

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616.72-002.77:616.155.194-079.4-085(043.3)

СТРОГАЯ
Наталья Владимировна

**АНЕМИИ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ:
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ,
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2024

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Сукало Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси, заслуженный деятель науки Республики Беларусь

Официальные оппоненты: **Парамонова Нэлла Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Климкович Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится 11 декабря 2024 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovet@bsmu.by; тел. : 8 (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан _____ ноября 2024 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.01,
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенное заболевание из группы системных заболеваний соединительной ткани у детей – ювенильный идиопатический артрит (далее – ЮИА) [Ломакина О. Л. и соавт., 2016; Karen B. O. et al., 2021; Yvonne N. et al., 2023], который, при отсутствии адекватного лечения, способен привести к ранней инвалидизации, ухудшению качества и сокращению продолжительности жизни. Данное заболевание развивается на фоне хронического аутоиммунного воспаления, которое в совокупности с алиментарными причинами, сопровождающимися нарушением поступления железа, белка, побочным действием препаратов базисной иммуносупрессивной терапии (метотрексат) способствует развитию анемии [Bloxham E. et al., 2011]. Анемия в различных возрастных группах, страдающих артритом, может встречаться от 10 до 33%, а частота анемии легкой степени тяжести и латентного дефицита железа может достигать 60% у взрослых [Furst D. E. et al., 2009]. От своевременного и эффективного лечения основного заболевания и коррекции анемии зависит скорость нормализации состояния пациента и качества жизни [Peeters H. R. et al., 1996; Woerner A. et al., 2015]. В настоящее время отсутствует единый подход к лечению анемии у пациентов с ревматическими заболеваниями, в том числе с ЮИА, который бы учитывал патогенез возникшей у пациента анемии.

Учитывая вышесказанное, в настоящее время актуален вопрос диагностики и лечения анемии с учетом патогенеза у детей с ЮИА, который основывается на установлении, а в последующем – устранении причин, ее вызвавших. В связи с этим представляется актуальным проведение исследования, уточняющего роль воспалительного компонента при развитии анемии у детей с ЮИА, последующие диагностика и лечение с учетом генеза анемии, активности воспалительного процесса, наличия дефицита железа и оценки эффективности проводимой терапии анемии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научной, научно-технической и инновационной деятельности Республики Беларусь на 2021–2025 гг., утвержденному Указом Президента Республики Беларусь № 156 от 07.05.2020.

Диссертационная работа выполнена в рамках инициативной научно-исследовательской работы 1-й кафедры детских болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

по теме «Совершенствование методов дифференциальной диагностики анемии хронического заболевания и железодефицитной анемии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом» (№ государственной регистрации 20230077, сроки выполнения: 01.01.2023–31.12.2025).

Цель исследования: повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с ювенильным идиопатическим артритом путем разработки алгоритма дифференциальной диагностики анемии и дифференцированного подхода к лечению.

Задачи исследования:

1. Определить структуру анемии и латентного дефицита железа (далее – ЛДЖ) у детей с ЮИА на основании клинических данных, показателей периферической крови и феррокинетики, маркеров воспаления.

2. Охарактеризовать лабораторные проявления анемии и ЛДЖ у детей с ЮИА в зависимости от клинической формы заболевания, активности воспалительного процесса, длительности заболевания.

3. Установить критерии дифференциальной диагностики железодефицитной анемии (далее – ЖДА), анемии хронического заболевания (далее – АХЗ), полифакторной анемии и ЛДЖ на основании оценки значимости показателей гемограммы, феррокинетики, маркеров воспаления детей с ЮИА.

4. Разработать алгоритм диагностики железодефицитной анемии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом и на основании разработанного алгоритма диагностики провести лечение анемии в зависимости от патогенеза.

Объект исследования: группа исследования – 125 пациентов с ЮИА, группа контроля – 30 пациентов, 60 пациентов с ЮИА и анемией, дополнительно включенных в исследование с целью оценки эффективности проведенных лечебных мероприятий, составивших группу сравнения.

Предмет исследования: анамнестические данные, клинические проявления заболевания, данные лабораторных исследований иммуноферментного анализа, инструментального исследования пациентов с ЮИА.

Научная новизна

Впервые у пациентов с ЮИА изучена частота развития анемии и ЛДЖ, оценена зависимость развития анемии от клинического варианта заболевания, выявлена взаимосвязь развития анемии и ЛДЖ со степенью активности заболевания.

Определены показатели, влияющие на развитие анемии и ЛДЖ у пациентов с ЮИА. Получены данные об изменении показателей

содержания эритроцитов, ретикулоцитов и обмена железа при ЮИА, установлена взаимосвязь между данными показателями и формой заболевания, активностью воспалительного процесса при ЮИА.

Получены данные об изменениях содержания цитокинов у пациентов с ЮИА, установлено их влияние на развитие анемии и ЛДЖ.

Разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм диагностики железодефицитной анемии у пациентов с различными формами ювенильного артрита, основанный на расчёте фактора микроцитарной анемии путем определения уровня гемоглобина и среднего объема эритроцита.

Положения, выносимые на защиту

1. Признаки анемии выявлены у 48,8% пациентов с ЮИА, ЛДЖ установлен у 19,2% пациентов. Структура анемии при ЮИА характеризовалась наличием анемии хронического заболевания у 39,3% детей, железодефицитной анемии – у 27,9%, полифакторной анемии – у 32,8% детей.

