[61/(61+2)]) \times 100\% = 89,9\%$$

Таблица 4.2.1.

### Показатели относительного риска (RR) и атрибутивной пропорции (AR%) развития анемии у детей, больных ЮРА

№	Анализируемые факторы	Дети с легкой степенью анемии n=63		Дети с умеренной степенью анемии n=36	
		RR	AP%	RR	AP%
1	2я степень активности	3,4	65,6	<b>4,6</b>	<b>81,2</b>
2	3я степень активности	3,2	55,0	3,3	69,0
3	JADAS10	1,4	40,0	<b>4,1</b>	<b>78,0</b>
4	III ФК по Штейнброккеру	1,6	46,8	1,9	<b>78,2</b>
5	IV ФК по Штейнброккеру	2,1	52,2	<b>3,5</b>	<b>76,9</b>
6	Гемоглобин, г/л ≤101,3	<b>7,3</b>	<b>86,8</b>		
	Гемоглобин, г/л ≥84,0			<b>8,1</b>	<b>91,0</b>
7	Эритроциты, $\times 10^{12}/л \leq 3,2$	1,8	43,3		
	Эритроциты, $\times 10^{12}/л \geq 2,94$			1,9	66,5
8	MCV, (80-97 фл) ≤77,4	2,1	52,2		
	MCV, (80-97 фл) ≥73,5			2,0	50,8
9	MCH, (30-35пг) ≤24,6	1,8	48,9		

	МСН, (30-35пг)≥20,5			1,5	51,7
10	RET-Нб, (0-99пг)≤24,9	<b>18,7</b>	<b>89,9</b>		
	RET-Нб, (0-99пг)≥21,3			<b>19,9</b>	<b>91,7</b>
11	ЭПО мМЕ/мл≤20,84	<b>8,8</b>	65,6		
	ЭПО мМЕ/мл≥11,8			<b>4,3</b>	<b>79,8</b>
12	ИЛ-6 мМЕ/мл≤12,3	<b>14,2</b>	<b>80,0</b>		
	ИЛ-6 мМЕ/мл≥16,0			8,7	<b>92,3</b>
13	Ферритин ng/ml≤111,5	2,1	52,2		
	Ферритин ng/ml≥207,6			1,8	46,9
14	Ферропортин ng/ml≤0,21	<b>15,6</b>	<b>84,3</b>		
	Ферропортин ng/ml≥0,15			<b>16,3</b>	<b>91,0</b>
15	Трансферрин, мг/дл≤295,0	<b>14,9</b>	<b>86,5</b>		
	Трансферрин, мг/дл≥313,3			<b>15,3</b>	<b>89,4</b>
16	рРТф, мг/л (1,05 – 3,05)≤5,2	<b>21,9</b>	<b>88,7</b>		
	рРТф, мг/л (1,05 – 3,05)≥4,0			<b>23,0</b>	<b>96,3</b>
17	Сывороточное железо, мкмоль/л (7 -30)≤19,3	<b>13,7</b>	<b>74,0</b>		
	Сывороточное железо, мкмоль/л (7 -30)≥5,1			<b>4,1</b>	<b>78,5</b>
18	ОЖСС, мкмоль/л (41-77) ≤56,0	2,6	58,9		
	ОЖСС, мкмоль/л (41-77) ≥20,0			<b>3,9</b>	<b>77,2</b>

Следовательно, если уровень RET-Нб имеет причинную значимость с точки зрения развития анемии у детей, то среди детей, имеющих RET-Нб≤24,9пг в 89,9% случаев заболевания как анемия при ЮРА связано с изолированным влиянием «низким уровнем насыщения» ретикулоцитов.

Критическая оценка потенциальных факторов риска развития анемии при ЮРА на основе клинических, гематологических, морфологических, иммуно-биохимических параметров у детей при ЮРА установила по убывающей значимости следующие тесты по диагностической эффективности:  $4,0 \leq \text{pPTф} \leq 5,2$  мг/л;  $16,0 \leq \text{ИЛ-6} \leq 12,3$  мМЕ/мл;  $21,3 \leq \text{RET-Hb} \leq 24,9$  пг;  $0,15 \leq \text{Ферропортин} \leq 0,21$  ng/ml;  $84,0 \leq \text{Hb} \leq 101,3$  г/л;  $313,3 \leq \text{Трансферрин} \leq 295,0$  мг/дл;  $11,8 \leq \text{ЭПО} \leq 20,84$  мМЕ/мл;  $5,1 \leq \text{Сывороточное железо} \leq 19,3$  мкмоль/л;  $\leq 24,0$  JADAS  $10 \geq 14,0$ ,  $20,0 \leq \text{ОЖСС} \leq 56,0$  мкмоль/л.

Таблица 4.2.2.

**Критерии диагностики анемии у детей больных ЮРА на основе ассоциаций клинических, гемато - морфологических, иммунобиохимических параметров**

<b>№</b>	<b>Анализируемые показатели</b>	<b>Анемия с легкой степенью тяжести</b>	<b>Анемия с умеренной степенью анемии тяжести</b>
1	pPTф, мг/л	$\leq 5,2$	$\geq 4,0$
2	ИЛ-6, мМЕ/мл	$\leq 16,0$	$\geq 12,3$
3	RET-Hb, пг	$\leq 24,9$	$\geq 21,3$
4	Ферропортин, ng/ml	$\leq 0,21$	$\geq 0,15$
5	Hb, г/л	$\leq 101,3$	$\geq 84,0$
6	Трансферрин мг/дл	$\leq 295,0$	$\geq 313,3$
7	ЭПО, мМЕ/мл	$\leq 20,84$	$\geq 11,8$
8	Сывороточное железо, мкмоль/л	$\leq 19,3$	$\geq 5,1$
9	JADAS10	$\geq 14,0$	$\leq 24,0$
10	ОЖСС мкмоль/л	$\leq 56,0$	$\geq 20,0$

Таким образом, вышеуказанные достоверные тесты составляют диагностический комплекс для оценки анемии при ЮРА у детей. Разработанные данные критерии можно использовать для диагностики, прогнозирования анемии у детей больных ЮРА (табл. 4.2.2).

## **ГЛАВА V. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Терапия ювенильного ревматоидного артрита является достаточно сложной проблемой, независимо от использования новых, эффективных лекарственных средств [36; p.139-141, 58; p.135, 101; p.493–500, 126; p.920-928,].

Главная задача в лечении ЮРА - достижение длительной ремиссии и обеспечение нормального качества жизни [81; p.1845-1855, 101; p.493–500, 120; p.717-734 148; p.30-33]. Эта задача значительно усложняется при наличии внесуставного проявления ЮРА – анемии [8; p.3-9, 21; p.55, 26; p.116-125, 60; p. 71-126, 126; p.920-928].

С другой стороны, длительная медикаментозная терапия создает угрозу возникновения медикаментозно - индуцированных побочных проявлений, усугубляющие тяжесть анемии, от эффективности лечения, которого зависит прогноз болезни. В связи с этим, для оптимизации терапии ЮРА важным условием является своевременная терапия анемии [25; p.33-37, 58; p.135, 60; p. 71-126].

Для лечения анемического синдрома у больных ЮРА имеется широкий выбор препаратов, но метод применения остается не до конца решенным и требует дальнейших исследований. Соотношение риска и пользы выбранного варианта лечения не всегда соответствует нормативам безопасной терапии и это требует поиск новых и в тоже время эффективных методов лечения. Этому в полной мере отвечает предлагаемый нами превентивный метод хронотерапии анемии [7; p.18-24, 35; p.258-262, 40; p.14-21, 58; p.135, 70; p.327-333].

На сегодняшний день лечение анемии у больных ЮРА зависит от эффективности терапии основной патологии, на фоне которой развилась анемия. Американский колледж ревматологов (ACR) опубликовал рекомендации в 2013г. по лечению ЮРА. В зависимости от активности

процесса используют 4 группы лекарственных средств: 1) нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); 2) «базисных» препаратов; 3) глюкокортикостероидов (ГКС); 4) «биологических» препаратов (БМПП) [2].

Лечение анемии у пациентов ЮРА также зависит от степени тяжести анемии и предусматривает назначение препаратов железа. Назначение препаратов железа у больных остается дискуссионным вопросом. Противники назначения препаратов  $Fe^{+}$  считают, что оно может способствовать развитию и росту микроорганизмов и даже дать начало росту опухолевых клеток. Они предполагают, что  $Fe^{+}$ , может повреждать ткани и приводить к эндотелиальной дисфункции. Но, с другой стороны, ряд исследований показали положительное действие железа у больных ЮРА выражающееся в ингибирование образования ФНО-а, что снижало активность заболевания [60; p. 71-126, 101; p.493–500].

Показанием к назначению препаратов железа на фоне воспалительного процесса является достоверно доказанный его дефицит. Назначение препаратов железа для перорального применения у больных ЮРА с дефицитом  $Fe^{+}$  в исследованиях привело к достоверному приросту гемоглобина [14; p.74-80]. Достоверно сниженный уровень эритропоэтина у детей как с легкой так и умеренной степенями анемии предусматривает назначение препарата рекомбинантного эритропоэтина человека в комплексе с препаратом железа. Как было представлено результатами нашего исследования анемия при ЮРА действительно имеет многофакторную природу, и коррекция ее предопределяет разработку новых подходов терапии. В связи с этим, возникает необходимость поиска наиболее оптимального варианта лечения анемии, современных методов назначения лекарственных средств у больных ЮРА, чему в полной мере отвечает хронофармакологический подход.

### **§5.1. Хронотерапия анемии у детей больных ЮРА (предлагаемая разработка и ее преимущества)**

Учитывая тот факт, что анемия при ЮРА представляет собой сочетание дефицита железа и анемии воспаления у большинства обследованных нами детей, разработан метод хронотерапии анемии, включающий комплексное применение препарата железа (мальтофера) и рекомбинантного эритропоэтина человека (рчЭПО). Чувствительность к препаратам железа по данным хронофармакологии, оказалось более выраженной в вечерние часы, так как железо лучше всасывается и усваивается в вечерние часы, а концентрация сывороточного железа в это время снижается на 16-30% (в 21-24 часа) относительно утреннего уровня. Это побудило нас использовать при назначении препарата железа превентивный метод хронотерапии, наиболее часто применяемый в педиатрии. В этом плане, препарат железа мы назначали после 21.00 часов вечера, но не позднее 22.00 часов.

Разработанный превентивный метод хронотерапии был использован среди 23х детей основной и 21го ребенка сравнительной групп с анемией легкой и умеренной степенями, соответственно, в возрастном диапазоне 8-12 лет. Методом целевой выборки дети были подразделены на 4 группы. Основные группы составили 15 детей с анемией легкой степени, и 8 – с умеренной степенью анемии, сравнительные группы - 14 детей с легкой и 7 с умеренной степенями анемии. Дети групп сравнения в силу ряда причин (отказ родителей, отказ ребенка, материальное положение в семье) не получали в комплексе препарат железа и рчЭПО.

Комплексная коррекция анемии у детей больных ЮРА в активную стадию заболевания включала:

- per os (внутрь) препарат железа (III) гидроксид полимальтозата (мальтофер 100 мг) по 1 таблетке (жевательные) 1 раз в день после 21.00 ч. В течении 8 недель месяцев;

- рчЭПО – 2000МЕ 1 раз в неделю подкожно в среднюю треть плеча, в течении 8 недель

- рациональное питание, с обязательным включением блюд из красного мяса на обед.

Оценка эффективности терапии проводилась на основании клинического осмотра, наличия положительной динамики общего состояния, характера суставного синдрома и индекса JADAS10.

