

Н. В. Строгая

ВЛИЯНИЕ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ НА СОСТОЯНИЕ ЭРИТРОПОЭЗА. ЗНАЧЕНИЕ РЕТИКУЛОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье рассматривается влияние активности ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) на состояние ретикулоцитарного звена эритропоэза.

Цель исследования заключалась в изучении влияния активности воспалительного процесса при ЮИА на эритропоэз с помощью изучения ретикулоцитарных показателей.

Методы исследования. В исследование было включено 118 пациентов с ЮИА и 30 пациентов группы сравнения. Пациентам выполнялся общий анализ крови с определением следующих показателей: количество ретикулоцитов абсолютное и относительное (Ret# и Ret%), количество гемоглобина в ретикулоците (Ret-He) и эритроците (RBC-He), фракции незрелых ретикулоцитов (IRF), распределение ретикулоцитов по степени светорассеяния на высокофлуоресцентные (незрелые, HFR), среднефлуоресцентные (незрелые, MFR) и низкофлуоресцентные (зрелые, LFR).

Результаты. Были выявлены статистически достоверные различия в содержании ретикулоцитов и в качественном соотношении ретикулоцитов, содержании гемоглобина в ретикулоците и эритроците, дельта- гемоглобине в зависимости от активности воспалительного процесса.

Выводы. Активность воспалительного процесса оказывает влияние на эритропоэз в виде повышения продукции ретикулоцитов, преимущественно незрелых форм с пиком при активности высокой степени. По мере увеличения активности воспалительного процесса повышается потребность в железе с целью поддержания адекватного синтеза гемоглобина. По мере увеличения активности заболевания увеличивается риск развития микроцитарной анемии.

Ключевые слова: дети, анемия, ревматоидный артрит, идиопатический артрит, ретикулоциты.

N. V. Strohaya

EFFECT OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS ACTIVITY ON ERYTHROPOIESIS: SIGNIFICANCE OF RETICULOCYTE INDICATORS

The article deals with the influence of the activity of juvenile idiopathic arthritis (JIA) on the state of the reticulocyte link of erythropoiesis. The aim of the study was to study the effect of the activity of the inflammatory process in JIA on erythropoiesis by studying reticulocyte parameters.

Research methods: 118 patients with JIA and 30 patients of the comparison group were included in the study. Patients underwent a complete blood count with the determination of the following parameters: the absolute and relative reticulocyte count (Ret# and Ret%), the amount of hemoglobin in the reticulocyte (Ret-He) and erythrocyte (RBC-He), the fraction of immature reticulocytes (IRF), the distribution of reticulocytes by degrees of light scattering into high fluorescent (immature, HFR), medium fluorescent (immature, MFR) and low fluorescent (mature, LFR).

Results. Statistically significant differences were found in the content of reticulocytes and in the qualitative ratio of reticulocytes, the content of hemoglobin in the reticulocyte and erythrocyte, delta-hemoglobin, depending on the activity of the inflammatory process.

Findings. *The activity of the inflammatory process affects erythropoiesis in the form of an increase in the production of reticulocytes, predominantly immature forms with a peak at a high degree of activity. As the activity of the inflammatory process increases, the need for iron increases in order to maintain adequate hemoglobin synthesis. As disease activity increases, the risk of microcytic anemia increases.*

Key words: *children, anemia, rheumatoid arthritis, idiopathic arthritis, reticulocytes.*

Ювенильный идиопатический артрит – это хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется не только поражением суставов, но и внутренних органов, вызывая существенные изменения в процессе гомеостаза. Активность воспалительного процесса при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) имеет четыре степени, в зависимости от суставных и внесуставных клинических проявлений, наличия острофазовых изменений [1]. Каждая степень активности характеризуется определенными морфологическими, биохимическими и гематологическими изменениями. Анемия наблюдается и при других хронических воспалительных заболеваниях, при этом активность воспалительного процесса оказывает влияние на систему эритропоэза, тромбоцитопоэза, гранулоцитопоэза. И, если усиление продукции гранулоцитов, тромбоцитов в ответ на воспалительный процесс можно диагностировать относительно быстро, то нарушения эритропоэза проявляются позже, что обусловлено нарушениями в системе продукции эритроцитов при хроническом воспалении [2].

Широко используются для диагностики анемии в клинической практике показатели эритроцитарного ряда, характеризующие морфологию эритроцитов: количество эритроцитов (RBC), количество гемоглобина (HGB), средний объем эритроцитов (MCV), средняя концентрация гемоглобина (MHC), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCHC). Однако эти показатели характеризуют состояние зрелых клеток крови – эритроцитов и обмен железа на уровне эритроцитарного ряда [3].