2. Анемия у пациентов с ЮИА значимо чаще ($\chi^2=23,6$; $p<0,001$) наблюдалась у 66,7% пациентов при системной форме, с высокой степенью активности заболевания и сопровождалась снижением количества эритроцитов и гемоглобина, наличием признаков анизоцитоза, активацией ретикулоцитарного звена в виде повышения синтеза незрелых и полузрелых форм ретикулоцитов на фоне снижения содержания железа и угнетения общей железосвязывающей способности сыворотки крови, снижением насыщения трансферрина железом в условиях хронического воспаления, сопровождавшегося изменением цитокинового профиля в виде увеличения содержания провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИНФ- γ) цитокинов, ферритина и гепсидина.

3. ЛДЖ у пациентов с ЮИА чаще ($\chi^2=0,1$; $p<0,001$) наблюдался при суставной форме заболевания у 20,2% пациентов и низкой активности воспалительного процесса, характеризовался снижением среднего объема эритроцита и содержания гемоглобина в эритроците, а также отсутствием изменений в ретикулоцитарном звене. АХЗ характеризовалась развитием нормоцитарной нормохромной анемии, сопровождавшейся увеличением промежуточно-зрелых форм ретикулоцитов ($H=3,4$; $p=0,031$), снижением гемоглобина в эритроцитах и в ретикулоцитах. ЖДА отличалась снижением фактора микроцитарной анемии (MAF; $H=3,7$; $p=0,028$) на фоне минимальной активности воспалительного процесса ($\chi^2=6,1$; $p=0,012$). Наличие воспаления сопровождалось увеличением синтеза ИЛ-6 при АХЗ

и ИНФ-γ при сочетании АХЗ и ЖДА на фоне высокой активности заболевания ($\chi^2=14,3$; $p<0,001$).

4. Разработанный алгоритм диагностики ЖДА при ЮИА и дифференцированный подход к лечению анемии у детей с ЮИА на основании патогенетических особенностей показал эффективность у 83,6% пациентов ($\chi^2=55,1$; $p<0,001$), что сопровождалось нормализацией эритроидного ростка и устранением анемии.

Личный вклад соискателя ученой степени

Тема и направление исследования предложены соискателем. Автором при консультативной помощи научного руководителя разработан дизайн исследования, определены цель и задачи, материалы и методы, объект и предмет исследования (вклад диссертанта – 90,0%). Самостоятельно автором выполнен патентно-информационный поиск, проведены изучение и анализ отечественных и зарубежных литературных источников, разработана индивидуальная карта пациента и форма информированного согласия законных представителей на участие в исследовании, проведена клиническая работа с пациентами. Автором осуществлена выкопировка данных из медицинской документации, сформированы группы пациентов, создана компьютерная база данных (вклад диссертанта – 90,0%). Статистическая обработка данных и теоретическое обобщение результатов выполнены самостоятельно.

Клиническое обследование и динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось при участии сотрудников 2-го педиатрического отделения учреждения здравоохранения «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска, вклад диссертанта – 90,0%. Определение общего анализа крови, биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, сывороточное железо, ферритин, СРБ, РФ) выполнено сотрудниками клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «2-я городская детская клиническая больница».

Совместно с сотрудниками лаборатории биохимических методов исследования НИЧ БГМУ проведено исследование показателей метаболизма железа и цитокинов: сывороточное железо, ферритин, трансферрин, эритропоэтин, общая и латентная (ненасыщенная) железосвязывающая способность сыворотки, насыщение железом трансферрина, гепсидин, интерлейкины-1β, 4, 6, 10, интерферон-γ, фактор некроза опухолей-α (вклад диссертанта – 80,0%).

Все публикации написаны лично автором в соавторстве с научным руководителем, сотрудниками лаборатории биохимических методов исследования НИЧ БГМУ. Долевое участие соискателя в совместных публикациях составило до 80,0%.

Совместно с научным руководителем по теме диссертации разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Алгоритм диагностики железодефицитной анемии у пациентов с различными формами ювенильного артрита» (регистрационный № 178-1222 от 21.02.2023) [17-А], вклад соискателя – 90,0%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на III и IV Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Витебская весна: Инновации аллергологии и иммунологии», посвященной памяти профессора Д. К. Новикова (Витебск, 2022; 2023); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения молодых ученых в медицине – 2022» (Гродно, 2022); XXIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2023); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы амбулаторной педиатрии» (посвященная памяти профессора В. Ф. Жерносека) (Минск, 2023); ежегодных научных сессиях БГМУ (Минск, 2023, 2024).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения «Брестская детская областная больница», «Витебский областной детский клинический центр», «Гомельская областная детская клиническая больница», «Гродненская областная детская клиническая больница», «Могилевская областная детская больница», «Минская областная детская клиническая больница», «4-я городская детская клиническая больница» г. Минска и в учебный процесс 2-й кафедры детских болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 8 актами внедрения.

Опубликованность результатов диссертации

По результатам диссертации опубликовано 17 печатных работ общим объемом 7,13 авторского листа, в том числе: 12 статей в рецензируемых научных журналах и сборниках научных работ, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, общим объемом 6,86 авторского листа (4 – единолично, 2,33 авторского листа), 1 статья и 3 тезиса докладов в сборниках научных трудов и материалах конференций общим объемом 0,27 авторского листа, 1 инструкция по применению.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке, состоит из оглавления, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, трех глав с изложением собственных результатов исследования, заключения, списка использованных источников, включающего 169 источников литературы (24 – на русском языке, 145 – на иностранном языке), списка публикаций соискателя ученой степени и приложений, включающих инструкцию по применению, 7 актов внедрения результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранение и 1 акт внедрения в учебный процесс. Диссертационная работа иллюстрирована 15 рисунками, содержит 37 таблиц, включает 8 приложений. Полный объем диссертации – 143 страницы компьютерного текста с приложениями.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач выделено 3 этапа исследования с проведением клинических, инструментальных и лабораторных исследований (таблица 1).

