

0
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М. І. ПИРОГОВА
НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ РЕАБІЛІТАЦІЇ ІНВАЛІДІВ (ННЛК) ІМ. М. І. ПИРОГОВА

**ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА
ТА ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ
АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ
У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК**

Методичні рекомендації

Вінниця – 2013

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ.М.І.ПИРОГОВА
НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ РЕАБІЛІТАЦІЇ ІНВАЛІДІВ (ННІК) ІМ. М. І. ПИРОГОВА

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник

Відділу медико-соціальної
експертизи МОЗ України

_____ С.І.Черняк

«__» _____ 2013 р

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ТА ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ
АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ
У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Методичні рекомендації

УДК 616.155.194-079.4-039.73:616.5-002.525.2

Установа розробник:

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова
Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів

Автори:

д.мед.н. Шевчук С.В.

Куриленко І.В.

Рецензент:

д.мед.н., професор Станіславчук М.А.

В методичних рекомендаціях представлені сучасні підходи до діагностики та лікування анемічного синдрому у хворих на системний червоний вовчак. Викладені етіопатогенетичні механізми формування різних варіантів анемії, принципи диференційної діагностичної та лікувальної тактики при анемії хронічного захворювання, залізодефіцитній та автоімунній гемолітичній анеміях.

Методичні рекомендації призначені для лікарів ревматологів, гематологів, загальної практики та сімейної медицини, реабілітологів, слухачів закладів післядипломної освіти, інтернів.

РЕКОМЕНДОВАНО

Вченою радою НДІ реабілітації інвалідів

протокол № 3 від 20.03.2013

Зміст

Перелік умовних скорочень.....	4
Вступ.....	6
1. Етіопатогенетичні варіанти анемічного синдрому у хворих на СЧВ	7
1.1 Патогенез анемії хронічного захворювання у хворих на СЧВ.....	7
1.2 Залізодефіцитна анемія у хворих на СЧВ.....	10
1.3 Автоімунна гемолітична анемія при СЧВ.....	11
2. Діагностична тактика при анемічному синдромі у хворих на СЧВ...	12
3. Структура та клініко-лабораторні особливості анемічного синдрому при СЧВ.....	19
4. Диференційні критерії анемічного синдрому при СЧВ.....	20
4.1 Діагностичні критерії автоімунної гемолітичної анемії у хворих на СЧВ.....	25
5. Лікувальна тактика при анемічному синдромі у хворих на СЧВ.....	27
5.1 Лікувальна тактика при анемії хронічного захворювання	27
5.2 Лікувальна тактика при залізодефіцитній анемії	32
5.3 Лікувальна тактика при автоімунній гемолітичній анемії	40
Заклучення.....	41
Література.....	42

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГА	Автоімунна гемолітична анемія
АХЗ	Анемія хронічного захворювання
АНА	Антинуклеарні антитіла
АФС	Антифосфоліпідний синдром
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГК	Глюкокортикоїди
Гн	Гемосидерин
Епо	Еритропоетин
ЗЗЗС	Загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки крові
ЗДА	Залізодефіцитна анемія
ІЛ	Інтерлейкін
ІФН	Інтерферон
КНТЗ	Коефіцієнт насичення трансферину залізом
НПЗП	Нестероїдні протизапальні препарати
ОРЕ	Осмотична резистентність еритроцитів
рЕпо	Рекомбінантний еритропоетин
рРтф	Розчинні рецептори до трансферину
СЧВ	Системний червоний вовчак
Тф	Трансферин
ФНП- α	Фактор некрозу пухлини- α
Фн	Феритин
ХНН	Хронічна ниркова недостатність
ШЗЕ	Швидкість зсідання еритроцитів
СРП	С-реактивний протеїн
Нб	Гемоглобін

Ig	Імуноглобулін
MCH	Середній вміст гемоглобіну в еритроциті
MCHC	Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті
MCV	Середній об'єм еритроцита
rTF/logFer	Співвідношення рРтф до логарифму Фн
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

ВСТУП

Системний червоний вовчак (СЧВ) – багатосистемне захворювання сполучної тканини, яке розвивається переважно у молодих жінок та дівчат на тлі генетично обумовленої недосконалості імунорегуляторних процесів, що є наслідком неконтрольованої продукції антитіл до власних клітин та їх компонентів з розвитком автоімунного та імунокомплексного хронічного запалення, яке призводить до поліорганного враження. На сьогодні СЧВ залишається серйозною медичною та соціальною проблемою в зв'язку з ранньою інвалідизацією хворих працездатного віку та значними витратами, які несе суспільство через дану патологію. В останнє десятиріччя повсюдно відмічається тенденція до зростання захворюваності на СЧВ, а її поширеність в різних клімато-географічних зонах становить від 4 до 250 (в Україні – 16,5) випадків на 100 тис. населення. Смертність серед хворих на СЧВ у 3-5 разів вища, ніж у популяції. Одним з найпоширеніших синдромів, який в багатьох випадках визначає тяжкість стану хворих на СЧВ є анемічний. Характерним для нього є значний поліморфізм клінічних та лабораторних проявів, що зумовлено різними патогенетичними механізмами формування. Ще однією особливістю є те, що він розвивається фактично вже в дебюті захворювання і супроводжує його перебіг в подальшому. Частота анемічного синдрому того чи іншого ступеню тяжкості у хворих на СЧВ, за даними різних наукових досліджень, варіює в межах 46-93%. В динаміці прослідковується зростання виявлення анемії при СЧВ. Незважаючи на серйозність проблеми анемічного синдрому при СЧВ, на сьогодні залишається актуальною проблема його диференційної діагностики. Запропоновані та вживані для практики лабораторні тести наразі є недостатньо високочутливими та специфічними. Це призводить до втрати часу на діагностичний пошук, що віддаляє терміни призначення своєчасного патогенетично обґрунтованого лікування.

1. Етіопатогенетичні варіанти анемічного синдрому у хворих на СЧВ

Причинами розвитку анемічного синдрому при СЧВ є анемія хронічного захворювання (АХЗ), залізодефіцитна анемія (ЗДА), автоімунна гемолітична анемія (АГА), анемія при хронічній нирковій недостатності (ХНН) та циклофосфамід-індукована мієлотоксичність. АХЗ часто співіснує з анемією, викликаною іншими механізмами. Рідше при СЧВ розвиваються справжня апластична анемія, мієлофіброз, сідеробластна анемія, гемофагоцитарний синдром та тромботична мікроангіопатія. Перніціозна анемія реєструється у 0,28% хворих на СЧВ.

1.1. Патогенез анемії хронічного захворювання при СЧВ

У частини хворих на СЧВ вже через місяць від початку захворювання може сформуватись анемія середнього ступеня тяжкості, що вказує на її прямий зв'язок з ключовими механізмами патогенезу основного захворювання, а саме участю прозапальних цитокінів та інтермедіатів. Згідно з сучасними уявленнями патогенез АХЗ при автоімунній патології мультифакторний, і в його основі лежать іммуноопосередовані механізми: цитокіни та клітини ретикуло-ендотеліальної системи викликають порушення в гомеостазі заліза, проліферації еритроїдних попередників, продукції Епо і тривалості життя еритроцитів. Послідовними ланками цього механізму є активація автоімунної дисрегуляції Т-клітин (CD3 +) і моноцитів, які продукують в ході імунної реакції цитокіни - інтерферон (ІФН)- γ (Т-клітини), фактор некрозу пухлини (ФНП)- α , інтерлейкін (ІЛ) 1, 6, 10 (моноцити-макрофаги). Запальні цитокіни чинять інгібуючий вплив на еритропоєтинові рецептори та пов'язані з ними внутрішньоклітинні сигнальні трансдукційні механізми (мітоген-та тирозинкіназне фосфорилування) і таким чином гальмують проліферацію клітин. Одночасно існуюча недостатність заліза, необхідного для клітинної проліферації та синтезу Hb, деструкція під впливом цитокінів еритроцитів і підвищений еритрофагоцитоз, що ведуть до скорочення терміну напівжиття еритроцитів, вносять свій внесок в патогенез АХЗ при СЧВ.

За сучасними даними, провідним патогенетичним чинником розвитку АХЗ є порушення обміну заліза. Прозапальні цитокіни (в першу чергу ІЛ-1 β) посередньо збільшують синтез феритину (Фн) без одночасного підвищення експресії рецептора до трансферину (Тф), що зумовлює недостатній транспорт заліза до клітин, в результаті чого знижується синтез гемоглобіну (Hb).

Зв'язок між імунним механізмом порушення гомеостазу заліза та розвитком АХЗ багато в чому залежить від концентрації залізорегулюючого гострофазового білка гепсидину. Його біосинтез регулюється всією групою прозапальних цитокінів, які синтезуються при СЧВ, але ІЛ-6 відводиться особлива роль «гепатоцитарного фактора», що регулює гомеостаз. Внаслідок дії ІЛ-6 підвищується продукція в печінці гепсидину, який інгібує абсорбцію заліза в дванадцятипалі кишку, володіє блокуючим ефектом на транспорт заліза повсюдно, включаючи внутрішній епітелій, макрофаги, плаценту й інші типи клітин. Гепсидин зв'язується з феропортином (ключовим білком, який здійснює транспорт заліза через клітинну мембрану), що призводить до блокади виділення заліза з депо. Внаслідок цього обмежується доступність заліза для еритропоезу, виникає його функціональна недостатність, акумуляція заліза у макрофагах, депо.

Зміна метаболізму заліза може відбуватися також в результаті збільшення фагоцитарної активності макрофагів. Цьому сприяє ІЛ-1, який, впливаючи на нейтрофіли, призводить до вивільнення з них лактоферину, останній зв'язує вільне залізо та швидко доставляє його макрофагам. ІФН- γ підвищує експресію транспортного білка — двовалентного металотранспортера (divalent Metal Transporter — DMT)-1, внаслідок чого зростає поглинання заліза макрофагами. ІФН- γ знижує експресію феропортину, який є експортером заліза з макрофагів.

