

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.72-002.77-053.2:616.155.194

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-199-207>

Поступила в редакцию 15.02.2022

Received 15.02.2022

А. В. Сукало, **Н. В. Строгая**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ КРОВИ И СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Аннотация. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – системное хроническое заболевание. Одними из внесуставных проявлений ЮИА являются гематологические изменения в виде развития анемического синдрома.

Цель исследования – изучение изменений показателей эритроцитарного ряда крови и состояния обмена железа у детей с ЮИА в зависимости от формы и длительности заболевания.

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов детского возраста. Изучены показатели эритроцитарного ряда, включая определение количества эритроцитов, уровня гемоглобина, соотношения количества эритроцитов к объему крови, среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците, средней концентрации гемоглобина в эритроците, а также распределение эритроцитов по длине в виде разницы между наибольшим и наименьшим размером эритроцитов и отклонение объема эритроцитов от средней величины. Состояние обмена железа оценивали по таким показателям, как содержание сывороточного железа, ферритина, трансферрина, латентная железосвязывающая способность сыворотки крови, общая железосвязывающая способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина железом. У 18,7 % детей с ЮИА отмечено снижение гемоглобина до менее 120 г/л. Выявлено достоверное ($p < 0,001$) снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците у 37,9 % пациентов.

В результате исследования было установлено, что снижение содержания железа в сыворотке крови обусловлено не только истинным железodefицитным состоянием (ЖДС), но и перераспределением запасов железа на фоне хронического аутоиммунного воспаления. При системной форме заболевания изменения латентного ЖДС более выражены. При длительном течении заболевания происходит нормализация эритроцитарных показателей. Длительность заболевания не оказывает влияния на феррокинетику и на изменение эритроцитарных показателей, что обусловлено развитием компенсации ЖДС на фоне проводимого лечения.

Ключевые слова: анемия хронического заболевания, детский возраст, железodefицитная анемия, ювенильный идиопатический артрит, обмен железа

Для цитирования: Сукало, А. В. Эритроцитарные индексы крови и состояние обмена железа у детей с ювенильным идиопатическим артритом / А. В. Сукало, Н. В. Строгая // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 199–207. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-199-207>

Alexander V. Sukalo, **Nataliya V. Strohaya**

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ERYTHROCYTE BLOOD INDICES AND STATE OF IRON METABOLISM IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Abstract. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a systemic chronic disease. One of the extra-articular manifestations of JIA are hematological changes. The most common is anemia.

The aim of the study was to explore the indicators of the red blood cells and the state of iron metabolism in children with JIA, depending on the form and duration of the disease. A retrospective analysis of the medical history of patients was carried out.

The study of the indicators of the red blood cells consisted in determining the number of erythrocytes, the amount of hemoglobin, the ratio of the number of erythrocytes to blood volume, the average volume of erythrocytes, the average hemoglobin content in the erythrocyte, the average concentration of hemoglobin in the erythrocyte, as well as the distribution of red blood cells along the length in the form of the difference between the largest and smallest size of red blood cells and the deviation of the volume of red blood cells from the average value. The state of iron metabolism was represented by such indicators as the content of serum iron, ferritin, transferrin, latent iron-binding capacity of blood serum, total iron-binding capacity of serum, transferrin saturation coefficient with iron. In 18.7 % of children with JIA, a decrease in hemoglobin of less than 120 g/l was noted. There was a significant ($p < 0.001$) decrease in the average hemoglobin content in the erythrocyte in 37.9 % of patients.

As a result of the study, it was found that the decrease in the iron content in the blood serum is due not only to the true iron deficiency state, but also to the redistribution of iron reserves against the background of chronic autoimmune inflammation.

In the systemic form of the disease, changes in the latent iron deficiency state are more pronounced. With a long course of the disease, normalization of red blood cell parameters occurs. The duration of the disease has no effect on ferrokinetics, which is due to the development of iron deficiency compensation against the background of ongoing treatment.

Keywords: anemia of chronic disease, childhood, iron deficiency anemia, juvenile idiopathic arthritis, iron metabolism

For citation: Sukalo A. V., Strohaya N. V. Erythrocyte blood indices and state of iron metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 199–207 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-199-207>

Введение. Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является наиболее распространенным системным заболеванием соединительной ткани у детей. По данным проведенных международных исследований, заболеваемость составляет от 0,83 до 40,1 случая на 100 000 детей [1, 2]. ЮИА не только медицинская, но и экономическая проблема, так как, диагностированный в детском возрасте, он нередко приводит к инвалидизации в трудоспособном периоде. Для ЮИА характерны разнообразные клинические проявления, включая поражения суставов и внесуставные изменения, одними из которых являются реакции со стороны кроветворной ткани. Гематологические нарушения при ЮИА разнообразны и могут проявляться нейтропенией, тромбоцитопенией, тромбоцитозом, эозинофилией и анемией [3]. При этом последняя является одним из наиболее распространенных внесуставных проявлений ЮИА [4]. Т. Ganz установлено, что при длительно текущем воспалительном процессе уровень гемоглобина (Hb) падает примерно на 13 % еженедельно [5]. Анемия приводит к гипоксии тканей, что, с одной стороны, может ухудшать течение и прогноз основного заболевания, а с другой – способствовать дистрофическим изменениям в ряде органов и систем.

