



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.27.2.012>



Строгая Н.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

## Дифференцированный подход к лечению анемического синдрома у детей с ювенильным идиопатическим артритом: оценка эффективности

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Подана: 30.01.2024

Принята: 12.03.2024

Контакты: nata931994@gmail.com

### Резюме

**Введение.** В настоящее время остается актуальным вопрос коррекции анемического синдрома у детей с ювенильным идиопатическим артритом, который основывается на установлении, а в последующем и устранении причин, ее вызвавших.

**Цель.** Оценка эффективности лечения анемического синдрома у детей с ювенильным идиопатическим артритом на основании дифференцированного подхода с учетом механизма развития анемии.

**Материалы и методы.** Всего был обследован 101 пациент с ювенильным идиопатическим артритом. На основании клинико-лабораторных данных, кроме общего анализа крови и определения ретикулоцитарных индексов, нами определялись активность воспалительного процесса, содержание железа и показатели феррокинетики. На основании полученных данных было выделено 3 подгруппы пациентов: пациенты с ЖДА, пациенты с АХЗ и дети, имевшие признаки ЖДА и АХЗ. Пациенты в указанных подгруппах наблюдались на протяжении 6 месяцев.

**Результаты.** Анемия была выявлена у 31,7% детей с ювенильным идиопатическим артритом. Отмечено снижение в 1,2 раза гемоглобина ( $p < 0,001$ ), средней концентрации гемоглобина в крови (МСН,  $p < 0,001$ ) и в одном эритроците (МСН,  $p < 0,001$ ). Наличие активного воспалительного процесса у детей с анемией хронического заболевания сопровождалось повышением содержания ферритина в 19,8 раза по сравнению с железодефицитной анемией ( $p < 0,001$ ) и снижением трансферрина в 1,5 раза ( $p = 0,04$ ), что было обусловлено депонированием железа в условиях активного воспаления.

**Заключение.** Преобладающим вариантом анемии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом является анемия хронического заболевания (43,8%), реже железодефицитная анемия (31,2%). Проведенное исследование подтверждает необходимость учета механизма развития анемического синдрома у детей с ювенильным идиопатическим артритом и демонстрирует эффективность лечения анемии путем коррекции базисной противовоспалительной терапии у детей с анемией хронического заболевания путем применения препаратов железа в случае железодефицитной анемии.

**Ключевые слова:** ювенильный идиопатический артрит, анемический синдром, железодефицитная анемия, анемия хронического заболевания, препараты железа

Strohaya N.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Differentiated Approach to the Treatment of Anemic Syndrome in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: Evaluation of Effectiveness

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Submitted: 30.01.2024

Accepted: 12.03.2024

Contacts: nata931994@gmail.com

---

### Abstract

**Introduction.** Currently, the issue of correcting anemic syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis, which is based on identifying and subsequently eliminating the causes that caused it, remains relevant.

**Purpose** was to evaluate the effectiveness of treatment of anemic syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis based on a differentiated approach taking into account the mechanism of anemia development.

**Materials and methods.** A total of 101 patients with juvenile idiopathic arthritis were examined. Based on clinical and laboratory data, in addition to a general blood test and determination of reticulocyte indices, we determined the activity of the inflammatory process, iron content and ferrokinetic indicators. Based on the data obtained, 3 subgroups of patients were identified: patients with iron deficiency anemia, patients with anemia of a chronic disease, and children with signs of both anemias. Patients in these subgroups were observed for 6 months.

**Results.** Anemia was detected in 31.7% of children with juvenile idiopathic arthritis. There was a 1.2-fold decrease in hemoglobin ( $p<0.001$ ), the average concentration of hemoglobin in the blood (MSC,  $p<0.001$ ) and in one red blood cell (MSC,  $p<0.001$ ). The presence of an active inflammatory process in children with anemia of a chronic disease was accompanied by an increase in ferritin content by 19.8 times compared with iron deficiency anemia ( $p<0.001$ ) and a decrease in transferrin by 1.5 times ( $p=0.04$ ), which was due to iron deposition under conditions of active inflammation.

**Conclusion.** The predominant type of anemia in patients with juvenile idiopathic arthritis is anemia of a chronic disease (43.8%), less often – iron deficiency anemia (31.2%). The study confirms the need to take into account the mechanism of development of anemic syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis and demonstrates the effectiveness of treating anemia by correcting basic anti-inflammatory therapy in children with anemia of a chronic disease, through the use of iron supplements in case of iron deficiency anemia.

**Keywords:** juvenile idiopathic arthritis, anemic syndrome, iron deficiency anemia, anemia of chronic disease, iron supplements



## ■ ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенным заболеванием у детей из группы системных заболеваний соединительной ткани является ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), который при отсутствии адекватного лечения может приводить 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, витаминов, белка, побочным воздействием препаратов базисной иммуносупрессивной терапии (метотрексат), способствует развитию анемии [1]. По различным данным, она может встречаться в разных возрастных группах пациентов с артритом от 10 до 33%, а частота легкой анемии и латентного дефицита железа может достигать 60,0% [2, 3]. Учитывая вышесказанное, остается актуальным вопрос коррекции анемического синдрома у детей с ЮИА, который основывается на установлении, а в последующем и устранении причин ее вызвавших. Это достигается путем контроля над активностью воспалительного процесса, что требует адекватного применения иммуносупрессивной базисной терапии. При этом остается нерешенным вопрос дифференциальной диагностики природы анемического синдрома у детей. Предложен комплексный подход для решения данной проблемы на основании исследования биомаркеров содержания и транспорта железа в организме. В случае диагностики анемии хронического заболевания наиболее надежным является определение уровня гепсидина в сыворотке крови, при котором отмечается его повышение, при железодефицитной анемии – снижение, а при их сочетании – нормальный уровень [4].