Розлади продукції еритропоетину

Важливе значення в патогенезі АХЗ має зниження продукції еритропоетину та порушення чутливості еритроїдних попередників до еритропоетину. Механізм продукції еритропоетину при АХЗ також тісно пов'язаний із токсичною дією цитокінів на еритропоетин. Зокрема, таким ефектом володіє макрофагальний запальний протеїн - 1 α , ФНП- α , ІЛ1- β та -1 α , ІФН- γ . Ще однією важливою проанемічною ланкою є антитіла до еритропоетину, що виробляються при СЧВ.

Вони виявлялись у 15-46% хворих, причому максимальний відсоток їх припадає на пацієнтів з рівнем Hb < або =10 gm/dl з максимальною активністю запального процесу, низькими рівнями С4 та С3 та високими титрами антитіл до Д-ДНК.

Гальмування еритропоезу

У пацієнтів із АХЗ знижена проліферація та диференціація еритроїдних попередників. Деякі цитокіни, зокрема ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , можуть безпосередньо гальмувати еритропоез, незалежно від синтезу еритропоетину. Внаслідок дії цих цитокінів знижується експресія рецепторів для еритропоетину та фактора росту стовбурових клітин (stem cell factor — SCF, kit-ligand — KL). Встановлено, що макрофаги пацієнтів із АХЗ можуть пригнічувати формування еритроїдних колоній *in vitro*. Крім того, при низьких концентраціях еритропоетину гепцидин також має інгібуючий вплив на еритропоез. Все це веде до гальмування продукції еритроїдних попередників.

Скорочення часу життя еритроцитів

У патогенезі АХЗ при СЧВ суттєве значення має також скорочення життя еритроцитів. У здорових людей період життя еритроцитів становить 120–140 діб. У хворих на АХЗ тривалість життя еритроцитів скорочується до 60–90 діб. При запальних процесах деякі цитокіни, зокрема ФНП- α , сприяють активації макрофагів, що зумовлює прискорене руйнування еритроцитів у процесі еритрофагоцитозу. Медіатор запалення простагландин E2 активує Ca²⁺ проникні катіонні і Ca²⁺ чутливі K⁺ канали, в результаті чого відбувається гіперполяризація мембрани еритроцита. Це призводить до зміщення фосфатидилсерину з внутрішньої в зовнішню клітинну оболонку, де він виступає в ролі рецептора, що залучає макрофаг. Потім відбувається розпізнавання еритроцитів макрофагами з подальшим їх фагоцитозом.

Окремо виділяється такий варіант АХЗ, як анемія внаслідок ХНН у хворих з люпус-нефритом. Основним їх патогенетичним механізмом є пригнічення еритропоезу токсичними речовинами та, як додатковий фактор, крововтратами з розвитком дефіциту заліза при проведенні повторних сеансів гемодіалізу.

1.2. Залізодефіцитна анемія у хворих на СЧВ

Дефіцит заліза з розвитком ЗДА зустрічається у пацієнтів з СЧВ в результаті менорагій, ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту, втрат крові, викликаних використанням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), пероральних антикоагулянтів, цитостатиків, тромбоцитопенії. Спричинити виникнення дефіциту заліза та розвиток ЗДА можуть такі фактори, як обмеження вживання їжі, пов'язане зі зниженням апетиту, порушення абсорбції заліза в кишечнику, порушення відновлення Fe^{3+} до Fe^{2+} .

Патогенетичним фактором дефіциту заліза є його від'ємний баланс, обумовлений невідповідністю між споживанням з їжею, резорбцією, засвоєнням або підвищеними втратами. Закономірно розвиток дефіциту заліза в організмі проходить декілька стадій: прелатентний дефіцит заліза, стадію латентного дефіциту заліза і власне ЗДА. При цьому, в першу чергу знижується кількість заліза, депонованого в органах і тканинах, потім зменшується кількість транспортного заліза, дещо пізніше - заліза гемовмісних ферментів і потім заліза, необхідного для синтезу Нв. Таким чином, анемії передуює тривалий період виснаження депо заліза і латентного його дефіциту без клінічних проявів.

Усе залізо (4–6 г), що міститься в організмі, умовно можна розділити на функціональне (залізо, що входить до складу еритрокаріоцитів кісткового мозку і циркулюючих еритроцитів, ферментів і міоглобіну), транспортне (зв'язане з Тф), депоноване (зв'язане з Фн і гемосидерином (Гн)) і залізо, що утворює лабільний пул. Добова потреба дорослої людини у залізі становить 1,0–1,5 мг.

Група по боротьбі з анемією ЮНІСЕФ/ВООЗ (2004) в якості верифікаційних критеріїв дефіциту заліза рекомендує використовувати 3 показники: падіння рівня Нв нижче вікових і статевих норм; зниження вмісту Фн менше 12 мкг/л; підвищення рівня рРтф понад 7 мг/л. Разом з тим, оцінка статусу заліза значно обтяжується за умови супутнього запального процесу при СЧВ.

Механізми проникнення зв'язаного заліза в клітини, його перенесення до апоферитину і вивільнення з клітини у транспортну систему крові встановлені не

до кінця. При дефіциті заліза збільшується вміст Тф і трансферинових рецепторів на поверхні еритроцитів, що супроводжується підвищенням абсорбції і транспортної здатності у клітинах слизової оболонки кишечника. Тф доставляє залізо до органів і тканин за допомогою інтегральних мембранних білків - трансферинових рецепторів, які здійснюють медіаторну передачу заліза із Тф, який знаходиться в плазмі крові, всередину клітини. Значення розчинних рецепторів до Тф (рРтф) об'єктивно відображає дефіцит заліза за умови активного запального процесу. Тф відноситься до білків гострої фази, що відображають імунологічну реактивність організму, тому його значення в умовах активного запального процесу при СЧВ є сумнівним. Депонування заліза здійснюється білками Фн та Гн. Функція Фн зводиться в основному до створення запасу заліза і швидкої мобілізації останнього залежно від потреби. Рівень Фн прямо пропорційний накопиченню заліза в макрофагах і гепатоцитах, за умови відсутності запальних процесів. Зменшення вмісту Фн менше 12 мкг/л має високу специфічність для залізодефіцитного стану. Однак чутливість методу різко знижується при значеннях Фн понад 300 мкг/л, оскільки даний білок належить до гострофазових білків і може відображати ступінь активності системи мононуклеарних фагоцитів. У пацієнтів з гіперферитинемією для діагностики ЗДА необхідно визначати рівень протопорфірину, який утворюється в мітохондріях і, з'єднуючись із залізом, перетворюється в гем та є ареактивним при запаленні. Підвищення його концентрації вказує на те, що клітинам-попередникам еритроцитів не вистачає заліза для синтезу гема.

1.3. Автоімунна гемолітична анемія при СЧВ

Найбільш специфічною для СЧВ причиною анемії є автоімунний гемоліз еритроцитів, пов'язаний з утворенням антитіл до антигенів на поверхні еритроцитів. Частота цієї форми анемії, що входить в систему модифікованих в 1997 р. діагностичних критеріїв СЧВ Американського коледжу ревматологів (АКР), становить від 4,8 до 23%. Діагноз АГА може виявлятися у хворих СЧВ частіше уже на момент постановки діагнозу або ж протягом першого року

хвороби. АГА при СЧВ, як правило опосередкована тепловими ауто-антитілами, які належать до IgG, рідше зустрічаються випадки «холодової» гемолітичної анемії, супряженої з IgM, або ж їх комбінації. Основними гемолізуючими факторами при СЧВ є вовчакові антикоагулянтні та антикардіоліпінові антитіла. У 10-40% випадках при СЧВ виявляється асоціація «теплової» АГА та антифосфоліпідних антитіл, є випадки комбінації «холодової» АГА при СЧВ з антитілами до кардіоліпіну. Наявність АФЛ-АТ у пацієнтів з СЧВ асоційоване не лише з наявністю анемії, але й з її тяжкістю.

В останні роки все частіше присутність АГА при СЧВ розцінюють, як складову синдрому Еванса, причому у більшості таких пацієнтів і тромбоцитопенія, і АГА діагностуються уже в дебюті основного захворювання. Співіснування цих двох синдромів призводить до підвищення ризику смертності у хворих з СЧВ та кумулює розвиток серйозних ускладнень.

2. Діагностична тактика при анемічному синдромі у пацієнтів з СЧВ

Виявлення анемії є важливим клінічним кроком, оскільки вона часто є першою ознакою СЧВ. З іншого боку, сама анемія може бути причиною зниження якості життя та виживання пацієнтів, збільшення ризику розвитку цілої низки тяжких станів, таких як деменція, інфаркт міокарду, серцева недостатність та порушення функції нирок тощо, включаючи летальний результат, а також збільшення ризику ускладнень медикаментозної терапії.

Незважаючи на чисельність причин, що призводять до анемії при СЧВ, існує два рутинних методи дослідження хворих:

- Клінічне обстеження пацієнта (скарги, анамнез, фізикальне обстеження). Оцінюючи пацієнта на СЧВ з анемією важливо встановити активність захворювання, ступінь та зворотність враження за індексами активності (SLEDAI, SLAM, BILAG, LAI) та ушкодження (Index demagy по системі SLICC/ACR).
- Адекватні лабораторні тести

Серед лабораторних показників, які застосовуються при діагностиці анемічного синдрому виділяють наступні:

I Показники гемограми (зміст клітин периферичної крові у здорових осіб відображений в табл. 1):

Таблиця 1

Зміст клітин периферичної крові у здорової людини (Гусєва С.О., 2004)

Показники	Чоловіки	Жінки
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	4,4 – 10,3	
ШЗЕ, мм/год	1-10	2-15
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,52 – 5,96	4,10 – 5,10
Нв, г/л	130 – 165	120 – 150
Кольоровий показник	0,86 – 1,05	
MCV (середній об'єм еритроцитів, фл/ерит.)	88,0 (80,0 – 96,1)	
МСН, пг/ер.	30,4 (27,5 – 33,2)	
МСНС, %	34,4 (33,4 – 35,5)	
Ht	0,46 (0,42 – 0,50)	0,4 (0,36 – 0,45)
Кількість тромбоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	150,0 – 400,0 (при переліку в мікроскопі) 150,0 – 450 (при переліку на гематологічному аналізаторі)	

- Абсолютне число еритроцитів – зниження менше $4 \pm 4,41 * 10^{12}$ для дітей після 6 років та дорослих свідчить про анемію.
- Рівень Нв. Оптимальним методом визначення вмісту Нв в даний час вважається фотометричний.
- Величина Ht дає уявлення про співвідношення між об'ємами плазми та формених елементів (в першу чергу еритроцитів), отримане після центрифугування крові. Визначення Ht проводиться мікроцентрифугуванням або автоматичним способом.
- Середній об'єм еритроцитів (MCV - mean corpuscular volume) – визначається автоматичним лічильником та розраховується по формулі:

$$\text{MCV} = \text{Ht}\% / \text{кількість еритроцитів (в млн)} * 10.$$

Одиницею MCV є фетометри (fl), або кубічні мікрометри.