Таблица 1 – Объем и методы исследования с учетом этапности

Метод исследования	n, абс. (исследуемая группа / группа сравнения)
I этап (клинико-диагностический)	
Общий анализ крови с определением ретикулоцитов и ретикулоцитарных показателей	125 / 30
Биохимический анализ крови с определением АЛТ, АСТ, СРБ, РФ, Fe	125 / 30
Ультразвуковое исследование суставов	122 / –
Магнитно-резонансная томография суставов	29 / –
Рентгенологическое исследование суставов	63 / –
II этап (лабораторный)	
Биохимический анализ крови с определением показателей обмена железа	65 / 15
Определение содержания гепсидина и цитокинов в сыворотке крови	65 / 15
III этап (лечебно-профилактический)	
Динамическое наблюдение за пациентами с ЮИА и анемией, получивших лечение: – до начала наблюдения	61 / –
– через 6 месяцев	61 / –
Пациенты с ЮИА и анемией, не получавшие лечения (группа сравнения)	60

1-й этап исследования. Методом направленного отбора сформированы 2 группы пациентов – 125 пациентов с ЮИА в возрасте $10,1 \pm 0,4$ лет и 30 пациентов, составивших контрольную группу, в возрасте $11,7 \pm 0,5$ лет. Было проведено одномоментное поперечное исследование анамнеза заболевания пациентов с ЮИА. Из 125 пациентов с ЮИА 21 ребенок (16,8 %) имел системный вариант заболевания, а 104 (83,2 %) – суставной.

2-й этап исследования. Для дальнейшего исследования из 125 пациентов были отобраны 85 пациентов с высокой и средней степенью активности воспалительного процесса, с наличием анемии или ЛДЖ. Далее среди отобранной группы пациентов было проведено исследование состояния обмена железа, содержания цитокинов. Исследования выполнены на иммуноферментном анализаторе «Multiskan» (Финляндия) с использованием реагентов «Вектор-Бест» (РФ), «Арвитмедикл» (Беларусь) и «FineTest» (КНР). Полученные результаты лабораторных исследований сравнивались с данными пациентов из контрольной группы. Далее по результатам исследования показателей периферической крови и феррокинетики, цитокинов и с использованием критериев диагностики ЖДА, АХЗ и сочетания ЖДА и АХЗ были выделены три подгруппы из группы пациентов с анемией, из них: 1-я подгруппа – пациенты с ЮИА и ЖДА ($n=17$), 2-я – пациенты с ЮИА и АХЗ ($n=24$) и 3-я подгруппа – пациенты с ЮИА и полифакторной анемией ($n=20$).

3-й этап исследования. Проводилось динамическое наблюдение за пациентами из подгрупп с ЖДА, АХЗ и полифакторной анемией, выделенными на предыдущем этапе. Повторное наблюдение выполнялось в условиях стационара через 6 месяцев от назначения лечебных мероприятий, которые состояли из назначения препарата железа перорально и/или коррекции базисной терапии в зависимости от этиопатогенетического варианта анемии.

Статистический анализ проводился при помощи программ Excel 2010 (разработчик Microsoft), Statistica 13.0 (разработчик StatSoft) и MedCalc (разработчик MedCalc Software Ltd., версия 20.104). Статистически значимыми принимали результаты при значении $p < 0,05$.

Основные результаты исследования

Характеристика пациентов исследуемой группы. Пациенты из исследуемой группы и группы контроля не имели статистически достоверных различий по показателям физического развития.

Средний возраст пациентов исследуемой группы составил $10,1 \pm 0,4$ лет с преобладанием в 2 раза лиц женского пола ($p < 0,001$). Средний возраст

дебюта заболевания составил $5,4 \pm 0,3$ лет, а длительность заболевания на момент исследования была $4,7 \pm 0,4$ лет.

Чаще (в 68,0% случаев) отмечался суставной вариант заболевания (таблица 2). Он характеризовался отсутствием содержания ревматоидного фактора в крови (серонегативный вариант), наличием не более 5 пораженных суставов (олигоартикулярный вариант согласно классификации EULAR/ACR либо олигоартикулярный персистирующий артрит согласно классификации ILAR). Сопутствующий увеит наблюдался у 11,2% пациентов и характеризовался наличием острого/подострого эндогенного увеита, лентовидной дистрофией роговицы и развитием катаракты у 1 пациента на фоне системного варианта ЮИА.

Таблица 2 – Структура пациентов ЮИА с учетом классификации заболевания, n=125

Варианты классификации ЮИА	% (абс.)
Диагноз согласно МКБ-10: M06.0 Серонегативный ревматоидный артрит M08.0 Юношеский ревматоидный артрит M08.2 Юношеский артрит с системным началом M08.3 Юношеский полиартрит (серонегативный) M08.4 Пауциартикулярный юношеский артрит	2,4 (3) 54,4 (68) 16,8 (21) 8 (10) 18,4 (23)
Диагноз согласно классификации ILAR (2007 г.): Олигоартикулярный (пауциартикулярный) персистирующий артрит Олигоартикулярный (пауциартикулярный) распространенный артрит Полиартикулярный (RF-негативный) артрит Артрит, ассоциированный с энтезитом Системный ЮИА	52,8 (66) 15,2 (19) 14,4 (18) 0,8 (1) 16,8 (21)
Степени активности ЮИА по ACR (2011 г.): 0 – ремиссия 1 – низкая 2 – средняя 3 – высокая	12,0 (15) 47,2 (59) 23,2 (29) 17,6 (22)
Сопутствующий увеит	11,2 (14)
Ревматоидный фактор позитивность	1,6 (2)
Антинуклеарный фактор позитивность	7,2 (9)