Основными направлениями лечения анемического синдрома у взрослых пациентов с ревматоидным артритом являются следующие [3]:

- проведение активной базисной противовоспалительной терапии основного заболевания;
- восполнение запасов железа при их дефиците;
- применение рекомбинантных эритропоэтинов с целью стимуляции эритропоэза;
- гемотрансфузии (по определенным показаниям);
- создание препаратов, воздействующих на ось гепсидин – ферропортин (белок-транспортер, используемый эпителиальными клетками кишечника и ретикулоэндотелиальными макрофагами для переноса железа в плазму).

В связи с последним рассматривается использование ингибиторов продукции гепсидина, агонистов/стабилизаторов ферропортина [5].

Представляется, что в педиатрической практике наиболее доступными и доказанными являются: лечение основного заболевания и восполнение запасов железа. Лечение основного заболевания предусматривает длительное применение базисной терапии – метотрексата, в некоторых случаях – генно-инженерных биологических препаратов. Вопрос варианта лечения анемии хронического заболевания (АХЗ) у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями в настоящее время является открытым. С одной стороны, рассматривается вопрос введения человеческого рекомбинантного эритропоэтина [7], а с другой – терапевтический эффект от гемотрансфузий [8]. Однако стоит отметить, что данный подход используется у пациентов с анемией, возникшей на фоне снижения выработки эритропоэтина. Наиболее целесообразным и эффективным на современном этапе выглядит вариант лечения АХЗ у

лиц с иммуновоспалительными заболеваниями с помощью препаратов, снижающих выработку гепсидина, и цитокинов, влияющих на увеличение его синтеза, в частности на интерлейкин-6 (ИЛ-6) [9].

Актуальным остается вопрос выбора препарата железа при железодефицитной анемии. Препараты парентерального железа используют при сниженной абсорбции железа в кишечнике, при воспалительных заболеваниях, при непереносимости пероральных форм железа. На современном этапе пероральные формы железа представлены солевыми формами  $\text{Fe}^{2+}$ , неионными формами на основе гидроксида полимальтозного комплекса  $\text{Fe}^{3+}$  и хелатными комплексами  $\text{Fe}^{2+}$ . Имеются различия в метаболизме данных препаратов. Так, хелатные комплексы железа обладают низкой молекулярной массой и повышенной абсорбцией в кишечнике. Для солевых препаратов  $\text{Fe}^{2+}$  всасывание в кишечнике происходит пассивно и является неконтролируемым процессом, что может привести к накоплению и передозировке, в то же время образуются свободные радикалы вследствие реакции окисления двухвалентного железа, которые затем повреждают слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Препараты трехвалентного железа на основе гидроксид-полимальтозного комплекса имеют ограниченное всасывание, и, соответственно, передозировка практически невозможна. Также в отличие от солевых форм двухвалентного железа отсутствует реакция окисления, что не приводит к развитию побочных эффектов [6].

В связи с вышесказанным представляются актуальными: проведение исследования для уточнения причины анемического синдрома у детей с ЮИА, последующий дифференцированный подход к лечению таких пациентов с учетом активности воспалительного процесса, наличия дефицита железа и оценка эффективности проводимой терапии анемического синдрома.

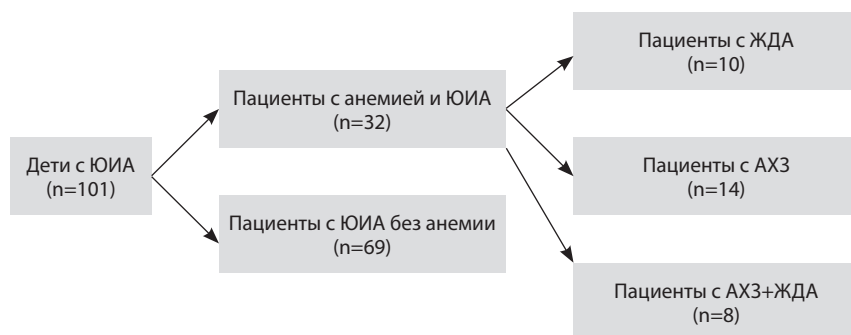
## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность лечения анемического синдрома у детей с ЮИА на основании дифференцированного подхода с учетом механизма развития анемии.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего был обследован 101 пациент с ЮИА длительностью заболевания  $5,85 \pm 0,62$  года, из них у 32 детей (31,7%) диагностирована анемия, согласно критериям ВОЗ (снижение гемоглобина и/или эритроцитов менее возрастной нормы). На основании клинико-лабораторных данных, кроме общего анализа крови и определения ретикулоцитарных индексов, нами определялась активность воспалительного процесса (С-реактивный белок, интерлейкин ФНО- $\alpha$ , интерлейкины-6, 10, 1 $\beta$ , 4,  $\gamma$ -интерферон), содержание железа и показатели феррокинетки (сывороточный ферритин, трансферрин, общая и латентная железосвязывающие способности сыворотки, эритропоэтин). С целью диагностики АХЗ определялось содержание гепсидина – пептида, повышенная концентрация которого обусловлена развитием воспаления посредством повышенного высвобождения воспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-6. Результатом действия гепсидина является блокада железа в клетках системы мононуклеарных фагоцитов, гепатоцитах и энтероцитах.

На основании полученных данных выделено 3 подгруппы пациентов: пациенты с ЖДА, пациенты с АХЗ и дети, имевшие признаки ЖДА и АХЗ (рис. 1). Пациенты в указанных подгруппах наблюдались на протяжении 6 месяцев.