Нормоцитарна анемія – 80-100 мкм³; мікроцитарна_- < 80 мкм³; макроцитарна_- > 100 мкм³.

- Середній вміст Hb в еритроциті (MCH - mean corpuscular hemoglobin) відображає абсолютний вміст Hb в одному еритроциті в пікограмах та розраховується за формулою:

$$\text{MCH} = \text{Hb (г/100 мл)} / \text{кількість еритроцитів (в млн)} * 10.$$

- Середня концентрація Hb в еритроциті (MCHC - mean corpuscular hemoglobin concentration) відображає ступінь насичення еритроцита Hb в процентах:

$$\text{MCHC} = \text{Hb (г/100 мл)} / \text{Ht} * 10.$$

- Кольоровий показник (КП) відображає середній вміст Hb в еритроциті та визначається за формулою:

$$\text{КП} = \text{Hb (г/л)} / \text{перші три цифри кількості еритроцитів (млн)} * 3.$$

По величині КП анемії діляться на гіпохромні (0,86 та нище), нормохромні (0,86-1,05) та гіперхромні (1,1 та вище).

- Число ретикулоцитів, як показник продукції молодих еритроцитів є чутливим тестом для визначення збереження та адекватності реакції кісткового мозку на зниження рівня Hb та еритроцитів в крові.

- Підрахунок кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів проводиться з використанням мікроскопу та камер Горяєва та Розенталя, однак сучасні геманалізатори дозволяють отримати більш об'єктивні результати.

II Аналіз мазка периферійної крові – дозволяє виявити ознаки варіанту анемічного синдрому в тих випадках, коли кількісний вміст клітин, еритроцитарні індекси залишаються нормальними, визначаючи гіпохромію, анізоцитоз, пойкилоцитоз, поліхромазію, патологічні вclusions в еритроцитах.

Гіпохромія – стан, при якому середній просвіт еритроцитів більше 1/3 діаметра всієї клітини. Нормохромія – кількість клітин 0-5. Тяжкість гіпохромії еритроцитів корелює з МСНС.

Анізоцитоз – стан, при якому спостерігається різниця в розмірах еритроцитів (мікроцити – еритроцити з розміром 3-5 мікрон, нормоцити – 6-8 мікрон, макроцити – 9 мікрон, мегалоцитити – більше 12 мікрон). Значення MCV корелює зі ступенем анізоцитозу еритроцитів.

Пойкілоцитоз – стан, при якому спостерігається зміна форми еритроцита.

Поліхромазія – стан, при якому в мазку крові зустрічаються еритроцити різного забарвлення.

Включення в еритроцитах – тільця Жоллі-Хауелла, Паппенгейма, кільця Кебота, базофільна пунктація.

III Показники обміну заліза в організмі

Рівень заліза в сироватці крові вказує на кількість негемового заліза. Нормальні значення складають 12,5-30,5 мкмоль/л. Вимоги до тесту: проводити до призначення препаратів заліза, або після відміни їх не менше, ніж на 5 днів.

Загальна залізовв'язуюча здатність сироватки крові (ЗЗЗС) вказує на кількість заліза, пов'язаного з Тф, тобто ту кількість, яку здатен зв'язати 1 л сироватки крові. Нормальні значення ЗЗЗС – 30,6-84,6 мкмоль/л (за Воробйовим).

Латентна залізовв'язуюча здатність сироватки крові - показник, який відображає різницю між значеннями ЗЗЗС і сироваткового заліза. Цей тест характеризує кількість вільного Тф. В нормі вона складає >35,8 мкмоль/л.

Коефіцієнт насичення трансферину залізом (КНТЗ) – відносний показник залежності вмісту сироваткового заліза від ЗЗЗС.

$$\text{КНТЗ} = \frac{\text{залізо сироватки крові (мкмоль/л)}}{\text{ЗЗЗС мкмоль/л}} \times 100\%$$

В нормі КНТЗ > 16-54%.

Трансферин сиворотки крові – транспортний білок заліза, транспортує залізо від місця його абсорбції до пулу його використання чи зберігання. В нормі рівень Тф - від 2,0 до 3,8 г/л.

Феритин - специфічний показник тканинних запасів заліза. Незалежно від віку критерієм виснаження тканинних запасів заліза є рівень сироваткового Фн нижче 10-12 мкг/л.

Рівень розчинних рецепторів до Тф (pRтф - soluble transferrin receptor - sTfR) - сурогатний маркер запасів заліза. Його підвищення понад 7 мг/л є критерієм, що свідчить про дефіцит заліза і є інформативним навіть на ранніх стадіях залізодефіциту [246]. Нормальним значенням pRтф вважається показник $2,4 \pm 0,67$ мг/л.

rTF/logFer - співвідношення розчинних рецепторів Тф до логарифму Фн - калькулюється математичним методом.

Десфераловий тест – дозволяє оцінити загальний вміст заліза в організмі. Визначає кількість заліза, яке виділяється із сечею після внутрішньовенного введення 500 мг десфералу (комплексон, продукт життєдіяльності актиноміцетів, який зв'язує залізо). Цей тест дає можливість визначити депо заліза в організмі. У здорових осіб із сечею після введення десфералу виділяється 0,8-1,8 мг заліза за добу. У хворих на ЗДА цей показник зменшується до 0,4 мг і знижується вже в прелатентній стадії дефіциту заліза.

Дослідження вільного протопорфірину в еритроцитах. Нормальним значенням вважається 18 – 89 мкмоль/л.

IV Дослідження кісткового мозку - обчислення показників мієлограми, визначення кістковомозкових індексів, кількості сидеробластів.

V Дослідження вмісту проанемічних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1- β , ІЛ-6), показників активності запального процесу, титру антинуклеарних антитіл (АНА),

простагландину E₂ (патент на корисну модель № 73946) (нормальні значення основних маркерів представлені в табл. 2).

Таблиця 2

Показники проанемічних цитокінів та маркерів запального процесу у здорової людини

	Референтні значення	Методи дослідження
CRP, мг/л	0-5	латекс-турбидиметричний імуноферментний
СІА, ммоль/л, або ум.од.	2,0-2,33 ммоль/л 135-200 ум.од.	імуноферментний
ФНП-α, пг/мл, або нг/л	0-8,21	імуноферментний
ІЛ-1-β, пг/мл, або нг/л	до 5	імуноферментний
ІЛ-6, пг/мл, або нг/л	до 9,7	імуноферментний
Нітрати, мкмоль/л	1,7±0,4	спектрофотометричний
Нітрити, мкмоль/л	2,08±0,4	спектрофотометричний
Титр АНА	до 1,0 мінімальний – титр в діапазоні 1/40 до 1/160 помірний - 1/160 до 1/640 високий - більш ніж 1/640	імуноферментний
Антитіла IgG до двоспіральної ДНК (ADNA 2), IU/mL	Менше 4.0 — негативний результат Більше 10.0 — позитивний результат 5.0–9.0 — сумнівний результат	проточна цитофлюориметрія
Простагландин E ₂ , МО/мл	до 100,0	імунотурбидиметричний

VI Визначення титру антифосфоліпідних антитіл, антитіл до бета-2-глікопротеїну-1, осмотичної резистентності еритроцитів, проведення проби Кумбса (прямої та непрямої) (нормальні значення представлені в табл. 3).

Таблиця 3

Показники титру антифосфоліпідних антитіл, антитіл до бета-2-глікопротеїну-1, ОРЕ, проби Кумбса (прямої та непрямої) у здорової людини

	Референтні значення	Методи
Титр АФЛ-АТ	до 10,0 МО/мл 10-15 МО/мл – мінімальний рівень, 16-20 МО/мл – помірний рівень більш ніж 20 МО/мл – високий рівень	Імунофлюоресцентний
Антитіла до кардіоліпіну Ig M, MPL Од/мл	менше 1.0 R — негативний Більше чи рівно 1.0 R — позитивний	ELISA Кардіолипінові антитіла можуть бути виявленими у здорових осіб загальної популяції (2–6,5% від антитіл IgG).
Антитіла до кардіоліпіну Ig G, GPL Од/мл	менше 1.0 R — негативний Більше чи рівно 1.0 R — позитивний	
Титр антитіл до бета-2- глікопротеїну-1	менше 1.0 R — негативний. Більше чи рівно 1.0 R — позитивний результат	ELISA
ОРЕ	min – 0,48-0,42%, max – 0,32-0,28%	Спектрофотометричний
Проба Кумбса (пряма та непряма)	негативна	Гелієва тест-система, проточна цитометрія

План обстеження пацієнта з анемією при СЧВ повинен включати:

- біохімічне дослідження крові з визначенням креатиніну, сечовини, показника швидкості клубочкової фільтрації, білкового спектру, білірубіну та його фракцій, трансаміназ, печінкових проб, добової протеїнурії.
- фіброгастроуденоскопію або рентгеноскопію шлунку;
- рентгеноскопію органів грудної клітки;
- УЗД, за необхідності компютерну томографію органів черевної порожнини;
- фіброколоноскопію, ректороманоскопію, ірігоскопію;
- дослідження калу на присутність прихованої крові;
- аналіз калу на кровососні глисти;

- онкоогляд молочних та щитовидної залоз;
- огляд гінеколога для жінок; огляд ендокринолога.