При ЮИА анемический синдром (АС) многогранен и представлен тремя основными патогенетическими группами: дефицитными анемиями, анемиями хронического заболевания (АХЗ) и анемиями, развивающимися на фоне приема цитостатических препаратов (метотрексат) [5].

Дефицитные анемии включают в себя железодефицитное состояние (ЖДС), истинную железодефицитную анемию (ЖДА), В12-дефицитную и фолиево-дефицитную. Для ЖДА характерны микроцитоз, гипохромия эритроцитов, для группы фолиево-/В12-дефицитных анемий – макроцитоз, гиперхромия. АХЗ может быть гипорегенераторной, нормоцитарной, нормохромной, развивающейся в ответ на хроническое воспаление, инфекцию или опухолевый процесс. Впервые АХЗ была описана в 1930-е годы и охарактеризована в 1950-е годы G. E. Cartwright [6]. Согласно проведенному в США исследованию, в период с 2001 по 2007 г. частота развития АС у взрослого населения с ревматоидным артритом составила 16,7 % [5]. По данным А. Wilson, распространенность анемии при данной патологии составляет от 33 до 60 % [7]. Согласно исследованию М. Muñoz с соавт. (2011), АХЗ может быть выставлена при наличии признаков хронического воспаления, снижения содержания Hb, сниженном уровне насыщения трансферрина при нормальном или повышенном уровне ферритина [8]. В большинстве случаев АС является лишь одним из аспектов системного заболевания, при котором на первый план выходит поражение других органов и тканей. В редких случаях основным симптомом является анемия.

Развитие АС при ЮИА состоит из следующих звеньев: гиперпродукция цитокинов, угнетающих эритропоэз (ИЛ-6, ИЛ-1, TNF α); нарушение метаболизма железа; нарушение синтеза эритропоэтина (ЭПО) и чувствительности клеток-предшественников эритропоэза к нему.

Железо играет одну из главных ролей в функционировании организма, так как связывает и транспортирует кислород. С другой стороны, железо может образовывать свободные гидроксильные радикалы, что в дальнейшем приводит к гибели клеток. Известно, что в хранении и транспорте железа участвуют ферритин, трансферрин и трансферриновый рецептор [9]. Трансферрин – белок с молекулярной массой 80 кДа, который синтезируется в печени и служит для транспортировки железа в ткани. Количество трансферрина находится в обратной зависимости от количества железа (чем больше железа, тем меньше синтезируется трансферрина). Трансферриновый рецептор – белок с молекулярной массой 180 кДа и двумя доменами, каждый из которых может связывать две молекулы железа. Белок обеспечивает транспорт в клетку комплекса трансферрин–железо (после связывания с доменами – комплекса трансферрин–трансферриновый

рецептор). В дальнейшем железо в клетке высвобождается, а вышеупомянутые белки входят в рециркуляцию. За накопление и хранение запасов железа отвечает ферритин (белок с молекулярной массой 480 кДа). Количество ферритина находится в прямой зависимости от количества железа (чем больше железа, тем больше ферритина).

Повышение продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- α , действует непосредственно на процессы метаболизма железа. Далее индукция цитокинами синтеза гепсидина вызывает снижение всасывания железа в кишечнике и утилизацию его из макрофагов [10]. Результатом является сниженная эритропоэтическая активность красного костного мозга, проявляющаяся в виде нормо-, реже – микроцитарной анемии, ретикулоцитопении с нормальным или повышенным уровнем ферритина в сыворотке крови. Нередко отмечаются лабораторные признаки воспалительного процесса, такие как повышение уровня С-реактивного белка, гиперфибриногенемия, гипергаммаглобулинемия.

При угнетении эритропоэза, кровопотере или гемолизе количество транспортируемого кислорода к органам и тканям уменьшается. В ответ на это почкой вырабатывается ЭПО, который стимулирует эритропоэз. Последний, помимо ЭПО, зависит также от функционирования костного мозга, достаточного поступления железа, витамина В12 и фолиевой кислоты. Данный механизм развития АС характерен для системной красной волчанки, хронической болезни почек, ЮИА.