Отличием предлагаемого метода, помимо хронофармакологического подхода, является то, что мы предложили и доказали эффективность терапии анемии в активной фазе ЮРА.

Нами апробирован хронофармакологический подход к назначению препаратов железа в комбинации с рчЭПО оценена эффективность хронотерапии при лечении легкой и умеренной степеней анемии у больных ЮРА. Изучена эффективность 3х валентного препарата железа (железа (III) гидроксид полимальтозат) у 29 больных ЮРА в активном периоде болезни и динамику клинико-лабораторных показателей у больных с активной формой заболевания, получающих только базисную терапию ЮРА (n=21).

Клинический осмотр включал в себя физикальный осмотр, оценку суставного синдрома: количество припухших суставов, количество болезненных суставов, количество суставов с ограничением подвижности, наличие утренней скованности. Лабораторные показатели активности заболевания включали уровень С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), показатели общего анализа крови (количество лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина).

Оценка эффективности разработанного превентивного метода терапии анемии при ЮРА у детей проведена через 8 недель после лечения. Через 4 недели мы наблюдали достоверное улучшение лабораторных и клинических признаков, выражающееся в снижении болевого синдрома, уменьшении времени утренней скованности, облегчение движений в суставах. Сравнительная характеристика эффективности включения хронотерапии

железа (III) гидроксид полимальтозат+рчЭПО в традиционную терапию ЮРА через 8 недель представлена в таблицах 5.1.1 и 5.1.2.

**Таблица 5.1.1**

**Сравнительная характеристика эффективности включения хронотерапии железа (III) гидроксид полимальтозата и рчЭПО в традиционную терапию ЮРА у детей с легкой степенью анемии**

Показатель	Традиционная терапия ЮРА с легкой степенью анемии + хронотерапия препаратом Fe <sup>3+</sup> и рчЭПО, n=15		Традиционная терапия ЮРА с легкой степенью анемии n=14	
	До лечения	После 8 недель лечения	До лечения	После 8 недель лечения
Гемоглобин, г/л	99,57±1,2	123,2±3,9***	101,0±0,9	109,2±3,9
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,03±0,11	4,05±0,2**	3,23±0,11	3,9±0,8
СОЭ, мм/ч	28,9±2,7	15,5±1,1**	28,1±1,3	19,8±3,1
СРБ, мг%	17,5±2,05	6,6±1,2**	17,2±1,82	8,9±1,7
Число болезненных суставов	7,5±1,01	2,3±0,4**	8,1±1,01	4,9±0,6
Индекс JADAS10	20,4±1,8	6,2±2,3**	19,8±1,9	15,1±1,1
Индекс клинической эффективности (%)	86,0			

**Примечание:** Достоверность различий по сравнению с исходными показателями: \* - при p < 0,05, \*\* - при p < 0,01, \*\*\* - при p < 0,001

**Таблица 5.1.2**

**Сравнительная характеристика эффективности включения хронотерапии железа (III) гидроксид полимальтозата и рчЭПО в традиционную терапию ЮРА у детей с умеренной степенью анемии**

Показатель	Традиционная терапия ЮРА с умеренной степенью анемии n=7	Традиционная терапия ЮРА с умеренной степенью анемии + хронотерапия препаратом

	Fe3+рчЭПО n=8			
	До лечения	После 8 недель лечения	До лечения	После 8 недель лечения
Гемоглобин, г/л	85,12±2,8	95,6±3,1	84,64±2,6	113,8±2,9***
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	3,03±0,2	3,82±0,5	3,02±0,08	4,6±0,4 **
СОЭ, мм/ч	34,5±3,8	19,9±3,5	35,2±3,4	13,7±1,9**
СРБ, мг%	17,5±2,1	12,7±1,9	18,1±1,8	6,8±1,3**
Число болезненных суставов	8,3±1,1	4,3±1,2	8,4±1,02	2,5±1,4*
Индекс JADAS10	21,9±2,2	15,3±2,3	22,8±2,0	7,3±2,4**
Индекс клинической эффективности (%)	73,3			

**Примечание:** Достоверность различий по сравнению с исходными показателями: \* - при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ , \*\*\* - при  $p < 0,001$

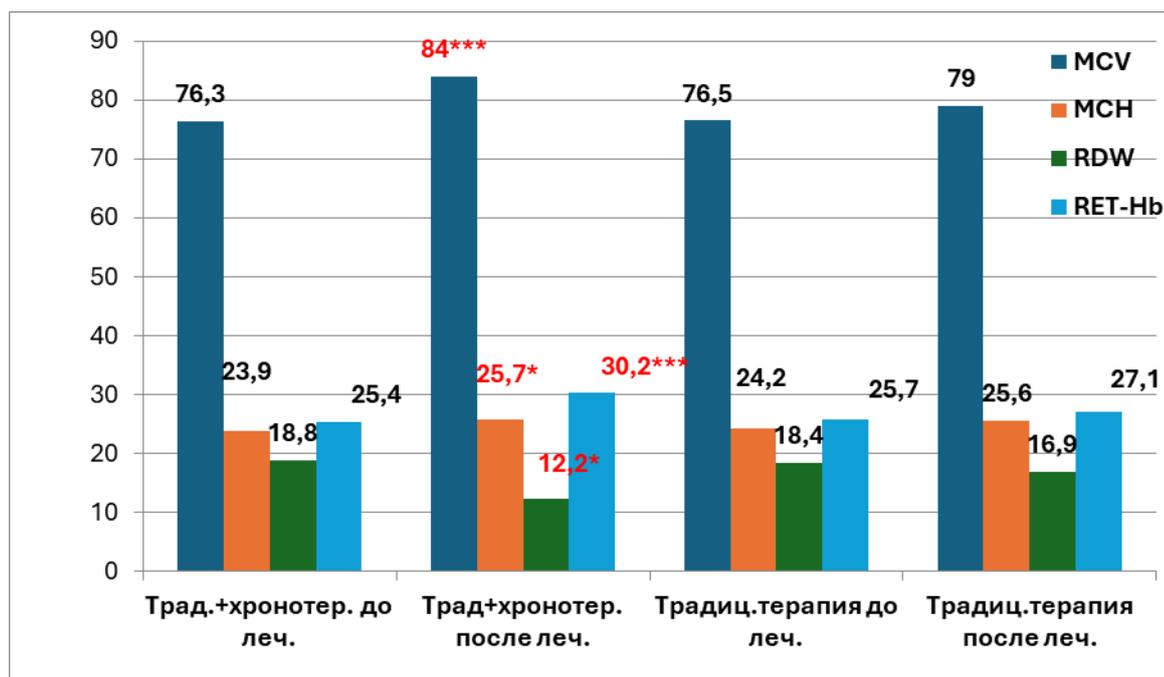
У больных детей, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат+ рчЭПО отмечено достоверное повышение уровня гемоглобина ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ), числа эритроцитов ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) с легкой и у большинства с умеренной степенями анемии, соответственно. Также зафиксировано достоверное снижение уровня СРБ ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) и СОЭ ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) у детей в двух основных группах по отношению к группам сравнения. Купирование анемии привело и к улучшению суставного синдрома в виде уменьшения количества болезненных суставов ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ , соответственно детей с легкой и умеренной степенями анемии), сокращения длительности утренней скованности. Отмечена также положительная динамика в значении индексов JADAS10 в обеих основных группах ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ). Все это способствовало улучшению самочувствия больных, снижению проявлений утренней скованности, повышению аппетита, нормализации показателей лабораторной активности основного заболевания. В группе больных, получавших только базисную терапию ЮРА, отмечалась сравнительно меньшая положительная динамика в купировании как суставных, так и

лабораторных проявлений. Побочных явлений на фоне терапии железа (III) гидроксид полимальтозатот мы не наблюдали.

На основе полученных результатов, можно считать, что превентивный метод хронотерапии железа (III) гидроксид полимальтозата+rчЭПО является эффективным, при котором зафиксировано не только улучшение показателей гемограммы, но и ускорение снижения активности основного заболевания - ЮРА.

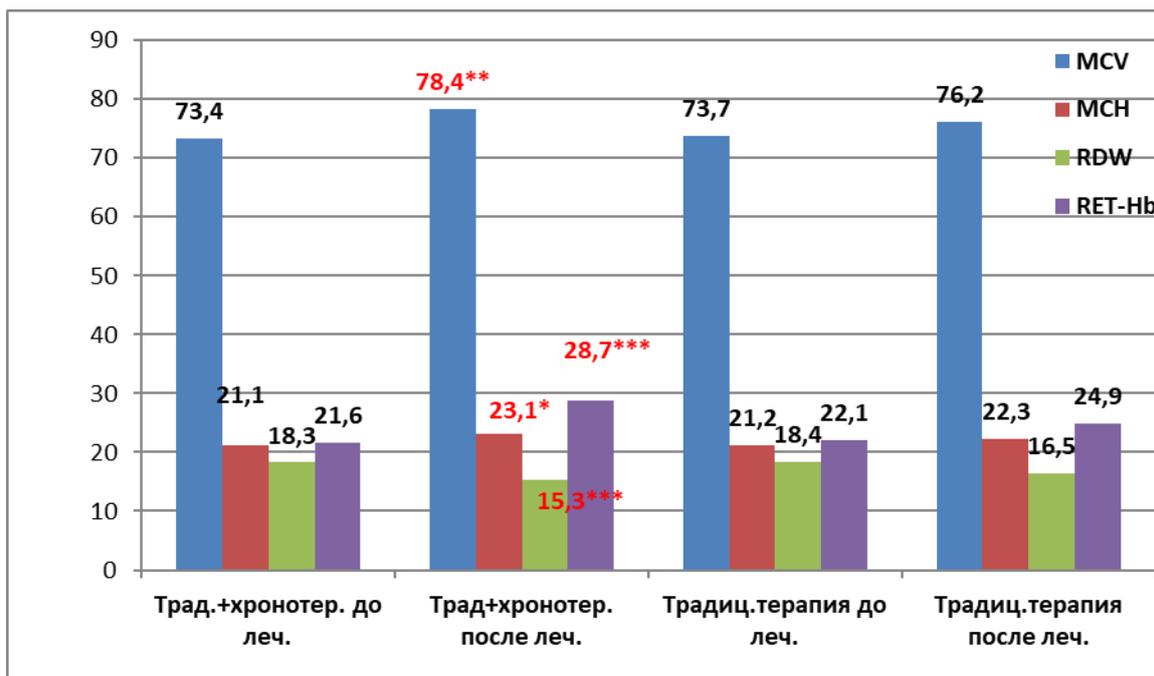
При этом, индекс клинической эффективности превентивного метода составил 86,0% и 73,3%, соответственно для детей основных групп с легкой и умеренной степенями анемии.

Эритроцитарные индексы позволяющие оценить размер эритроцитов и содержание в них гемоглобина также показали положительную динамику и представлены на рисунках 5.1.1 и 5.1.2.



**Рисунок 5.1.1. Усредненные показатели морфологической характеристики эритроцитов детей больных ЮРА с легкой степенью анемии после 8 недель лечения**

При анализе полученных результатов нашего исследования морфо-характеристики эритроцитов отмечено, что после применения препарата железа и рчЭПО предлагаемой методикой отмечалось уменьшение выраженности гипохромии как у пациентов с легкой степенью так и у пациентов с умеренной степенью тяжести, причем это снижение было статистически значимым ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ , соответственно).