3 Структура та клініко-лабораторні особливості анемічного синдрому при СЧВ

В українській популяції хворих на СЧВ анемічний синдром виявляється у 54,5% хворих на СЧВ. Найчастішими формами анемії при СЧВ є АХЗ (39,4%) та ЗДА (19,7%). Значна частина хворих з АХЗ мають залізодефіцитний еритропоез, коли спостерігається дисбаланс між потребами червоного паростка кісткового мозку та доступністю активного заліза, тому у 21,3% пацієнтів реєструється комбінація АХЗ з дефіцитом заліза. АГА присутня у 14,9% пацієнтів, у 36,8% випадків вона носить комбінований характер: у 10,5% хворих поєднується з ЗДА, а в 26,2% з АХЗ. Анемія, пов'язана з нирковою недостатністю має місце у 4,7% хворих.

За тяжкістю анемічного синдрому: у переважної більшості (77,2%) виявляється анемія легкого ступеню, середньої тяжкості – у 20,5% хворих, у 2,3% – тяжка анемія. У 44,1% пацієнтів з СЧВ анемія є нормоцитарною, у 37,0% - макроцитарною та у 8,9% мікроцитарною.

Розвиток анемії у хворих на СЧВ не залежить від віку, статі та тривалості захворювання. Однак анемічний синдром у хворих на СЧВ тісно асоціюється з тяжкістю захворювання та активністю запального процесу (табл. 4). Зокрема, більш низькі рівні Hb реєструються у хворих з високими показниками швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ), С-реактивного протеїну (СРП), серомукоїду, рівнем прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α та ІЛ-1 β).

Ступінь тяжкості анемії також асоціюється з більш тяжким перебігом СЧВ, оцінюваним за індексом «ушкодження» за системою SLICC/ACR, сумарним показником активності захворювання SLEDAI, тяжкістю стану оцінюваного пацієнтом та лікарем ($r = -0,26, -0,31$). Найтісніший зв'язок рівня Hb з

лабораторними маркерами запального процесу - СРП ($r = -0,32$), вмістом прозапальних цитокінів ($r = -0,34, -0,39$).

Таблиця 4

Показники активності запального процесу у хворих на СЧВ в залежності від наявності анемії та її ступеню, (M \pm Am)

Групи пацієнтів з СЧВ	Показники активності запального процесу				
	ШЗЕ, мм/год	СРБ, умовні одиниці	ІЛ-1- β , нг/л	ІЛ-6, нг/л	ФНП- α , нг/л
Без анемії, n=106	20,8 \pm 0,96	8,49 \pm 0,38	22,0 \pm 0,73	14,1 \pm 0,42	106,3 \pm 4,91
З анемією, n=127	28,1 \pm 1,24*	13,4 \pm 0,76*	28,0 \pm 0,73*	18,7 \pm 0,70*	187,0 \pm 8,22*
З анемією I ст., n=98	26,6 \pm 1,47*	12,7 \pm 0,92*	26,7 \pm 0,87*	17,7 \pm 0,55*	178,3 \pm 9,37*
З анемією II-III ст., n=29	33,0 \pm 1,96*#	15,7 \pm 1,15*#	32,1 \pm 1,67*#	22,1 \pm 1,54*#	216,2 \pm 16,3*#

Примітки: 1. “*” - достовірна відмінність стосовно групи “СЧВ без анемії”;
2. “#” – стосовно групи “СЧВ з анемією I ступеню”.

Перебіг СЧВ супроводжується порушеннями обміну заліза, проте показники ферокінетики слабо пов'язані з тяжкістю органних уражень та активністю запального процесу, свідченням чому є виникнення слабкої сили негативних кореляційних зв'язків ($r = -0,20, -0,22$) між рівнем заліза, КНТЗ. Найвищої сили пряма кореляційна залежність прослідковується між концентрацією прозапальних цитокінів та показником Фн ($r = 0,40 -0,56$), що свідчить про те, що рівень Фн при СЧВ в більшій мірі відображає активність запального процесу, ніж стан запасів заліза. Патент на корисну модель №61508.

4. Диференційні критерії анемічного синдрому при СЧВ

При обстеженні пацієнта з анемією при СЧВ першим питанням, яке постає перед практикуючим лікарем, є диференціація АХЗ, істинної ЗДА та комбінації АХЗ з дефіцитом заліза. Це пояснюється тим, що класичні, рекомендовані ЮНІСЕФ/ВООЗ, 2004 р. критерії анемічного синдрому в умовах активного запального процесу є малоспецифічними. Зокрема, як показники гемопоезу, так і ферокінетики у хворих з анемією при СЧВ мають особливу клінічну інтерпретацію.

Особливості клінічних симптомів, які маніфестують при різних варіантах анемічного синдрому у хворих на СЧВ представлені в табл.5

Таблиця 5

Клінічні критерії ЗДА, АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза

Клінічні симптоми	ЗДА	АХЗ	АХЗ з дефіцитом заліза
Гіпоксичний	+++*	++	++
Сидеропенічний	+++	+/-	++
Імуно-запальний	+/-	+++	++

Примітка: “*” - оскільки залізо із тканин використовується раніше, ніж виникає ЗДА, то сидеропенічний синдром з’являється раніше гіпоксичного.

Класичні характеристики гемограми при АХЗ, ЗДА та АХЗ з дефіцитом заліза відображені в табл. 6.

Таблиця 6

Діагностична інформативність показників гемограми при анеміях у хворих на СЧВ

Показник	ЗДА	АХЗ	АХЗ+дефіцит заліза
Кольоровий показник	↓	N	↓
Рівень лейкоцитів	N	↑	↑
Рівень тромбоцитів	N	N, ↓	N, ↓
Рівень ретикулоцитів	N	N, ↓	N, ↓
ШОЕ	N	↑↑	↑
Кількість еритроцитів	↓	↓	↓
Вміст Hb, г/л:	↓	↓	↓
MCV	↓	↑, N	N, ↑
MCHC	↓	↓	↓
MCH	↓	↓	↓

Примітки: N – норма, ↑ - підвищений рівень, ↓ - знижений рівень.

Пацієнти з вказаними типами анемічного синдрому при СЧВ мають понижений вміст Hb, число еритроцитів та величини MCH, які за значеннями суттєво не відрізняються. Серед показників гемограми найбільші відмінності мають місце за величиною MCV: найбільший середній об’єм еритроцитів характерний для хворих з ознаками АХЗ, достовірно менший - у хворих з

поєднанням АХЗ та дефіциту заліза, а найменші значення MCV відмічені у хворих з ознаками ЗДА (таблиця 7).

Таблиця 7

Показники гемопоезу у хворих на СЧВ з різними патогенетичними її варіантами, (M⁻¹m)

	АХЗ, n=50	АХЗ з дефіцитом заліза, n=27	ЗДА, n=25.
Нв, г/л	101,6±1,61	98,7±2,05	98,3±1,83
Еритроцити, 10 ¹² /л	3,49±0,04	3,47±0,06	3,49±0,05
MCV, фл	99,7±1,09	92,7±1,57 [§]	81,1±1,73 [§]
МСН, пг/еритр	29,1±0,41	28,4±0,40	28,3±0,57

Примітка: “§” – достовірна відмінність щодо пацієнтів з АХЗ.

АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза в переважній більшості є нормоцитарними з майже однаковою часткою мікро- та макроцитозу. ЗДА - мікроцитарною при незначній частці нормоцитозу. АХЗ в дебюті є нормохромною та нормоцитарною, при прогресуванні СЧВ – гіпохромною та мікроцитарною. Ранньою морфологічною ознакою ЗДА є анізоцитоз еритроцитів, помірний гіпохромний овалоцитоз, наявність в мазках крові мішенюподібних клітин.

Варіанти анемічного синдрому при СЧВ суттєво різняться за показниками ферокінетики (табл. 8)

Таблиця 8

Рівні в сироватці крові заліза, ЗЗЗС, КНТЗ, Фн, рРтф та rTF/logFer у хворих на СЧВ без анемії та різними варіантами анемічного синдрому, (M⁻¹m)

Показник	Хворі на СЧВ без анемії, n=106	В тому числі з АХЗ, АХЗ з дефіцитом заліза, ЗДА, n = 102		
		АХЗ, n=50	АХЗ з дефіцитом заліза, n=27	ЗДА, n=25.
Залізо, мкмоль/л	12,2±0,19	11,0±0,12	8,85±0,13*	8,62±0,20*
ЗЗЗС, мкмоль/л	58,0±0,46	53,7±0,61	56,8±1,23*	71,5±2,20*
КНТЗ, %	21,2±0,40	20,6±0,28	15,8±0,42*	12,4±0,62*
Фн, мкг/л	45,0±1,14	120,0±10,9	65,8±6,34*	20,8±3,27*
рРтф, мг/л	3,48±0,02	3,66±0,04	5,40±0,08*	7,98±0,10*
rTF/logFer	2,13±0,02	1,86±0,04	3,13±0,10*	6,97±0,32*

Примітки: 1. “§” – достовірна відмінність щодо пацієнтів без анемії, а також між пацієнтами без анемії з дефіцитом заліза та без такого;

2. “*” - достовірна відмінність щодо пацієнтів з АХЗ.

Для хворих з АХЗ характерні низька ЗЗЗС (нижче 53,7 ммоль/л) в поєднанні з помірно зниженим вмістом заліза (нижче 11,0 ммоль/л), високим вмістом Фн (більше 120 мкг/л), помірно підвищеним рівнем рРтф (більше 3,6 мг/л) та низьким співвідношенням гТФ/логFег (в межах 1,86) (патенти на корисну модель №№№№ 73889, 73898, 61506, 61507).