Системный вариант ЮИА характеризовался преобладанием интоксикационного (выявлен у 95,2%) и суставного (выявлен у 90,5%) синдромов, реже отмечался синдром лимфаденопатии (установлен у 19,05%). Гепатолиенальный синдром, который был отмечен среди 66,7% пациентов с системным вариантом ЮИА, характеризовался увеличением печени и/или

селезенки, у 2 пациентов с системной формой заболевания увеличение печени сопровождалось повышением содержания печеночных трансаминаз.

В лечении все пациенты получали болезнь-модифицирующие препараты: метотрексат (65,6%), глюкокортикоиды (26,4%), сульфасалазин (2,4%). Генно-инженерная биологическая терапия применялась у 5,6% пациентов. Нестероидные противовоспалительные препараты непостоянно получали 37,6% пациентов. Длительность проведения базисной терапии метотрексатом составила $4,1 \pm 0,4$ лет, первая устойчивая ремиссия на фоне его применения достигалась через $3,2 \pm 0,5$ месяца.

Клинико-лабораторные показатели периферической крови, обмена железа и показателей воспаления у пациентов с ЮИА

Учитывая результаты изучения показателей общего анализа крови, феррокинетики, установлено, что среди 125 детей с ЮИА, согласно критериям ВОЗ, анемия выявлена у 48,8% пациентов, ЛДЖ – у 19,2%. В 96,7% отмечена анемия легкой степени тяжести, в 3,3% – средней степени.

Изменение показателей периферической крови у пациентов с ЮИА характеризовалось наличием лабораторных признаков анемии у детей с ЮИА в виде снижения концентрации гемоглобина ($p < 0,001$), эритроцитов ($p < 0,001$), наличия признаков анизоцитоза по сравнению с контрольной группой. В ответ на уменьшение количества эритроцитов ($U=1109,0$; $p < 0,001$) были отмечены физиологическая реакция костного мозга в виде увеличения синтеза эритропоэтина у пациентов с ЮИА ($U=135,5$; $p < 0,001$) и напряженность эритропоэза в условиях хронического воспаления, что сопровождалось увеличением синтеза молодых, как незрелых у 51,2% (HFR, $U=856,0$; $p < 0,001$), так и промежуточно-зрелых (MFR, $U=944,5$; $p < 0,001$) форм ретикулоцитов среди 38,4% при одновременном снижении количества зрелых форм ретикулоцитов у 39,2% (LFR, $U=860,0$; $p < 0,001$) пациентов. Изменения феррокинетики у пациентов с ЮИА проявлялись снижением содержания железа у 36,8% пациентов ($U=929,5$; $p=0,004$), что обусловлено увеличением содержания ферритина ($U=854,5$; $p=0,004$) и гепсидина ($U=174,5$; $p < 0,001$). Стимулятором синтеза гепсидина в клетках печени являлся провоспалительный ИЛ-6, который был достоверно повышен в нашем исследовании у 24,0% пациентов с ЮИА ($U=153,0$; $p < 0,001$), также было отмечено увеличение противовоспалительного ИЛ-4 ($U=138,0$; $p < 0,001$) в исследуемой группе.

Установлена связь между формой ЮИА и нарушением обмена железа, более выраженная при системном варианте заболевания в виде увеличения содержания ретикулоцитов у 52,4% детей на фоне снижения содержания гемоглобина в эритроците ($N=6,8$; $p=0,033$) и в ретикулоците ($N=10,3$;

p=0,006), пролиферации незрелых форм ретикулоцитиов (H=22,8; p<0,001), увеличении концентрации ферритина, (H=14,7; p<0,001), гепсидина (H=14,9; p<0,001) и напряженностью эритропоэза, что проявлялось увеличением содержания эритропоэтина (H=24,3; p<0,001). Определена взаимосвязь между активностью ЮИА и состоянием периферической крови, феррокинетики, что выражалось в виде нарушения гемоглобинизации ретикулоцитов и эритроцитов при увеличении активности заболевания. Отмечено снижение содержания гемоглобина в эритроците (U=412,5; p=0,006) и ретикулоците (U=399,5; p=0,004), уменьшение значений фактора микроцитарной анемии (U=495,0; p=0,039), установлен рост содержания ретикулоцитов за счет незрелых форм, прогрессирующего снижения содержания железа (U=378,5; p=0,007) на фоне увеличения концентраций гепсидина (U=54,0; p<0,001) и ферритина (U=127,0; p<0,001) вследствие активности воспаления, вызванного ростом ИЛ-6 (U=92,0; p=0,011) при высокой степени активности заболевания. Степень активности воспалительного процесса у пациентов с ЮИА находилась во взаимосвязи с развитием анемии в виде снижения содержания гемоглобина, увеличения содержания ретикулоцитов, преимущественно за счет незрелых и промежуточно-зрелых форм и уменьшения зрелых, прогрессирующего снижения содержания железа на фоне увеличения концентрации гепсидина и ферритина вследствие увеличения содержания ИЛ-6.

Лабораторные особенности и диагностика анемии и латентного дефицита железа у пациентов с ЮИА

Установлены различия в распределении пациентов с анемией и ЛДЖ в зависимости от клинического варианта заболевания (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение встречаемости анемии и ЛДЖ у детей с ЮИА в зависимости от клинической формы, % (абс.)

