



RELATIONSHIP BETWEEN ANEMIA AND HAPTOGLOBIN GENOTYPE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Pulatov Ulugbek Sunatovich

PhD, associate professor

Kobilov Umid Azimovich

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13907486>

ARTICLE INFO

Received: 04th October 2024

Accepted: 08th October 2024

Online: 09th October 2024

KEYWORDS

Rheumatoid arthritis (RA), anemia, haptoglobin, ferritin, articular syndrome, poly pathology, antibody against cyclic citrulline peptide (AACP)

ABSTRACT

This article presents a study aimed at improving the principles of proportional treatment of anaemia in patients with rheumatoid arthritis (RA), taking into account its prevalence and haptoglobin phenotypes. A study was conducted between 2016 and 2020, involving 214 patients diagnosed with RA treated in the cardio-rheumatological department of Samarkand City Medical Association and 20 healthy individuals who constituted the control group. Common clinical, laboratory and instrumental methods were used for diagnosis, including general clinical blood analysis, fibrinogen and C-reactive protein indices, as well as the study of iron levels and its transfer proteins. The results of the study show the need for an individualised approach to the treatment of anaemia in RA patients, which will improve clinical outcomes and quality of life of patients.

АНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: ОСОБЕННОСТИ, ПРИЧИНЫ И ЛЕЧЕНИЕ

Пулатов Улугбек Сунатович

PhD, доцент

Кобиллов Умид Азимович

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13907486>

ARTICLE INFO

Received: 04th October 2024

Accepted: 08th October 2024

Online: 09th October 2024

KEYWORDS

Ревматоидный артрит (РА), анемия, гаптоглобин, ферритин, суставной синдром, полипатология, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (ААЦП)

ABSTRACT

В данной статье представлено исследование, направленное на усовершенствование принципов пропорционального лечения анемии у пациентов с ревматоидным артритом (РА), с учетом ее распространенности и фенотипов гаптоглобина. В период с 2016 по 2020 год было проведено исследование, в котором приняли участие 214 пациентов с диагнозом РА, проходивших лечение в кардиоревматологическом отделении Самаркандского городского медицинского объединения, и 20 здоровых людей, составивших контрольную группу. Для диагностики использовались общепринятые клинические, лабораторные и



инструментальные методы, включая общий клинический анализ крови, показатели фибриногена и С-реактивного белка, а также исследование уровня железа и его белков-переносчиков. Результаты исследования показывают необходимость индивидуализированного подхода к лечению анемии у больных РА, что позволит улучшить клинические исходы и качество жизни пациентов.

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое воспалительное заболевание, которое в первую очередь поражает суставы, но также имеет системный характер и может вызывать множество сопутствующих состояний. Одним из наиболее распространенных коморбидных состояний у пациентов с РА является анемия. По данным различных исследований, распространенность анемии среди пациентов с РА может достигать 50% и более.

Причины анемии при РА

Анемия у больных с ревматоидным артритом может быть вызвана различными факторами:

1. Хроническое воспаление: Воспалительные медиаторы, такие как цитокины (например, интерлейкин-6), могут произвести подавляющее действие на миелопоэз и способствовать нарушению метаболизма железа, что приводит к анемии хронической болезни.
2. Недостаток железа: У пациентов с РА часто наблюдается дефицит железа, который может быть вызван хроническим воспалением, гипоплазией костного мозга или частыми кровотечениями из-за приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).
3. Нарушение усвоения витаминов: Для полноценного синтеза эритроцитов необходимы витамины, такие как В12 и фолат, недостаток которых может приводить к мегалобластной анемии.
4. Лекарственная терапия: Некоторые препараты, используемые в терапии РА, такие как метотрексат, могут оказывать токсическое воздействие на костный мозг, что также может приводить к анемии.

Диагностика анемии у больных с РА включает:

- Общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов)
- Определение уровня ферритина и сывороточного железа
- Анализы на наличие воспалительных маркеров (С-реактивный белок, интерлейкин-6)

Важно правильно интерпретировать результаты, учитывая текущее состояние пациента и проводимую терапию.

Лечение анемии у пациентов с ревматоидным артритом должно быть комплексным и включать:

1. Коррекция дефицита железа: При необходимости назначаются препараты железа (пероральные или внутривенные), а также следует учитывать возможные источники кровотечения.