Современные гематологические анализаторы позволяют исследовать изменения в ретикулоцитах, предшественниках эритроцитов. Таким образом возможно определение не только относительного и абсолютного количества ретикулоцитов (Ret% и Ret#), но и количества гемоглобина в ретикулоците (Ret-He) и эритроците (RBC-He), фракции ретикулоцитов по степени светорассеяния. В настоящее время разработано много математических формул, которые можно использовать для выявления нарушений эритропоэза на уровне ретикулоцит-эритроцит [3].

Цель исследования: изучить влияние активности воспалительного процесса при ЮИА на состояние эритропоэза с использованием ретикулоцитарных индексов.

Материалы и методы

Исследование проведено в период с февраля по июнь 2022 г. среди 118 детей с ЮИА, находившихся на лечении в кардиологическом отделении

УЗ «2-я ГКБ» г. Минска. Группу сравнения составили 30 практически здоровых детей. Всем пациентам проводили общий анализ крови на гематологическом анализаторе «Sysmex XS-800i» (Япония) с определением ретикулоцитарных показателей. Также в исследовании определяли фактор микроцитарной анемии (MAF). Он представляет собой математическую формулу, полученную из содержания гемоглобина (Hb) и среднего объема эритроцитов (MCV). MAF отражает вероятность развития микроцитарной анемии [4]. Фактор имеет существенное преимущество, так как не зависит от воспалительной реакции и отражает состояние эритропоэза в данный момент времени. В исследовании были оценены следующие показатели, характеризующие состояние ретикулоцитов: Ret – относительное количество ретикулоцитов (в %), Ret# – абсолютное количество ретикулоцитов ($\times 10^9/\text{л}$). Степень зрелости ретикулоцитов оценена по следующим показателям: LFR (low fluorescence reticulocyte fractions, в %) – фракция ретикулоцитов с низкой флуоресценцией, отражающей низкое содержание РНК, их относят к зрелым ретикулоцитам; MFR (medium fluorescence reticulocyte fractions, в %) – фракция ретикулоцитов средней флуоресценции, отражающая среднее содержание РНК, их относят к незрелым ретикулоцитам; HFR (high fluorescence reticulocyte fractions, в %) – незрелые ретикулоциты, содержащие большое количество РНК.

В группе пациентов с ЮИА преобладали девочки (61,9 % против 38,1 %, $p < 0,001$). Средний возраст пациентов составил 11 (6; 14) лет. При этом длительность заболевания составила 4 (1,2; 8) года, среди 15 детей (12,7 %) длительность идиопатического артрита была более 10 лет. Длительность ремиссии составила 2,5 (1; 3,4) года.

Группа пациентов с ювенильным идиопатическим артритом была неоднородна. Преобладала суставная форма артрита (86,4 %) в виде пауциартикулярной формы юношеского артрита, серонегативный вариант. Реже встречался системный вариант заболевания (13,6 %).

Из обследованных 118 пациентов, 43 пациента (36,5 %) имели 1 степень активности, 19 пациентов (16,1 %) находились в стадии медикаментозной ремиссии. 2 и 3 степень активности имели соответственно 22 и 34 (18,6 % и 28,8 %) ребенка.

Средний возраст детей группы сравнения составил 10 (5; 14) лет, в группе преобладали девочки по сравнению с мальчиками (56,7 % против 43,3 %, $p = 0,001$). Показатели физического развития не имели статистического различия по сравнению с исследуемой группой.

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 13.0 Для сравнения несколь-

ких независимых групп использовался Н-критерий Краскелла-Уоллиса. Проверку статистических гипотез осуществляли при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования ретикулоцитарных показателей у пациентов при обострении заболевания, в стадии медикаментозной ремиссии и в группе сравнения представлены в таблице 1.