**Рис. 1. Схема дизайна проведенного исследования**  
**Fig. 1. Scheme of the study**

Подгруппу детей с ЖДА (31,3%) составили пациенты, у которых отмечено снижение содержания сывороточного железа, ферритина на фоне отсутствия повышения значений лабораторных маркеров воспаления.

Подгруппу детей с АХЗ (43,8%) составили пациенты с ЮИА, имевшие нормохромную, нормоцитарную анемию, связанную с ненормальной утилизацией железа, низким ответом эритропоэтина, при котором повышение уровня ферритина сыворотки (показатель повышения запасов железа в макрофагах) и снижение степени насыщения сыворотки железом/трансферрином было вызвано избытком гепсидина [10]. При этом доминирующим активатором гепсидина и стимулирующим синтез ферритина являлся ИЛ-6, возможно ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и противовоспалительный ИЛ-10.

Подгруппу с сочетанием АХЗ и ЖДА (24,9%) составили пациенты с повышением уровней ферритина, ИЛ-6 и отсутствием повышения гепсидина [11].

В дальнейшем с учетом значений лабораторных маркеров воспалительного процесса, содержания железа и его транспортных форм, гепсидина в указанных подгруппах было проведено соответствующее лечение. В подгруппе с ЖДА был назначен только препарат железа без коррекции базисной терапии. В подгруппе пациентов с АХЗ лечебное вмешательство включало коррекцию базисной терапии (увеличение дозы метотрексата – 78,6%, назначение генно-инженерного биологического препарата – 21,4%). Пациентам в подгруппе ЖДА+АХЗ, кроме коррекции базисной терапии, после купирования активного воспаления был назначен препарат железа (гидроксид полимальтозный комплекс  $\text{Fe}^{3+}$ ). Исходные значения рассматриваемых лабораторных показателей представлены в табл. 1.

Назначение пероральных препаратов железа проводилось согласно клиническому протоколу диагностики и лечения детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями и первичными (врожденными) иммунодефицитами № 38 от 13.01.2012 г. и согласно инструкциям по применению лекарственных препаратов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 13.0. Нормальность распределения переменных, проведенная по критериям Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса и теста Шапиро – Уилка, показала их отличное от нормального распределение, в связи с чем применялись методы непараметрической статистики сравнения двух независимых групп

(U-критерий Манна – Уитни), сравнения нескольких независимых групп (H-критерий Краскела – Уоллиса). Оценка различий между парными зависимыми переменными проводилась с помощью непараметрического W-критерия Уилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха в формате Me (Q25%; Q75%). Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные общего анализа крови, маркеры воспаления, а также концентрация железа и показатели феррокинетики представлены в табл. 1, по сравнению с такими же данными детей с ЮИА без анемии.

Анемия была выявлена у 31,7% детей с ЮИА. У этих пациентов отмечено снижение в 1,2 раза гемоглобина ( $p < 0,001$ ), средней концентрации гемоглобина в крови

**Таблица 1**  
**Сравнение показателей общего анализа крови, обмена железа и показателей воспаления у пациентов с ЮИА с наличием анемии и без анемии, Me (Q25; Q75)**  
**Table 1**  
**Comparison of general blood count indicators, iron metabolism and inflammation indicators in patients with JIA with and without anemia, Me (Q25; Q75)**

| Показатели               | Пациенты без анемии (n=69) | Пациенты с анемией (n=32) | Достоверность различий (U; p) |
|--------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| RBC, 10 <sup>12</sup> /л | 4,72 (4,51; 4,98)          | 4,23 (4,03; 4,46)         | 386,5; <0,001 <sup>1</sup>    |
| Hb, г/л                  | 135,0 (128,0; 140,0)       | 113,0 (106,0; 116,0)      | 0,0; <0,001 <sup>1</sup>      |
| MCV, фл                  | 84,5 (81,3; 87,7)          | 87,9 (82,0; 92,2)         | 845,5; 0,09                   |
| MCH, пг                  | 28,5 (27,6; 29,7)          | 27,2 (24,4; 28,4)         | 525,5; <0,001 <sup>1</sup>    |
| MCHC, г/дл               | 33,7 (33,2; 34,5)          | 32,7 (31,5; 33,6)         | 501,0; <0,001 <sup>1</sup>    |
| RDW-SD, фл               | 40,1 (37,6; 42,9)          | 41,6 (38,5; 45,4)         | 893,0; 0,19                   |
| RDW-CV, %                | 13,0 (12,4; 13,6)          | 14,3 (12,9; 15,9)         | 638,5; <0,01 <sup>1</sup>     |
| IRF, %                   | 10,3 (7,6; 14,2)           | 16,9 (9,2; 21,6)          | 553,0; <0,001 <sup>1</sup>    |
| LFR, %                   | 89,7 (85,8; 92,4)          | 83,1 (78,4; 90,8)         | 555,5; <0,001 <sup>1</sup>    |
| MFR, %                   | 8,9 (6,5; 12,2)            | 13,9 (8,5; 17,3)          | 620,5; <0,01 <sup>1</sup>     |
| HFR, %                   | 1,2 (0,8; 2,2)             | 3,4 (1,9; 3,8)            | 454,0; <0,001 <sup>1</sup>    |
| Ret-He, пг               | 29,5 (28,3; 31,3)          | 26,1 (24,5; 29,3)         | 491,0; <0,001 <sup>1</sup>    |
| RBC-He, пг               | 27,8 (26,0; 29,4)          | 25,6 (23,6; 27,2)         | 507,0; <0,001 <sup>1</sup>    |
| СОЭ, мм/ч                | 10,0 (7,0; 20,0)           | 17,0 (11,0; 38,0)         | 709,0; 0,007 <sup>1</sup>     |
| MAF                      | 11,3 (10,76; 12,28)        | 9,97 (8,97; 10,67)        | 276,0; <0,001 <sup>1</sup>    |
| Железо, мкмоль/л         | 12,99 (9,21; 19,01)        | 6,65 (5,97; 8,1)          | 294,5; <0,001 <sup>1</sup>    |
| Ферритин, мкг/л          | 73,4 (50,01; 130,15)       | 102,8 (18,2; 217,5)       | 649,0; 0,99                   |
| СРБ, мг/л                | 1,4 (0,8; 3,8)             | 2,4 (1,1; 21,1)           | 767,0; 0,04 <sup>1</sup>      |
| Трансферрин, г/л         | 251,4 (228,7; 320,4)       | 249,0 (229,5; 309,8)      | 222,5; 0,66                   |
| ЛЖСС, мкмоль/л           | 16,9 (15,6; 18,1)          | 16,4 (14,1; 17,2)         | 192,5; 0,13                   |
| ОЖСС, мкмоль/л           | 25,23 (23,6; 28,77)        | 23,07 (20,6; 24,67)       | 131,0; 0,009 <sup>1</sup>     |
| TSAT, %                  | 36,91 (29,33; 39,88)       | 28,91 (27,56; 35,15)      | 147,0; 0,03 <sup>1</sup>      |

