



Оригинальная статья

Является ли анемия клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами?

Сафарова К.Н.¹ • Дорогойкина К.Д.¹ • Ребров А.П.¹

Сафарова Карина Николаевна – аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета¹; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>. E-mail: kn.safarova@yandex.ru

Дорогойкина Ксения Дмитриевна – аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета¹; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>. E-mail: dorogoykinakd@mail.ru

Ребров Андрей Петрович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета¹; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>
✉ 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация. Тел.: +7 (845) 249 14 37. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Актуальность. Анемия – частое коморбидное состояние у пациентов со спондилоартритами (SpA). Ее развитие ассоциировано с активностью основного процесса, а в ряде случаев анемия может быть осложнением медикаментозной терапии. Изучение особенностей анемии, ее встречаемости у больных со SpA представляет значительный интерес в связи с длительно сохраняющимся воспалительным процессом, с одной стороны, и высокой частотой применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – с другой. **Цель** – оценить встречаемость НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов со SpA и анемией.

Материал и методы. В одномоментное обсервационное исследование включены 107 пациентов с достоверным SpA (средний возраст 44 [36; 53] года, продолжительность SpA – 16 [9; 21] лет, 61,9% мужчин), находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2017–2018 гг. Оценены гемограмма, уровень С-реактивного белка, показатели феррокинетики (железо сыворотки, трансферрин, ферритин, насыщение трансферрина железом). Анемия устанавливалась согласно критериям Всемирной организации здравоохранения. В зависимости от наличия признаков абсолютного железодефицита сформированы 2 группы: 1-я группа включала 13 пациентов с анемией хронического заболевания, 2-я группа – 3 больных с железодефицитной анемией и 26 больных с комбинацией анемии хронического заболевания и железодефицитной анемии. Для оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ пациентам с анемией выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). **Результаты.** Анемия выявлена у 42 (39,3%) пациентов, у 38 (90,5%) из них диагностирована анемия легкой степени. Нарастание активности основного процесса по изменению величины лабораторных маркеров системного воспаления (скорость оседания эритроцитов, уровень

С-реактивного белка) статистически значимо коррелировало со снижением концентрации гемоглобина ($r = -0,5715$ и $r = -0,3498$ соответственно, $p < 0,05$). По результатам ЭГДС НПВП-индуцированные эрозии слизистой оболочки пищевода и/или желудка выявлены у 1 (7,7%) пациента 1-й группы и у 1 (3,4%) больного 2-й группы. Эпизод НПВП-индуцированных эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе отмечен у 4 (13,8%) больных 2-й группы, на момент исследования при ЭГДС дефектов слизистой оболочки не обнаружено. **Заключение.** Анемия выявлена более чем у трети пациентов со SpA, из них у 29 (69%) обнаружены лабораторные признаки железодефицита, но только у 1 (3,4%) больного при ЭГДС подтверждена НПВП-индуцированная гастропатия. Причиной дефицита железа у этих пациентов может быть НПВП-ассоциированная энтеропатия, что требует дополнительного обследования. Развитие железодефицита может быть патогенетически связано с длительным угнетением абсорбции алиментарного железа на фоне персистирующего системного воспаления и истощением запасов железа в отсутствие желудочно-кишечной кровопотери.

Ключевые слова: спондилоартрит, воспаление, гемоглобин, нарушение метаболизма железа, железодефицитная анемия, нестероидные противовоспалительные препараты, пептическая язва, болезни желудочно-кишечного тракта

Для цитирования: Сафарова КН, Дорогойкина КД, Ребров АП. Является ли анемия клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами? Альманах клинической медицины. 2019;47(5):410–8. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-037.

Поступила 20.06.2018; доработана 12.07.2019; принята к публикации 17.07.2019; опубликована онлайн 26.07.2019

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России; 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Российская Федерация



Спондилоартриты (СпА) – группа хронических воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением крестцово-подвздошных суставов, позвоночника, с частым вовлечением периферических суставов и энтезисов, возможными внескелетными проявлениями в виде увеита, псориаза, воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) [1]. Анемия – частое коморбидное состояние у пациентов со СпА. Развитие анемического синдрома ассоциировано с активностью основного заболевания, а в ряде случаев может быть осложнением медикаментозной терапии [2, 3].

Целью фармакотерапии СпА является достижение ремиссии или минимальной активности заболевания, замедление или предупреждение рентгенологической прогрессии, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) применяются при СпА для уменьшения внеаксиальных и внескелетных проявлений заболевания, а при анкилозирующем спондилите НПВП признаны основным патогенетическим средством лечения в связи с доказанной способностью замедлять рентгенологическое прогрессирование заболевания [4]. Прием НПВП при анкилозирующем спондилите рекомендован в средних и высоких терапевтических дозах в длительном непрерывном режиме.