2. Терапия основного заболевания: Улучшение контроля над ревматоидным артритом может привести к уменьшению уровня воспаления и, как следствие, к улучшению состояния анемии.
3. Стимуляция эритропоэза: В некоторых случаях может быть полезным использование эритропоэтина для стимуляции продукции эритроцитов.
4. Коррекция витаминов: При наличии гиповитаминоза В12 или фолата следует назначать соответствующие витамины.

Цель исследования - усовершенствовать принципы пропорционального лечения с учетом структуры анемии при ревматоидном артрите, ее распространенности и фенотипов гаптоглобина.

Материалы и методы исследования. В 2016-2020 гг. для исследования были отобраны 214 пациентов, проходивших лечение с диагнозом "ревматоидный артрит" в кардиоревматологическом отделении Самаркандского городского медицинского объединения, и 20 относительно здоровых людей в качестве контрольной группы. Все больные РА были разделены на 2 группы по гематологическим показателям: 50 (23,4%) пациентов без анемии, которые составили нашу контрольную группу; у остальных 164 (76,6%) пациентов анемия определялась по гематологическим показателям, эти пациенты составили основную группу. Тип и степень анемии у больных РА определяли в соответствии с классификацией, рекомендованной ВОЗ. СКА наблюдалась у 94 (57,3%) пациентов, ТТА - у 65 (39,6%), а у 5 пациентов (3,1%) имели место и СКА, и ТТА. Обследование пациентов проводилось с использованием общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных методов. Выполнялся общий клинический анализ крови. В "острой фазе" исследовались показатели фибриногена и С-реактивного белка в крови. Наличие ревматоидного фактора (РО, реакция латексной агглютинации, ферритин, трансферрин, свободное железо, количество и фенотипы гаптоглобина) и инструментальные (рентгенография, УТТ и МРТ) исследования проводились в группах.

Лечение проводилось в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации ревматологов и стандартами, разработанными Министерством здравоохранения Республики Узбекистан. В остром периоде заболевания проводилась пульс-терапия ГКС, назначались нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат, делагил, лефлунамид, сульфосалазин и др. в стандартных дозах. При появлении анемии у больных РА в зависимости от ее вида и степени назначали эритропоэтин (в стационаре - 2000 ТБ подкожно 3-5 раз в день) и препараты железа (гинотордиферон, ферцинол, венофер, ировир S). В домашних условиях рекомендовалось принимать таблетированные формы железосодержащих препаратов не менее 1 месяца. Пациентам со СКА назначался эритропоэтин в указанных дозах, в тяжелых случаях - вместе с препаратами железа. Пациентам с ТТА назначались препараты железа, форма и количество которых зависели от степени анемии. Обработку полученных данных анализировали с помощью пакета программ Microsoft Excel на персональном компьютере и пакета программ "STATISTICA 6.0". Методы описательной статистики включали среднее арифметическое (M), ошибку среднего (μ) и среднее квадратическое отклонение (s) символов с нормальным распределением.



Результаты. Распределение пациентов по возрасту проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Среди пациентов до 18 лет заболевания РА не наблюдалось, среди пациентов 18-44 лет было организовано 54 (29,3), 45-59 лет - 105 (57,1), а старше 60 лет - 25 (13,6 %). Средний возраст больных РА составил $49,46 \pm 0,80$ лет. В результате изучения социального статуса пациентов было выявлено следующее: 106 из них (57,6 %) имели справку об инвалидности, в том числе 3 инвалида I группы, 102 - II группы и 1 пациент III группы. Установлено, что 2 пациента являются студентами, 13 - работающими, 41 - временно безработными, 22 - пенсионерами. По адресу проживания больных 19 пациентов проживают в районах Самаркандской области, 195 - в городе Самарканде. Пациенты с длительностью заболевания до 1 года в группу исследования не включались. Длительность РА от 1 до 5 лет была у 67 (31,3%) пациентов, а длительность заболевания более 5 лет - у 147 (68,7%). В нашем исследовании преобладали пациенты с длительностью заболевания более 5 лет. Средняя продолжительность заболевания составила $8,6 \pm 0,7$ года. При описании РА по рентгенологическим признакам только 12 (5,6%) пациентов имели I степень поражения суставов, 118 (55,1%) - II степень, 79 (37%) - III степень и 5 - IV степень. (2,3%) наблюдалось у пациента. Таким образом, у обследованных пациентов выявлены преимущественно вторая и третья (92,1%) рентгенологические стадии заболевания.