<sup>1</sup> Здесь и далее – статистическая достоверность различий при  $p < 0,05$ .



(MCH,  $p<0,001$ ) и в одном эритроците (MCH,  $p<0,001$ ). При этом отсутствовало уменьшение содержания гемоглобина в объеме эритроцита, что указывало на признаки нормоцитарной гипохромной анемии на фоне нормального содержания эритроцитов, хотя отмечалось достоверное уменьшение количества эритроцитов в пределах возрастной нормы ( $p<0,001$ ). Возрастание величины разницы между наибольшим и наименьшим эритроцитом по размеру распределения эритроцитов (RDW-CV) было расценено как признак анизоцитоза. Несмотря на отсутствие изменений, количество ретикулоцитов в сравниваемых группах, достоверные различия выявлены в снижении содержания гемоглобина как в ретикулоците (Ret-He:  $p<0,001$ ), так и в эритроците (RBC-He;  $p<0,001$ ). Признаком активации гемопоэза в условиях анемии явилось нарастание значений индексов незрелых (HFR;  $p<0,001$ ) и промежуточных форм (MFR;  $p<0,001$ ) на фоне снижения индекса зрелых ретикулоцитов (LFR;  $p<0,001$ ). Снижение фактора микроцитарной анемии (MAF;  $p<0,001$ ) указывало на наличие железодефицитной природы анемии, что и подтверждалось снижением в 2 раза концентрации железа у детей с анемией и ЮИА ( $p<0,001$ ). Выявленные изменения сопровождались активным и более выраженным воспалительным процессом, о чем свидетельствует достоверное увеличение в группе детей с анемией значений СОЭ в 1,7 раза ( $p=0,007$ ); увеличение содержания СРБ ( $p=0,04$ ). Активное хроническое воспаление приводило к перераспределению железа, что сопровождалось снижением в 1,8 раза содержания железа в крови ( $p<0,001$ ), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС;  $p=0,009$ ) и увеличением насыщения трансферрина железом (TSAT;  $p=0,03$ ).

В последующем на основании лабораторных признаков воспалительного процесса, содержания показателей феррокинетики и гепсидина выделено 3 подгруппы пациентов. Результаты сравнения исследованных показателей в указанных подгруппах представлены в табл. 2.

**Таблица 2**  
**Показатели общего анализа крови, маркеры воспаления, показатели феррокинетики у детей исследуемых групп до проведения лечебных мероприятий, Ме (25Q; 75Q)**  
**Table 2**  
**Indicators of general blood count, markers of inflammation, indicators of ferrokinetics in children of the study groups before treatment, Me (25Q; 75Q)**

| Показатели       | ЖДА (n=10), 1        | АХЗ (n=14), 2        | АХЗ+ЖДА (n=8), 3     | Влияние показателя (H; p)  | Достоверность различий (U; p)                                                                                |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RBC, $10^{12}/л$ | 4,09 (3,81; 4,22)    | 4,39 (4,23; 4,94)    | 4,42 (4,34; 4,46)    | 4,00; 0,14                 | $U_{1-2}=32,0$ ; $p_{1-2}=0,07$<br>$U_{1-3}=23,5$ ; $p_{1-3}=0,16$<br>$U_{2-3}=41,5$ ; $p_{2-3}=0,64$        |
| Hb, г/л          | 110,0 (109,0; 113,0) | 113,0 (104,0; 119,0) | 112,0 (107,0; 112,0) | 4,11; 0,81                 | $U_{1-2}=52,5$ ; $p_{1-2}=0,64$<br>$U_{1-3}=33,0$ ; $p_{1-3}=0,56$<br>$U_{2-3}=47,0$ ; $p_{2-3}=0,97$        |
| MCV, фл          | 83,6 (76,9; 88,2)    | 89,8 (83,2; 96,5)    | 84,8 (76,5; 86,6)    | 8,81; 0,01 <sup>1</sup>    | $U_{1-2}=17,0$ ; $p_{1-2}=0,006^1$<br>$U_{1-3}=39,0$ ; $p_{1-3}=0,96$<br>$U_{2-3}=21,0$ ; $p_{2-3}=0,04^1$   |
| MCH, пг          | 28,4 (25,2; 29,3)    | 24,7 (22,8; 26,3)    | 25,8 (23,8; 27,7)    | 5,65; 0,03 <sup>1</sup>    | $U_{1-2}=23,0$ ; $p_{1-2}=0,03^1$<br>$U_{1-3}=21,0$ ; $p_{1-3}=0,02^1$<br>$U_{2-3}=40,0$ ; $p_{2-3}=0,56$    |
| PLT, $10^9/л$    | 256,0 (247,0; 304,0) | 379,0 (359,0; 415,0) | 369,0 (320,0; 393,0) | 15,71; <0,001 <sup>1</sup> | $U_{1-2}=7,0$ ; $p_{1-2}<0,001^1$<br>$U_{1-3}=10,0$ ; $p_{1-3}=0,006^1$<br>$U_{2-3}=21,5$ ; $p_{2-3}=0,04^1$ |