Вариант нарушений	Форма заболевания		Статистическая значимость различий
	Системная, n=21	Суставная, n=104	
Анемия	66,7 (14)	45,2 (47)	$\chi^2=23,6$; p<0,001
ЛДЖ	14,3 (3)	20,2 (21)	$\chi^2=0,1$; p<0,001

Установлен высокий риск развития анемии у пациентов с системной формой ОШ=117,9 (95% ДИ 6,3–2209,1), p=0,001, который в 2,3 раза выше, чем у пациентов с суставной формой (ОШ=50,4 (95% ДИ 3,0–846,1), p=0,007).

Высокая активность воспалительного процесса при ЮИА была сопряжена с высоким риском развития анемии ОШ=30,1 (95% ДИ 1,8–517,9),

$p=0,019$, низкая активность также сопряжена, но с менее высоким риском ОШ=20,3 (95% ДИ 1,2–352,6), $p=0,039$.

Анемия имела нормоцитарный характер в 78,7% случаев, сопровождалась снижением зрелых форм и увеличением незрелых и промежуточно-зрелых форм ретикулоцитов. АХЗ, в отличие от ЖДА, в нашем исследовании имеет нормоцитарный и нормохромный характер, отличается реакцией со стороны мегакариоцитарного звена в виде увеличения количества тромбоцитов, снижением содержания гемоглобина не только в эритроцитах, но и в ретикулоцитах, и увеличением количества их форм со средней степенью зрелости. Отмечена сильная обратная статистически достоверная корреляционная связь между содержанием гемоглобина и ИЛ-6 у пациентов с АХЗ ($p=-0,73$; $p=0,039$). Установлены также и максимальные значения СРБ в условиях воспалительного процесса на фоне АХЗ и при полифакторной анемии ($N=37,1$; $p<0,001$). При ЖДА преобладает увеличение зрелых форм ретикулоцитов со сниженным количеством гемоглобина в ретикулоците ($U=70,0$; $p=0,011$) и эритроците ($U=73,0$; $p=0,002$) на фоне микроцитоза ($U=114,0$; $p=0,018$).

ЛДЖ у детей с ЮИА проявляется преимущественно в виде прелатентного дефицита железа на фоне суставной формы заболевания и реже – латентного на фоне системной формы. Данные формы отличаются прогрессированием дефицита железа в виде снижения размерных и объемных параметров эритроцитов (MCV; $U=5,0$, $p=0,001$), снижением содержания гемоглобина в ретикулоцитах ($U=1,5$, $p<0,001$), увеличением синтеза эритропоэтина на фоне латентного дефицита железа ($U=4,0$, $p=0,033$).

Высокой диагностической значимостью для диагностики ЖДА обладают показатели содержания количества ферритина (AUC=0,84 (0,76–0,91), $p<0,001$), СОЭ (AUC=0,78 (0,70–0,85), $p<0,001$) и МАФ (AUC=0,76 (0,67–0,83), $p<0,001$) с чувствительностью 100,0% и специфичностью 81,9% при точке отсечения (cut-off) менее либо равной 10,5. У пациентов с АХЗ наибольшей диагностической ценностью, кроме СОЭ, СРБ, ферритина и гепсидина, обладали показатели содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) (AUC=0,72 (0,63–0,79), $p<0,001$) и эритроцитах (RBC-He) (AUC=0,79 (0,70–0,85), $p<0,001$), а также концентрация ИЛ-6 (AUC=0,74 (0,61–0,84), $p=0,001$) с чувствительностью 80,0% и специфичностью 62,0% при точке отсечения (cut-off) более 5,8 пг/мл. В группе детей с полифакторной анемией наиболее ценным являлось определение количества гемоглобина, СОЭ, а также показателя МАФ (AUC=0,78 (0,69–0,85), $p<0,001$) с чувствительностью 90,0% и специфичностью 61,9% при точке отсечения (cut-off) менее либо равной 9,9.

Полученные данные были использованы для разработки алгоритма диагностики ЖДА, АХЗ и полифакторной анемией и последующего лечения.

Дифференцированный подход к лечению анемии у пациентов с ЮИА. На III этапе исследования проводилось динамическое наблюдение за пациентами трех подгрупп из группы пациентов с анемией, выделенной на предыдущем этапе исследования. Дифференцированный подход к лечению анемии у детей с ЮИА, учитывающий наличие воспалительного процесса с выделением подгрупп детей с ЖДА, АХЗ и полифакторной анемией, оказался эффективным у 83,6% детей ($\chi^2=55,1$; $p<0,001$). Наиболее эффективным показало себя лечение анемии в подгруппе с АХЗ ($F=0,7$; $p<0,001$) и ЖДА ($F=0,6$; $p<0,001$). На фоне роста содержания гемоглобина во всех трех подгруппах происходило увеличение содержания железа в 2,0–2,6 раза ($p<0,05$), а в подгруппе с ЖДА – нормализация уровня ферритина ($p<0,05$).

При сравнении подгрупп пациентов с АХЗ, получивших лечение по поводу анемии, выявлены значимые различия в содержании гемоглобина ($U=21,0$; $p<0,001$), среднего объема эритроцитов (MCV, $U=46,0$; $p=0,004$) по сравнению с пациентами с АХЗ, не получившими лечения. Отмечено увеличение содержания маркеров воспалительного процесса у детей с АХЗ без проведенных лечебных мероприятий: СРБ ($U=41,5$; $p=0,004$), СОЭ ($U=52,0$; $p=0,008$), ферритина ($U=11,0$; $p=0,003$).