Одна из главных причин уменьшения синтеза ЭПО при системных заболеваниях соединительной ткани – это действие провоспалительных цитокинов по принципу отрицательной обратной связи. В результате действия провоспалительных цитокинов происходит нарушение всасывания железа в кишечнике и накопление его внутри макрофагов, уменьшение синтеза ЭПО, увеличение ферритина по механизму положительной обратной связи. Вследствие данного каскада реакций при АХЗ отмечаются низкий уровень железа и высокий уровень ферритина. Следует отметить, что при воспалительном процессе ферритин выступает в качестве белка острой фазы.

Одним из побочных эффектов лечения ЮИА может быть развитие АС вследствие применения метотрексата – препарата цитостатического механизма действия. Часто метотрексат вызывает мегалобластную анемию, являясь ингибитором дигидрофолатредуктазы [11]. У взрослых, согласно данным литературы, небольшие дозы метотрексата (12,5 мг еженедельно) могут вызвать анемию. Механизм развития АС на фоне лечения метотрексатом заключается в нарушении процесса метилирования дезоксиуридинмонофосфата, вследствие чего последний накапливается в клетке и встраивается в ДНК. В последующем синтезируется дефектная ДНК, в которой тимидин замещен уридином. При исследовании костного мозга отмечается неэффективный эритропоэз с гиперплазией костного мозга и нарушением созревания мегалобластов, для которого характерны макроцитоз, анизоцитоз и пойкилоцитоз эритроцитов. Вследствие недостатка фолиевой кислоты синтез дефектной ДНК происходит не только в кроветворных предшественниках, но и в других быстроделющихся популяциях клеток (например, в слизистой оболочке кишечника). Таким образом, дефициту фолиевой кислоты часто сопутствуют желудочно-кишечные симптомы.

Несмотря на проведенные многочисленные исследования АС при ревматоидном артрите среди взрослых, у детей данный вопрос изучен недостаточно. Так, существуют единичные публикации об отдельных патогенетических составляющих АС в детском возрасте [3]. Поэтому изучение и анализ причин возникновения АС и его проявлений у детей с идиопатическим артритом с учетом формы заболевания, его длительности, проводимой терапии цитостатическими препаратами является актуальным. Полученные результаты будут использованы для последующей коррекции выявленных нарушений.

Цель исследования – изучить изменение показателей эритроцитарного ряда крови и состояние обмена железа у детей с ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от формы и длительности заболевания.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 182 медицинских карт стационарного пациентов детского возраста, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении УЗ «2-я ГДКБ» г. Минска в период с 2017 по 2019 г. В контрольную группу были включены 30 практически здоровых детей, не имевших иммунопатологических изменений. По возрасту ($U = 2438,0$; $p = 0,35$) и полу ($\chi^2 = 1,52$; $p = 0,22$), а также основным показателям физического развития дети двух сравниваемых групп статистически не различались (табл. 1).

Таблица 1. Возрастно-половая характеристика и показатели физического развития детей с ЮИА и детей контрольной группы, Me (25 %; 75 %)

Table 1. Age-sex characteristics and indicators of physical development of the children with JIA and the children of the control group, Me (25 %; 75 %)

Показатель	Дети с ЮИА (n = 182)	Контрольная группа (n = 30)	Достоверность различий (U; p)
Пол (м/ж), %	25,8/74,2	36,7/63,3	–
Возраст, полных лет	9 (5; 11)	9,3 (8; 10)	2438,0; 0,35
Вес, кг	30,35 (20,5; 40)	30,7 (28; 33)	2398,0; 0,84
Рост, м	1,37 (1,125; 1,47)	1,36 (1,3; 1,4)	2397,0; 0,84
ИМТ, кг/м ²	16,7 (15,3; 18,7)	16,7 (14,9; 18,2)	2170,0; 0,33

Диагноз ювенильный идиопатический артрит выставлен пациентам в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра, критериями Американской коллегии ревматологов [3]. Данные критерии включают следующее:

1. Дебют заболевания до 16-летнего возраста.
2. Поражение одного или более сустава с выпотом/припухлостью и/или ограничением функции, боли, локальное повышение температуры.
3. Длительность суставного синдрома от 6 недель до 3 мес.
4. Исключены другие ревматические заболевания.

На основании клинической картины заболевания и согласно критериям клинической классификации ILAR [3] выделены суставной (91,2 %) и системный (8,8 %) варианты заболевания.

С учетом длительности заболевания нами было выделено три группы: до 1 года – 53 (29,1 %) ребенка, от 1 года до 5 лет – 59 (32,4 %), с длительностью заболевания более 6 лет – 70 (38,5 %) детей. При этом возраст от начала заболевания составил 7,5 (5; 10) года.