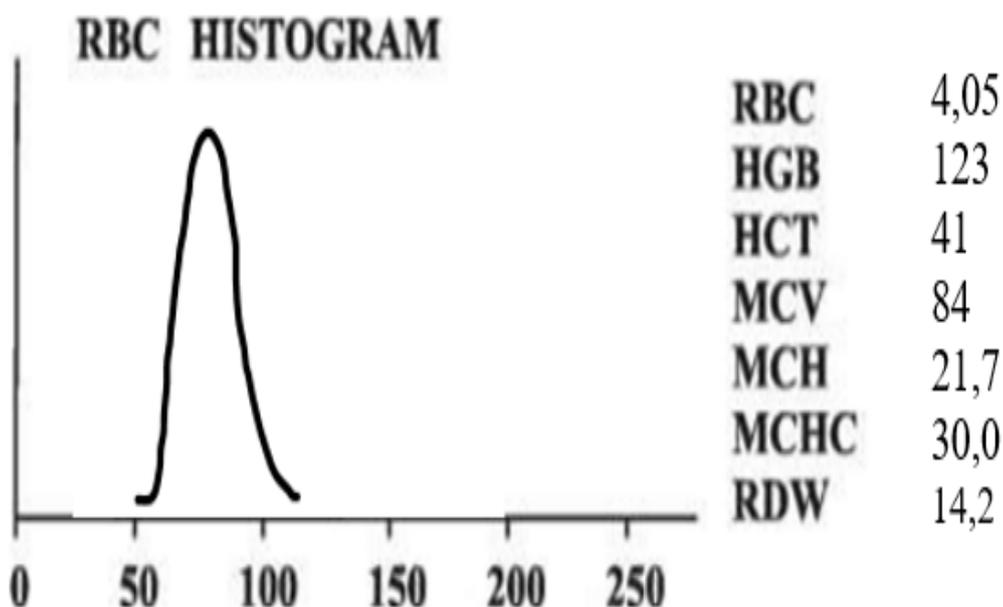


**Рисунок 5.1.2. Усредненные показатели морфологической характеристики эритроцитов детей больных ЮРА с умеренной степенью анемии после 8 недель лечения**

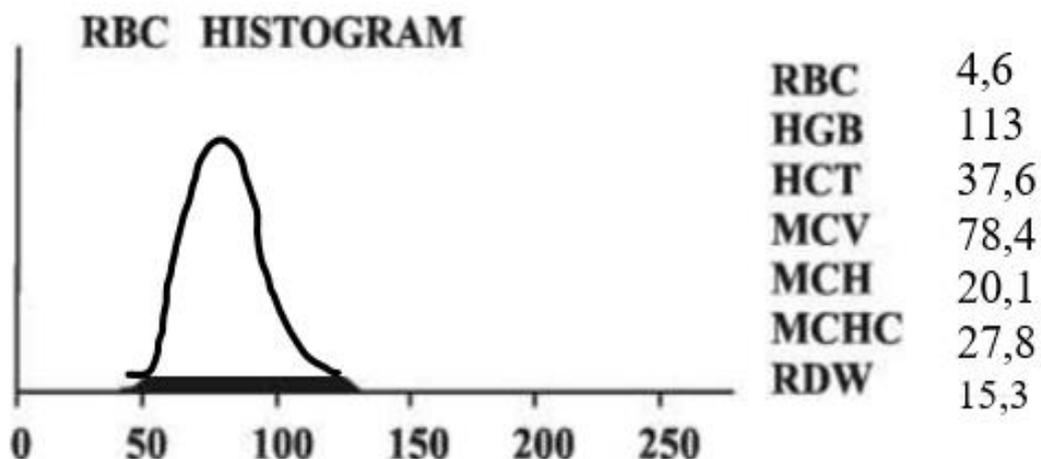
Кроме того, регистрировалась тенденция к увеличению показателя RET-Hb ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , соответственно детей с легкой и умеренной степенями анемии), но при этом MCV не имело в целом тенденции к росту, но это объясняется количеством выброса молодых форм эритроцитов (ретикулоцитов), за счет применения эритропоэтинстимулирующего фактора (ЭПО) в процессе лечения. Эритроциты в дальнейшем достигнут зрелых форм и через 7-10 дней, необходимых для дозревания, MCV будет полностью

восстановлен. Таким образом, для нашего исследования наиболее значимым информационным показателем может рассматриваться RET-Нб. У группы пациентов с умеренной степенью анемии после лечения показатели были равны  $28,7 \pm 0,2$  и  $RDW 15,3 \pm 0,3 \%$ , что указывало на характерные изменения для восстановительного процесса при анемии умеренной степени до легкой степени ( $p < 0,001$ ).

Рассмотрим полученную гистограмму пациента с легкой степенью и после лечения (рис. 5.1.3.) и гистограмму пациента из группы с умеренной степенью анемии (рис.5.1.4.) после предлагаемой нами методики лечения.



**Рисунок 5.1.3. Гистограмма пациента М. 9 лет с легкой степенью и после лечения**

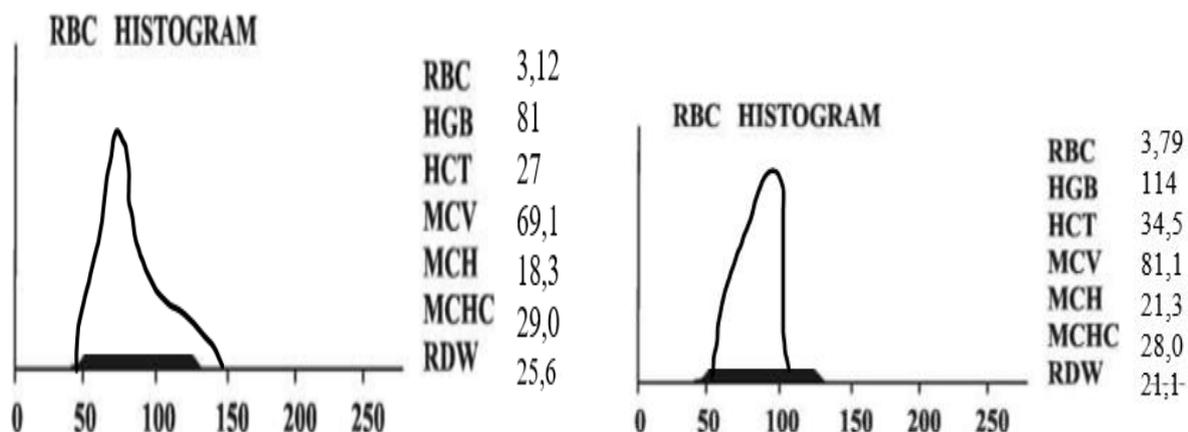


**Рисунок 5.1.4. Гистограмма пациента Б. 9лет с умеренной степенью анемии после лечения**

По мере восстановления гемоглобинообразования происходит нормализация показателей MCV, MCH, MCHC, RDW. RDW характеризует колебания объема эритроцитов. Высокое значение RDW может означать гетерогенность эритроцитов, т.е. анизоцитоз. RDW в нашем случае является важным дополнительным критерием для динамического контроля за процессом лечения пациентов ЮРА с имеющейся анемией.

Повышение содержания ретикулоцитов с преобладанием незрелых форм выявлено у 25 % пациентов с ЮРА. Для зрительного сравнения приводим гистограмму одного и тоже ребенка с диагнозом ЮРА и умеренной степенью анемии в процессе восстановления (рис 5.1.5.)

Нами установлено, что количество эритроцитов прямопропорционально коррелируют с уровнем сывороточного железа, ферритина и общей железосвязывающей способностью.



**Рисунок 5.1.5. Гистограмма пациента с умеренной степенью анемии в процессе лечения хронофармокологическим методом**

Была отмечена нормализация уровня ретикулоцитов и увеличение содержания в них гемоглобина до 30,2 пг ( $p < 0,001$ ). Данный показатель может дать врачу представление об эффективности усваивания железа в структуру гемоглобина и использоваться как показатель ответа на терапию.

Далее нами были изучены изменения, происходящие в белково-транспортном механизме всасывания железа, где также было отмечено восстановление гомеостаза всех белковых показателей и гормона эритропоэтина (табл. 5.1.3)

**Таблица 5.1.3**

**Содержание эритропоэтина в сыворотке крови больных ЮРА в процессе лечения (8 недель)**

Показатель	ЭПО (20-220 мМЕ/мл)		p
	До	после	
Традиционная терапия ЮРА с легкой степенью анемии + хронотерапия	19,5±0,92	210,8±8,7	<0,001

препаратом Fe <sup>3+</sup> и рчЭПО, n=15			
Традиционная терапия ЮРА с легкой степенью анемии n=14	21,2±0,5	25,2±3,7	
Традиционная терапия ЮРА с умеренной степенью анемии + хронотерапия препаратом Fe <sup>3+</sup> +рчЭПО n=8	12,1±9,6	154,1±12,7	<0,001
Традиционная терапия ЮРА с умеренной степенью анемии n=7	12,8±7,5	21,5±11,2	

Полученные нами данные свидетельствуют об увеличении эритропоэтина в крови при его стимуляции с высокой степенью достоверности  $p < 0,001$ , как при легкой (с 19,5 до 210,8 мМЕ/мл), так и при умеренной степени анемии с 12,1 до 154,1 мМЕ/мл. Однако, несмотря на такую разницу, полученную в цифрах, следует отметить, что эритропоэтин во всех случаях до и после лечения оставался в пределах нормативных допустимых значений. А снижение Эритропоэтина у больных ЮРА обусловлено имеющейся активацией цитокина ИЛ-6 [1; p.108-109, 12; p.219-223, 44; p.16-19], который блокирует действие ЭПО в крови, в связи с чем и назначался данный препарат. Нами была зафиксирована обратная коррелятивная связь между ЭПО и ИЛ-6 ( $r = -0,70$ ,  $p < 0,001$ ), тогда как между ИЛ-6 и ферритином регистрируется прямая корреляция ( $r = 0,75$ ,  $p < 0,001$ ).

Далее нами было изучено динамика транспортных белков, участвующих в процессе переноса молекул железа ферропортина, трансферрина и их соотношение к ферритину в процессе лечения у больных ЮРА с легкой степенью анемии (табл. 5.1.4). Увеличенный ферритин в процессе лечения был снижен со 97,7 ng/ml до 36,1 ng/ml, что является достоверным ( $p \leq 0,001$ ). Белковая концентрация ферропортина при этом была восстановлена и с 0,21 повысилась до 0,36 ng/ml ( $p \leq 0,05$ )

Таблица 5.1.4

**Содержание транспортных белков в сыворотке крови больных ЮРА с  
анемией легкой степени в процессе лечения**

<b>Показатель</b>	<b>Традиционная терапия ЮРА с легкой степенью анемии + хронотерапия препаратом Fe<sup>3+</sup> и рчЭПО, n=15</b>		<b>Традиционная терапия ЮРА с легкой степенью анемии n=14</b>	
	<b>До</b>	<b>После</b>	<b>До</b>	<b>после</b>
Ферритин ng/ml	97,7±11,3	36,1±10,1***	110,9±10,6	89,3±11,0
Ферропортин ng/ml	0,21±0,03	0,36±0,04**	0,21±0,04	0,24±0,05
Трансферрин, мг/дл	292,1±13,2	234,1±11,8**	290,7±13,9	269,4±12,1

Примечание: Достоверность различий по сравнению с исходными показателями: \*- при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ , \*\*\* - при  $p < 0,001$

Нормативные значения ферритина для детей согласно инструкции реагента составляют от 5 до 100 ng/ml, трансферрин 200-300мг/дл, ферропортин 0,2-0,3 нг/мл.