В подгруппе детей с сочетанием АХЗ и ЖДА отмечено значимое снижение содержания гемоглобина ($U=20,0$; $p<0,001$), снижение среднего объема эритроцитов ($U=56,5$; $p=0,008$), снижение ферритина ($U=0,0$; $p<0,001$) и сывороточного железа ($U=45,0$; $p=0,029$) в отличие от группы сравнения. Отсутствие лечебных мероприятий приводит к снижению тканевого и гемового фондов, сохранению активности воспалительного процесса, что отмечено в группах сравнения пациентов с АХЗ и полифакторной анемией.

Наиболее трудную задачу представляет собой лечение анемии у пациентов с сочетанием ЖДА и АХЗ на фоне ЮИА. Эффективность в данной подгруппе была минимальной и составила 70,0%, что указывает на необходимость поиска комплексного подхода в лечении пациентов с данной анемией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Структура анемии при ЮИА характеризовалась наличием анемии хронического заболевания у 39,3% пациентов, железодефицитной анемии – у 27,9%, их сочетанием среди 32,8% пациентов. АХЗ отличалась развитием нормоцитарной и нормохромной анемии, сопровождавшейся снижением гемоглобина в эритроцитах и в ретикулоцитах, увеличением промежуточно-зрелых форм ретикулоцитов ($H=3,4$; $p=0,031$). ЖДА характеризовалась увеличением индекса незрелых ретикулоцитов со снижением содержания гемоглобина в ретикулоците и развитием микроцитоза эритроцитов (MAF; $H=3,7$; $p=0,028$) на фоне минимальной активности воспалительного процесса ($\chi^2=6,1$; $p=0,010$) [1-А; 2-А; 3-А; 4-А; 5-А; 10-А; 11-А; 13-А; 15-А].

2. Для периферической крови у пациентов с ЮИА было свойственно наличие лабораторных признаков анемии у 48,8% детей с ЮИА в виде снижения концентрации гемоглобина ($p<0,001$), эритроцитов ($p<0,001$), наличия признаков анизозитоза по сравнению с контрольной группой. Изменения обмена железа у пациентов с ЮИА сопровождались снижением содержания железа у 36,8% пациентов ($U=929,5$; $p=0,004$), обусловленного увеличением содержания ферритина ($U=854,5$; $p=0,004$) и гепсидина ($U=174,5$; $p<0,001$) [3-А; 4-А; 5-А; 8-А; 16-А].

3. Определена взаимосвязь между активностью ЮИА и состоянием периферической крови, феррокинетики, что выражалось в виде нарушения гемоглобинизации ретикулоцитов и эритроцитов при увеличении активности заболевания. Анемия в 2,38 раза чаще наблюдалась при высокой активности воспалительного процесса ($\chi^2=9,4$; $p=0,002$); ЛДЖ значительно, в 7,4 раза, чаще ($F=9,4$; $p=0,002$) наблюдался при минимальной активности воспаления. Установлен высокий риск развития анемии у пациентов с системной формой (ОШ=117,9 (95% ДИ 6,3–2209,1), $p=0,001$), который в 2,3 раза выше, чем у пациентов с суставной формой (ОШ=50,4 (95% ДИ 3,0–846,1), $p=0,007$) [6-А; 8-А; 10-А; 14-А].

4. По результатам проведенного ROC-анализа высокой диагностической значимостью для диагностики ЖДА обладают показатели содержания количества ферритина, СОЭ и MAF. У пациентов с АХЗ наибольшей диагностической ценностью обладали показатели содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) и эритроцитах (RBC-He), а также концентрации ИЛ-6 и ИНФ- γ . В группе пациентов с полифакторной анемией наиболее ценным являлось определение количества гемоглобина, СОЭ и MAF [7-А; 17-А].

5. Дифференцированный подход к лечению анемии у детей с ЮИА, учитывающий наличие воспалительного процесса с выделением подгрупп детей с ЖДА, АХЗ и полифакторной анемии, оказался эффективным у 83,6% детей ($\chi^2=55,1$; $p<0,001$). Наиболее эффективным оказалось лечение анемии в подгруппе с АХЗ ($F=0,7$; $p<0,001$) и ЖДА ($F=0,6$; $p<0,001$), что сопровождалось увеличением содержания гемоглобина в 2,0–2,6 раза ($p<0,05$), нормализацией уровня ферритина ($p<0,05$) [7-А; 9-А; 12-А; 17-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. В качестве ранних критериев физиологической регенерации эритроидного ростка костного мозга у детей с ЮИА следует проводить определение ретикулоцитарных индексов зрелости. При развитии анемии на фоне ЮИА отмечается стимуляция синтеза молодых незрелых и промежуточно-зрелых форм при одновременном снижении количества зрелых форм ретикулоцитов.

2. Дополнительными маркерами активности воспалительного процесса при суставной форме выступают увеличения содержания провоспалительных (ИЛ-6, ИНФ- γ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4). При системной форме заболевания также и ИЛ-1 β . Кроме традиционных показателей воспаления (СОЭ, С-реактивный белок) следует определять пациентам с ЮИА уровни ферритина, гепсидина.

3. У пациентов с анемией на фоне ЮИА для оценки функционально доступного железа рекомендовано оценивать содержание гемоглобина в клетках-предшественниках эритроцитов – ретикулоцитах по показателю Ret-He, который у здоровых лиц составляет 29,2 (27,5; 29,9) пг.