Окончание таблицы 2

| Показа-<br>тели       | ЖДА<br>(n=10),<br>1        | АХЗ<br>(n=14),<br>2         | АХЗ+ЖДА<br>(n=8),<br>3     | Влияние<br>показателя<br>(Н; р) | Достоверность<br>различий (U; р)                                                                                                                                                          |
|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IRF, %                | 13,2 (7,8; 17,9)           | 18,85 (15,8;<br>22,7)       | 8,9 (7,5; 21,8)            | 6,17; 0,02 <sup>1</sup>         | U <sub>1-2</sub> =22,0; p <sub>1-2</sub> =0,04 <sup>1</sup><br>U <sub>1-3</sub> =20,0; p <sub>1-3</sub> =0,02 <sup>1</sup><br>U <sub>2-3</sub> =16,0; p <sub>2-3</sub> =0,01 <sup>1</sup> |
| MFR, %                | 11,8 (7,5; 13,7)           | 15,95 (11,3;<br>18,8)       | 8,5 (6,5; 19,1)            | 5,61; 0,03 <sup>1</sup>         | U <sub>1-2</sub> =21,0; p <sub>1-2</sub> =0,03 <sup>1</sup><br>U <sub>1-3</sub> =21,0; p <sub>1-3</sub> =0,16<br>U <sub>2-3</sub> =19,5; p <sub>2-3</sub> =0,02 <sup>1</sup>              |
| Ret-He, пг            | 29,9 (25,3; 31,0)          | 24,05 (22,2;<br>25,3)       | 25,4 (24,6; 25,7)          | 5,64; 0,04 <sup>1</sup>         | U <sub>1-2</sub> =20,0; p <sub>1-2</sub> =0,03 <sup>1</sup><br>U <sub>1-3</sub> =21,0; p <sub>1-3</sub> =0,03 <sup>1</sup><br>U <sub>2-3</sub> =23,0; p <sub>2-3</sub> =0,04 <sup>1</sup> |
| RBC-He, пг            | 26,6 (24,1; 27,7)          | 23,5 (22,4; 25,2)           | 27,1 (24,5; 27,4)          | 5,94; 0,04 <sup>1</sup>         | U <sub>1-2</sub> =24,5; p <sub>1-2</sub> =0,04 <sup>1</sup><br>U <sub>1-3</sub> =35,0; p <sub>1-3</sub> =0,96<br>U <sub>2-3</sub> =26,0; p <sub>2-3</sub> =0,15                           |
| СОЭ, мм/ч             | 10,0 (5,0; 12,0)           | 38,0 (30,0; 44,0)           | 21,0 (20,0; 30,0)          | 24,95; <0,001 <sup>1</sup>      | U <sub>1-2</sub> =0,0; p <sub>1-2</sub> <0,001 <sup>1</sup><br>U <sub>1-3</sub> =0,0; p <sub>1-3</sub> <0,001 <sup>1</sup><br>U <sub>2-3</sub> =2,5; p <sub>2-3</sub> <0,001 <sup>1</sup> |
| MAF                   | 9,65 (8,75; 10,12)         | 10,69 (9,93;<br>10,9)       | 9,44 (8,54;<br>10,23)      | 7,12; 0,03 <sup>1</sup>         | U <sub>1-2</sub> =23,0; p <sub>1-2</sub> =0,02 <sup>1</sup><br>U <sub>1-3</sub> =39,0; p <sub>1-3</sub> =0,96<br>U <sub>2-3</sub> =22,0; p <sub>2-3</sub> =0,04 <sup>1</sup>              |
| Железо,<br>мкмоль/л   | 6,5 (6,02; 7,51)           | 6,6 (4,62; 6,67)            | 6,84 (5,06; 6,94)          | 2,19; 0,33                      | U <sub>1-2</sub> =41,0; p <sub>1-2</sub> =0,22<br>U <sub>1-3</sub> =38,5; p <sub>1-3</sub> =0,93<br>U <sub>2-3</sub> =32,0; p <sub>2-3</sub> =0,23                                        |
| Ферритин,<br>мкг/л    | 11,1 (7,1; 15,4)           | 217,95 (154,8;<br>356,5)    | 37,75 (15,35;<br>82,95)    | 17,22; <0,00 <sup>1</sup> 1     | U <sub>1-2</sub> =0,0; p <sub>1-2</sub> <0,001 <sup>1</sup><br>U <sub>1-3</sub> =17,0; p <sub>1-3</sub> =0,71<br>U <sub>2-3</sub> =0,0; p <sub>2-3</sub> =0,002 <sup>1</sup>              |
| СРБ, мг/л             | 0,9 (0,72; 1,2)            | 23,0 (11,8; 31,4)           | 2,2 (2,1; 2,6)             | 21,62; <0,001 <sup>1</sup>      | U <sub>1-2</sub> =0,0; p <sub>1-2</sub> <0,001 <sup>1</sup><br>U <sub>1-3</sub> =9,0; p <sub>1-3</sub> =0,01 <sup>1</sup><br>U <sub>2-3</sub> =4,0; p <sub>2-3</sub> <0,001 <sup>1</sup>  |
| Трансфер-<br>рин, г/л | 369,3 (227,5;<br>504,2)    | 248,1 (243,05;<br>283,4)    | 246,4 (226,5;<br>249,9)    | 5,74; 0,04 <sup>1</sup>         | U <sub>1-2</sub> =19,5; p <sub>1-2</sub> =0,35<br>U <sub>1-3</sub> =4,0; p <sub>1-3</sub> =0,03 <sup>1</sup><br>U <sub>2-3</sub> =6,0; p <sub>2-3</sub> =0,04 <sup>1</sup>                |
| ИЛ-6                  | 10,05 (5,8; 11,0)          | 14,35 (7,65;<br>29,6)       | 11,7 (1,1; 22,2)           | 4,87; 0,04 <sup>1</sup>         | U <sub>1-2</sub> =22,0; p <sub>1-2</sub> =0,03 <sup>1</sup><br>U <sub>1-3</sub> =11,5; p <sub>1-3</sub> =0,37<br>U <sub>2-3</sub> =26,5; p <sub>2-3</sub> =0,04 <sup>1</sup>              |
| Гепсидин,<br>пг/мл    | 4542,0 (3090,0;<br>4760,0) | 8626,0 (6090,0;<br>12960,0) | 6640,0 (5500,0;<br>6680,0) | 12,29; 0,002 <sup>1</sup>       | U <sub>1-2</sub> =2,0; p <sub>1-2</sub> =0,002 <sup>1</sup><br>U <sub>1-3</sub> =10,0; p <sub>1-3</sub> =0,26<br>U <sub>2-3</sub> =3,0; p <sub>2-3</sub> =0,02 <sup>1</sup>               |
| ИНФ-γ                 | 980,9 (101,8;<br>1073,0)   | 1065,5 (171,85;<br>2740,1)  | 659,0 (101,6;<br>831,2)    | 6,62; 0,04 <sup>1</sup>         | U <sub>1-2</sub> =15,0; p <sub>1-2</sub> =0,15<br>U <sub>1-3</sub> =5,0; p <sub>1-3</sub> =0,04 <sup>1</sup><br>U <sub>2-3</sub> =6,0; p <sub>2-3</sub> =0,04 <sup>1</sup>                |