Уровень свободного трансферрина был восстановлен с 292,1 мг/дл до 234,1 мг/дл в сыворотке крови пациентов, благодаря присоединению молекул железа поступающего от применения лекарственных препаратов. Уровень достоверности составил  $p < 0,01$ .

Изучая аналогичные показатели пациентов с умеренной степенью анемии, мы наблюдали восстановление изучаемых нами белков с большей степенью достоверности по свободному трансферрину, который снизился с 315,7 до 257,3 нг/мл ( $p \leq 0,001$ ). Представленные данные являются прямым доказательством об обнаруженной обратной сильной коррелятивной связи между ферритином и трансферрином ( $r = -0,74$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 5.1.5)

Таблица 5.1.5

**Содержание транспортных белков в сыворотке крови больных ЮРА с  
умеренной степенью анемии в процессе лечения**

Показатель	Традиционная терапия ЮРА с умеренной степенью анемии + хронотерапия препаратом Fe3+рчЭПО n=8		Традиционная терапия ЮРА с умеренной степенью анемии n=7	
	До	После	До	После
<b>Ферритин</b> (5 – 100 ng/ml)	212,7±13,4	64,5±17,1***	213,6±13,2	189,3±18,2
<b>Ферропортин</b> (0,2-0,3 ng/ml)	0,16±0,03	0,24±0,02**	0,17±0,04	0,18±0,05
<b>Трансферрин</b> (200-300 мг/дл)	315,7±11,4	257,3±12,7***	318,6±15,5	279,4±16,1

**Примечание:** Достоверность различий по сравнению с исходными показателями: \*- при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ , \*\*\* - при  $p < 0,001$

Установлено, что содержание транспортных белков в процессе лечения умеренной степени анемии в 68% случаях было восстановлено за 8 недель терапии до нормативных значений с высоким уровнем доказательности ( $p < 0,001$ ). Ферритин был нивелирован с 212,7 ng/ml до 64,5 ng/ml у 36 пациентов ( $p < 0,001$ ), ферропортин был восстановлен до 0,24 ng/ml со значений 0,16 ng/ml ( $p < 0,01$ ). Транспортный белок трансферрин также с высокой степенью достоверности после лечения достиг нормативных значений и составил 257,3 мг/дл в сыворотке крови детей с ЮРА.

В динамике лечения уровень растворимых рецепторов трансферрина сыворотки с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) был нивелирован в течении 8 недель его показатель в среднем, составил 2,35 мг/л при нормативных значениях этого показателя – 1,03-3,05 мг/л. Установлено достоверное повышение значений ОЖСС ( $p < 0,05$ ), КНТЖ ( $p < 0,001$ ) и уровня сывороточного железа ( $p < 0,001$ ) (табл.5.1.6).

Таблица 5.1.6

**Показатели метаболизма железа больных ЮРА с легкой степенью анемии  
до и после терапии**

Показатель	Традиционная терапия ЮРА с легкой степенью анемии + хронотерапия препаратом Fe <sup>3+</sup> и рчЭПО, n=15		Традиционная терапия ЮРА с легкой степенью анемии n=14	
	До	После	До	После
<b>рРТф, мг/л (1,05 – 3,05)</b>	4,6±0,04	2,35±0,3***	4,6±0,05	3,2 ± 0,9
<b>Сывороточное железо, мкмоль/л (7 -30)</b>	13,7±0,3	18,5±0,9***	13,9±0,3	15,6±0,9
<b>ЛЖСС, мкмоль/л (22-60)</b>	30,4±0,6	39,9±1,6***	31,1±0,7	34,6±1,9
<b>ОЖСС, мкмоль/л (41-77)</b>	41,5±0,9	45,15±0,9*	41,2±1,1	42,8±1,3
<b>Ферритин сыворотки, ng/ml (5-100)</b>	105,5± 5,9	65± 4,2***	104,2 ± 6,5	88 ± 3,1
<b>КНТЖ, % (25,5-47,6)</b>	30± 0,5	41± 1,5***	31±0,7	35,5±1,5

**Примечание:** Достоверность различий по сравнению с исходными показателями: \* - при p < 0,05, \*\* - при p < 0,01, \*\*\* - при p < 0,001

Идентичная положительная динамика прослеживается и у детей с умеренной степенью анемии (табл. 5.1.7).

Таблица 5.1.7

**Показатели метаболизма железа больных ЮРА с анемией до лечения и  
после терапии**

Показатель	Традиционная терапия ЮРА с умеренной степенью анемии + хронотерапия препаратом Fe <sup>3+</sup> +рчЭПО n=8		Традиционная терапия ЮРА с умеренной степенью анемии n=7	
	До	После	До	После

<b>рРТф, мг/л (1,05 – 3,05)</b>	4,8 ± 0,03	2,55± 0,03**	4,8 ± 0,05	3,8 ± 0,03
<b>Сывороточное железо, мкмоль/л (7 -30)</b>	7,1±0,3	14,5±1,1***	7,3±0,4	10,5±1,4
<b>ЛЖСС, мкмоль/л (22-60)</b>	28,1±0,4	36,6±0,5***	29,2±0,5	32,5±1,7
<b>ОЖСС, мкмоль/л (41-77)</b>	38,8±0,9	41,15±0,4*	38,2±1,6	40,6±1,8
<b>Ферритин сыворотки, ng/ml (5-100)</b>	212,6 ± 4,1	101,9± 6,1**	202,6 ± 6,3	150,6 ± 15,9
<b>КНТЖ, % (25,5-47,6)</b>	19±0,5	35±1,3**	21±0,7	26±1,6

**Примечание:** Достоверность различий по сравнению с исходными показателями: \* - при  $p < 0,05$ , \*\* - при  $p < 0,01$ , \*\*\* - при  $p < 0,001$

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что в течение курса стационарного и амбулаторного лечения с применением хронофармакологического подхода терапии препаратами Fe+rчЭПО происходит восстановление по всем изучаемым параметрам крови. Доказано, что происходит более значительное поступление ионного железа в организм и более полноценное восстановление процессов обмена железа в организме, о чем свидетельствует динамика таких показателей, как сроки редукции основных клинических симптомов, показатели гемоглобина, количество эритроцитов и ретикулоцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците и ретикулоците, увеличение уровня сывороточного железа, нормализация уровня ферритина у пациентов с ЮРА, восстановление уровня растворимых рецепторов трансферрина сыворотки и др.

Таким образом, апробированный впервые нами хронофармакологический подход в лечении анемии у больных ЮРА и оценка его эффективности подтвердили, что он является оптимальным и безопасным методом терапии. Метод хронотерапии является новой методикой которая эффективно повышает качество терапии при одновременном редуцировании дозы применяемых лекарственных средств, в результате чего также уменьшаются возможные

проявления их побочных действий. Полученный опыт позволяет рекомендовать применение данного метода в комплексной терапии ЮРА в активном периоде.

## **§ 5.2. Разработка алгоритма ведения детей больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии**

Изучая всю патентную современную литературу и практические рекомендации обследования и лечения ЮРА, в настоящее время нет разработанных критериев течения и прогноза заболевания сопутствующей анемии. Проблемы предусмотрительности течения болезни отмечаются и акцентируются клиницистами всех профилей. «Несмотря на успехи современной медицины, знание того, как пройдет процесс и чем кончится (прогноз), остается самой трудной областью...», «Неправильный, а чаще неполный диагноз является наиболее критичным источником ошибочного прогноза.» (М. П. Кончаловский), так как без правильно поставленного диагноза настоящего заболевания невозможен и прогноз [13, с 140-141].

Для реализации поставленных перед нами задач важным явился выбор наиболее доступных и достаточно информативных диагностических тестов, с помощью которых возможно оценить состояние системы гемопоза у пациентов с ЮРА, а также определить прогностически значимые патогенетические особенности течения заболевания.

Установление прогноза течения заболевания до и во время терапии ювенильного ревматоидного артрита имеет принципиальное значение, так как развитие нарастающего снижения гемоглобина и развития признаков анемии, приводит к риску развития дополнительных осложнений, представляющие собой угрозу для осложненного течения заболевания пациента детского возраста [57; p.117, 79; p.560–566]. Актуальной становится проблема правильной диагностики и эффективности оказываемой терапии и ее последствий, что также поднимает проблему создания объективной шкалы прогноза течения заболевания. Опираясь на полученные данные в ходе нашего

исследования, можно получить довольно четкие выводы о течении заболевания и сделать следующие заключения.

Разработанный метод прогнозирования тяжести течения и исхода анемии на основе предложенных критериев, позволяет стандартизировать оценку тяжести течения и неблагоприятного прогноза в случае несвоевременно начатой терапии.

Нами предложен алгоритм специфических отличительных признаков встречающихся при ЮРА: впервые подобрано сочетание гемопозитических критериев с ОАК и белково-транспортной функции для молекул железа взаимно дополняющих друг друга (ЭПО, трансферрин, ферропортин, сывороточное железо RetHb, MCV, MCHC, растворимые рецепторы трансферина), информативное для прогноза течения анемии, развития возможных осложнений во время отсутствия адекватной терапии; определены пороговые значения транспортных белков в периферической крови, изменение значений которых выше порогового показателя для содержания в периферической крови ферритина, и ниже пороговых показателей для содержания в сыворотке крови ЭПО достоверно свидетельствует о степени тяжести процесса. Данные отличительные признаки разработаны с учетом результатов ретроспективного исследования 502 историй болезни и результатов клинических исследований и особенностей на 99 пациентах, их гематологических показателей в динамике до и после проведенной терапии и клинической характеристике ЮРА и анемии в стадии развернутых проявлений.

Для создания алгоритма, основанном на расчете проводимых нами анализов и оценке тяжести состояния, мы учитывали следующие параметры пациентов с анемией при ЮРА (каждый из выбранных параметров раскрыт в соответствующей главе):

1. Возраст. По полученным данным возраст ребенка имеет немаловажную роль. Так, в возрасте от 3 до 7 лет организм имеет свойство быстрее восстанавливаться, лучше и адекватнее реагировать на лечение, в отличие от

возраста 7-18. Т.е., чем моложе пациент, тем легче будет проходить его восстановление.