Установлено, что активность заболевания оказывала влияние в виде повышения на следующие показатели: относительное содержание ретикулоцитов ($H = 7,04$; $p = 0,02$), фракцию незрелых ретикулоцитов ($H = 10,6$; $p = 0,005$), содержание ретикулоцитов с высокой ($H = 33,8$; $p < 0,001$), средней ($H = 6,06$; $p = 0,04$) и низкой флуоресценцией ($H = 9,7$; $p = 0,008$), на концентрацию гемоглобина в ретикулоците ($H = 16,7$; $p < 0,001$) и эритроците ($H = 19,2$; $p < 0,001$), а также на фактор микроцитарной анемии ($H = 10,3$; $p = 0,006$). В сравнении с группой здоровых детей у пациентов в стадии ремиссии имело место статистически достоверное различие в содержании ретикулоцитов высокой флуоресценции (или незрелых ретикулоцитов) ($p = 0,02$). Данное изменение в отсутствие активности воспалительного процесса было выявлено у 31,6 % пациентов со стадией медикаментозной ремиссии. Снижение дельта-гемоглобина (Delta-He) не было зарегистрировано в трех исследуемых группах, что свидетельствует об отсутствии дефицита железа для эритропоэза, даже при наличии воспалительного процесса.

При сравнении группы пациентов в стадии обострения с группой сравнения выявляются достоверные различия в повышении содержания относительного количества ретикулоцитов ($p = 0,01$), фракции незрелых ретикулоцитов ($p = 0,002$), зрелых ретикулоцитов (или ретикулоциты низкой флуоресценции) ($p = 0,003$), ретикулоцитов средней и высокой флуоресценции ($p = 0,02$ и $p < 0,001$), гемоглобина в ретикулоците и эритроците ($p < 0,001$) у пациентов, имеющих обострение ЮИА, а также в снижении показателя фактора микроцитарной анемии (MAF, $p = 0,001$). Так, 52,5 % пациентов с обострением имели повы-

шение ретикулоцитов высокой флуоресценции выше референтного значения, снижение показателя MAF менее 10,5 имели 45,5 % пациентов.

Пациенты с обострением ЮИА имеют повышенные содержания высокорассеивающих ретикулоцитов ($p = 0,03$) и снижение фактора микроцитарной анемии ($p = 0,03$) в сравнении с пациентами, находящимися в стадии ремиссии.

Таким образом, при ремиссии ЮИА имеются изменения ретикулоцитарных показателей в виде повышения содержания незрелых форм. В то же время при обострении хронического заболевания имеется снижение концентрации гемоглобина в ретикулоците и эритроците, и, в отличие от более высоких степеней активности, снижения Delta-He.

Результаты исследования изменения ретикулоцитарных показателей у детей с ЮИА в зависимости от степени активности воспалительного процесса представлены в таблице 2.

При исследовании ретикулоцитарных показателей у пациентов с низкой, средней и высокой активностью заболевания установлено влияние активности на содержание зрелых (LFR) ($H = 5,68$; $p = 0,04$) и незрелых ретикулоцитов (HFR) ($H = 9,12$; $p = 0,01$), гемоглобина в ретикулоците ($H = 10,68$; $p = 0,005$) и эритроците ($H = 13,8$; $p = 0,001$), дельта-гемоглобина ($H = 6,02$; $p = 0,04$) и MAF ($H = 13,8$; $p = 0,001$).

Выявлены достоверные различия ретикулоцитарных показателей у пациентов с низкой (1) степенью активности. Так, в сравнении со 2 степенью активности при низкой имеется повышение содержания высокофлуоресцентных ретикулоцитов ($p = 0,04$) и уменьшение содержания зрелых, низкой флуоресценции, ретикулоцитов ($p = 0,007$). Также 1 степень активности характеризовалась более высоким содержанием дельта-гемоглобина ($p = 0,04$) У 34,9 % пациентов с низкой активностью было выявлено повышение незрелых ретикулоцитов, в то же время снижение зрелых ретикулоцитов выявилось у 16,3 % пациентов. В отличие от пациентов со средней активностью ЮИА, так 54,5 % пациентов данной группы имели повышение незрелых и 40,9 % – снижение зрелых ретикулоцитов, значение MAF менее 10,5 имели 63,6 % пациентов.

Таблица 1. Изменение ретикулоцитарных показателей у пациентов группы сравнения, пациентов с ЮИА с обострением и медикаментозной ремиссией