Достоверные отличия анемического синдрома среди пациентов в указанных подгруппах отмечены в уменьшении объема эритроцитов (MCV) в подгруппе детей с ЖДА (p=0,006) и в подгруппе смешанной анемии (p=0,04), что свидетельствовало о микроцитарном характере анемии, в отличие от нормоцитарной анемии при АХЗ. Минимальные значения содержания гемоглобина в эритроците (MCH; p<0,05) и максимальное содержание ферритина при АХЗ (p<0,0011) свидетельствовали о перераспределении железа на фоне воспалительного процесса из эритроцитов в депо. Вторичный тромбоцитоз (PLT; p<0,001), увеличение значений тромбокрита

(PCT;  $p < 0,001$ ) при АХЗ являлись косвенным подтверждением наличия воспалительного процесса. Такие изменения сопровождались активацией ретикулоцитопоеза в данной подгруппе с АХЗ в виде повышения содержания промежуточных полужрелых форм тромбоцитов (MFR;  $p = 0,03$ ). Несмотря на отсутствие отличий в содержании гемоглобина в сравниваемых подгруппах, было минимально снижено содержание гемоглобина как в ретикулоците (Ret-He;  $p = 0,04$ ), так и в эритроците (RBC-He;  $p = 0,04$ ). Данные изменения были обусловлены перераспределением железа при воспалительном процессе, т. к. в данной подгруппе отмечались максимальные значения СОЭ ( $p < 0,001$ ) и СРБ ( $p < 0,001$ ). Увеличение содержания фактора микроцитарной анемии (MAF;  $p = 0,03$ ) также указывало на перераспределительный характер анемии в отношении железа. Наличие активного воспалительного процесса у детей с АХЗ сопровождалось повышением содержания ферритина в 19,8 раза по сравнению с ЖДА ( $p < 0,001$ ) и снижением трансферрина в 1,5 раза ( $p = 0,04$ ), что было обусловлено депонированием железа в условиях активного воспаления. В подгруппе детей с ЖДА+АХЗ значения носили промежуточный характер. На фоне повышения содержания провоспалительных цитокинов в подгруппе с АХЗ, таких как ИЛ-6 ( $p = 0,04$ ), ИНФ- $\gamma$  ( $p = 0,04$ ), отмечены изменения концентрации гепсидина ( $p = 0,002$ ): максимально повышен у детей с АХЗ и снижен у детей с ЖДА. Данное соединение способствовало перераспределению железа в тканевое депо – макрофаги, энтероциты, гепатоциты и препятствовало всасыванию железа в кишечнике.

В последующем нами проведено дифференцированное лечение анемии в указанных группах. Среди детей в подгруппе с ЖДА применялись препараты железа, в подгруппе детей с АХЗ проводилась коррекция базисной терапии с целью адекватного купирования воспалительного процесса, а в подгруппе детей с сочетанием вариантов анемии применялась комбинированная терапия, направленная на снижение активности воспаления и коррекцию дефицита железа. Результаты сравнения исследованных показателей в трех подгруппах детей как до, так и после лечения представлены в табл. 3.

В итоге отмечено достоверное увеличение содержания гемоглобина среди детей с ЖДА ( $p = 0,02$ ), АХЗ ( $p = 0,005$ ) и ЖДА+АХЗ ( $p = 0,03$ ) на фоне снижения интенсивности процесса регенерации ретикулоцитов в виде уменьшения содержания незрелых (HFR,  $p < 0,05$ ) и полужрелых (MFR,  $p < 0,05$ ) форм в подгруппе с АХЗ и подгруппе с ЖДА. Следует отметить увеличение содержания железа в группе детей с ЖДА в 2,6 раза ( $p = 0,03$ ), в подгруппе с АХЗ в 2,2 раза ( $p = 0,01$ ) и в третьей подгруппе в 2,0 раза ( $p = 0,04$ ). Наибольшее количество достоверных изменений исследованных показателей анемии, воспалительного процесса отмечено в подгруппе детей с АХЗ.