Наиболее частое осложнение терапии НПВП – развитие гастропатии и/или энтеропатии, что может вносить существенный вклад в патогенез анемии у пациентов со СпА за счет формирования истинного дефицита железа в результате желудочно-кишечной кровопотери. К основным факторам риска НПВП-индуцированных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) относятся язвенный анамнез, включая язвы, осложнившиеся кровотечением и перфорацией, прием низких доз ацетилсалициловой кислоты или других антиагрегантных препаратов, пожилой возраст, курение, прием системных глюкокортикоидов (ГК) [5]. Оценка вклада НПВП-индуцированных осложнений со стороны ЖКТ в формирование железодефицита и последующее развитие анемии представляет значительный интерес в связи с высокой частотой применения препаратов данной группы у больных СпА. Актуальным остается вопрос: всегда ли анемия выступает клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов ЖКТ у пациентов со СпА?

Цель – оценить частоту встречаемости НПВП-индуцированного поражения верхних отделов ЖКТ у пациентов со СпА и анемией.

Материал и методы

В одномоментное обсервационное исследование включены 107 пациентов с достоверным диагнозом СпА, находившихся на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в период с июня 2017 по январь 2018 г. Критерии включения: возраст пациентов 18 лет и более, соответствие критериям ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) для аксиального [6] или периферического [7] СпА, подписание формы добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: болезнь Крона, язвенный колит и другие аутоиммунные заболевания; тяжелые инфекции (вирус иммунодефицита человека, вирусные гепатиты В и С, сепсис, инфекционный эндокардит, туберкулез); онкологические и лимфопролиферативные процессы; иные хронические заболевания в фазе обострения на момент включения; беременность и лактация; дисфункциональные маточные кровотечения у женщин в течение последнего года.

Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 3 от 07.11.2017).

Характеристика группы включенных в исследование пациентов, нозологическая структура СпА и проводимая лекарственная терапия приведены в табл. 1.

Активность заболевания определяли с помощью индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) с использованием С-реактивного белка (СРБ). Высокая активность согласно индексу BASDAI зарегистрирована у 77 (72%) пациентов, у 72 (85,7%) пациентов с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным СпА выявлена высокая и очень высокая активность заболевания по индексу ASDAS-СРБ.

У всех пациентов исследованы общий анализ крови с оценкой эритроцитарных индексов (MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина

**Таблица 1.** Характеристика пациентов и проводимая терапия у больных со спондилоартритами

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	44 [36; 53]
Доля мужчин, %	61,2
Длительность заболевания, годы, Ме [Q1; Q3]	16 [9; 21]
Нозологическая структура СпА, n = 107 (%)	
анкилозирующий спондилит	82 (76,6)
псориатический артрит	23 (21,5)
периферический СпА	1 (0,95)
нерентгенологический аксиальный СпА	1 (0,95)
Внескелетные проявления СпА, n = 107 (%)	
увейт	21 (19,6)
псориаз	20 (18,7)
воспалительное заболевание кишечника	-
BASDAI, Ме [Q1; Q3]	6,05 [4; 7,2]
ASDAS-СРБ, n = 83, Ме [Q1; Q3]	3,49 [2,97; 4,13]
Терапия НПВП и ГК, n = 102 (%)	
НПВП	52 (51,0)
НПВП+ГК	46 (45,1)
ГК	4 (3,9)
Базисная противовоспалительная терапия, n = 61 (%)	
сульфасалазин	20 (32,8)
метотрексат	16 (26,2)
сульфасалазин + метотрексат	4 (6,6)
циклоsporин А	1 (1,6)
ингибиторы ФНО- α	8 (13,1)
ингибиторы ФНО- α + сульфасалазин/метотрексат	12 (19,7)

ГК – глюкокортикоид, НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат, СпА – спондилоартрит, ФНО – фактор некроза опухоли

в эритроците, МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW – ширина распределения эритроцитов по объему) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, общий холестерин,

мочевая кислота, фосфор, кальций, глюкоза, гамма-глутамилтранспептидаза), уровень СРБ, показатели феррокинетики (железо сыворотки, трансферрин, ферритин, насыщение трансферрина железом (НТЖ)). Анемия устанавливалась в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения при снижении уровня гемоглобина (HGB) < 130 г/л у мужчин и < 120 г/л у женщин [8]. Дифференциальная диагностика патогенетических вариантов анемии проводилась на основании оценки эритроцитарных индексов, изменений показателей метаболизма железа и уровня СРБ. Диагноз анемии хронического заболевания (АХЗ) устанавливался при уровне ферритина > 100 нг/мл, НТЖ < 20% и/или СРБ > 5 мг/л. Железодефицитная анемия (ЖДА) диагностировалась при уровне ферритина < 30 нг/мл и МСН < 26 пг либо при уровне ферритина < 50 нг/мл и СРБ > 10 мг/л. Анемия смешанного генеза (АХЗ+ЖДА) устанавливалась при уровне ферритина 30 (50) – 100 нг/мл, НТЖ < 20% и/или СРБ > 5 мг/л [9].