ЗДА у хворих на СЧВ характеризується значним дефіцитом заліза (менше 8,6 ммоль/л), високими рівнями ЗЗЗС (вище 71,5 ммоль/л), рівнів рРтф (вище 7,98 мг/л) і співвідношенням гТФ/логFег (в межах 6,97) та помірно підвищеним Фн (20,8 мкг/л) (патенти на корисну модель №№№73899, 61506, 61507).

Хворі з поєднанням АХЗ з дефіцитом заліза за ступенем змін ферокінетики займають проміжне місце.

Застосування десфералової проби та визначення протопорфірину сироватки крові також дозволяють диференціювати АХЗ, ЗДА та АХЗ з дефіцитом заліза (табл. 9).

Таблиця 9

Показники десфералової проби та рівня еритроцитарного протопорфірину у пацієнтів з різними варіантами анемічного синдрому при СЧВ

Лабораторний критерій	ЗДА	АХЗ	АЗХ+дефіцит заліза
Еритроцитарний протопорфирин	Значно підвищений	Незначно підвищений	Помірно підвищений
Проба з десфералом	Значне зниження екскреції заліза	Незначне зниження екскреції заліза	Помірне-зниження екскреції заліза

Хворі з ознаками АХЗ мають більш високі рівні СРП, ШЗЕ, серомукоїду, метаболітів оксиду азоту та прозапальних цитокінів (ІЛ-1-β, ІЛ-6, ФНП-α), ніж хворі з ЗДА, що вказує на значну роль активності запального процесу в формуванні АХЗ при СЧВ (табл. 10) (патенти на корисну модель №№ 73895, 73896). Клінічні індекси активності СЧВ та тяжкості органних уражень (SLEDAI, SLAM, ID) також значно вищі у пацієнтів з АХЗ. Навіть більш тяжка за ступенем анемії АХЗ з дефіцитом заліза займає проміжне місце, як за клінічними, так і лабораторними показниками активності запального процесу.

Серед хворих з АХЗ в 1,5 рази частіше, ніж в осіб з ЗДА виявляються носії АНА.

Таблиця 10

Показники активності запального процесу у хворих на СЧВ в залежності від форми анемії, M-1_m

Показники активності запального процесу	СЧВ без анемії, n=106	Варіанти анемічного синдрому при СЧВ		
		АХЗ, n=50	АХЗ з дефіцитом заліза, n=27	ЗДА, n=25
ШЗЕ, мм/год	28,1±1,24	30,4±2,26	29,1±2,93	23,4±2,02*
СРП, ум.од.	13,2±0,76	14,2±1,57	13,3±1,37	11,8±0,95
Нітрати та нітроти, мкмоль/л	0,43±0,01	0,45±0,02	0,43±0,03	0,40±0,04
ІЛ-6, нг/л	14,06±0,42	21,9±1,15	19,7±1,70	12,5±0,83*
ІЛ-1-β, нг/л	22,0±0,73	31,4±1,16	29,7±1,97	20,5±1,16*
ФНП-α, нг/л	106,3±4,91	236,3±14,5	189,8±14,4*	116,9±8,87*
Активність за SLEDAI, бали	17,4±0,64	20,5±0,98	19,93±1,29	16,76±1,42*
Індекс “ушкодження”	6,05±0,09	7,02±0,19	6,70±0,23	6,24±0,22*
Число осіб з позитивними результатами тесту на АНА	78 (73,6%)	44 (88,0%)	20 (74,1%)*	15 (60,0%)*

Примітка. “*” – достовірні відмінності щодо пацієнтів з АХЗ.

Виконання стеральної пункції та дослідження кісткового мозку у пацієнтів з СЧВ застосовується за відсутності можливості ідентифікації варіанту анемічного синдрому на етапах дослідження гемограми, мазка периферичної крові, показників обміну заліза.

Основні диференційні критерії мієлограми при анемії у пацієнтів з СЧВ відображені в таблиці 11 (патент на корисну модель № 73897).

Таблиця 11

Диференційна діагностика анемії при СЧВ за даними стернальної пункції

Лабораторний критерій	Залізодефіцитна анемія	АХЗ	АЗХ+дефіцит заліза
Коефіцієнт ефективного еритропоезу (в нормі $0,06 - 0,08 \times 10^{12}/л$ на добу)	Не змінений або зменшений	Зменшений	Зменшений
Кількість сидеробластів і сидероцитів в кістковому мозку	знижена	підвищена	знижена
Вміст заліза в макрофагах кісткового мозку (в нормі +)	0	+++	+

4.1 Діагностичні критерії АГА у хворих на СЧВ

Класично діагноз АГА при СЧВ вимагає як доказів ознак гемолізу, так і реакції аутоантитіло-еритроцит. Клінічні симптоми гемолізу при СЧВ реєструються у 47,3% пацієнтів, серед яких найбільш частими є гепатомегалія (у 21,0%), спленомегалія та іктеричність шкіри і слизових (у 15,8%). Верифікаційними клінічними синдромами, які характеризують АГА при СЧВ є головний біль, порушення пам'яті, сітчасте ліведо, цереброваскулярні ураження, венозні тромбози, акушерська патологія, враження клапанного апарату серця, нирок та тромбоцитопенічний синдром. Частота артеріальних та венозних тромбозів у хворих з АГА при СЧВ більша, ніж в 5 разів, а акушерської патології – більша, ніж в 8 разів порівняно з іншими варіантами анемічного синдрому. У 42,1% випадків АГА асоціюється з тромбоцитопенією.

Серед лабораторних показників найбільш патогномічними ознаками АГА є зниження ОРЕ та ретикулоцитоз більше 12% (патент на корисну модель № 61505).

Проба Кумбса не може бути ізольованим індикатором АГА, оскільки вона є позитивною лише у 42,1% хворих.

Розвиток АГА тісно асоціюється з рівнями антитіл до кардіоліпіну та бета-2-глікопротеїну-1. Зокрема, в 47,4% випадків АГА асоціюється з АФЛ-АТ, а в 31,6% - з антитілами до бета-2-глікопротеїну-1 (Патенти на корисну модель

№№61534, 61507). Наявність у пацієнта з СЧВ визначеного антифофоліпідного синдрому (АФС) підвищує достовірність діагнозу АГА в 5,6 разів (таблиця 13).

Таблиця 13

Частота АФС та різних класів АФЛ-АТ у хворих на СЧВ в залежності від наявності чи відсутності АГА

	Пацієнти з СЧВ	
	Без АГА, n=108	З АГА, n=19
Визначений АФС	7 (6,5%)	7 (36,8%)*
Ймовірний АФС	5 (4,7%)	4 (21,1%)*
Рівень АФЛ-АТ, МО/мл	5,45±1,11	10,5±01,08*
Кількість хворих з позитивними результатами тесту на АФЛ-АТ	9 (7,4%)	9 (47,4%)*
Коефіцієнт кореляції з кількістю Нв, г	-0,32	-0,70*
Рівень антитіл до бета-2-глікопротеїну-1, МО/мл	10,07±1,22	14,72±2,85*
Кількість хворих з позитивними результатами тесту на антитіла до бета-2-глікопротеїну-1	5 (4,7%)	6 (31,6%)*
Коефіцієнт кореляції з рівнем Нв. г	-0,27	-0,39*

Примітка. “*” – достовірні відмінності стосовно хворих без АГА.

Таким чином, діагностичними критеріями АГА при СЧВ є:

- Анемія частіше помірно виражена;
- Характерна поліхроматофілія та мікросфероцитоз, в тяжких випадках – в мазках крові – ядровмісні еритроцити;
- Ретикулоцитоз більше 12% на фоні нормохромної анемії;
- Зниження ОРЕ: min – 0,7-0,8%, max – 0,4-0,3%;
- Нейтрофілія, тромбоцитопенія;
- В кістковому мозку: еритроїдна гіперплазія;
- Гіпербілірубінемія за рахунок збільшення концентрації прямого білірубіну (вміст загального білірубіну не перевищує 50 мкмоль/л)
- Низький рівень гаптоглобіну, підвищення активності ЛДГ;
- Підвищення концентрації уробіліногена;
- Позитивна проба Кумбса;

- Підвищення титрів антифоліпідних антитіл, антитіл до бета-2-глікопротеїну-1;
- Присутність визначеного АФС.

Традиційні маркери активності запального процесу (ШЗЕ, СРП), рівні прозапальних цитокінів – ІЛ-1- β , ІЛ-6 та ФНП- α , а також показники індексу «ушкодження» та сумарного показника активності запального процесу SLEDAI – не дозволяють диференціювати АГА при СЧВ від інших варіантів анемічного синдрому, в першу чергу від АХЗ.

5. Лікувальна тактика при анемічному синдромі у хворих на СЧВ

Сучасні підходи до патогенетичного лікування анемічного синдрому у хворих на СЧВ ґрунтуються на раціональному харчуванні, призначенні препаратів заліза та адекватному застосуванні глюкокортикоїдів (Гк), цитостатичних імунодепресантів, амінохінолінових похідних та інших препаратів. Застосування цих засобів значною мірою покращує стан червоної крові і водночас обмежує надмірну активацію запальних клітин, продукцію медіаторів запалення.

Диференційований підхід з урахуванням типу анемічного синдрому у пацієнтів з СЧВ та своєчасний початок лікування підвищує його ефективність та скорочує строки настання ремісії.

5.1 Лікувальна тактика при анемії хронічного захворювання у хворих на СЧВ

Отримані нами дані засвідчують, що у хворих на СЧВ з АХЗ традиційна терапія з застосуванням глюкокортикоїдів, НПЗП та базисних засобів справляє досить помірний вплив на показники гемопоезу та ферокінетики.

Початком нової епохи в лікуванні анемії стало відкриття рекомбінантного еритропоетину (рЕпо). Застосування рЕпо— це альтернативний варіант у лікуванні АХЗ при СЧВ, який є патогенетично та клінічно обґрунтованим.

Механізм дії рЕпо полягає у проліферації і диференціації еритроїдних попередників та їх виживанні (перешкоджає апоптозу еритроїдних клітин – попередників на пізніх стадіях дозрівання шляхом гальмування їх фагоцитозу макрофагами), протидії антипроліферативному впливу цитокінів, стимуляції захоплення заліза, синтезу гема в еритроїдних попередниках, підвищенні рівня рРтф.