Показатели	Активность заболевания			Влияние показателя KW (H; p)	Статистическая значимость различий (U; p)		
	Группа сравнения (n = 30)	Ремиссия (n = 19)	Обострение (n = 99)		U-критерий		
					U ₁₋₂ ; p	U ₁₋₃ ; p	U ₂₋₃ ; p
Ret%	8,2 (6,45; 10,45)	7,8 (5,2; 10,8)	10,7 (7,1; 15,2)	7,04; 0,02*	298,5; 0,9	1251,0; 0,01*	421,5; 0,1
Ret#	34,4 (30,6; 38,2)	36,9 (23,2; 68,0)	39,85 (30,2; 63,6)	1,59; 0,5	299,0; 0,9	1494,5; 0,23	496,5; 0,5
IRF	9,3 (7,0; 11,0)	8,2 (7,3; 13,1)	10,7 (8,1; 16,7)	10,6; 0,005*	260,5; 0,5	1127,5; <0,002*	419,5; 0,1
LFR	90,1 (87,2; 95,2)	90,7 (86,5; 92,4)	88,9 (81; 92,7)	9,7; 0,008*	244,5; 0,3	1154,5; 0,003*	437,0; 0,2
MFR	9,2 (4,3; 11,8)	8,4 (6,8; 11,3)	9,35 (6,3; 15,5)	6,06; 0,04*	272,5; 0,6	1268,5; 0,02*	459,0; 0,3
HFR	0,7 (0,4; 0,9)	0,9 (0,8; 1,1)	1,45 (0,9; 2,6)	33,8; <0,001*	172,0; 0,02*	660,0; <0,001*	357,5; 0,03*
Ret-He	32,3 (30,1; 34,1)	30,4 (29,1; 32,7)	29,4 (27,6; 31,5)	16,7; <0,001*	237,0; 0,2	969,5; <0,001*	402,5; 0,09
RBC-He	28,1 (25,7; 30,1)	27,7 (24,1; 28,2)	25,85 (22,4; 27,5)	19,2; <0,001*	227,0; 0,2	911,5; <0,001*	403,5; 0,09
Delta-He	4,4 (4,2; 4,5)	3,4 (3,2; 4,4)	3,1 (2,3; 4,2)	1,1; 0,6	240,5; 0,3	1563,0; 0,4	501,5; 0,5
MAF	11,7 (10,8; 12,4)	11,4 (10,5; 12,4)	10,3 (9,5; 11,4)	10,3; 0,006*	269,0; 0,7	1070,5; 0,001*	419,0; 0,03*

Примечание. Статистическая достоверность при $p < 0,05$.

Таблица 2. Изменение ретикулоцитарных показателей у пациентов с минимальной, средней и высокой степенями активности

Показатели	Активность заболевания			Влияние показателя KW (H; p)	Статистическая значимость различий (U; p)		
	активность (n = 43)	активность (n = 22)	активность (n = 34)		U ₁₋₂ ; p	U ₁₋₃ ; p	U ₂₋₃ ; p
Ret% _o	8,0 (6,1; 11,7)	12,2 (7,4; 17,8)	10,1 (7,2; 15,1)	2,47; 0,29	175,5; 0,2	452,0; 0,3	169,0; 0,6
Ret#	34,8 (26,8; 50,9)	44,2 (33,7; 63,6)	42,5 (27,4; 68,5)	2,54; 0,28	186,5; 0,2	428,5; 0,2	186,5; 0,9
IRF	9,9 (7,4; 14,2)	10,2 (8,8; 16,3)	14,9 (8,1; 19,2)	3,51; 0,17	206,0; 0,5	389,5; 0,06	170,5; 0,6
LFR	90,6 (87,4; 92,7)	89,1 (83,9; 89,5)	84,5 (80,9; 91,9)	5,68; 0,04*	150,0; 0,04*	385,0; 0,05	183,5; 0,9
MFR	8,5 (5,9; 11,2)	10,3 (8,8; 13,4)	11,9 (6,1; 15,9)	4,31; 0,12	162,5; 0,08	403,5; 0,09	184,0; 0,9
HFR	1,1 (0,7; 1,6)	2,0 (1,2; 2,7)	2,1 (1,4; 3,5)	9,12; 0,01*	120,0; 0,007*	356,0; 0,02*	174,5; 0,7
Ret-He	30,7 (28,2; 31,9)	30,4 (28,4; 32,5)	28,0 (26,3; 29,2)	10,68; 0,005*	209,0; 0,5	313,0; 0,003*	96,0; 0,01*
RBC-He	26,8 (24,8; 27,7)	26,6 (23,7; 27,9)	23,1 (20,6; 25,8)	13,8; 0,001*	228,0; 0,8	264,0; <0,001*	96,0; 0,01*
Delta-He	4,2 (2,7; 4,4)	3,6 (3,2; 4,0)	3,4 (2,1; 3,9)	6,02; 0,04*	158,0; 0,04*	372,0; 0,03*	158,0; 0,4
MAF	11,2 (10,8; 11,8)	10,8 (10,1; 11,4)	10,1 (9,3; 10,7)	13,8; 0,001*	212,0; 0,5	251,0; <0,001*	115,0; 0,04*

Примечание. Статистическая достоверность при $p < 0,05$.