Распределение пациентов по BFB показало следующее: 0 класс наблюдался только у 3 (1,4%) пациентов, I класс - у 17 (7,9%), II класс - 90 (42,1%), III класс - 91 (42,5%) и IV уровень - 13 (6,1%) пациентов. Ревматоидные узелки были обнаружены у 49 (22,9 %) пациентов и свидетельствуют о непрерывном течении заболевания. Таким образом, у больных РА БФБ в нашем исследовании выявлялись преимущественно РА II и III уровней (84,6%). Среди функциональных нарушений 105 пациентов (49,1 %) имели высокие функциональные нарушения по опроснику HAQ, кроме того, было велико число пациентов с III-IV классом функциональной недостаточности суставов, составивших 104 пациента (48,6 %). При анализе сопутствующих заболеваний у больных РА они были выявлены у 172 (80,4%) пациентов, у 42 (19,6%) пациентов сопутствующие заболевания не были выявлены. Среди них 36 (16,8%) пациентов имели монопатологию, 136 (64,6%) пациентов - 2 и более заболеваний. У 164 (76,6%) пациентов с РА, участвовавших в исследовании, выявлены различные степени анемии. Среди других сопутствующих заболеваний преобладали сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность и артериальная гипертензия. В то же время у пациентов с РА в течение длительного времени выявлялись деформирующий коксартроз и сахарный диабет 2-го типа. У пациентов, регулярно получавших метотрексат, отмечалось токсическое поражение печени.

Количество гемоглобина, гематокрита и эритроцитов у больных РА статистически достоверно снизилось в 1,33 ($R < 0,001$); 1,21 ($R < 0,01$) и 1,34 ($R < 0,001$) раза по сравнению с нормативными показателями. Если в группе сравнения наблюдалась тенденция к снижению этих показателей, то в основной группе эти изменения были статистически достоверными, в 1,39 ($R < 0,001$) по сравнению с нормативными показателями; в 1,22 ($R < 0,01$) и 1,37 ($R < 0,001$) раза ниже. Аналогичные изменения наблюдались и в показателях MCV, MCH, MCHC, что свидетельствует о снижении морфологических



показателей и уровня насыщения эритроцитов гемоглобином. Количество лейкоцитов практически не изменилось и оставалось в пределах нормы во всех группах. Однако статистически значимое увеличение количества ЭК наблюдалось во всех группах. У больных РА гаптоглобин, АЦП и СРО были статистически значимо повышены в 2,75 ($R < 0,001$); наблюдалось увеличение в 9,35 ($R < 0,001$) и 6,51 ($R < 0,001$) раза по сравнению с группой здоровых. В группе сравнения отмечено увеличение этих показателей в 2,74 ($R < 0,001$); 7,83 ($R < 0,001$) и 6,23 ($R < 0,001$) раза. Количество гаптоглобина, ААССР и СРО в сыворотке крови больных РА с анемией было увеличено в 2,75 ($R < 0,001$); 9,83 ($R < 0,001$) и 6,54 ($R < 0,001$) раза по сравнению с нормой. Следует отметить, что количество гаптоглобина и СРО в сыворотке крови не отличалось во всех группах, хотя количество ААККП было в 1,23 ($R < 0,05$) раза выше, чем в группе без анемии