Нонгемопоетичні ефекти рЕпо: нейропротекторний, трофічний, антиапоптозний, протизапальний, антиоксидантний, кардіопротекторний, нефропротекторний потенціали; участь в ангіогенезі.

Препарати епоетину - це високоочищені глікопротеїди з молекулярною масою близько 30 000 дальтон, синтезовані в клітинах ссавців, що містять вбудований ген епоетину людини. Складаються з поліпептидних ланцюгів (альфа- або бета-ланцюга) і карбогідратних частини, на кінцях яких розташовані сіалові групи, що запобігають інактивації гормону.

Відповідно до класифікації виділяють 2 групи епоетину:

- Епоетин-альфа: еральфон, епрекс, епокрін, епобіокрін, еритреї;
- Еритропоетин-бета: Рекормон.

Дарбепоетин альфа (АРАНЕСП) є новим стимулятором еритропоезу, який завдяки вуглеводному наповнювачу з підвищеним вмістом сіалової кислоти має кінцевий період напіврозпаду в 3 рази довший, ніж епоетин-альфа.

Серед препаратів рЕпо для лікування анемії при СЧВ доказову базу має рЕпо- α .

Показами до призначення рЕпо у пацієнтів з СЧВ є: анемічний синдром, що супроводжується низькою ЗЗЗС в поєднанні з помірно зниженим вмістом заліза, високим вмістом Фн, помірно підвищеним рівнем рРтф та низьким співвідношенням rTF/logFer.

Лікування препаратами рЕпо проводиться в два етапи:

I – фаза корекції.

II – підтримуюча фаза.

Рекомендована терапевтична доза рЕпо- α в фазі корекції (лікування) анемічного синдрому у пацієнтів з СЧВ складає 150 ОД/кг у вигляді підшкірних ін'єкцій тричі на тиждень протягом 12 тижнів.

Після досягнення цільових рівнів Нв необхідно переходити на підтримуючу дозу (підтримуюча фаза), що складає 50 МО/кг три рази на тиждень.

Отримані нами дані засвідчили, що включення до комплексу лікування хворим з АХЗ епоетину-альфа дозволило досягти цільових рівнів Нв у 2/3 хворих на СЧВ, покращити запаси заліза на 17,5%, а також забезпечити більш істотне зниження вмісту прозапальних цитокінів в сироватці крові, ШЗЕ, SLAM та SLEDAI (рис. 1).

Динаміка показників гемограми, ферокінетики та активності запального процесу у пацієнтів з АХЗ під впливом традиційної терапії СЧВ+рЕпо, %.

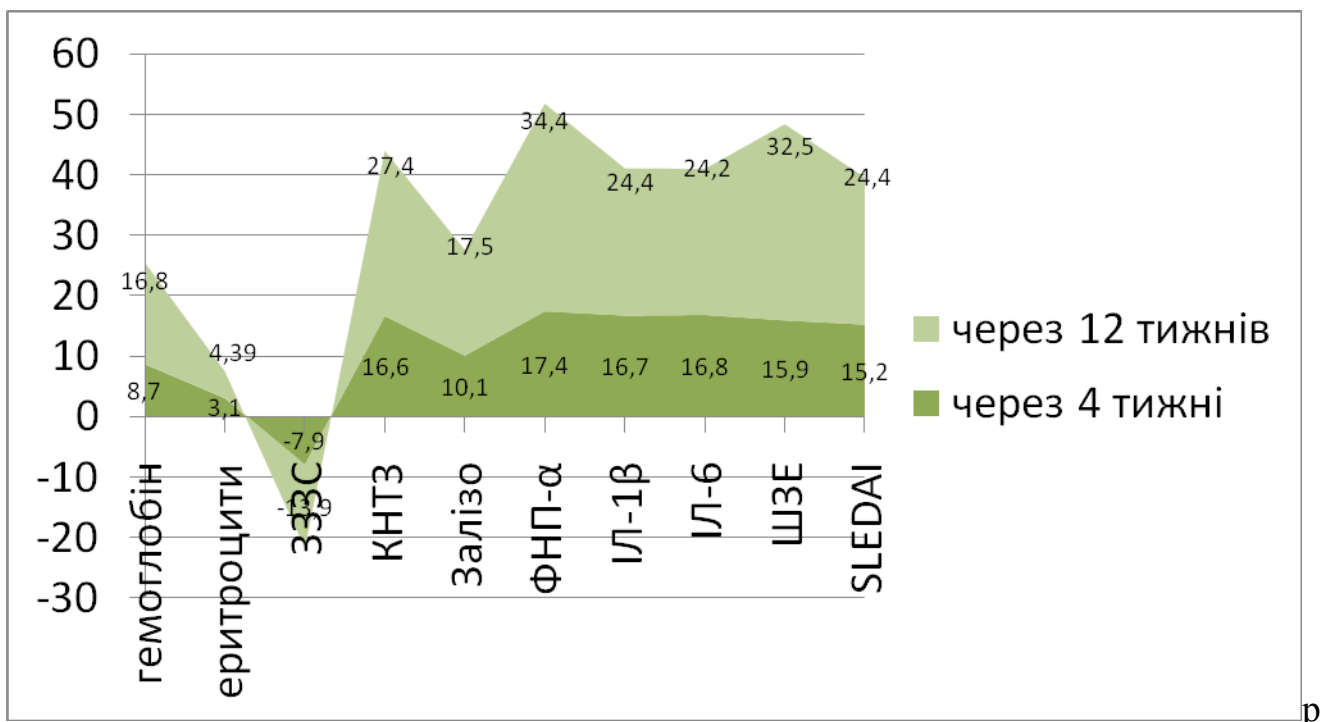


Рисунок 1

Контроль терапії препаратами рЕпо:

- На етапі корекції рівень Hb необхідно визначати кожні 2-4 тижні, а при підтримуючій терапії та стабілізації рівня Hb концентрація його повинна визначатися кожні 1-2 міс.
- В ході лікування рЕпо необхідно щотижня контролювати АТ, досліджувати показники крові (в т.ч. кількість тромбоцитів, Ht, рівень Фн), періодично контролювати концентрацію K^+ та фосфатів сироватки крові.
- У пацієнтів з тромботичними ускладненнями в анамнезі або артеріальною гіпертензією – корекція дозування антикоагулянтів та гіпотензивних препаратів.
- В процесі терапії необхідно дотримуватись безпеки при занятті видами діяльності, які потребують концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій (водіння автотранспорту та ін.).
- У жінок репродуктивного віку на фоні хронічної ниркової недостатності при СЧВ можливе відновлення менструацій, тому їм необхідно рекомендувати застосування надійних методів контрацепції.

Оцінка ефективності терапії рЕпо:

- Прогностичних критеріїв відповіді на епоетин немає.
- Реакцію на лікування епоетином можна оцінити за зростанням числа ретикулоцитів та концентрації Hb. У разі позитивної відповіді на 7-му–10-ту добу від початку лікування зростає число ретикулоцитів, а концентрація Hb підвищується лише через декілька тижнів.
- Якщо приріст Hb менше 10 г/л – повторна оцінка статусу заліза.
- Якщо немає відповіді через 8 тижнів терапії при відсутності дефіциту заліза – рефрактерність до рЕпо.

При лікуванні епоетином ми рекомендуємо доводити рівень Hb до нормального значення. При цьому бажано застосовувати найнижчі дози рЕпо, які дозволяють утримувати показники червоної крові на такому рівні, при якому немає необхідності проводити трансфузії крові. Водночас при підвищенні рівня Hb >120 г/л виникає можливість тромбоемболічних ускладнень (інфаркт, інсульт).

Препарати рЕпо переносяться добре. Ризик виникнення побічних реакцій залежить від дози рЕпо та зі збільшенням терміну лікування, як правило, знижується.

Небажані явища використання препаратів рЕпо:

Загальні: грипоподібні симптоми (на початку терапії головокружіння, сонливість, лихоманка, головні болі, міалгії, артралгії);

З боку серцево-судинної системи: додозалежне підвищення АТ, погіршення перебігу артеріальної гіпертензії, в окремих випадках – гіпертонічний криз, різке підвищення АТ з симптомами енцефалопатії та генералізованими тоніко-клонічними судомами;

З боку органів кровотворення: додозалежний тромбоцитоз, в окремих випадках тромбози шунта (у пацієнтів на гемодіалізі), аплазія еритроцитарного паростку, рідко – утворення нейтралізуючих антитіл до епоетину;

Алергічні реакції: шкірні висипання, екзема, кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк;

Місцеві реакції: гіперемія, печія, слабка, або помірна болючість в місці введення;

З боку лабораторних показників: зниження рівня Фн сироватки крові, при уремії – гіперкаліємія, гіперфосфатемія;

Інші: ускладнення пов'язані з порушенням дихання або зі зниженням АТ.

Протипоказаннями до призначення епоетину є: гіперчутливість до рЕпо, тяжка неконтрольована артеріальна гіпертензія, ризик тромбозів, панцитопенія, вагітність та годування груддю, обережно пацієнтам з епілептичним синдромом, злоякісними новоутвореннями при наявності в крові тромбоцитоза.

Прогностично несприятливими чинниками резистентності до терапії рЕпо у пацієнтів на СЧВ є:

- високі рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1- β , ІЛ-6, ФНП- α) та СРП;
- наявність супутнього дефіциту заліза, підтвердженого високими показниками рРтф та rTF/logFer;

Крім того, ефективність рЕПо можуть знизити: білково-енергетична недостатність харчування, дефіцит вітаміну В₁₂ та фолієвої кислоти, супутній гіперпаратиреоз, високий рівень алюмінію в плазмі (більше 100 мкг/мл).

5.2 Лікувальна тактика при залізодефіцитній анемії у хворих на СЧВ

Лікування ЗДА при СЧВ необхідно розпочинати тільки після верифікації дефіциту заліза та встановлення причини, яка обумовила її виникнення. Комплекс заходів при лікуванні ЗДА повинен включати усунення причин дефіциту заліза та терапію залізовмісними препаратами.