В ходе исследования нами оценена проведенная базисная противовоспалительная терапия. В исследуемой группе базисную терапию метотрексатом получили 112 (62,10 %) детей, терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) – 13 (7,14 %) детей. Терапию, включающую сочетание метотрексата с ГИБП, получал 31 (15,90 %) пациент (из них 2 – тоцилизумаб, 3 – этанерцепт, 26 – адалимумаб). Нестероидные противовоспалительные средства были назначены 3,3 % пациентов в период дебюта заболевания. Лечение с использованием ГКС получали 3,3 % детей. Длительность проведения базисной терапии (метотрексат) составила 2 (1; 4) года, терапии ГИБП – 2,5 (1; 2) года.

Все гематологические исследования проводили при помощи биохимического анализатора Olympus AU 400 и гематологического анализатора Sysmex XS-800i. Исследование периферической крови включало в себя определение количества эритроцитов (RBC), количества Hb, соотношения количества эритроцитов к объему крови (Hct), среднего объема эритроцита (MCV – mean corpuscular volume), среднего содержания Hb в эритроците (MCH – mean corpuscular hemoglobin), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration), а также показатели разнородности эритроцитов: распределение эритроцитов по длине в виде разницы между наибольшим и наименьшим размером эритроцитов (RDW-SD – red cell distribution width) и отклонение объема эритроцитов от средней величины (RDW-CV). Показатели MCV, RDW-SD измеряли в фемтолитрах (10^{-15} /л), а MCH – в пикограммах (одна триллионная часть грамма, 10^{-12}).

Биохимическое исследование сыворотки крови заключалось в определении показателей обмена железа: содержания сывороточного железа, ферритина, трансферрина, латентной железосвязывающей способности сыворотки крови (ЛЖСС), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), коэффициента насыщения трансферрина железом (TSAT, %). Клинических признаков анемии в виде проявлений гипоксического и сидоропенического синдромов у детей группы с ЮИА выявлено не было, так как значения Hb в целом были в пределах возрастной нормы (табл. 2).

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения распределения качественных при-

знаков двух независимых групп использовали U -критерий Манна–Уитни. Проверку статистических гипотез осуществляли при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По данным общего анализа крови, в группе детей с ЮИА не выявлено лабораторных признаков анемии в виде достоверных снижений концентрации эритроцитов и Hb (табл. 2). При этом у 18,7 % детей с ЮИА отмечено снижение Hb до менее 120 г/л. В группе контроля таких детей не наблюдалось. Однако отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение среднего содержания Hb в эритроците (MCH) по сравнению с контролем среди 37,9 % детей, что можно объяснить расстройством обменных процессов в организме, а также дефицитом железа и риском развития гипохромии эритроцитов. Такие изменения сопровождались морфологическими, размерными изменениями популяции эритроцитов в виде снижения значений показателя RDW-SD, отражающего уменьшение распределения эритроцитов по ширине ($p < 0,001$) у 21,9 % детей с ЮИА.

Таблица 2. Характеристика эритроцитарных показателей и показателей феррикинетики у детей контрольной группы и у детей с ЮИА, Me (25 %; 75 %)

Table 2. Characteristics of red blood cell parameters and iron metabolism parameters in the children of the control group and in the children with JIA, Me (25 %; 75 %)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Дети с ЮИА (n = 182)	Статистическая значимость различий (U; p)
<i>Эритроцитарные показатели</i>			
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,6 (4,4; 4,8)	4,7 (4,5; 4,9)	3745,50; 0,05
Hb, г/л	131 (127; 138)	129 (122; 137)	3824,0; 0,08
Hct, %	38,2 (36,15; 40,05)	38,5 (36,4; 40,5)	4323,50; 0,63
MCV, фл	80,6 (76,7; 85,75)	80,5 (77,6; 84,3)	4468,50; 0,85
MCH, пг	28,7 (27,75; 29,35)	27,5 (26,2; 28,6)	2434,50; <0,001*
MCHC, г/дл	33,6 (33; 34,5)	33,8 (33; 34,6)	4396,50; 0,73
RDW-SD, фл	40,7 (39,2; 43,4)	39,5 (37,2; 41,4)	2933,50; <0,001*
RDW-CV, %	14 (12,9; 14,6)	13,7 (13; 14,6)	4275,0; 0,83
<i>Показатели обмена железа</i>			
Железо, мкмоль/л	17 (14,1; 20,8)	12,9 (9,2; 17,1)	2051,50; <0,001*
Ферритин, мкг/л,	26,4 (24,4; 33,6)	34,2 (22,6; 59)	1891,0; 0,02*
Трансферрин, г/л	2,7 (2,5; 2,8)	2,78 (2,58; 3,8)	148,50; 0,32
ЛЖСС, мкмоль/л	39,1 (35,9; 45,3)	50,1 (42,9; 55,5)	33,0; 0,02*
ОЖСС, мкмоль/л	43,1 (36,9; 52,8)	56,7 (23,8; 68,2)	307,0; 0,29
TSAT, %	40 (26,9; 57,3)	19,8 (14,6; 35,9)	169,0; 0,001*

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * – различие показателей статистически значимо ($p < 0,05$).