4. Для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ у пациентов с ЮИА возможно использовать показатели количества гемоглобина при значении равном либо менее 119 г/л, значениях СОЭ и СРБ более 23 мм/ч и 3,8 мг/л соответственно, что указывает на развитие АХЗ, а также МАФ при снижении показателя менее 10,5, что указывает на наличие ЖДА. В качестве дополнительных параметров для диагностики АХЗ возможно использование абсолютного количества гемоглобина в ретикулоците (Ret-He, менее 28,8 пг) и эритроците (RBC-He, менее 26,3 пг), ферритина (более 109,7 мкг/л), гепсидина (более 7040 пг/мл), ИЛ-6 (более 5,8 пг/мл) и ИЛ-1 β (более 492,0 пг/мл) [7-А; 17-А].

5. Рекомендовано применение дифференцированного подхода к лечению анемии у детей с ЮИА, учитывающего использование препаратов железа и проведение противовоспалительного лечения пациентам с АХЗ, сочетанием АХЗ и ЖДА [12-А; 17-А].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

1-А. Сукало, А. В. Ювенильный идиопатический артрит и системная красная волчанка в детском возрасте: частота, причины, классификация, клинические проявления / А. В. Сукало, Н. В. Строгая // Мед. журнал. – 2022. – № 2. – С. 33–40.

2-А. Сукало, А. В. Поражение желудочно-кишечного тракта при системных заболеваниях соединительной ткани (ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка) в детском возрасте / А. В. Сукало, Н. В. Строгая // Педиатрия. Вост. Европа. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 256–267.

3-А. Сукало, А. В. Эритроцитарные показатели крови и состояние обмена железа у детей с ювенильным идиопатическим артритом / А. В. Сукало, Н. В. Строгая // Изв. НАН Беларуси. Серия медико-биол. наук. – 2022. – № 2. – С. 199–207.

4-А. Сукало, А. В. Особенности анемического синдрома при ювенильном идиопатическом артрите / А. В. Сукало, Н. В. Строгая // Иммунология, аллергол., инфектол. – 2022. – № 2. – С. 65–67.

5-А. Строгая, Н. В. Ретикулоцитарные и эритроцитарные индексы в оценке анемического синдрома при ювенильном идиопатическом артрите / Н. В. Строгая // Мед. журнал. – 2023. – № 3. – С. 104–107.

6-А. Строгая, Н. В. Влияние степени активности ювенильного идиопатического артрита на эритропоэз / Н. В. Строгая // Мед. журнал. – 2023. – № 2. – С. 130–133.

7-А. Строгая, Н. В. Оценка железodefицитного статуса у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом с использованием индексированных показателей / Н. В. Строгая, Е. С. Зайцева, Е. С. Тарасова // Иммунология, аллергол., инфектол. – 2023. – № 2. – С. 73–76.

8-А. Нарушения обмена железа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом / Н. В. Строгая, Ж. А. Ибрагимова, Л. В. Картун, Е. В. Ходосовская // Иммунология, аллергол., инфектол. – 2023. – № 2. – С. 69–72.

9-А. Строгая, Н. В. Влияние применения метотрексата на состояние миелопоэза и тромбоцитопоэза у детей с идиопатическим артритом / Н. В. Строгая // Мед. журнал. – 2024. – № 1. – С. 111–117.

10-А. Железodefицитные состояния и анемия у детей с ювенильным идиопатическим артритом / Н. В. Строгая, Ж. А. Ибрагимова, Л. В. Картун, Е. В. Ходосовская, Е. С. Тарасова // Здоровоохранение. – 2024. – № 2. – С. 5–11.

11-А. Клинико-диагностическое значение гепсидина в регуляции обмена железа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом / Н. В. Строгая, Ж. А. Ибрагимова, Л. В. Картун, Т. С. Колесникова, Е. В. Ходосовская // Мед. журнал. – 2024. – № 2. – С. 131–137.

12-А. Строгая, Н. В. Дифференцированный подход к лечению анемического синдрома у детей с ювенильным идиопатическим артритом: оценка эффективности / Н. В. Строгая // Рецепт. – 2024. – № 2. – С. 263–273.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

13-А. Строгая, Н. В. Роль ретикулоцитарных показателей в оценке анемического синдрома у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом [Электронный ресурс] / Н. В. Строгая // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2022 : сб. материалов IX Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 25 нояб. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: И. Г. Жук (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2022. – 1 электрон. Отп. диск (CD-ROM).

Тезисы докладов

14-А. Строгая, Н. В. Взаимосвязь формы ювенильного идиопатического артрита и анемии / Н. В. Строгая // Тезисы XXI Российского конгресса «Инновационные технологии педиатрии и детской хирургии» с международным участием, Москва, 2022 г. / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – Москва, 2022. – Т. 67, № 4. – С. 341.

15-А. Строгая, Н. В. Изменение эритроцитарных показателей у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом / Н. В. Строгая // Тезисы XXI Российского конгресса «Инновационные технологии педиатрии и детской хирургии» с международным участием, Москва, 2022 г. / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – Москва, 2022. – Т. 67, № 4. – С. 341.

16-А. Строгая, Н. В. Метаболизм железа у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом / Н. В. Строгая // Тезисы XXI Российского конгресса «Инновационные технологии педиатрии и детской хирургии» с международным участием, Москва, 2022 г. / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – Москва, 2022. – Т. 67, № 4. – С. 341.

Инструкция по применению

17-А. Алгоритм диагностики железодефицитной анемии у пациентов с различными формами ювенильного артрита : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 21.02.2023, № 178-1222 / Н. В. Строгая, А. В. Сукало. – Минск : [б. и.], 2023. – 5 с.