Для оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ всем пациентам с анемией выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corp., США), Statistica 8.0. Характер распределения признака оценивали с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Учитывая ненормальное распределение, для описания признака приведены медиана (Ме) и межквартильный интервал (Q1 – 25-й; Q3 – 75-й квартиль). При сравнении количественных переменных использовался критерий Манна – Уитни. Корреляционная связь определялась методом Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Анемия выявлена у 42 (39,3%) пациентов. Из них у 38 (90,5%) диагностирована анемия легкой степени, у 4 (9,5%) – средней степени тяжести, случаев тяжелой анемии не зарегистрировано. Средний возраст больных с анемией составил 38,5 [34; 47] года, среди них преобладали мужчины – 24 (57,1%). Средняя концентрация HGB у женщин была статистически значимо ($p = 0,001$) ниже, чем у мужчин (109 [103; 117] и 125 [115; 127] г/л соответственно).

Сывороточная концентрация СРБ у больных СпА с анемией составила 17,8 [7,5; 36,1] мг/л, у пациентов без анемии – 9,55 [4,8; 14] мг/л ($p = 0,0007$);



среднее значение СОЭ у пациентов с анемией – 20,5 [13; 30] мм/ч, у пациентов без анемии – 10 [6; 15] мм/ч ($p=0,0000$). Таким образом, у больных СпА с анемией активность системного воспаления была достоверно выше. Нарастание активности основного процесса (изменение величины лабораторных маркеров системного воспаления – СОЭ и уровня СРБ) статистически значимо коррелировало со снижением концентрации HGB ($r=-0,5715$ и $r=-0,3498$ соответственно, $p<0,05$) (рисунок). У пациентов со СпА выявлена обратная взаимосвязь между значением индекса ASDAS-СРБ и уровнем HGB ($r=-0,3348$; $p<0,05$).

Все пациенты со СпА и наличием анемического синдрома принимали НПВП, из них 19 (45,2%) больных также получали системные ГК в дозе 2,5–20 мг/сут в пересчете на преднизолон. Более половины пациентов (64,3%) указали на практически ежедневный прием НПВП, при этом только четверть пациентов принимали селективные НПВП (табл. 2). Индекс приема НПВП ASAS [10], рассчитанный на период предшествующих 30 дней, составил 71,4% [42,9; 100]. Достоверной взаимосвязи между уровнем HGB и значением индекса приема НПВП ASAS не установлено. Все пациенты принимали НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы. В течение 3 месяцев, предшествующих исследованию, пациентам не проводилась антианемическая терапия препаратами железа.

В зависимости от наличия лабораторных признаков абсолютного дефицита железа пациенты

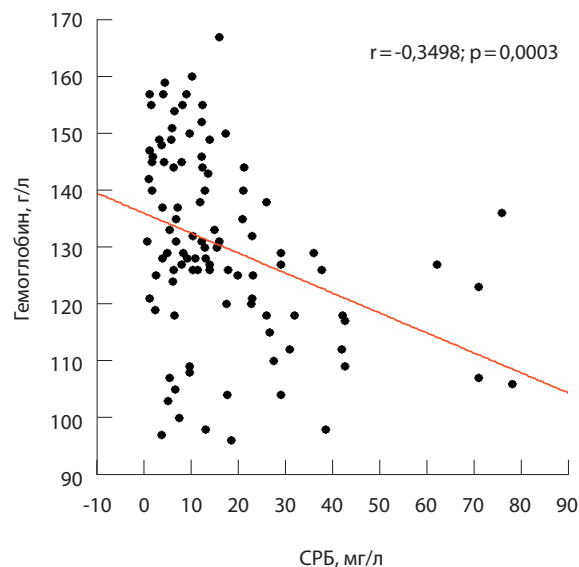
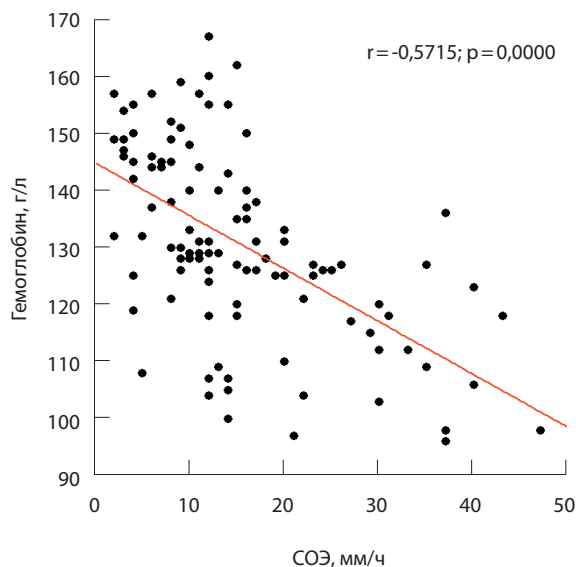
Таблица 2. Режим терапии и группы используемых нестероидных противовоспалительных препаратов у больных спондилоартритом и анемией