Сьогодні на фармацевтичному ринку країни є великий вибір препаратів заліза, представлених монокомпонентними та комбінованими сполуками солей заліза і препаратів на основі гідроксид-полімальтозного комплексу.

Серед сучасних препаратів є швидкорозчинні форми, які потрібно вживати тричі на день, і повільно розчинні пролонгованої дії, що вживаються один раз на добу і практично не справляють побічної дії на шлунково-кишковий тракт, тому особливо підходять для хворих, які через диспептичні явища відмовляються від феротерапії (таблиця 14).

Таблиця 14

Основні залізовмісні препарати

Назва	Форма	Склад, мг.	Залізо	Побічна дія
Тардиферон	ретард	Сульфат заліза 2563 Мукопротеаза 0,8 Аскорбінова кислота 0,33	Fe ²⁺ 80 мг	Нудота, біль в епігастрії
Гіно-тардиферон	ретард	Сульфат заліза 2563 Мукопротеаза 0,8 Фолієва кислота 0,35	Fe ²⁺ 80 мг	-«-
Гемофер-пролонгатум	драже	Сульфат заліза 325 мг	Fe ²⁺ 105 мг	-«-
Сорбіфер-дурулес	драже	Сульфат заліза 320 мг Аскорбінова кислота 60 мг	Fe ²⁺ 100 мг	Нудота, закрепи, біль в епігастрії (рідко)
Гемсинерал-ТД	драже	Фумурат заліза 200 г Фолієва кислота Цианокобаламін	60 мг	-«-

Ферро-градумент	Табл.	Сульфат заліза 525 мг	Fe ²⁺ 105 мг	Нудота, діарея, закрєп (рідко)
Хеферол	Капс.	Фумурат заліза 350 мг	Fe ²⁺ 106 мг	-«-
Віфер	Капс.	Фумурат заліза 175 мг + Вітам	53,3 мг	Нерідко нудота, діарея, зуд, набряк Квінке, шкірні висипання
Актиферин	Капсули (сироп, краплі)	Сульфат заліза -113, 85 мг. D,L-серин 129 мг	34,5 мг, 34 мг в 1 ст. л.	-«-
Фефол	Капс.	Сульфат заліза -150 мг. Фолієва кислота 0,5 мг	47 мг	-«-
Ферроплекс	Драже	Сульфат заліза -50 мг. Аскорбінова кислота 30 мг	12 мг	-«-
Іровіт	Капс.	Фумурат заліза 300 мг Фолієва кислота 15 мг Аскорбінова кислота 75 мг Ціанокобаламін 15 мкг	Fe ²⁺ 100 мг	Рідко
Іррадіан	Драже	Залізо 100 мг Фолієва кислота 13,2 мг	Fe ²⁺ 100 мг	Побічні ефекти не рідко
Макрофер	Шипучі таблетки	Глюконат заліза	100 мг	Рідко нудота
Ранферон-12	Ампули для пиття	Фумурат заліза 300 мг Фолієва кислота Аскорбінова кислота Ціанокобаламін Сульфат цинка	100 мг	Рідко нудота
Феррофольгама	Капс.	Сульфат заліза 100 мг Фолієва кислота 5 мг Ціанокобаламін 10 мкг	37 мг	Рідко нудота, закрєп, діарея
Ферлатум	Розчин 15 мл	Протеїнсукцинілат заліза 800 мг	Fe ²⁺ 40 мг	Розлади ШКТ
Ферлецит	Розчин 5 мл в амп.	Залізо-глюконатний комплекс	В 1 амп. 62,5	Гемосидероз

			мг заліза	
Феррум-лек	5 мл в/в, 2 мл в/м	-«-	В 1 мл 20 мг заліза	-«-
Ектофер	Ампули для в/м	Сорбіт заліза Лимонна кислота	В 1 мл 25 мг заліза	-«-
Ферковен	Ампули для в/в по 5 мл	Сахарат заліза Глюконат Со	В 1 мл 20 мг заліза	-«-
Фербітол	Флакони по 2 мл для в/м	Залізо-сорбітоловий комплекс	В 1 мл 50 мг заліза	-«-
Тотема	10 мл в амп. по 20 шт.	Глюконат заліза 50 мг в амп. Марганець 1,33 мг Мідь 0,7 мг	50 мг	Печія, нудота, блювання
Феррамін-Віта	Табл.	Аспарагін. заліза, аскорбінова кислота, фолієва кислота, цианокобаламін, сульфат цинку	60 мг	-«-
Феррокаль	Табл.	Сульфат заліза, кальцію сульфат, фруктозодифосфатлецитин	44 мг	-«-
Феррамид	Табл. по 0,1	Хлорид заліза нікотинамід	20 мг	-«-
Фесовіт	Капсули №15, еліксер флакони. (100 мл)	Сульфат заліза, аскорбінова кислота, тіаміна мононітрат, тіаміна гідрохлорид, рибофлавін, піродоксина гідрохлорид, кальція пантотеат нікотинамід	150 мг	-«-
Конферон Орферон	Табл.	Сульфат заліза Янтарна кислота	50 мг	-«-

Механізм дії препаратів заліза – замісний, вони поповнюють дефіцит заліза в організмі, необхідного для синтезу залізовмісних сполук.

Режим, дозування та тривалість терапії препаратами заліза:

- Рекомендована середня терапевтична доза при лікуванні ЗДА при СЧВ – до 200 мг елементарного заліза на добу.
- Кратність прийому = Терапевтична доза заліза / Кількість заліза в препараті.
- Залізо всмоктується краще натщесерце, гірше під час або після їжі. При диспепсії краще віддати перевагу лікувальним формам з мукопротеазою (тардиферон). Всмоктування заліза ентеральних препаратів відбувається відповідно до ЗЗЗС: доки є значний дефіцит заліза, всмоктується більше, ніж в фізіологічних умовах, при відновленні ЗЗЗС – всмоктування не перевищує фізіологічної норми, незалежно від вжитого заліза.
- При досягненні цільових рівнів Hb в подальшому необхідно протягом 3 місяців продовжувати феротерапію в половинній дозі до поновлення запасів заліза.
- При збереженні ознак тканинного дефіциту заліза терапію слід продовжувати до 6 міс.
- Після 3 місяців підтримуючої терапії доцільно перевірити вміст заліза, Фн, ЗЗЗС.
- По завершенню курсу лікування препаратами заліза необхідно контролювати показники Hb щомісячно впродовж року для визначення необхідності підтримуючої терапії.

Терапевтичний ефект при пероральному вживанні препаратів заліза з'являється поступово та розглядається, як повний (підвищення рівнів Hb на 20 г/л і більше), частковий (підвищення рівнів Hb від 10 до 20 г/л) та відсутній (збільшення вмісту Hb за 12 тижнів лікування до 10 г/л) за умов адекватної дози протианемічних препаратів.

Згідно наших даних, використання заліза в середніх терапевтичних дозах упродовж 3 місяців у пацієнтів з СЧВ дозволяє досягти цільових рівнів Hb у

78,3%, та покращити запаси заліза в сироватці крові на 25,7%, однак на виразність запального процесу у хворих з ЗДА практично не впливає (рис. 2).

Динаміка показників гемограми, ферокінетики та активності запального процесу у пацієнтів з ЗДА під впливом традиційної терапії СЧВ+пероральні препарати заліза, %.

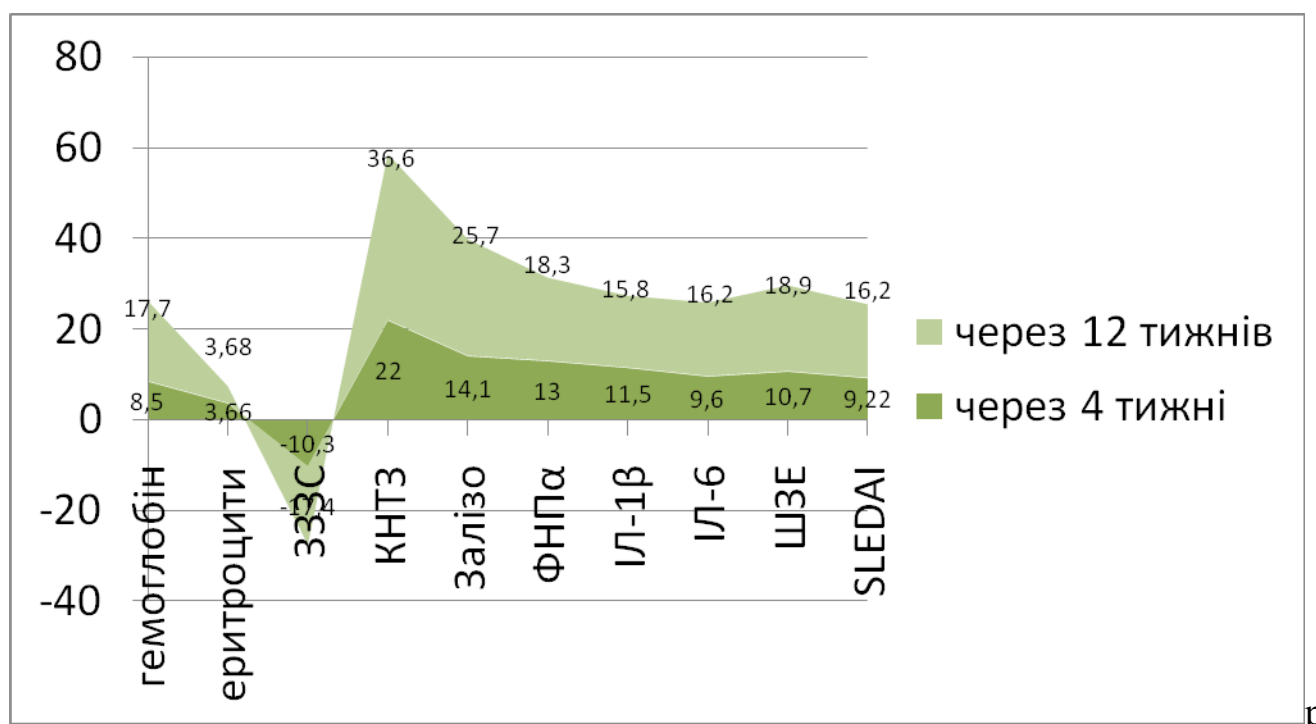


рисунок 2

Основні принципи лікування ЗДА:

1. Ліквідувати дефіцит заліза без медикаментозних залізовмісних препаратів неможливо, харчове залізо не коригує дефіцит заліза.
2. Терапія залізодефіцитних станів повинна проводитися переважно препаратами заліза для перорального вживання.
3. Пріоритетно призначення препаратів заліза з достатнім вмістом двовалентного заліза.
4. Терапія ЗДА не повинна припинятися після нормалізації рівня Нв.
5. Призначення препаратів заліза, що вміщують речовини, які підсилюють всмоктування заліза.