У пациентов с РА количество свободного железа в сыворотке крови статистически значимо увеличилось в 2,58 ($R < 0,001$), ферритина - в 1,53 ($R < 0,01$), трансферрина - в 1,19 ($R < 0,05$).) уменьшилось в разы. В контрольной группе содержание железа в сыворотке крови уменьшилось в 2,16 ($R < 0,001$) раза, ферритина - увеличилось в 1,52 ($R < 0,001$), а содержание трансферрина не отличалось от нормальных значений. У пациентов основной группы количество свободного железа в сыворотке крови уменьшилось и было в 2,65 ($R < 0,001$) раза ниже нормальных значений. Количество ферритина увеличилось в 1,58 ($R < 0,001$) раза. Количество трансферрина в сыворотке крови оставалось статистически достоверно ниже в 1,22 ($R < 0,05$) раза. Содержание свободного железа было в 1,23 ($R < 0,05$) раза ниже, чем в группе сравнения, содержание ферритина достоверно не отличалось, а содержание трансферрина было в 1,22 ($R < 0,05$) раза ниже. Таким образом, изменения параметров обмена железа наблюдаются у больных РА и более выражены у пациентов с анемией, причем эти изменения зависят от степени анемии.

При анализе больных РА с анемией (основная группа) и без анемии (группа сравнения) по рентгенографическим стадиям, в основной группе были выявлены рентгенографические стадии 2, 3 и 4 (94,5%), а ревматоидные узелки в суставах были обнаружены у 40 (24,4%) пациентов. У 10 % пациентов не было выявлено анемии. Среди лиц узбекской национальности преобладает фенотип гаптоглобина Нр 2-1 (50,0%), а частота Нр 1-1 и Нр 2-2 составляет 15,0 и 35% (табл. 1). Частота фенотипов Нр 1-1, Нр 2-1 и Нр 2-2 у больных РА составляет 19,6; 55,4 и 25%, то есть несколько преобладают фенотипы Нр 1-1 и Нр 2-1, реже встречается фенотип Нр 2-2. Кроме того, фенотип Нр 1-1 чаще встречается у пациентов женского пола (соотношение с мужчинами - 1: 5,5).

Следует отметить, что фенотип Нр 1-1 встречался у 35% больных РА без анемии, фенотип Нр 2-1 увеличивался до 65%, а фенотип Нр 2-2 не встречался. У пациентов с анемией фенотип Нр 1-1 встречался в 2 раза чаще, чем в вышеуказанной группе, а встречаемость фенотипа Нр 2-2 увеличилась до 28 %. У больных РА фенотип Нр 1-1 встречался в наименьшем проценте (13,8%) у пациентов со СКА, по сравнению с пациентами без анемии, выявлена тенденция к снижению встречаемости фенотипа Нр 2-1, количество пациентов с Нр 2-2 увеличилось до 31,9%. В группе пациентов с ТТА количество пациентов с фенотипом Нр 1-1 увеличилось примерно в 2 раза по сравнению с пациентами со СКА, а встречаемость фенотипа Нр 2-2 возросла до 20 %. Наибольшая



частота встречаемости данного фенотипа наблюдалась в группе пациентов РА+СКА+ТТА (60 %). Таким образом, фенотипические особенности организма больных РА определяют склонность к развитию анемии, а также позволяют прогнозировать, какой тип анемии может развиваться.

При анализе распределения фенотипов гаптоглобина в зависимости от степени анемии фенотипы Нр 1-1, Нр 2-1 и Нр 2-2 составили 20,3; мы наблюдали их в 61,0 и 18,6%. Установлено, что частота фенотипов Нр 1-1 и Нр 2-1 снижается, а Нр 2-2 увеличивается по мере утяжеления анемии. Таким образом, фенотип Нр 2-2 указывает на тяжелую анемию. Исследования показали, что фенотипические характеристики больных РА определяют предрасположенность к развитию анемии и предсказывают тип анемии, которая может развиваться. Если для серопозитивной формы РА в основном характерны Нр 2-1 и Нр 2-2 фенотипы гаптоглобина, то для пациентов с фенотипом Нр 2-2 характерны высокая активность и тяжелое течение заболевания по DAS, но уровень биологических функций пациентов не зависит от фенотипа гаптоглобина.

Противовоспалительное и антианемическое лечение приводило к некоторому улучшению, но не нормализации гематологических показателей. Наиболее положительные результаты наблюдались при совместном применении эритропоэтина и препаратов железа. Антианемическая терапия у больных РА наблюдалась в основном при 3-й и 4-й степени анемии. Это, на наш взгляд, может быть связано с применением у таких больных эритропоэтина в сочетании с препаратами железа. По нашему мнению, применение эритропоэтина в сочетании с препаратами железа эффективно в лечении тяжелой анемии у больных РА. Однако следует отметить, что фенотипические изменения пациентов не оказывают существенного влияния на фертильность эритропоэтина и препаратов железа.