Показатель	Значение
Группа НПВП, n (%)	
селективные НПВП	11 (26,2)
НПВП с умеренной селективностью	16 (38,1)
неселективные НПВП ± НПВП умеренной селективности	15 (35,7)
Кратность приема НПВП в течение последнего месяца, n (%)	
5–7 дней в неделю	27 (64,3)
3–5 дней в неделю	4 (9,5)
1–3 раза в неделю	11 (26,2)

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

были разделены на 2 группы: 1-я группа включала 13 (31%) пациентов с АХЗ, 2-я группа – 26 (61,9%) больных с анемией смешанного генеза (АХЗ+ЖДА) и 3 (7,1%) пациентов с истинной ЖДА.

Среди больных СпА обеих групп отсутствовали люди старше 65 лет, на момент исследования курили 10 (23,8%) пациентов, большинство из них имели умеренный и высокий риски НПВП-ассоциированных осложнений со стороны ЖКТ [5]. По результатам ЭГДС поражение верхних отделов ЖКТ зарегистрировано только у 2 больных: у 1 (7,7%) больного 1-й группы выявлены



Взаимосвязь между уровнем гемоглобина и маркерами системного воспаления; СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок

**Таблица 3.** Риск развития НПВП-индуцированных осложнений и результаты эзофагогастродуоденоскопии у пациентов со спондиллоартритом и анемией

Показатель	Группа 1 (n = 13)	Группа 2 (n = 29)
Пол (женщины : мужчины)	15,4 : 84,6	55,2 : 44,8
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	38 [35; 47]	38,5 [31,5; 45,5]
Язвенный анамнез, n (%)	-	3 (10,3)
НПВП-индуцированные эрозии слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ в анамнезе, n (%)	-	4 (13,8)
Риск НПВП-индуцированных осложнений верхних отделов ЖКТ, n (%)		
низкий	2 (15,4)	3 (10,3)
умеренный	9 (69,2)	18 (62,1)
высокий	2 (15,4)	8 (27,6)
Результаты ЭГДС, n (%)		
эрозии слизистой оболочки пищевода и/или желудка	1 (7,7)	1 (3,4)
гастрит	8 (61,5)	14 (48,3)
гастродуоденит и/или эзофагит	3 (23,1)	10 (34,5)
рубцовые изменения слизистой оболочки	-	2 (6,9)
без патологии	1 (7,7)	4 (13,8)

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

эрозии слизистой оболочки пищевода и желудка, у 1 (3,4%) пациента 2-й группы, имевшего язвенный анамнез, обнаружены эрозии слизистой оболочки желудка. У пациентов, имевших ранее эпизод НПВП-индуцированных эрозий слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ (давностью от 3 месяцев до 10 лет), на момент исследования при ЭГДС дефектов слизистой оболочки не обнаружено. У 2 больных, имевших в анамнезе указание на язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, при ЭГДС определена рубцовая деформация пилорoduоденальной зоны (табл. 3).

Следует отметить, что во 2-й группе у 5 (17,2%) пациентов, двое из которых не имели патологических изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ при ЭГДС, выявлена гипоальбуминемия, что в сочетании с абсолютным железodefицитом свидетельствует о возможном наличии НПВП-энтеропатии. При поиске других возможных причин абсолютного железodefицита у пациентов 2-й группы установлено, что 1 больной

с диагностированной истинной ЖДА имел синдром недостаточности питания, а у пациентки 1-й группы в анамнезе отмечались дисфункциональные маточные кровотечения, однако на момент исследования лабораторные признаки анемического синдрома соответствовали изолированной АХЗ.