РЭЗІЮМЭ

Строгая Наталля Уладзіміраўна Анеміі пры ювенільным ідыяпатычным артрыце: клініка-лабараторныя асаблівасці, дыферэнцыяльная дыягностыка і ацэнка эфектыўнасці лячэння

Ключавыя словы: ювенільны ідыяпатычны артрыт, жалезадэфіцытная анемія, анемія хранічных захворванняў, дзеці

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць аказання медыцынскай дапамогі пацыентам з ювенільным ідыяпатычным артрытам (ЮІА) шляхам распрацоўкі алгарытму дыферэнцыяльнай дыягностыкі анеміі і дыферэнцыраванага падыходу да лячэння.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, статыстычныя.

Выкарыстаная апаратура: гематалагічны аналізатар «Sysmex XN 350» (Японія), імунаферментны аналізатар «Multiskan» (Фінляндыя), апарат УГД «Mindray» (Кітай).

Вынікі даследавання і іх навізна. Вывучана частата развіцця анеміі і латэнтнага дэфіцыту жалеза (ЛДЖ) у пацыентаў з ЮІА, ацэнена залежнасць развіцця анеміі ад клінічнага варыянту захворвання, выяўлена ўзаемасувязь развіцця анеміі і ЛДЖ са ступенню актыўнасці захворвання. Вызначаны паказчыкі, якія ўплываюць на развіццё анеміі і ЛДЖ у пацыентаў з ЮІА. Атрыманы даныя аб змене паказчыкаў колькасці эрытрацытаў, рэтыкулацытаў і абмену жалеза пры ЮІА, устаноўлена ўзаемасувязь паміж дадзенымі паказчыкамі і формай захворвання, актыўнасцю запаленчага працэсу пры ЮІА. Распрацаваны і ўкаранёны ў практычную ахову здароўя алгарытм дыягностыкі жалезадэфіцытнай анеміі ў пацыентаў з рознымі формамі ювенільнага артрыту, заснаваны на разліку фактару мікрацытарнай анеміі з выкарыстаннем вызначэння ўзроўню гемаглабіну і сярэдняга аб'ёму эрытрацыта.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для павышэння эфектыўнасці дыягностыкі і лячэння анемій у пацыентаў з ЮІА.

Галіна прымянення: педыятрыя, рэўматалогія, гематалогія.

РЕЗЮМЕ

Строгая Наталия Владимировна
Анемии при ювенильном идиопатическом артрите:
клинико-лабораторные особенности, дифференциальная диагностика
и оценка эффективности лечения

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, дети

Цель исследования: повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) путем разработки алгоритма дифференциальной диагностики анемии и дифференцированного подхода к лечению.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, статистические.

Использованная аппаратура: гематологический анализатор «Sysmex XN 350» (Япония), иммуноферментный анализатор «Multiskan» (Финляндия), аппарат УЗИ «Mindray» (Китай).

Результаты исследования и их новизна. Изучена частота развития анемии и латентного дефицита железа (ЛДЖ) у пациентов с ЮИА, оценена зависимость развития анемии от клинического варианта заболевания, выявлена взаимосвязь развития анемии и ЛДЖ со степенью активности заболевания. Определены показатели, влияющие на развитие анемии и ЛДЖ у пациентов с ЮИА. Получены данные об изменении показателей содержания эритроцитов, ретикулоцитов и обмена железа при ЮИА, установлена взаимосвязь между данными показателями и формой заболевания, активностью воспалительного процесса при ЮИА. Разработан и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм диагностики железодефицитной анемии у пациентов с различными формами ювенильного артрита, основанный на расчёте фактора микроцитарной анемии с использованием определения уровня гемоглобина и среднего объема эритроцита.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы для повышения эффективности диагностики и лечения анемий у пациентов с ЮИА.

Область применения: педиатрия, ревматология, гематология.

SUMMARY

Strohaya Nataliya Uladzimirauna

Anemia in juvenile idiopathic arthritis: clinical and laboratory features, differential diagnosis and evaluation of treatment effectiveness

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, children

The aim of the study: to increase the effectiveness of medical care for patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) by developing an algorithm for differential diagnosis of anemia and a differentiated approach to treatment.

Research methods: clinical, laboratory, instrumental, statistical.

Used equipment: hematology analyzer “Sysmex XN 350” (Japan), enzyme immunoassay analyzer “Multiskan” (Finland), ultrasound machine “Mindray” (China).

The results obtained and their scientific novelty. The study of the incidence of anemia and latent iron deficiency (LID) in patients with JIA was carried out, the dependence of the development of anemia on the clinical variant of the disease was assessed, the relationship between the development of anemia and LID with the degree of disease activity was revealed. The indicators influencing the development of anemia and LID in patients with JIA have been determined. Data on changes in the content of erythrocytes, reticulocytes and iron metabolism in JIA were obtained, the relationship between these indicators and the form of the disease, the activity of the inflammatory process in JIA was established. An algorithm for the diagnosis of iron deficiency anemia in patients with various forms of juvenile arthritis has been developed and implemented in practical healthcare, based on the calculation of the microcytic anemia factor using the determination of hemoglobin levels and average erythrocyte volume.

Recommendations for use: the results obtained can be used to improve the effectiveness of diagnosis and treatment of anemia in patients with JIA.

Area of application: pediatrics, rheumatology, hematology.

Подписано в печать 04.11.24. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хегох Марафон Бизнес».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 60 экз. Заказ 619.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.