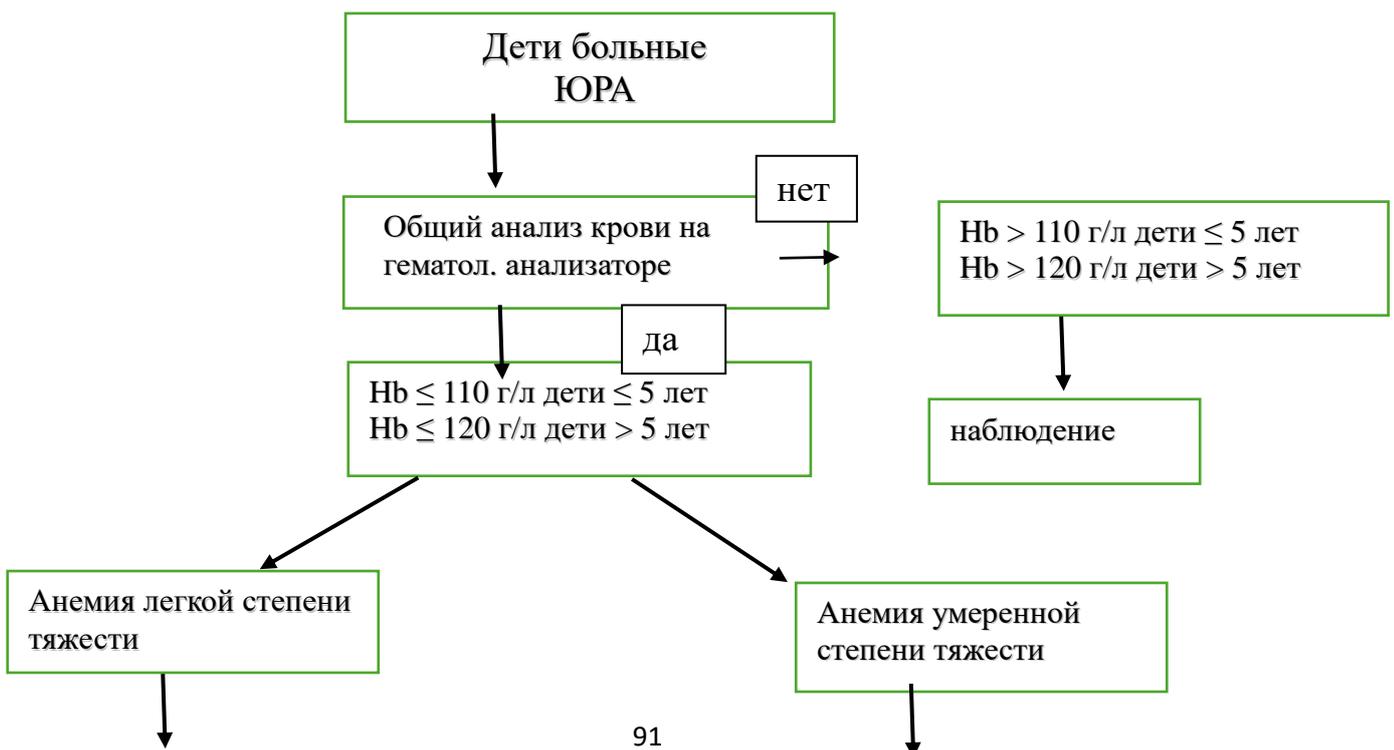
2. RetHb. При оценке гемограммы особое внимание должно уделяться подсчету ретикулоцитов и насыщенности гемоглобином ретикулоцитов. По этому критерию можно судить об эффективности терапии.
3. RDW. Коэффициент вариации объема эритроцитов характеризует колебания объема эритроцитов, что делает его диагностически важным для мониторинга анемии.
4. Эритропоэтин. Дети с ювенильным ревматоидным артритом в основном, имеют своей отличительной чертой нормальный уровень ЭПО, что в свою очередь свидетельствует об эритропоэтин независимости развития анемии при ЮРА. Однако при изучении ЭПО относительно снижения гемоглобина можно наблюдать уменьшение содержания ЭПО в группе пациентов с умеренной степенью анемии, что свидетельствует о наличии анемии за счет “цитокинового шторма”
5. Ферритин – в данной патологии этот показатель не может служить как показатель- Депо железа в организме, так как он выступает у этих пациентов – как острофазовый белок и его значение не может расцениваться как показатель отвечающий за железо.
6. Ферропортин. является поставщиком клеточного железа в плазму и внеклеточную жидкость. Уменьшается прямопропорционально нарастанию ферритина. Его уменьшение в 1,5 и более раз служит диагностическим признаком нарастания анемического синдрома и ухудшения состояния пациента.
7. Трансферрин - увеличение в крови компенсаторного характера для увеличения захвата молекул железа
8. Гисторама эритроцитов – наглядный показатель динамики лечения анемического синдрома.

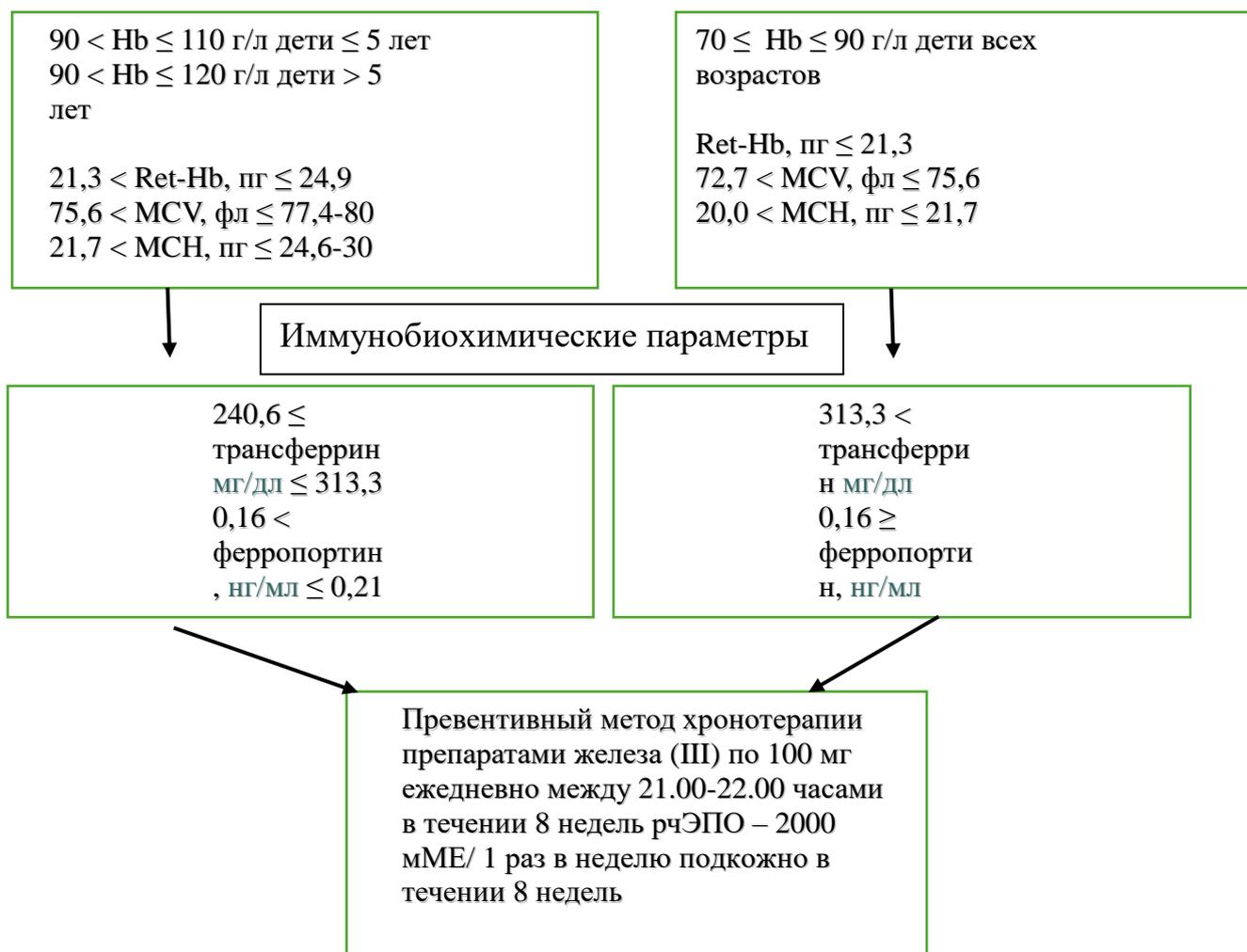
9. pRTф - уровень растворимых рецепторов трансферрина сыворотки показатель для динамического контроля течения анемии, увеличиваются при снижении ферропортина.
10. Клинический ответ на проводимую терапию в течение первых 2х месяцев (см. таблицу 4.2.2). При исследовании в динамике в процессе лечения показателями благоприятного прогноза будут являться нарастание гемоглобина, ретикулярного гемоглобина, сывороточного железа и снижение ферритина и трансферина в периферической крови. Повышение данных параметров в первые 1-2 месяца будут свидетельствовать о ранних предвестниках эффекта от терапии.
11. Сохранение и нарастание ревматических проявлений свидетельствуют о неблагоприятном течении и диктует необходимость изменения тактики лечения на ранних этапах.

С учетом всего вышеизложенного, нами разработан алгоритм ведения детей больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии (рис. 5.2.1).

Рисунок 5.2.1.

**Алгоритм ведения детей больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии**





Используя предложенный алгоритм и хронофармакологическую тактику ведения пациентов, даст возможность врачам ревматологам определить тактику ведения пациентов, определить нужную дозировку лекарственных средств, а также оценить эффективность проводимых терапевтических действий. Определение прогноза по данному алгоритму даст возможность выбрать объективную лечебную тактику, оценить эффективность и экономическую обоснованность целесообразности применяемой методики терапии, тем самым повысит надежность планирования ресурсов здравоохранения.

Таким образом, прогноз определяется параметрами, используемыми в гематологическом анализаторе общего анализа крови, транспортными белками, Эритропоэтином сыворотки крови, тяжестью и остротой течения ювенильного

ревматоидного артрита. Критериями неблагоприятного исхода также могут служить быстрое прогрессирование заболевания, тяжелый анемический синдром и присоединение осложнения. Результаты нашего исследования позволяют более квалифицированно проводить комплекс современных мер профилактики и лечения анемии у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЮРА — хроническое ревматическое заболевание детского возраста, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и серьезными системными проявлениями. Сложные взаимодействия между популяциями иммунных клеток, включая лимфоциты, моноциты, макрофаги и нейтрофилы, запускают патофизиологический каскад при ЮРА.

Анемия одно из распространенных внесуставных проявлений ЮРА, которая ухудшает течение, а также влияет на качество жизни больного, так как они имеют более высокий риск развития кардиоваскулярных заболеваний и поражения почек по сравнению с общей популяцией. Отсутствие полноценной информации о механизмах становления анемии при ЮРА, делает актуальной задачу совершенствования методов диагностики и терапии заболевания.

В связи с чем, целью нашего исследования явилось изучение клинико-патогенетических особенностей анемии у детей больных ЮРА, оптимизация методов её терапии.

Объектом исследования служили 502 изученных ретроспективным путем историй болезни и 129 пациентов в возрасте от 3 года до 18 лет с диагнозом ЮРА, среди которых было 99 пациентов с признаками анемического синдрома.

По ретроспективному анализу установлено, что у детей больных ЮРА в возрасте 3-18 лет в 81,3% случаев развивается анемия, которая имеет прямые сильные взаимосвязи с длительностью течения ( $r=0,79$ ,  $p<0,001$ ) и со степенью активности ЮРА ( $r=0,67$ ,  $p<0,001$ ). Самый уязвимый возраст – 3-7 лет ( $RR=1,2$ ) и ассоциировался с женским полом ( $K_{acc}=0,77$ ,  $p<0,01$ ,  $RR=7,7$ ). Достоверно часто анемия легкой, умеренной степени тяжести регистрировалась в возрасте 13-18 лет, как у мальчиков ( $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ), так и у девочек ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) по отношению к детям в возрастных группах 3-7 и 8-12 лет, соответственно.