Обсуждение

Анемия – частый гематологический синдром у пациентов с ревматическими заболеваниями. При ревматоидном артрите анемия выступает одним из самых распространенных внесуставных проявлений заболевания, отражает активность основного процесса, достоверно взаимосвязана с рентгенологическим прогрессированием деструктивного поражения суставов, признана предиктором неблагоприятного прогноза [11].

Ведущими по механизму развития патогенетическими вариантами анемии при ревматоидном артрите и СпА являются АХЗ и ЖДА либо их комбинация [2, 3, 12]. Железodefицитный компонент в развитии анемии может быть обусловлен неадекватным поступлением железа с пищей, повышенными потребностями организма, поражением ЖКТ с развитием синдрома мальабсорбции или наличием язвенной болезни желудка либо двенадцатиперстной кишки, приемом лекарственных препаратов. Развитие железodefицита может быть патогенетически связано с длительной блокадой абсорбции алиментарного железа в условиях персистирующего системного воспаления и постепенного истощения тканевых запасов железа в организме.

Несмотря на высокую распространенность СпА в популяции, данные о встречаемости и особенностях анемического синдрома у больных СпА ограничены. Установлено, что для СпА характерен цитокиновый дисбаланс со значительным увеличением секреции ряда провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 6, 8, 17A, 23 [13, 14]. В патогенезе АХЗ ведущую роль играет гиперпродукция ИЛ-6, приводящая к увеличению синтеза острофазового белка гепсидина. Гепсидин подавляет абсорбцию пищевого железа в кишечнике и ингибирует высвобождение железа из тканевых депо путем уменьшения экспрессии ферропортина – единственного известного экспортера железа. В результате при АХЗ формируется функциональный перераспределительный дефицит железа, а при длительном течении АХЗ возможно истощение тканевых депо с последующим развитием абсолютного железodefицита [15].



НПВП – один из немногих классов препаратов, способных индуцировать и поддерживать ремиссию у пациентов с аксиальным СпА. Согласно современным рекомендациям, НПВП следует применять длительно в максимальных терапевтических дозировках [16]. В связи с этим важным аспектом представляется осуществление регулярного мониторинга безопасности терапии НПВП, а при наличии анемического синдрома у пациентов со СпА необходим тщательный анализ причин его развития.

При ретроспективном анализе результатов исследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой среди 5608 больных ревматическими заболеваниями, принимавших НПВП в течение не менее 1 месяца, при ЭГДС в 12,6% случаев выявлялись язвы слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки [17]. Согласно результатам нескольких метаанализов, выполненных в 1991–2004 гг., относительный риск развития тяжелых осложнений со стороны ЖКТ у пациентов, принимающих НПВП, был в 3–4 раза выше по сравнению с больными, не получающими терапию препаратами данной группы [18]. В проспективном исследовании с участием 8843 пациентов с ревматоидным артритом показано, что наличие гастроэнтеропатии или пептической язвы в анамнезе, одновременный прием ГК и снижение функционального статуса пациента, обусловленное тяжелой степенью артрита, увеличивают риск серьезных НПВП-индуцированных осложнений со стороны ЖКТ практически вдвое. Наличие нескольких факторов риска увеличивает частоту возникновения осложнений со стороны ЖКТ, ассоциированных с приемом НПВП [19]. Вместе с тем в ходе исследования, проведенного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с участием 6431 больного с различными ревматическими заболеваниями, не установлено достоверных различий в частоте НПВП-индуцированных ЖКТ-осложнений у пациентов, принимавших только НПВП и НПВП в комбинации с ГК [20]. Следовательно, вопрос об отрицательном влиянии ГК на слизистую оболочку ЖКТ с развитием осложнений у пациентов, принимающих НПВП, требует дальнейшего изучения.

Среди осложнений со стороны ЖКТ, ассоциированных с приемом НПВП, поражение тонкой кишки изучено в меньшей степени. В результате отрицательного воздействия НПВП развиваются труднодиагностируемые изменения слизистой оболочки тонкой кишки, сопровождающиеся повышением проницаемости кишечной стенки, транслокацией бактерий и их компонентов с последующим развитием хронического

воспаления. Наиболее частым проявлением НПВП-индуцированной энтеропатии становится наличие истинной ЖДА в сочетании с гипоальбуминемией, однако в некоторых случаях НПВП-энтеропатия может осложняться развитием профузных кровотечений, перфорацией кишки и формированием кольцевидных стриктур [5]. Поражения тонкого отдела кишечника должны верифицироваться с помощью видеокапсульной эндоскопии, исследования маркеров воспаления кишки (фекальный кальпротектин и др.).