Вывод. Анемия — это распространенное состояние среди пациентов с ревматоидным артритом, которое требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Своевременное выявление и коррекция анемии могут существенно улучшить качество жизни пациентов и результаты лечения основного заболевания. Эта поможет углубить понимание связи между анемией и ревматоидным артритом, а также взглянуть на методы терапии и управления состоянием пациентов. 53,7% больных РА имеют анемию хронических заболеваний, 39,6% - железодефицитную анемию, а 3,1% - их сочетанное течение. СКА характеризуется обострением основного заболевания, глубокими изменениями гематологических показателей, снижением качества жизни. У больных РА наблюдаются феррокинетические изменения, характеризующиеся снижением количества свободного железа в сыворотке крови, повышением трансферрина и ферритина. Развитие анемии при РА зависит от фенотипа гаптоглобина. СКА и ее тяжесть были выше у больных с Нр 2-2 и Нр 2-1, а для анемии при фенотипе Нр 1-1 характерен тип ТТА. В дополнение к комплексному лечению больных РА применение антианемических препаратов усиливает их противовоспалительный эффект, позволяет добиться стойкой ремиссии и улучшить качество жизни пациентов.

References:



1. Attar, E., et al. "Management of anemia in rheumatoid arthritis." *European Journal of Rheumatology* (2020). [Link](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7783440/>)
2. Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:965–73. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209233.
3. Edwards CJ, Fautrel B, Schulze-Koops H, Huizinga TW, Kruger K. Dosing down with biologic therapies: a systematic review and clinicians perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2017 Feb 16. doi: 10.1093/rheumatology/kew464.
4. Harter, L., et al. "Anemia of chronic disease: mechanisms and implications." *Current Opinion in Hematology* (2015). [Link](https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2015/11000/Anemia_of_chronic_disease_mechanisms_and.5.aspx)
5. Padjen I, Ohler L, Studenic P, Woodworth T, Smolen J, Aletaha D. Clinical meaning and implications of serum hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 47(2):193-198. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.03.001>
6. Pulatov U., Hamdullaev M. LUS THERAPY IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS //Естественные науки в современном мире: теоретические и практические исследования. – 2022. – Т. 1. – №. 18. – С. 37-40.
7. Pulatov U., Nematullayev J. MODERN VIEWS ON CHRONIC DISEASES OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT IN PREGNANT WOMEN //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2024. – Т. 4. – №. 3. – С. 116-119.
8. Shodikulova G. Z. et al. The Correlation among Osteoporosis, Calcium-Phosphore Metabolism and Clinical Symptoms of Main Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis //Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – С. 4185-4190.
9. Zautra, A. J., et al. "Chronic pain and fatigue in rheumatoid arthritis: implications for the treatment of pain." *Rheumatic Disease Clinics of North America* (2010). [Link](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2920546/>)
10. Александрова Е.Н. Иммунопатология ревматоидного артрита // Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. // В кн. Авдеева А.С. (и др.): под ред. Насонова Е.Л. - М.: Изд. группа «ИМА-ПРЕСС», 2013. - 549с.
11. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Каратеев Д.Е. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита // Современная ревматология, 2015, 2: 28-32.
12. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Смирнова А.С. Анемия при ревматоидном артрите // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина» 2010 №898 стр 76-82
13. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Д., Амирджанова В.Н. Особенности диагностики ревматоидного артрита в реальной клинической практике // Научно-практическая ревматология, 2011. - №1. - С.21-26.
14. Иголкина Е.В. (и др.) Возможность применения лефлуномида при ревматических заболеваниях // Современная ревматология, 2011. - №1. - С.54-57.
15. Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита // Современная ревматология, 2015, 1: 84-92.



16. Пулатов У., Нематуллаев Ж., Шопулотова З. ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: СИМПТОМЫ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2024. – Т. 4. – №. 5. – С. 269-273.

17. Шодикулова Г. З. и др. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ПОДАГРОЙ И БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ //Journal of cardiorespiratory research. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 28-33.