Эффективность проведенных лечебных мероприятий оценивалась к 6-му месяцу наблюдения по данным общего анализа крови, как положительная динамика в виде отсутствия признаков анемии по данным общего анализа крови и отрицательная динамика – усугубление лабораторных проявлений анемии, либо отсутствие динамики и сохраняющиеся лабораторные признаки анемии. Результаты данного анализа представлены в табл. 4.

В целом отмечена достоверная ( $p = 0,003$ ), эффективная динамика лечения анемии у детей с ЮИА. Более эффективным лечение было в подгруппе детей с анемией хронического заболевания. Не выявлено достоверной нормализации показателей анемии в лечении детей подгруппы ЖДА+АХЗ, что указывает на поиск иных причин,

Таблица 3  
Динамика показателей общего анализа крови, маркеров воспаления, показателей феррокинетики у детей исследуемых групп до и после проведения лечебных мероприятий, Me (25Q; 75Q)  
Table 3  
Dynamics of general blood count indicators, inflammatory markers, ferrokinetics indicators in children of the study groups before and after treatment, Me (25Q; 75Q)

| Показатели               | ЖДА (n=10)              |                         |                        | АХЗ (n=14)               |                         |                         | ЖДА+АХЗ (n=8)           |                         |                        |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
|                          | До<br>1                 | После<br>2              | W; p <sub>1-2</sub>    | До<br>3                  | После<br>4              | W; p <sub>3-4</sub>     | До<br>5                 | После<br>6              | W; p <sub>5-6</sub>    |
| RBC, 10 <sup>12</sup> /л | 4,09 (3,81;<br>4,22)    | 4,4 (4,27; 4,69)        | 4,0; 0,09              | 4,39 (4,23;<br>4,94)     | 4,44 (4,17;<br>4,67)    | 29,0; 0,72              | 4,42 (4,34;<br>4,46)    | 4,15 (4,03<br>4,25)     | 4,0; 0,35              |
| Hb, г/л                  | 110,0 (109,0;<br>113,0) | 126,0 (121,0;<br>129,0) | 0,0; 0,02 <sup>1</sup> | 113,0 (104,0;<br>119,0)  | 119,0 (111,0;<br>126,0) | 0,0; 0,005 <sup>1</sup> | 112,0 (107,0;<br>112,0) | 124,0 (112,0;<br>126,0) | 1,0; 0,03 <sup>1</sup> |
| IRF, %                   | 13,2 (7,8; 17,9)        | 10,5 (9,2; 11,7)        | 2,0; 0,14              | 18,85 (15,8;<br>22,7)    | 9,2 (8,1; 13,5)         | 4,0; 0,02 <sup>1</sup>  | 8,9 (7,5; 21,8)         | 7,0 (5,2; 15,2)         | 4,0; 0,35              |
| LFR, %                   | 86,8 (82,1;<br>92,2)    | 89,5 (88,3;<br>90,8)    | 2,0; 0,14              | 81,15 (77,3;<br>84,2)    | 90,8 (86,5;<br>91,9)    | 1,0; 0,08               | 91,1 (78,2;<br>92,5)    | 93,0 (86,1;<br>94,8)    | 4,0; 0,35              |
| MFR, %                   | 11,8 (7,5; 13,7)        | 9,5 (8,2; 10,0)         | 3,0; 0,04 <sup>1</sup> | 15,95 (11,3;<br>18,8)    | 8,7 (7,3; 12,3)         | 5,0; 0,01 <sup>1</sup>  | 8,5 (6,5; 19,1)         | 5,4 (4,4; 11,2)         | 2,0; 0,14              |
| HFR, %                   | 2,9 (1,4; 3,8)          | 1,0 (0,6; 2,0)          | 3,0; 0,04 <sup>1</sup> | 3,3 (1,9; 7,0)           | 0,9 (0,8; 1,2)          | 4,0; 0,03 <sup>1</sup>  | 1,6 (0,9; 2,7)          | 1,6 (0,8; 2,7)          | 4,0; 0,72              |
| Ret-He, пг               | 29,9 (25,3;<br>31,0)    | 32,3 (28,7;<br>32,8)    | 5,0; 0,5               | 24,05 (22,2;<br>25,3)    | 28,9 (27,6;<br>29,7)    | 10,0; 0,04 <sup>1</sup> | 25,4 (24,6;<br>25,7)    | 29,6 (29,1;<br>29,8)    | 2,0; 0,03 <sup>1</sup> |
| RBC-He, пг               | 26,6 (24,1;<br>27,7)    | 28,2 (27,8;<br>28,7)    | 3,0; 0,22              | 23,5 (22,4;<br>25,2)     | 26,4 (24,9;<br>27,6)    | 9,0; 0,03 <sup>1</sup>  | 27,1 (24,5;<br>27,4)    | 29,4 (27,0;<br>31,0)    | 0,0; 0,04 <sup>1</sup> |
| ESR, мм/ч                | 10,0 (5,0; 12,0)        | 7,0 (5,0; 11,0)         | 7,5; 0,27              | 38,0 (30,0;<br>44,0)     | 7,0 (5,0; 8,0)          | 0,0; 0,003 <sup>1</sup> | 21,0 (20,0;<br>30,0)    | 8,0 (3,0; 10,0)         | 0,0; 0,04 <sup>1</sup> |
| Железо,<br>мкмоль/л      | 6,5 (6,02; 7,51)        | 17,0 (7,84;<br>24,27)   | 0,0; 0,03 <sup>1</sup> | 6,6 (4,62; 6,67)         | 14,7 (7,47;<br>22,6)    | 5,0; 0,01 <sup>1</sup>  | 6,84 (5,06;<br>6,94)    | 13,95 (8,81;<br>16,42)  | 3,0; 0,04 <sup>1</sup> |
| Ферритин,<br>мкг/л       | 11,1 (7,1; 15,4)        | 37,85 (32,0;<br>45,3)   | 0,0; 0,04 <sup>1</sup> | 217,95 (154,8;<br>356,5) | 39,2 (34,8;<br>42,4)    | 1,0; 0,007 <sup>1</sup> | 37,75 (15,35;<br>82,95) | 29,15 (28,61;<br>43,05) | 4,0; 0,72              |
| СРБ, мг/л                | 0,9 (0,72; 1,2)         | 1,5 (1,1; 2,5)          | 0,0; 0,02 <sup>1</sup> | 23,0 (11,8;<br>31,4)     | 1,4 (0,9; 1,7)          | 3,0; 0,01 <sup>1</sup>  | 2,2 (2,1; 2,6)          | 1,2 (1,2; 1,2)          | 0,0; 0,04 <sup>1</sup> |