Таким образом, применение НПВП нуждается в постоянном мониторинге развития нежелательных реакций проводимой терапии, оценке факторов риска осложнений со стороны ЖКТ перед началом и в процессе медикаментозного лечения СпА. Анемия у пациентов со СпА должна быть вовремя диагностирована, наличие истинного железодефицитного компонента анемического синдрома требует тщательного анализа клинической ситуации и исключения желудочно-кишечной кровопотери. Учитывая результаты проведенного исследования, можно говорить о достаточно высокой безопасности применения НПВП у больных СпА, а также сделать вывод о преобладании воспалительного компонента в патогенезе развития анемического синдрома у пациентов со СпА.

Заключение

В ходе настоящего исследования анемия выявлена более чем у трети пациентов со СпА, из них у большинства (90,5%) зарегистрирована анемия легкой степени. Снижение уровня гемоглобина было существенно связано с увеличением СОЭ и уровня СРБ. У 29 (69%) больных обнаружены лабораторные признаки железодефицита, но только у 1 (3,4%) пациента при ЭГДС подтверждено НПВП-индуцированное эрозивное поражение верхних отделов ЖКТ. Причиной дефицита железа у пациентов данной группы может быть наличие НПВП-ассоциированной энтеропатии, что указывает на необходимость дополнительного обследования пациентов. Развитие железодефицита может быть патогенетически связано с длительным угнетением абсорбции алиментарного железа на фоне персистирующего системного воспаления и с истощением запасов железа в отсутствие желудочно-кишечной кровопотери. Анемия далеко не во всех случаях является клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со СпА, что необходимо учитывать в клинической практике. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

К.Н. Сафарова – набор клинического материала, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; К.Д. Дорогойкина – набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов исследования, написание текста; А.П. Ребров – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978–91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
2. Kim K-J, Cho C-S. Anemia of chronic disease in ankylosing spondylitis: improvement following anti-TNF therapy. *Arch Rheumatol.* 2012;27(2):90–7. doi: 10.5606/tjr.2012.014.
3. Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Cantini F. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNFα drugs and therapy-induced changes. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(1):56–61. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01662.x.
4. Blachier M, Canoui-Poitrine F, Dougados M, Lethuaut A, Fautrel B, Ferkal S, Le Corvoisier P, Farrenq V, Poulain C, Ghaleh B, Bastuji-Garin S, Claudepierre P. Factors associated with radiographic lesions in early axial spondyloarthritis. Results from the DESIR cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(9):1686–93. doi: 10.1093/rheumatology/ket207.
5. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН, Ивашкин ВТ, Чичасова НВ, Алексеева ЛИ, Карпов ЮА, Евсеев МА, Кукушкин МЛ, Данилов АБ, Воробьева ОВ, Амелин АВ, Новикова ДС, Драпкина ОМ, Копенкин СС, Абузарова ГР. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowich WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233.
7. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645.
8. World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. WHO; 2011. Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
9. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, Liumbruno GM, Lasocki S, Meybohm P, Rao Baikady R, Richards T, Shander A, So-Osman C, Spahn DR, Klein AA. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72(2):233–47. doi: 10.1111/anae.13773.
10. Dougados M, Simon P, Braun J, Burgos-Vargas R, Maksymowich WP, Sieper J, van der Heijde D. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):249–51. doi: 10.1136/ard.2010.133488.
11. Möller B, Scherer A, Förger F, Villiger PM, Finckh A; Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatic Diseases. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):691–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202709.
12. Bloxham E, Vagadia V, Scott K, Francis G, Saravanan V, Heycock C, Rynne M, Hamilton J, Kelly CA. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad Med J.* 2011;87(1031):596–600. doi: 10.1136/pgmj.2011.117507.
13. Насонов ЕЛ, Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(3):299–307. doi: 10.14412/1995-4484-2015-299-307.
14. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Апаркина АВ, Хондкарян ЭВ. Концентрация интерлейкина-17А остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение года. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):80–5. doi: 10.17116/terarkh201789480-85.
15. Рукавицын ОА. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология.* 2016;11(1):37–46. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46.
16. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Оттева ЭН, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, Годзенко АА, Дубиков АА, Дубинина ТВ, Иванова ОН, Коротаева ТВ, Лапшина СА, Несмеянова ОБ, Никишина ИП, Раскина ТА, Румянцова ОА, Смирнов АВ, Ситало АВ, Эрдес ШФ. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1S):67–74. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-67-74.
17. Каратеев АЕ, Успенский ЮП, Пахомова ИГ, Насонов ЕЛ. Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2008;(3):11–6.
18. Moskowitz RW, Abramson SB, Berenbaum F, Simon LS, Hochberg M. Coxibs and NSAIDs – is the air any clearer? Perspectives from the OARSI/International COX-2 Study Group Workshop