Следует отметить, что такие изменения могут быть обусловлены как активностью воспалительного аутоиммунного процесса, так и применением препаратов цитостатиков для лечения данных пациентов. Об этом свидетельствуют изменения тромбоцитарного ряда клеток крови. Выявлено достоверное снижение ($p < 0,001$) показателя PDW до 9,8 (9; 10,6) фл, свидетельствующее об уменьшении ширины распределения тромбоцитов по объему и указывающее на преобладание в кровотоке старых форм тромбоцитов. Косвенным признаком развития ЖДС и наличия аутоиммунного воспаления является достоверное увеличение ($p < 0,001$) тромбокрита до 0,32 (0,27; 0,38) %. О наличии воспалительного процесса в организме у детей группы с ЮИА свидетельствует повышение в общем анализе крови уровня лейкоцитов до 7,3 (5,9; 9,4) ($\times 10^9/л$) ($p < 0,001$) и показателей СОЭ до 10 (6; 18) мм/ч ($p < 0,001$).

Результаты исследования содержания железа и показателей феррокинетики также свидетельствовали о развитии ЖДС у детей с ЮИА (табл. 2). Почти у каждого третьего ребенка с артритом (у 29,7 %) отмечено достоверное снижение уровня железа в сыворотке крови по сравнению с контролем ($p < 0,001$), хотя и не выходящее за пределы возрастной нормы. Также зарегистрировано снижение ($p = 0,001$) содержания железа и в молекуле белка-переносчика железа – транс-

феррине (показатель TSAT) у 25 % детей с ЮИА. Это способствовало росту ($p = 0,02$) железосвязывающих свойств сыворотки (увеличение значений показателя ЛЖСС). Следует отметить, что зарегистрированное нами железодефицитное изменение крови может быть обусловлено и наличием хронического воспалительного процесса (в данном случае – аутоиммунного характера), и развитием так называемой анемии хронического заболевания (D-63 по МКБ-10). Известно, что секретируемый ферритин выполняет ряд функций, таких как регуляция миелопоэза, миграция лимфоцитов, иммуносупрессивная функция. Кроме того, он связан с фактором некроза опухолей альфа, что объясняет его повышение на фоне воспалительного аутоиммунного процесса. Известно, что в общем анализе крови такая анемия характеризуется низкими значениями MCV и MCH, т. е. является микроцитарной и гипохромной, напоминая ЖДА. Для этого вида анемий характерно снижение уровня сывороточного железа на фоне повышенного содержания ферритина [9]. Такие изменения выявлены нами у 28 детей с ЮИА (у 15,4 % в группе детей с ЮИА и у 51,9 % детей с пониженным содержанием железа).

Ферритин синтезируется клетками различных органов и тканей, в первую очередь печени [9]. Известно, что при патологии печени увеличение содержания ферритина сочетается с повышенными уровнями АСТ, АЛТ, что и наблюдалось нами у детей с гиперферритинемией (среди 38,8 и 10,9 % детей с ЮИА соответственно). Выявлено увеличение АСТ до 26,4 (22,6; 35,4) Ед/л ($p < 0,001$) и АЛТ до 15,6 (12,6; 21,5) Ед/л ($p = 0,001$). Эти изменения могут быть обусловлены побочным действием метотрексата у данной категории пациентов.

Таким образом, ЖДС перераспределительного характера, обусловленное хроническим аутоиммунным воспалением, выявлено у 14,3 % детей с ЮИА, а истинное ЖДС – у 15,4 % детей с ЮИА.

Нами установлен ряд существенных изменений в значениях эритроцитарных показателей и показателей феррокинетики у детей контрольной группы и у детей с различными формами ЮИА, прежде всего – системной формы артрита (табл. 3). Отмечено достоверное, не выходящее за пределы возрастной нормы, снижение содержания гемоглобина ($p = 0,03$), MCH ($p < 0,001$) и MCHC ($p = 0,010$). При суставной форме заболевания, в отличие от системной, оказались сниженными значения показателей разнородности эритроцитов – RDW-SD ($p = 0,03$) и RDW-CV ($p = 0,03$), что свидетельствовало о хроническом характере ЖДС.