**Таблица 4**  
**Динамика эффективности дифференцированного подхода к лечению анемии у детей с ЮИА с учетом характера анемии (n, %)**  
**Table 4**

**Dynamics of the effectiveness of a differentiated approach to the treatment of anemia in children with JIA, taking into account the nature of anemia (n, %)**

| Исследуемые подгруппы детей | Положительная динамика | Отрицательная динамика или ее отсутствие | $\chi^2$ (p)  |
|-----------------------------|------------------------|------------------------------------------|---------------|
| ЖДА                         | 9 (90,0%)              | 1 (10,0%)                                | 7,59; 0,01    |
| АХЗ                         | 13 (92,9%)             | 1 (7,1%)                                 | 13,17; <0,001 |
| ЖДА и АХЗ                   | 5 (62,5%)              | 3 (37,5%)                                | 0,57; 0,45    |
|                             | 27 (84,4%)             | 5 (15,6%)                                | 30,25; <0,001 |

возможно, комплексного подхода в лечении анемического синдрома, предусматривающего первоначально купирование воспалительного процесса и в дальнейшем восполнение дефицита железа у данных пациентов.

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У пациентов с ювенильным идиопатическим артритом анемия диагностирована в 37,1% случаев. Она носила нормоцитарный, гипохромный железodefицитный характер и сопровождалась явлениями анизоцитоза эритроцитов. Преобладающим вариантом анемии у данной категории пациентов является анемия хронического заболевания (43,8%), реже железodefицитная анемия (31,2%). Сочетание двух вариантов анемии выявлено у каждого четвертого пациента с ЮИА. Проводимое дифференциальное лечение детей с анемией и ЮИА способствовало достоверному увеличению содержания гемоглобина, железа, снижению интенсивности процесса ретикулоцитопоза среди детей с железodefицитной анемией и было более эффективно среди детей с анемией хронического заболевания.

Проведенное исследование подтверждает необходимость учета механизма развития анемического синдрома у детей с ювенильным идиопатическим артритом и демонстрирует эффективность лечения анемии путем коррекции базисной противовоспалительной терапии у детей с анемией хронического заболевания путем применения препаратов железа в случае железodefицитной анемии.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Bloxham E, Vagadia V, Scott K. et al. (2011) Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad Med J*, vol. 87(1031), pp. 560–596.
2. Furst D.E., Chang H., Greenberg J.D. et al. (2009) Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry. *Clin Exp Rheumatol*, vol. 27(4), pp. 560–566.
3. Grinshtein Yu.I., Shabalin V.V., Kusaev V.V. (2016) Anemic syndrome in rheumatoid arthritis: approaches to diagnosis and treatment options. *Therapeutic archive*, vol. 88, no 5, pp. 107–112. (In Russian)
4. Gangat N., Wolanskyj A.P. (2013) Anemia of chronic disease. *Semin Hematol*, vol. 50(3), pp. 232–238.
5. Sun C.C., Vaja V., Babitt J.L. et al. (2012) Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol*, vol. 87(4), pp. 392–400.
6. Andersen C.T., Marsden D.M., Duggan C.P. et al. (2023) Oral iron supplementation and anaemia in children according to schedule, duration, dose and cosupplementation: a systematic review and meta-analysis of 129 randomised trials. *BMJ Glob Health*, vol. 8(2):e010745. doi: 10.1136/bmjgh-2022-010745.
7. De Marchi S., Pirisi M., Ferraccioli G.F. (1993) Erythropoietin and the anemia of chronic diseases. *Clin Exp Rheumatol*, vol. 11(4), pp. 429–44.
8. Madu A.Z., Ughasoro M.D. (2017) Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Med Princ Pract*, vol. 26(1), pp. 1–9. <https://doi.org/10.1159/000452104>
9. Katsarou A., Pantopoulos K. (2018) Hepcidin Therapeutics. *Pharmaceuticals (Basel)*, vol. 21, no 11(4), p. 127. doi: 10.3390/ph11040127.
10. Roy C.N., Mak H.H., Akpan I. et al. (2007) Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation. *Blood*, vol. 109, pp. 4038–4044.
11. Northrop-Clewes C.A., Thurnham D.J. (2013) Biomarkers for the differentiation of anemia and their clinical usefulness. *J Blood Med*, vol. 20, no 4, pp. 11–22. doi: 10.2147/JBM.S29212.