По результатам проспективного исследования установлено, что достоверно чаще анемия как легкой, так и умеренной ( $p<0,05$ ) степеней тяжести развивалась у детей с ЮРА в возрастной группе 8-12 лет ( $p<0,01$ ) с

преобладанием у мальчиков. Но риск развития анемии была в 2 и 5,5 раза выше в возрастном диапазоне 3-7 лет, относительно возрастов 8-12 ( $RR=2,0$ ) и 13-18 ( $RR=5,5$ ) лет. Максимальное количество больных отмечалось со 2й степенью активности, при этом анемия развивалась в 2,9 раза чаще ( $RR=2,9$ ), чем при 1й степени и данный тест имел чувствительность ( $S_e=66\%$ ) и специфичность ( $S_p=52\%$ ) средней силы. 3я степень активности процесса ассоциировалась с анемией ( $K_{acc}=0,72$ ,  $p<0,01$ ) ( $S_p=93,7\%$ ) и высоким относительным риском по анемии ( $RR=6,2$ ). Тяжесть анемии имела сильную прямую корреляционную связь со степенью активности ЮРА ( $r=0,78$ ,  $p<0,001$ ), индексом JADAS10 ( $r=0,54$ ,  $p<0,001$ ) и функциональным классом ( $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ) по Штейнброккеру.

Выявлено, что характер гематологических показателей периферической крови (уменьшение содержания эритроцитов, уровня Hb и ЦП крови) и особенности морфологии эритроцитов (микроцитоз, гипохромия, анизоцитоз, ретикулоцитоз и снижение насыщения ретикутоцитов гемоглобином (RET-Hb)) у детей больных ЮРА с анемией свидетельствовали в пользу ЖДА, нежели АХЗ. Но показатели метаболизма железа больных ЮРА с анемией (высокие значение рРТФ, сниженные усредненные показатели сывороточного железа и КНТЖ и в пределах нормативных значениях ОЖСС и ЛЖСС) не укладывались в лабораторные критерии железодефицитной анемии и в критерии анемии хронических заболеваний.

Установлены причинно-следственные связи, лежащие в основе патогенеза анемии при ЮРА у детей, характеризующиеся грубыми нарушениями белково-транспортной функции обмена железа: высокими показателями рРТФ более в 2,5 раза, трансферрина в 1,3 раза, ферритина в 3 раза, снижением уровня ферропортина в 1,2 раза у пациентов с легкой степенью и в 2 раза у пациентов с умеренной степенью анемии, сниженными показателями ЭПО, обусловленные степенью активности патологического процесса и высоким уровнем ИЛ-6 ( $r=-0,70$ ,  $p<0,001$ ).

Таким образом, апробированный впервые нами хронофармакологический подход в лечении анемии у детей больных ЮРА и оценка его эффективности подтвердили, что он является оптимальным и безопасным методом терапии. Полученный опыт позволяет рекомендовать применение данного метода в комплексной терапии ЮРА в активном периоде.

Разработан алгоритм ведения детей больных ЮРА с легкой и умеренной степенями анемии. Разработан и эффективно апробирован хронофармакологический подход в лечении анемии у детей больных ЮРА в активную стадию заболевания (в комплексе препарат железа и рчЭПО), при котором индексы клинической эффективности превентивного метода составил 86,0% и 73,3%, соответственно для детей с легкой и умеренной степенями анемии.

## Литература

1. Абельянц С.А., Суржикова Г.С. Уровень эритропоэтина при анемиях хронических заболеваний. // Клиническая лабораторная диагностика. - Москва. 2015. – Т. 60 №9. - С. 108-109.
2. Албакова М.Х., Аушева Ф.Х. Биологические ритмы и перспективы хронотерапии. // Архивариус 2016, № 3 (7) С. 116-122
3. Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 9. – № 6. – С. 78-104.
4. Алимов А.В., Шомурадова Ш.Ш. Основные направления лечения ювенильного ревматоидного артрита (краткий обзор литературы). // Вестник новых медицинских технологий. - Тула, 2016. – Т. 23, №4,. - С. 343-348.
5. Андреичев, Н.А., Андреичева Н.А. Дифференциальная диагностика анемий, связанных с обменом железа. // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22. – № 4. – С. 213-221. 180
6. Анушенко А. О., Гордеева О.Б. Роль гепсидина в развитии анемии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. // Российский педиатрический журнал. - М., 2015. - Том 18 N3. - С. 14-20.
7. Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р. Влияние генно-инженерной биологической терапии на течение ювенильного артрита с системным началом у детей //Педиатрия. -Ташкент, 2022- № 2. - С. 18-24.
8. Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р. Оценка эффективности реабилитационных мероприятий у детей с ювенильным артритом с системным началом // Евразийский вестник педиатрии. -Ташкент, 2022-№ 3(14).-С. 3-9.
9. Ахмедова Д.И., Ибрагимов А.А., Ахмедова Н.Р. Частота встречаемости различных форм ювенильного идиопатического артрита у детей // Педиатрия. -Ташкент, 2021. - №1. - С.67-72.

10. Беленький Д.А., Галушко Е.А. Анемия у больных ревматоидным артритом // Тер. Архив. – 2012. - №5. – С.34-38.
11. Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н., Матвеева И. И. Анемический синдром и основные метаболиты феррокинетики (ферритин, растворимый рецептор трансферрина, прогепсидин, гепсидин-25 и эндогенный эритропоэтин) // Медицинский лфавит. – 2015. – Т. 2. – №. 8. – С. 16- 19.
12. Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н., Матвеева И. И. Основные метаболиты феррокинетики в дифференциальной диагностике анемического синдрома. // Клиническая лабораторная диагностика. – Москва. - 2016. – Т. 61 №. 4. - С. 219-223.
13. Васильева Е. В., Асланян К. С., Пискунова С. Г. Железодефицитная анемия у детей: современный взгляд гематолога // Главный врач юга России. - 2017. - №3 (56). –С. 6-10.
14. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Калинин Н.В., Шевелек А.Н. Анемия у больных ревматоидным артритом: особенности патогенеза, диагностики и лечения // РМЖ. – 2013. - №21. – С.74-80.
15. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В., Венжега В.В. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2019. –Т 59, №4S. – С.4-20.
16. Галушко Е.А. Анемия при ревматоидном артрите // в кн.: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Монография / под редакцией Е.Л. Насонова. – 2013. - С 432-437.
17. Галушко Е.А. Клиническое значение гепсидина при анемии у больных ревматоидным артритом // Клиническая медицина. - 2014. – Vol. 92, №6. – С.21-27.
18. Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Кусаев В.В. Анемический синдром при ревматоидном артрите: подходы к диагностике и возможности терапии // Тер. архив. – 2016. – Т.88, №5. – С.107-112.

19. Егоров А.С. Система «гепсидин-интерлейкин-6» как фактор управления течением анемии при хронических артритах у детей, дисс. канд.мед. наук, Санкт-Петербург-2016,117с.
20. Зубрухина Г. Н., Блиндарь В. Н., Матвеева И. И. Дифференциально-диагностические возможности в оценке железодефицитного состояния при анемиях. // Клиническая лабораторная диагностика. - Москва., 2016. – Т. 61 №.3. - С. 144-150.
21. Ибрагимов А. А. Болаларда тизимли бошланувчи ювенил артритнинг даво ва реабилитациясини оптималлаштириш : Тиббиёт фанлари буйича фалсафа доктори (PhD) дис... автореферати: 14.00.09 / А. А. Ибрагимов ; Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази. - Тошкент, 2022. - 55 б.
22. Илхамова Х.А. Хронотерапия при лечении детей с ювенильным ревматоидным артритом. // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2017. - N3. - С. 49-53.
23. Иноятова Ф. И., Икрамова Н.А. Взаимосвязи пептидов гепсидин-25, ИЛ-1, ИЛ-6 с маркерным профилем HBV у детей, больных хроническим вирусным гепатитом на фоне анемии воспаления. // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2018. - N6. - С. 46-49
24. Каипбекова Г. К. Клиническое течение ювенильного ревматоидного артрита у детей из неблагоприятно зоны проживания. // Медицинский журнал Узбекистана. - Тошкент, 2016. - N4. - С. 64-67
25. Каипбекова Г.К., Мусаджанова Л.Х. Оптимизация лечебной тактики при ювенильном ревматоидном артрите у детей. // Медицинский журнал Узбекистана. - Тошкент, 2016. - N4. - С. 33-37.
26. Каледа М. И., Никишина И.П. Лечение системного варианта ювенильного идиопатического артрита с применением генно-инженерных биологических препаратов в клинической практике. // Педиатрия. - Москва., 2015. - Том 94 N2. - С. 116-125.

27. Каримов М.Ш., Эшмурзаева А.А., Сибиркина М.В. Частота встречаемости анемии у больных ревматоидным артритом (данные ретроспективного анализа) // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. - Ташкент, 2015. - №3. - С. 62-64.
28. Кельмансон И.А. Принципы доказательной педиатрии / И.А.Кельмансон -СПб.: «Фолиант», 2004. - 240 с.
29. Ключкова-Абельянц С.А., Суржикова Г.С. Железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний: некоторые аспекты патогенеза и перспективы дифференциальной диагностики // Медицина в Кузбассе. -2019. -Т. 18 № 3. -С. 25-28.
30. Корякова Н.В. Анемии различного генеза у больных ревматоидным артритом: автореф. дис. канд. мед. наук. – Ярославль, 2010. – 24 с.
31. Лысова Е. В., Савенкова Н. Д. Показатели обмена железа, эритропоэтина и фактора, индуцированного гипоксией-1альфа при анемии у детей с хронической болезнью почек. // Нефрология. - СПб., 2017. - Том 21 №6. - С. 68-77.
32. Малиевский В.А. Опыт применения тоцилизумаба при системном варианте ювенильного идиопатического артрита в Республике Башкортостан // Вопросы современной педиатрии . – 2014. – Т. 3., – С. 73-79
33. Маллаев Ш.Ш. Ювенил ревматоид артритнинг клиник-генетик тавсифи ва унинг хронотерапия натижалари прогнози : Тиббиёт фанлари буйича фалсафа доктори (PhD) дис... автореферати : 14.00.09 / Тошкент педиатрия тиббиёт ин-ти / Ш. Ш. Маллаев . - Тошкент, 2021. - 39 б
34. Маллаев С.В., Алимов А.В. Клинико-лабораторные проявления ювенильного ревматоидного артрита // Евразийский вестник педиатрии. — 2020. – Т.3, №6. – С.118-123.
35. Маллаев Ш.Ш., Алимов А.В Сравнительная эффективность традиционной терапии и хронотерапии в лечении ювенильного ревматоидного артрита. // Новый день в медицине, 2020, №1(29) С. 258-262

36. Муратходжаева А.В., Даукш И.А. Лечение идиопатического ревматоидного артрита у детей. // Педиатрия. - Ташкент, 2014. - №3- С. 139-141.
37. Насонов Е.Л. Новые направления фармако-терапии ревматических заболеваний – ингибиция интерлейкина 6 и интерлейкина 17 // Современная ревматология. — 2013. – № 3. — С.5-14.
38. Неудахин Е.В. Значение хронодиагностики и хронотерапии для оптимизации лечения детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Практика педиатра, 2017, №4, С. 43-58
39. Неудахин Е.В. Хронотерапия в педиатрии - основа повышения эффективности лечения заболеваний у детей. // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; Том 63, №6, С 7-14. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-7-14
40. Неудахин Е.В. Хронофармакотерапия злокачественных опухолей у детей, перспективы ее развития. Quantum satis, 2017, №1. С. 14-21
41. Павлова В.Ю., Смольков М.А. Анемия хронических заболеваний // Лечащий врач. – 2021. – Т.3, №24. – С.51-55.
42. Румянцев А.Г. Классификация и диагностика анемий у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(1):94-102.
43. Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Беленков Ю.Н. Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокинетики и их связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте. // *Кардиология*. 2018;58(8S):58-64.
44. Чернышева О.Е., Конюшевская А.А., Вайзер Н.В., Балычевцева И.В. Ювенильный артрит: терминология, классификация, диагностические критерии, этиология, патогенез, современные аспекты (обзор литературы) // *Травма*, 2017. Т. 18. № 4. С. 16-24.
45. Шамансурова, Э., & Ахмедова, У. (2018). Особенности гормонального статуса и минерального обмена при ювенильном ревматоидном

артрите у детей с различными формами течения. *Журнал вестник врача*, 1(2), 97–101.