Таблица 3. Характеристика эритроцитарных показателей и показателей феррокинетики у детей контрольной группы и у детей с различными формами ЮИА, Me (25 %; 75 %)

Table 3. Characteristics of red blood cell indicators and iron metabolism indicators in the children of the control group and in the children with different JIA forms, Me (25 %; 75 %)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Форма идиопатического артрита		Достоверность различий		
		системная (n = 16)	суставная (n = 166)	$U_{1,2}; p$	$U_{1,3}; p$	$U_{2,3}; p$
<i>Эритроцитарные показатели</i>						
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,64 (4,37; 4,84)	4,8 (4,5; 5,2)	4,7 (4,5; 4,9)	2,69; 0,10	3,27; 0,07	1126,50; 0,45
Hb, г/л	131 (126,5; 137,5)	125,5 (118; 133)	130 (122; 137)	4,84; 0,03*	2,26; 0,13	1036,0; 0,22
Hct, %	38,2 (36,15; 40,05)	37,8 (36,8; 42,2)	38,5 (36,3; 40,5)	0,26; 0,61	0,19; 0,66	1196,0; 0,72
MCV, фл	80,6 (76,7; 85,75)	80,3 (77,4; 82,5)	80,6 (77,7; 84,4)	0,33; 0,57	0,01; 0,91	1152,0; 0,53
MCH, пг	28,7 (27,75; 29,35)	26,5 (25,9; 27,6)	27,6 (26,2; 28,7)	24,12; <0,001*	21,61; <0,001*	816,50; 0,02*
MCHC, г/дл	33,6 (33; 34,5)	32,9 (32,2; 33,9)	33,9 (33,2; 34,7)	6,63; 0,01*	0,75; 0,39	671,0; 0,002*
RDW-SD, фл	40,7 (39,2; 43,4)	41,55 (38,5; 44,6)	39,3 (37,2; 41,3)	0,09; 0,77	13,22; 0,0003*	826,0; 0,03*
RDW-CV, %	14 (12,9; 14,6)	14,6 (13,5; 15,9)	13,6 (9,1; 10,8)	3,72; 0,05	0,34; 0,56	824,0; 0,03*
<i>Показатели обмена железа</i>						
Железо, мкмоль/л	17 (14,1; 20,8)	9,9 (6,7; 13,8)	13,4 (9,6; 17,2)	11,97; 0,0005*	15,28; <0,001*	728,50; 0,09
Ферритин, мкг/л	26,4 (24,4; 33,6)	125,4 (48,2; 158)	32,1 (20,6; 53,7)	19,99; <0,001*	2,60; 0,11	265,50; <0,001*
ОЖСС, мкмоль/л	43,1 (36,9; 52,8)	15,3 (9,1; 56,4)	57,8 (24,3; 68,7)	1,63; 0,20	1,90; 0,17	13,50; 0,04*
TSAT, %	40 (26,9; 57,3)	17,6 (13,7; 37,4)	20,3 (14,7; 34,5)	3,33; 0,07	9,85; 0,0017*	47,0; 0,89

Выявленные изменения значений показателей феррокинетики были обусловлены прежде всего наличием проявлений перераспределительного дефицита железа в сыворотке крови на фоне воспалительного процесса при системном варианте артрита, что сопровождалось значительным повышением содержания ферритина ($p < 0,001$), снижением насыщения трансферрина железом ($p = 0,02$), увеличением значений железосвязывающих свойств сыворотки ($p < 0,001$).

Повышенное содержание ферритина у детей с системным вариантом заболевания отмечено у 42,0 % пациентов, а при суставной форме – лишь у 3,4 % ($p < 0,001$). Такие изменения сопровождались снижением содержания железа у 50 % детей с системной формой заболевания и у 35,0 % детей с суставной формой.

Таким образом, форма идиопатического артрита оказывала влияние на развитие ЖДС, более выраженного у детей с системным вариантом заболевания, что было обусловлено большей активностью воспалительного процесса и последующим развитием латентного ЖДС перераспределительного характера.

Установлено, что при ювенильном артрите длительность заболевания влияет на изменение показателей эритроцитарного ряда, но не оказывает влияния на показатели феррокинетики (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика эритроцитарных показателей и показателей феррокинетики у детей с ЮИА в зависимости от длительности заболевания, Ме (25 %; 75 %)

Table 4. Characteristics of red blood cell parameters and iron metabolism parameters in the children with JIA depending on the duration of the disease, Me (25 %; 75 %)