2007. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15(8):849–56. doi: 10.1016/j.joca.2007.06.012.
19. Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *Dig Liver Dis.* 2000;32(2):138–51. doi: 10.1016/S1590-8658(00)80402-8.
20. Каратеев АЕ, Мороз ЕВ. Влияют ли глюкокортикоиды на развитие язв и эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных, принимающих НПВП? *Терапевтический архив.* 2018;90(5):50–4. doi: 10.26442/terarkh201890550-54.
- ## References
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Riegler A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978–91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
 - Kim K-J, Cho C-S. Anemia of chronic disease in ankylosing spondylitis: improvement following anti-TNF therapy. *Arch Rheumatol.* 2012;27(2):90–7. doi: 10.5606/tjr.2012.014.
 - Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Cantini F. Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring anti-TNF α drugs and therapy-induced changes. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(1):56–61. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01662.x.
 - Blachier M, Canoui-Poitrine F, Dougados M, Lethuaut A, Fautrel B, Ferkal S, Le Corvoisier P, Farrenq V, Poulain C, Ghaleh B, Bastuji-Garin S, Claudepierre P. Factors associated with radiographic lesions in early axial spondyloarthritis. Results from the DESIR cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(9):1686–93. doi: 10.1093/rheumatology/ket207.
 - Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, Ivashkin VT, Chichasova NV, Alekseeva LI, Karpov YuA, Evseev MA, Kukushkin ML, Danilov AB, Vorobyeva OV, Amelin AV, Novikova DS, Drapkina OM, Kopenkin SS, Abuzarova GR. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Modern Rheumatology Journal.* 2015;9(1):4–23. Russian. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
 - Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777–83. doi: 10.1136/ard.2009.108233.
 - Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25–31. doi: 10.1136/ard.2010.133645.
 - World Health Organization (WHO). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [Internet]. WHO; 2011. Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>.
 - Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, Liumburno GM, Lasocki S, Meybohm P, Rao Baikady R, Richards T, Shander A, So-Osman C, Spahn DR, Klein AA. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72(2):233–47. doi: 10.1111/anae.13773.
 - Dougados M, Simon P, Braun J, Burgos-Vargas R, Maksymowych WP, Sieper J, van der Heijde D. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):249–51. doi: 10.1136/ard.2010.133488.
 - Möller B, Scherer A, Förger F, Villiger PM, Finckh A; Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatic Diseases. Anaemia may add information to standardised disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(4):691–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202709.
 - Bloxham E, Vagadia V, Scott K, Francis G, Saravanan V, Heycock C, Rynne M, Hamilton J, Kelly CA. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad Med J.* 2011;87(1031):596–600. doi: 10.1136/pgmj.2011.117507.
 - Nasonov EL, Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: Molecular mechanisms. *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(3):299–307. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2015-299-307.
 - Gaydukova IZ, Rebrov AP, Aparkina AV, Khondkaryan EV. Stable high interleukin-17A concentration in patients with ankylosing spondylitis treated with tumor necrosis factor- α inhibitors during a year. *Ter Arkh.* 2017;89(4):80–5. Russian. doi: 10.17116/terarkh201789480-85.
 - Rukavitsyn OA. Anemia of chronic diseases: the important aspects of pathogenesis and treatment. *Oncohematology.* 2016;11(1):37–46. Russian. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46.
 - Gaidukova IZ, Rebrov AP, Otteva EN, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, Godzenko AA, Dubikov AA, Dubinina TV, Ivanova ON, Korotaeva TV, Lapshina SA, Nesmeyanova OB, Nikishina IP, Raskina TA, Rummyantseva OA, Smirnov AV, Sitalo AV, Erdes ShF. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, monitoring their efficacy and safety (draft guidelines of the expert spondyloarthritis diagnosis and treatment group). *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(15):67–74. Russian. doi: 10.14412/1995-4484-2016-15-67-74.
 - Karateev AE, Uspenskiy YuP, Pakhomova IG, Nasonov EL. Use of NSAIDs and pathology of esophagus: association with core symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD), frequency and risk factors of erosive esophagitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2008;(3):11–6. Russian.
 - Moskowitz RW, Abramson SB, Berenbaum F, Simon LS, Hochberg M. Coxibs and NSAIDs – is the air any clearer? Perspectives from the OARSI/International COX-2 Study Group Workshop 2007. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(8):849–56. doi: 10.1016/j.joca.2007.06.012.
 - Koch M, Dezi A, Tarquini M, Capurso L. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *Dig Liver Dis.* 2000;32(2):138–51. doi: 10.1016/S1590-8658(00)80402-8.
 - Karateev AE, Moroz EV. Do glucocorticoids affect the development of ulcers and erosions of the upper gastrointestinal tract in patients taking NSAIDs? *Ter Arkh.* 2018;90(5):50–4. Russian. doi: 10.26442/terarkh201890550-54.