В ходе изучения влияния активности на эритроцитопоз было выявлено, что высокая степень активности вызывает более выраженные изменения в содержании гемоглобина в ретикулоците и эритроците, а также в дельта-гемоглобине. По сравнению с группой пациентов, имеющих низкую активность, у пациентов с высокой активностью было зарегистрировано статистически достоверное различие в содержании ретикулоцитов высокой флуоресценции ($p = 0,02$), гемоглобина в ретикулоците ($p = 0,003$) и эритроците ($p < 0,001$), дельта-гемоглобине ($p = 0,03$) и MAF ($p < 0,001$). Почти треть пациентов (32,4 %) имели повышение незрелых ретикулоцитов со сниженным содержанием гемоглобина. Снижение дельта-гемоглобина было выявлено у 44,1 % пациентов, что указывает на повышение потребности в железе для синтеза гемоглобина на фоне воспалительной реакции, так называемый функциональный дефицит железа. Снижение MAF было зарегистрировано у 70,6 % пациентов, что позволяет предположить о риске возникновения истинного железодефицита у данного процента пациентов с высокой степенью активности ЮИА.

Статистически достоверные различия выявлены в концентрации гемоглобина в ретикулоците ($p = 0,01$) и эритроците ($p = 0,01$) у пациентов со средней и высокой активностью ЮИА. Снижение содержания гемоглобина в ретикулоците у пациентов с высокой активностью выявлялось чаще (70,6 % пациентов), по сравнению с пациентами, имеющими активность средней степени (63,6 % пациентов). Изменения показателя MAF более выражены при высокой активности воспалительного процесса ($p = 0,04$), что предполагает высокую вероятность истинного железодефицита вследствие не только повышенной потребности, но и уменьшения поступления железа. Связывая данные изменения со снижением содержания гемоглобина в ретикулоците при высокой активности, можно утверждать, что чем более активнее воспаление, тем больше стимуляция эритроидного роста костного мозга с выбросом в системный кровоток незрелых форм ретикулоцитов, имеющих низкое содержание гемоглобина.

Активность воспалительного процесса при ЮИА оказывает влияние на эритроцитопоз в виде повышения продукции ретикулоцитов, преимущественно незрелых форм с пиком при активности высокой степени.

По мере увеличения активности воспалительного процесса повышается потребность в железе с целью поддержания адекватного синтеза гемоглобина, что отражается в снижении содержания гемоглобина в ретикулоците и эритроците, Delta-He и MAF.

По мере увеличения активности заболевания увеличивается риск развития микроцитарной анемии. Данные изменения связаны не только с истощением запасов железа и истощением самого эритроцитопоза, но и недостаточным поступлением железа при повышенной потребности в нем, что особенно выражено при активности 3 степени. Так, у пациентов со 3 степенью активности риск развития микроцитарной анемии был выявлен в 70,6 % по сравнению с пациентами с менее активным процессом.

Литературы

1. Гордеева, О. Б., Ботвиньева В. В., Намазова-Баранова Л. С. Эритроцитарные и ретикулоцитарные индексы у пациентов с воспалительными заболеваниями различного генеза // Педиатрическая фармакология. – 2012. – № 9(6). – С. 110–112.
2. *Pädiatrische Rheumatologie* / N. Wagner, G. Denneker. – Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2014. – 564 p
3. *Textbook of pediatric Rheumatology* / T. Cassidy, Ronald M. Laxer. – Saunders, 2010. – 803 p.
4. *Urrechaga, Eloisa. Microcytic Anemia factor (MAF) in the study of iron metabolism. International Society for Laboratory Hematology XXIII CongressAt: Brighton UK, 2010.*

References

1. *Gordeeva, O. B., Botvineva V. V., Namazova-Baranova L. S. Erythrocyte and reticulocyte indices in patients with inflammatory diseases of various origins. Pediatric pharmacology. – 2012. – № 9(6). – S. 110–112.*
2. *Pädiatrische Rheumatologie* / N. Wagner, G. Denneker. – Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2014. – 564 p.
3. *Textbook of pediatric Rheumatology* / T. Cassidy, Ronald M. Laxer. – Saunders, 2010. – 803 p.
4. *Urrechaga, Eloisa. Microcytic Anemia factor (MAF) in the study of iron metabolism. International Society for Laboratory Hematology XXIII CongressAt: Brighton UK, 2010.*

Поступила 16.01.2023 г.