Показатель	Длительность заболевания			Влияние показателя KW (H)	Статистическая значимость различий		
	до 1 года (n = 53)	1–5 лет (n = 59)	свыше 6 лет (n = 70)		$U_{1-2}; p$	$U_{1-3}; p$	$U_{2-3}; p$
<i>Показатели эритроцитарного ряда</i>							
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,8 (4,6; 5,2)	4,6 (4,4; 4,9)	4,8 (4,5; 5,0)	$H = 9,23;$ $p = 0,0099^*$	652,0; 0,01*	844,0; 0,31	2121,0; 0,01*
Hb, г/л	122 (115; 130)	129 (121; 134)	134,5 (126; 141)	$H = 20,19;$ $p = 0,0000^*$	689,0; 0,03*	468,0; <0,001*	1938,50; 0,001*
Hct, %	36,8 (35;39,4)	37,6 (36; 39,4)	39,6 (37,1; 41,1)	$H = 13,19;$ $p = 0,0014^*$	876,50; 0,5	629,50; 0,009*	1889,0; 0,001*
MCV, фл	75,7 (72,7; 80,6)	80,5 (78,7; 84,8)	81,5 (78,4; 84,4)	$H = 16,10;$ $p = 0,0003^*$	514,0; <0,001*	474,50; <0,001*	2638,50; 0,60
MCH, пг	25,5 (23,5; 26,5)	27,6 (26,6; 28,6)	27,9 (27,1; 28,7)	$H = 25,45;$ $p = 0,0000^*$	419,50; <0,001*	344,0; <0,001*	2477,0; 0,26
MCHC, г/дл	33,2 (32,3; 33,5)	33,9 (33,1; 34,9)	34 (33,2; 34,4)	$H = 13,76;$ $p = 0,001^*$	552,50; <0,001*	502,0; <0,001*	2743,0; 0,90
RDW-SD, фл	39,9 (37,6; 42,8)	39,6 (37,5; 41,3)	39,2 (37; 41,4)	$H = 1,23;$ $p = 0,54$	799,0; 0,36	817,0; 0,29	2467,0; 0,72
RDW-CV, %	15,1 (14,2; 15,9)	13,6 (13; 14,4)	13,3 (12,9; 14,5)	$H = 15,4;$ $p = 0,0005^*$	458,50; <0,001*	519,0; <0,001*	2499,50; 0,61
<i>Показатели обмена железа</i>							
Железо, мкмоль/л	11,6 (4,5; 15)	13 (9,9; 17,3)	13,3 (8,3; 17,1)	$H = 3,99;$ $p = 0,14$	560,50; 0,06	491,50; 0,07	1887,0; 0,98
Ферритин, мкг/л	36,9 (24,7; 78,7)	32,3 (21,5; 54,5)	34,2 (22,8; 71,7)	$H = 0,38;$ $p = 0,83$	523,50; 0,53	475,50; 0,62	1344,50; 0,80
СРБ, мг/л	2,8 (1,1; 15,5)	1,5 (0,7; 3,5)	1,7 (0,8; 4,7)	$H = 2,62;$ $p = 0,27$	719,0; 0,10	705,50; 0,18	2706,50; 0,69
РФ, мг/л	7,1 (5; 7,8)	6,7 (4,8; 8,6)	7,2 (4,5; 9,7)	$H = 0,36;$ $p = 0,83$	570,0; 0,72	495,50; 0,59	1927,0; 0,66
Трансферрин, г/л	3 (2,2; 5,6)	2,7 (2,6; 4)	2,8 (2,8; 3)	$H = 0,3;$ $p = 0,85$	22,0; 0,65	12,0; 1,00	34,0; 0,06
ЛЖСС, мкмоль/л	42,9 (42,3; 43,5)	50,1 (44,1; 53,4)	62,6 (57,5; 67,7)	$H = 4,55;$ $p = 0,10$	2,0; 0,35	0,00; 0,12	0,00; 0,28
ОЖСС, мкмоль/л	23,8 (18,2; 56,6)	62,6 (35,7; 73,8)	56,6 (21,4; 66,9)	$H = 4,60;$ $p = 0,10$	27,0; 0,04*	30,0; 0,22	84,50; 0,98
TSAT, %	23,1 (9; 56,3)	17,6 (15; 30,3)	18,6 (14,2; 30,3)	$H = 0,09;$ $p = 0,96$	52,0; 0,79	42,0; 0,78	103,50; 0,46

Наиболее достоверное изменений данных показателей происходило в первые 5 лет заболевания, особенно на первом году, а при дальнейшем течении заболевания происходило увеличение значений рассматриваемых показателей и их стабилизация. Прежде всего это касалось увеличения содержания гемоглобина ($H = 20,19; p < 0,001$), плотности гемоглобина в эритроците ($H = 13,76; p = 0,001$) и увеличения размеров самих эритроцитов ($H = 16,10; p < 0,001$).