46. Шарафутдинов Д. Р. и др. Эффективность применения различных схем терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. - 2019. - Том 18 N 2. - С. 75-82.

47. Эшмурзаева А.А., Каримов М.Ш., Сибиркина М.В. Роль гепсидина в патогенезе анемии у больных ревматоидным артритом. // *Вестник Ташкентской Медицинской Академии*. - Ташкент, 2015. - N3. - С. 153-155.

48. Aalto K., Honkanen V., Lahdenne P. Iron status during anti-TNF therapy in children with juvenile idiopathic arthritis // *Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol.30, N1. – P.115-9.

49. Abramowicz S., Kim S., Prahalad S., Chouinard A.F., Kaban L.B. Juvenile arthritis: current concept in terminology, etiopathogenesis, diagnosis, and management // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* – 2016. – Vol.45, N7. – P.801–812.

50. Albokhari, S.M. and Muzaffer, M. (2021) Anemia in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and Other Pediatric Rheumatologic Diseases: A Retrospective Study. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*, 11, 188-202

51. Al-Jaberi L., Simonds M.M., Brescia A.C. CCL24, CXCL9, and CXCL10 are increased in synovial fluid in patients with juvenile idiopathic arthritis requiring advanced treatment // *Rheumatology (Oxford)*. – 2022. - N7. - P.617.

52. Al-Rubaie H.A. et al. The Value of Soluble Transferrin Receptor and Soluble Transferrin Receptor-ferritin Index in Discriminating Iron Deficiency Anaemia from Anaemia of Chronic Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis // *The Open Rheumatology Journal*, 2019, Vol. 13, p. 9-14.

53. Arve-Butler S., Schmidt T., Mossberg A., Berthold E., Gullstrand B., Bengtsson A.A., Kahn F., Kahn R. Synovial fluid neutrophils in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis have an altered phenotype and impaired effector functions // *Arthritis. Res. Ther.* – 2021. – Vol.23. - N1. – P.109.

54. Arvonen M., Berntson L., Pokka T. et al. Gut microbiota-host interactions and juvenile idiopathic arthritis // *Pediatr Rheumatol.* – 2016. – Vol.14, N44.
55. Arvonen M., Virta L.J., Pokka T. et al. Repeated exposure to antibiotics in infancy: a predisposing factor for juvenile idiopathic arthritis or a sign of this group's greater susceptibility to infections? // *J. Rheumatol.* – 2015. – Vol.42, N3. – P.521-6.
56. Bell S.W., Shenoi S., Nelson J.L., Bhatti P., Mueller B.A. Juvenile idiopathic arthritis in relation to perinatal and maternal characteristics: a case control study // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* – 2017. – Vol.15, N1. – P.36.
57. Berntson L., Palm J., Axling F., Zarelius P., Hellström P.M., Webb D.L. Haptoglobin in Juvenile Idiopathic Arthritis // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* – 2022. - Vol.20, N1. – P.117.
58. Bouayed K., Hamraoui D., Mikou N., Sakhi A., Hilmi W. Biotherapy in juvenile idiopathic arthritis Moroccan patients: a single-center experience // *Pan Afr. Med. J.* – 2022. - N41. – P.135.
59. Burrone, M., Mazzoni, M., Naddei, R. et al. Looking for the best strategy to treat children with new onset juvenile idiopathic arthritis: presentation of the “comparison of STep-up and step-down therapeutic strategies in childhood ARthritiS” (STARS) trial. *Pediatr Rheumatol* (2022) 20, 80.
60. Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., et al. Textbook of pediatric rheumatology. - Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. - P.71-126.
61. Castro CTd, Queiroz MJd, Albuquerque FC, Brandão CC, Gerlack LF, Pereira DCR, Barros SC, Andrade WW, Bastos EdA, Azevedo JdNB, Carreiro R, Barreto ML and Santos DBd (2022) Real-world effectiveness of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 13:927179
62. Cazzola M.N. Myelodysplastic Syndromes // *Engl. J. Med.* – 2020. - Vol.383, N14. - P.1358-1374.

63. Chen W.S, Liu C.Y., Lee H.T. et al. Effects of intravenous iron saccharate on improving severe anemia in rheumatoid arthritis patients // *Clin. Rheumatol.* – 2012. - Vol.31, N3. –P.469-477.
64. Chen Y.F., Xu S.Q., Xu Y C. et al. Inflammatory anemia may be an indicator for predicting disease activity and structural damage in Chinese patients with rheumatoid arthritis // *Clinical Rheumatology.* – 2020. - Vol.39, N6. – P.1737–1745.
65. Chighizola C.B., Ferrito M., Marelli L. et al. Juvenile Idiopathic Arthritis, Uveitis and Multiple Sclerosis: Description of Two Patients and Literature Review // *Biomedicines.* – 2022. - Vol.10, N8. – P.2041.
66. Cobb J.E., Hinks A., Thomson W. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: current understanding and future prospects // *Rheumatology (Oxford, England).* – 2014. - Vol.53, N4. – P.592–9.
67. Colebatch A.N., Edwards C.J. et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis // *Annals of the rheumatic diseases* – 2013. - Vol.72, N6. – P.804-814.
68. Correll C.K., Binstadt B.A. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis // *Pediatr. Res.* – 2014. - Vol.75, N1-2. – P.176–183.
69. Cullis J.O. Management of anaemia of chronic disease // *Br. J. Haematol.* – 2013. - Vol.156, N4. – P.233-4.
70. Cutolo M. Circadian rhythms and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019 May;86(3):327-333.
71. D’Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia // *Blood Res.* – 2013. - Vol.48, N1. – P.10-15.
72. De Benedetti F., Schneider R. Systemic juvenile idiopathic arthritis // In: *Textbook of Pediatric Rheumatology / 7th ed*, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. eds. - Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2016. – P.205–218.

73. De Filippo C., Di Paola M., Giani T., Tirelli F., Cimaz R. Gut microbiota in children and altered profiles in juvenile idiopathic arthritis // *J. Autoimmun.* – 2019. - N98. – P.1–12.
74. De Silvestri A., Capittini C., Poddighe D., Marseglia G.L., Mascaretti L., Bevilacqua E. et al. HLA-DRB1 alleles and juvenile idiopathic arthritis: diagnostic clues emerging from a meta-analysis // *Autoimmun. Rev.* – 2017. - Vol.16, N12. – P.1230–1236.
75. Diaz-Cordovés Rego G., Núñez-Cuadros E., Mena-Vázquez N. et al. Adiposity Is Related to Inflammatory Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis // *J. Clin. Med.* – 2021. - Vol.10, N17. – P.3949.
76. Eisenstein E.M., Berkun Y. Diagnosis and classification of juvenile idiopathic arthritis // *J. Autoimmun.* – 2014. - N48-49. – P.31–33.
77. Fernandes E.C., Silva C.A., Braga A.L., Sallum A.M., Campos L.M., Farhat S.C. Exposure to air pollutants and disease activity in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients // *Arthritis. Care Res.* – 2015. - N67. – P.1609–14.
78. França C.M.P., Sallum A.M.E., Braga A.L.F. et al. Risk Factors Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis: Exposure to Cigarette Smoke and Air Pollution from Pregnancy to Disease Diagnosis // *J. Rheumatol.* – 2018. – Vol.45, N2. – P.248-256.
79. Furst D.E. et al. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: Evidence from the CORRONA registry // *Clinical and Experimental Rheumatology* 2009; 27: 560-566.
80. Furst D.E., Emery P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets// *Rheumatology (Oxford)* – 2014 Sep;53(9):1560-9.
81. Furst D.E., Kay J., Wasko M.C., Keystone E., Kavanaugh A. et al. The effect of golimumab on haemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis,

psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. - Vol.52, N10. – P.1845-1855.

82. Gangat N., Wolanskyj A.P. Anemia of chronic disease // *Semin. Hematol.* – 2013. - Vol.50, N3. – P.232-238.

83. Giancane, G., Consolaro, A., Lanni, S. et al. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther* 3, (2016) p.187–207.

84. Giani T., De Masi S., Maccora I., Tirelli F., Simonini G., Falconi M., Cimaz R. The Influence of Overweight and Obesity on Treatment Response in Juvenile Idiopathic Arthritis // *Front. Pharmacol.* – 2019. - N10. – P.1–6.

85. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am J Hematol* 2014; 89:88–96.

86. Gruszewska E., Sienkiewicz M., Abramowicz P. et al. Serum profile of transferrin isoforms in juvenile idiopathic arthritis: a preliminary study // *Rheumatol. Int.* – 2018. – Vol.38, N7. – P.1235-1240.

87. Günther F., Straub R.H., Hartung W., Fleck M., Ehrenstein B., Schminke L. Usefulness of Soluble Transferrin Receptor in the Diagnosis of Iron Deficiency Anemia in Rheumatoid Arthritis Patients in Clinical Practice // *Int. J. Rheumatol.* – 2022. – N.7067262. p. 9

88. Hashimoto M., Fujii T., Hamaguchi M., Furu M., Ito H. et al. Increase of hemoglobin levels by antiIL-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis // *PLoS One.* – 2014. - Vol.9, N5. - e98202.

89. Heinsen F.A., Knecht H. et al. Dynamic changes of the luminal and mucosa-associated gut microbiota during and after antibiotic therapy with paromomycin// *Gut Microbes.* – 2015. - Vol.6, N4– P.243-254

90. Hersh A.O., Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2017. - Vol.43, N3. – P.435–448.

91. Hersh A.O., Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: a comprehensive review // *J. Autoimmun.* – 2015. - N64. – P.113–124.

92. Horneff G, Becker I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jul;53(7):1229-34.
93. Horton D.B. Juvenile idiopathic arthritis and the gut microbiome: more clues, more questions // *Arthritis Rheumatol.* – 2019. - Vol.71, N6. – P.842–845.
94. Horton D.B., Shenoi S. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis // *Open Access Rheumatol.* – 2019. - N11. – P.253–267.
95. Hou X., Qu H., et al. The Multi-Omics Architecture of Juvenile Idiopathic Arthritis // *Cells*– 2020. - Vol.9, N10. – P. 2301–2322.
96. Janoudi N, AlDabbagh A. The Blood in Rheumatology. 2021 Jan 6. In: Almoallim H, Cheikh M, editors. *Skills in Rheumatology*. Singapore: Springer; 2021. Chapter 13. PMID: 36315794.
97. Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 // *Blood.* – 2014. - Vol.123, N5. – P.615-624.
98. Kindgren E., Ludvigsson J. Infections and antibiotics during fetal life and childhood and their relationship to juvenile idiopathic arthritis: a prospective cohort study // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* – 2021. - Vol.19, N1. – P.145.
99. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia // *The Lancet.* – 2016. - Vol.387, N10021. – P.907–916.
100. Macaubas C., Wong E. et al. Altered signaling in systemic juvenile idiopathic arthritis monocytes// *Clinical Immunology.* – 2016. - Vol.163, N1. – P.66-74.
101. Machado S.H., Xavier R.M. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis // *Expert. Opin Drug. Saf.* – 2017. - Vol.16, N4. – P.493–500.
102. Martí-Carvajal A.J., Agreda-Pérez L.H., Solà I., Simancas-Racines D. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia in rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. - N2. - CD000332.