Is anemia a clinical marker of NSAIDs-induced upper gastrointestinal lesions in patients with spondyloarthritis?

K.N. Safarova¹ • K.D. Dorogoykina¹ • A.P. Rebrov¹

Background: Anemia is a frequent comorbid conditions in patients with spondyloarthritis (SpA). Its development is associated with the activity of the underlying disorder, and in some cases can be a complication of medical treatment. Investigation into the particulars of the anemia, its prevalence in SpA patients is of considerable interest due to the long-term inflammatory process, on the one hand, and high frequency of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) usage, on the other. **Aim:** To assess the incidence of NSAID-induced lesions of upper gastrointestinal tract in patients with SpA and anemia. **Materials and methods:** This cross-sectional observational study included 107 patients with proven SpA (mean age, 44 [36; 53] years; SpA duration, 16 [9; 21] years; men, 61.9%) who were treated in the Department of Rheumatology, Saratov Regional Clinical Hospital, from 2017 to 2018. We assessed their blood cell counts, C-reactive protein levels, iron kinetic parameters (serum iron, transferrin, ferritin, transferrin saturation). Anemia was diagnosed according to the World Health Organization criteria. Two groups were formed depending on the presence of absolute iron deficiency: group 1, 13 patients with anemia of chronic disease (ACD), group 2, 3 patients with iron deficiency anemia (IDA) and 26 patients with ACD+IDA. Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) was performed to assess mucous membranes of the upper gastrointestinal tract in patients with anemia. **Results:** Anemia was found in 42 (39.3%) patients, 38 (90.5%) of them had mild anemia. The increase in the activity of the underlying disorder judged by changes in the laboratory markers of systemic inflammation (erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels) significantly correlated

with a decrease in hemoglobin concentration ($r=-0.5715$ and $r=-0.3498$ respectively, $p<0.05$). At EGDS, NSAIDs-induced erosions in the esophagus and/or stomach were found detected in 1 (7.7%) patient of the group 1 and in 1 (3.4%) patient of the group 2. A past episode of NSAIDs-induced erosions in the stomach and duodenum was noted in 4 (13.8%) patients of the group 2, whereas at the time of the study no mucous membranes defects were found at EGDS. **Conclusion:** Anemia was found in more than one third of SpA patients, with 29 of them (69%) having laboratory signs of iron deficiency, but only 1 (3.4%) patient had NSAIDs-induced gastropathy confirmed at EGDS. NSAIDs-associated enteropathy could be the cause of iron deficiency in these patients that would require additional patient examination. The development of iron deficiency can be pathophysiologically associated to prolonged inhibition of alimentary iron absorption against the background of persistent systemic inflammation and depletion of the iron pool in the absence of gastrointestinal blood losses.

Key words: spondyloarthritis, inflammation, hemoglobin, iron metabolism disorders, iron deficiency anemia, non-steroidal anti-inflammatory agents, peptic ulcer, gastrointestinal diseases

For citation: Safarova KN, Dorogoykina KD, Rebrov AP. Is anemia a clinical marker of NSAIDs-induced upper gastrointestinal lesions in patients with spondyloarthritis? Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(5):410–8. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-037.

Received 20 June 2018; revised 12 July 2019; accepted 17 July 2019; published online 26 July 2019

Karina N. Safarova – Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, General Medicine Faculty¹; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8989-8405>. E-mail: kn.safarova@yandex.ru

Ksenia D. Dorogoykina – Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy, General Medicine Faculty¹; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1765-2737>. E-mail: dorogoykinakd@mail.ru

Andrey P. Rebrov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy, General Medicine Faculty¹; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

✉ 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, 410012, Russian Federation. Tel.: +7 (845) 249 14 37. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Conflict of interests

Authors declare that they have no conflict of interests.

Authors' contribution

K.N. Safarova, clinical data collection, statistical analysis, analysis and interpretation of the study results, text writing; K.D. Dorogoykina, clinical data collection, analysis and interpretation of the study results, text writing; A.P. Rebrov, the study concept and design, analysis and interpretation of the study results, text editing, approval of the final version of the manuscript. All authors have significantly contributed to the study conduct and preparation of the article, have read and approved its final version before the submission.

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112 Bol'shaya Kazach'ya ul., Saratov, 410012, Russian Federation