Выводы

1. Снижение содержания железа в сыворотке крови по сравнению с контролем у 29,7 % детей с ЮИА обусловлено не только истинным ЖДС, выявленным у 15,4 % детей, но и перераспределением запасов железа вследствие хронического аутоиммунного воспаления у 14,3 % детей, что необходимо учитывать при применении препаратов железа у этой категории пациентов.

2. Установлены более выраженные изменения латентного ЖДС у детей с системным вариантом заболевания, которые обусловлены наличием перераспределения запасов железа в организме на фоне выраженного системного воспалительного ответа, что указывает на необходимость проведения адекватной противовоспалительной терапии для ликвидации такого ЖДС.

3. На фоне проводимого длительного противовоспалительного лечения развивающаяся компенсация воспалительного процесса способствует нормализации показателей эритроцитарного ряда и показателей феррокинетики, особенно у детей с системным вариантом заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Manners, P. J. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia / P. J. Manners, D. A. Diepeveen // *Pediatrics*. – 1996. – Vol. 98, N 1. – P. 84–89.
2. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study / S. von Koskull [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 940–945.
3. *Pädiatrische Rheumatologie* / ed. : N. Wagner, G. Denneker. – 2 Aufl. – Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag, 2014. – 564 S.
4. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* / ed. : C. Niemeier, A. Eggert. – 2 vollst. überarb. Aufl. – Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag, 2018. – 564 S.
5. Ganz, T. Iron sequestration and anemia of inflammation / T. Ganz, E. Nemeth // *Semin Hem.* – 2009. – Vol. 46, N 4. – P. 387–393. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2009.06.001>
6. Zarychanski, R. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? / R. Zarychanski, D. S. Houston // *Can. Med. Assoc. J.* – 2008. – Vol. 12, N 4. – P. 333–337. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071131>
7. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry / D. E. Furst [et al.] // *Clin. Exp. Rheum.* – 2009. – Vol. 27, N 4. – P. 560–566.
8. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload / M. Muñoz [et al.] // *J. Clin. Path.* – 2011. – Vol. 64, N 4. – P. 287–296. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.086991>
9. Northrop-Clewes, C. A. Biomarkers for the differentiation of anemia and their clinical usefulness / C. A. Northrop-Clewes, D. I. Thurnham // *Blood Med.* – 2013. – Vol. 20, N 4. – P. 11–22. <https://doi.org/10.2147/JBM.S29212>
10. D'Angelo, G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia / G. D'Angelo // *Blood Res.* – 2013. – Vol. 48, N 1. – P. 10–15. <https://doi.org/10.5045/br.2013.48.1.10>
11. Lim, A. Y. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years / A. Y. Lim, K. Gaffney, D. G. Scott // *Rheum.* – 2005. – Vol. 44, N 8. – P. 1051–1055. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh685>

References

1. Manners P. J., Diepeveen D. A. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics*, 1996, vol. 98, no. 1, pp. 84–89.
2. von Koskull S., Truckenbrodt H., Holle R., Hormann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2001, vol. 60, pp. 940–945.
3. Wagner N., Denneker G. (eds.). *Pädiatrische Rheumatologie. 2 Aufl.* Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2014. 564 p.
4. Niemeier C., Eggert A. (eds.). *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. 2 vollst. überarb. Aufl.* Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2018. 564 p.
5. Ganz T., Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Seminars in Hematology*, 2009, vol. 46, no. 4, pp. 387–393. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2009.06.001>
6. Zarychanski R., Houston D. S. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? *Canadian Medical Association Journal*, 2008, vol. 12, no. 4, pp. 333–337. <https://doi.org/10.1503/cmaj.071131>

7. Furst D. E., Chang H., Greenberg J. D., Veena K. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2009, vol. 27, no. 4, pp. 560–566.

8. Muñoz M., García-Erce J. A., Remacha Á. F. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology*, 2011, vol. 64, no. 4, pp. 287–296. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.086991>

9. Northrop-Clewes C. A., Thurnham D. I. Biomarkers for the differentiation of anemia and their clinical usefulness. *Journal of Blood Medicine*, 2013, vol. 20, no. 4, pp. 11–22. <https://doi.org/10.2147/JBM.S29212>

10. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Research*, 2013, vol. 48, no. 1, pp. 10–15. <https://doi.org/10.5045/br.2013.48.1.10>

11. Lim A. Y., Gaffney K., Scott D. G. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, vol. 44, no. 8, pp. 1051–1055. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh685>

Інфармацыя аб аўтарах

Сукало Александр Васильевич – академик, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: childill1@bsmu.by

Строгая Наталья Владимировна – аспирант. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: nata931994@gmail.com

Information about the authors

Alexander V. Sukalo – Academician, D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: childill1@bsmu.by

Nataliya V. Strohaya – Postgraduate student. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nata931994@gmail.com