103. Martini A. Are there new targets for juvenile idiopathic arthritis // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2019. - Vol.49, N3. – P.11-13.

104. Martini A., Lovell D.J., Albani S., Brunner H.I., Hyrich K.L., Thompson S.D., Ruperto N. Juvenile Idiopathic Arthritis // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2022. - N8. – P.5.

105. Martini A., Ravelli A., Avcin T. et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus // *J. Rheumatol.* – 2019. - Vol. Vol.46, N2. – P.190-197.

106. McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis// *The Lancet*. – 2017. – Vol.389. – P.2328-2337.

107. Miller J., Ponsonby A.L., Pezic A. et al. Sibling exposure and risk of juvenile idiopathic arthritis // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. - Vol.67, N7. – P.1951–1958.

108. Minoia F., Davi S., Horne A., Demirkaya E., Bovis F., Li C. et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients // *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, NJ)*. – 2014. - Vol.66, N11. – P.3160–9.

109. Mistry R.R., Patro P., Agarwal V., Misra D.P. Enthesitis-related arthritis: current perspectives // *Open access rheumatology*. – 2019. - N11. – P.9–31.

110. Möller B., Scherer A., Förger F., Villiger P. M., Finckh A., on behalf of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatic Diseases Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol.73, N4. – P.691–696.

111. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation // *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)*. – 2016. – Vol.166, N13-14. – P.411–423.

112. Ni H., Moe S., Myint K.T., Htet A. Oral janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib // *ISRN Rheumatol.* – 2013. – P.357904.

113. Nigrovic P.A. Review: Is There a Window of Opportunity for Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis? // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. - N66. – P.1405–1413.

114. Nikiphorou E., de Lusignan S., Mallen C. et al. Haematological abnormalities in new-onset rheumatoid arthritis and risk of common infections: a population-based study // *Rheumatology (Oxford).* – 2020. – Vol.59, N5. – P.997-1005.

115. Ombrello M.J., Remmers E.F., Tachmazidou I. et al. International Childhood Arthritis Genetics (INCHARGE) Consortium. HLA-DRB1\*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2015. - N112. P- P.15970–5.

116. Radu A-F, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells.* 2021; 10(11):2857

117. Ravelli A., Minoia F., Davi S., Horne A., Bovis F., Pistorio A. et al. Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European league against rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric rheumatology international trials organisation collaborative initiative // *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, NJ).* – 2016. – Vol.68, N3. – P.566-76.

118. Renz H. et al. An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world// *J. Allergy clin. immunol.* – 2017. – Vol 140, N1. – P.24-40.

119. Rigante D., Bosco A., Esposito S. The etiology of juvenile idiopathic arthritis // *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* – 2015. – Vol.49, N2. – P.253–261.

120. Ringold S., Angeles-Han S.T., Beukelman T. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic

Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2019. – Vol.71, N6. – P.717-734.

121. Round J.L., Palm N.W. Causal effects of the microbiota on immune-mediated diseases // *Science Immunology*. – 2018. – Vol. 3, N20.

122. Saad N., Onel K. Overview of Juvenile Idiopathic Arthritis // *The Open Orthopaedics Journal*, 2020, Vol. 14, p. 101-109.

123. Schenck S., Niewerth M., Sengler C., Trauzeddel R., Thon A., Minden K., Klotsche J. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* – 2015. - N44. – P.288–295.

124. Schmidt T., Berthold E., Arve-Butler S. et al. Children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis have skewed synovial monocyte polarization pattern with functional impairment-a distinct inflammatory pattern for oligoarticular juvenile arthritis // *Arthritis Res. Ther.* – 2020. – Vol.22, N1. – P.186.

125. Shenoi S., Bell S., Wallace C.A., Mueller B.A. Juvenile idiopathic arthritis in relation to maternal prenatal smoking // *Arthritis Care Res.* – 2015. - N67. – P.725–30.

126. Shenoi S., Horneff G. et al. The burden of systemic juvenile idiopathic arthritis for patients and caregivers: an international survey and retrospective chart review// *Clinical and Experimental Rheumatology*– 2018. – Vol.36, N5. – P.920-928.

127. Shenoi S., Shaffer M.L., Wallace C.A. Environmental risk factors and early-life exposures in juvenile idiopathic arthritis: a case-control study // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2016. – Vol.68, N8. – P.1186–1194.

128. Song S.N., Iwahashi M., Tomosugi N. et al. Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients // *Arthritis Res Ther.* – 2013. – Vol.15, N5. – P.141.

129. Stagi S., Cavalli L., Signorini C., Bertini F., Cerinic M.M., Brandi M.L., Falcini F. Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy x-ray

absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. – Vol.16, N2. – P.83.

130. Stoll M.L., Cron R.Q. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care // *Pediatric Rheumatology.* – 2014. – Vol.12, N13.

131. Sun C.C., Vaja V., Babitt J.L., Lin H.Y. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation // *Am. J. Hematol.* – 2012. – Vol.87, N4. – P.392-400.

132. Swidrowska-Jaros J., Smolewska E. A fresh look at angiogenesis in juvenile idiopathic arthritis // *Central-Eur. J. Immunol.* – 2018. – Vol.43, N3. – P.325–330.

133. Tański W., Chabowski M., Jankowska-Polańska B., Jankowska E.A. Iron metabolism in patients with rheumatoid arthritis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci/* - 2021. - Vol. 25 - N. 12. –P. 4325-4335

134. Thatayatikom A., Modica R., De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis. - Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. – P.23.

135. Theurl I., Nairz M. et al. Hepcidin as a predictive factor and therapeutic target in erythropoiesis-stimulating agent treatment for anemia of chronic disease in rats // *Haematologica.*– 2014. – Vol. 99, N9. – P.1516-1524.

136. Thierry S., Fautrel B., Lemelle I., Guillemin F. Prevalence and Incidence of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review // *Jt. Bone Spine.* – 2014. - N81. – P.112–117.

137. Thomas J, Kuthyar S, Shantha JG, Angeles-Han ST, Yeh S. Update on biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Ann Eye Sci* 2021;6:19.

138. Twilt M., Pradsgaard D., Spannow A.H., Horlyck A., Heuck C., Herlin T. Joint cartilage thickness and automated determination of bone age and bone health in juvenile idiopathic arthritis // *Pediatric Rheumatol. online J.* – 2017. – Vol.15, N1. – P.63. 121

139. Wagner-Weiner L. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Complicated by Macrophage Activation Syndrome // *Pediatr. Ann.* – 2015. – Vol.44, N6. – P.142-7.
140. Weiss G., Ganz T., Goodnough L. T. Anemia of inflammation // *Blood.* – 2019. – Vol.133, N1. – P.40–50.
141. Weiss G., Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases // *Nature Reviews Rheumatology.* – 2013. – Vol.9, N4. – P.205–215.
142. Weiss P.F. Fuhlbrigge R.C. et al. Children With Enthesitis-Related Arthritis and Possible Benefits From Treatments for Adults With Spondyloarthritis // *ACR Arthritis Care & Research.* – 2020. - Vol.74, N7. – P.1058-1064.
143. Więch P., Sałacińska I., Bazaliński D., Dąbrowski M. Body composition and phase angle as an indicator of nutritional status in children with juvenile idiopathic arthritis // *Pediatr. Rheumatol.* – 2018. - N16. – P.82.
144. Wojdas M, Dąbkowska K, Winsz-Szczotka K. Alterations of Extracellular Matrix Components in the Course of Juvenile Idiopathic Arthritis // *Metabolites.* – 2021. P- Vol.11, N3. – P.132.
145. Wu X., He B., Liu J. et al. Molecular Insight into Gut Microbiota and Rheumatoid Arthritis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, N3.
146. Zaripova L.N., Midgley A., Christmas S.E., Beresford M.W., Baildam E.M., Oldershaw R.A. Juvenile Idiopathic Arthritis: From Aetiopathogenesis to Therapeutic Approaches // *Pediatric Rheumatol.* – 2021. - N19. – P.135.
147. Zeft A.S., Prahalad S., Schneider R. et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis and exposure to fine particulate air pollution // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2016. - N34. – P.946–52.
148. Zholobova E.S., Shakhbazyan I.E., Torosyan G.G. Diagnostics and treatment of the systemic form of juvenile idiopathic (rheumatoid) arthritis // *Doctor of Ru.* - 2012. – Vol.6, N74. – P.30-33.

149. Zuber M., Chhabra M., Venkataraman R., Kumar S., Rashid M.  
Methotrexate Related Cutaneous Adverse Drug Reactions: A Systematic Literature  
Review // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. - 2021. – Vol.33, N5. – P.549-565.

O'zbekiston Milliy  
kutubxonasi№ 1734-0567-6d40-d9b2-fe64-8353-6111  
Hujjat yaratilgan sana: 2024-12-26  
Ariza raqami: 165708429Hujjat berilgan: "IJOD-PRINT" MAS'ULIYATI CHEKLANGAN  
JAMIYAT  
STIR: 302862936**Nashrlarga kitobning ISBN xalqaro standart tartib raqamini berish  
MA'LUMOTNOMASI**

O'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasining "Axborot-kutubxona sohasida davlat xizmatlari ko'rsatishning ayrim ma'muriy reglamentlarini tasdiqlash to'g'risida"gi 2023-yil 1-may 176 - sonli qarori talablari asosida kitob mahsulotiga quyidagi ISBN xalqaro standart tartib raqami belgilash uchun taqdim etildi:

Muallif	Kitob nomi	Kitob janri	Kitob chop etiladigan til	Kitob hajmi	Kitob adadi	Berilgan ISBN tartib raqami
ХАЛДАРБЕКОВА МАЛИКА АХИНЖАНОВНА	КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ	Monografiya	Rus tili	60/84 1/16	5	978-9910-8994-4-7

VALIJONOVA MOHINUR VALIJON QIZI

Mazkur hujjat Vazirlar Mahkamasining 2017 yil 15 sentyabrdagi 728-son qaroriga muvofiq Yagona interaktiv davlat xizmatlari portalida shakllantirilgan elektron hujjatning nusxasi bo'lib, davlat organlari tomonidan ushbu hujjatni qabul qilishni rad etishlari qat'iy taqiqlanadi. Hujjat haqiqiylikini [repo.gov.uz](http://repo.gov.uz) veb-saytida hujjatning noyob raqamini kiritib yoki mobil telefon yordamida QR- kodni skaner qilish orqali tekshirish mumkin.

8481



**ХАЛДАРБЕКОВА МАЛИКА АХИНЖАНОВНА**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ  
АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ  
АРТРИТОМ**

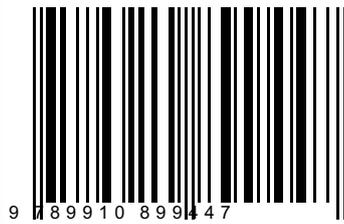
Редактор Г.Рахмонбердиева  
Дизайнер Ж. Полатходжаева  
Компьютерная верстка З.Полатходжаев

Лицензия издательства АIN№ 003,20.07.2018 г Подписано в печать  
25.12.2024 г.Формат 60×84 1/16 Печать офсетная.  
Уч-изд. 7.0 Усл. печ.л.7,5 Тираж 50 Заказ № 08

Издательство «IJOB-PRINT»100011,г.  
Ташкент,ул. Навоий, дом 30

Отпечатано в типографии ООО «IPAK YO‘LI POLIGRAF»  
г.Ташкент, ул., 100170 Авайхон, дом 98 А

ISBN 978-9910-8994-4-7



9 789910 899447