6. Уникати одночасного прийому харчових продуктів (з великим вмістом фосфорної кислоти, солей кальція, фітину, таніна) та лікарських препаратів (тетрациклін, альмагель, солі магнію), які зменшують всмоктування.

7. Лікування тривале: два місяці до нормалізації Нв та ще 3 місяці - для утворення депо.

8. Гемотрансфузії при ЗДА повинні здійснюватися лише за суворими показаннями.

9. Пероральне вживання препаратів заліза підвищує рівень Нв лише на 2-4 дні пізніше, ніж при парентеральному введенні.

10. Пероральне вживання препаратів заліза, на відмінну від парентерального, значно рідше призводить до серйозних побічних ефектів.

Протипоказами до призначення препаратів заліза є:

1. Відсутність лабораторного підтвердження дефіциту заліза.
2. Сидероахрестичні анемії.
3. Гемолітичні анемії.
4. Гемосидероз і гемохроматоз.
5. Інфекція, що викликана грамнегативною флорою (ентеробактерії, синьогнійна паличка, клебсієла є сидерофільними мікроорганізмами і використовують залізо в процесах росту і розмноження).

Парентеральне введення препаратів заліза повинно бути обмежене такими показаннями, як

- Виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки в стадії загострення;
- Порушення всмоктування (ентерити, явища мальабсорбції);
- Непритомний стан хворого;
- Порушення ковтання, безперервне блювання;
- Індивідуальна непереносимість пероральних препаратів заліза.

Для визначення орієнтовної дози парентерального заліза використовується формула: $(150 - \text{Нв хворого (г/л)}) * \text{вага тіла (кг)} * 3$.

Гемотрансфузії при ЗДА застосовуються лише за життєвими показниками, у тих випадках, коли хворі знаходяться у коматозному стані або при різкому порушенні гемодинаміки. Гемотрансфузія має одномоментний короткотривалий ефект, обумовлений еритроцитами, що переливались. На кістковий мозок вона діє негативно, оскільки пригнічує еритропоез і пригнічує активність синтезу Нв у нормоцитах. Означені ситуації, коли може виникнути потреба у гемокопонентній терапії, можна представити наступним чином:

- надтяжкий перебіг ЗДА – концентрація Нв 50 г/л і менше, що супроводжується глибоким порушенням перебігу метаболічних процесів та розвитком виразної анемічної гіпоксії;
- очікування пологів у вагітних з СЧВ, які хворіють на залізодефіцитну анемію та мають показник концентрації Нв 70 - 80 г/л і менше;
- необхідність термінового оперативного втручання у хворих на залізодефіцитну анемію, що мають показник концентрації Нв 70 - 80 г/л і менше;
- посилення частоти нападів стенокардії у хворих на ішемічну хворобу серця при СЧВ, перебіг якої поєднується із залізодефіцитною анемією;
- тяжкість перебігу СЧВ прогресує через наявність тяжкої форми залізодефіцитної анемії;
- виникнення гострої кровотечі на фоні існуючої залізодефіцитної анемії тощо.

Побічні ефекти феротерапії:

- При прийомі перорально: неприємні реакції ШКТ: диспептичні розлади (нудота, блювання), біль в епігастральній області, прокрашування калу в коричнево-чорний колір, можливий металічний привкус в роті та потемніння зубів. У деяких хворих виникає підвищення температури тіла та гіперемія шкірних покривів.
- При парентеральному введенні також можливі мінучі смакові порушення, головний біль, нудота, блювання, зниження АТ. Рідко – реакції в місці введення,

гемосидероз, висипання, підвищення температури, болі в животі, міалгія, набряки кінцівок, парестезії. Вкрай рідко – реєструють анафілактичні та алергічні реакції, ангіоневротичний набряк, порушення свідомості.

У пацієнтів з СЧВ під впливом препаратів заліза відбувається прогресування ендотеліальної дисфункції, що підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Оцінка ефективності лікування препаратами заліза повинна проводитися за показниками клінічної та лабораторної динаміки (табл. 15):

Таблиця 15

Основні показники ефективності лікування препаратами заліза

Клінічна картина: підвищення мязевого тонуса, апетиту, зменшення загальної слабкості, головокружіння, покращання самопочуття	5-10 день
Ретикулоцитоз	3-7 день (початок ретикулоцитарної реакції) 7-14 день (максимальна ретикулоцитарна реакція)
Нормалізація рівня Hb	5-14 днів (початок підвищення рівня Hb) 3-4 тижні (підвищення Hb до рівня нижньої межі норми) 5-12 тижнів (нормалізація рівня Hb, еритроцитів та сироваткового заліза)
Нормалізація запасів заліза в організмі, Фн, Тф плазми, абсорбції заліза	2-3 місяці

При діагностиці у пацієнтів на СЧВ АХЗ з дефіцитом заліза рекомендоване комбінування епоетину-альфа (150 ОД/кг) та препаратів заліза (200 мг/добу).

Лабораторні критерії призначення препаратів заліза:

- КНТЗ менше 20%;
- Вміст сироваткового Фн менше 12 мкг/л;

- Більше 10% гіпохромних еритроцитів або ретикулоцитів з низькою концентрацією Нв.

Їх застосування впродовж 12 тижнів лікування згідно наших даних не лише покращує ефективність лікування анемічного синдрому, збільшуючи кількість повних респондерів на кінець 12 тижня до 72,0%, але й одночасно зменшує рівень лабораторних (ШЗЕ, ФНП- α , ІЛ-1- β , ІЛ-6) та клінічних (SLAM, SLEDAI) маркерів активності запального процесу (рис. 3).

Динаміка показників гемограми, ферокінетики та активності запального процесу у пацієнтів з АХЗ+дефіцит заліза під впливом традиційної терапії СЧВ+ пероральні препарати заліза+рЕпо, %

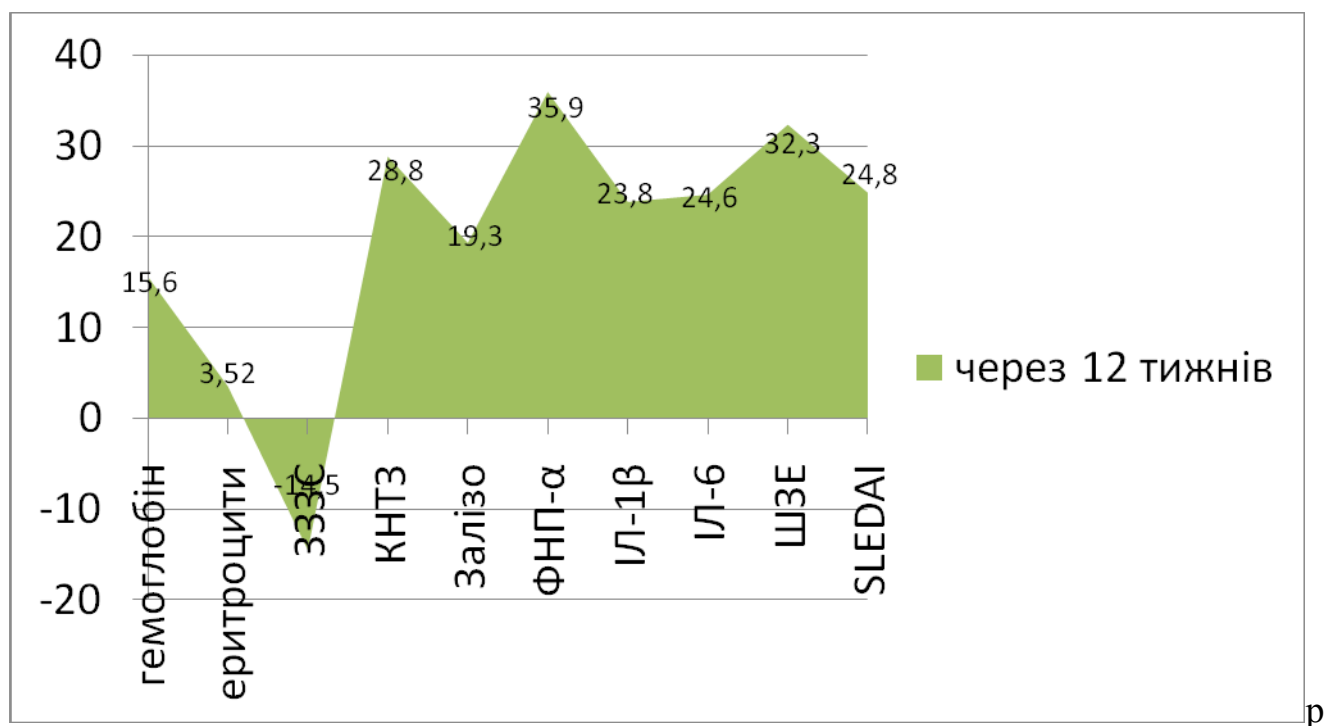


рисунок 3

5.3 Лікувальна тактика при автоімунній гемолітичній анемії у хворих на СЧВ

Терапією вибору при АГА є Гк (1,0-1,5 мг/кг преднізолону або еквівалентні дозування його аналогів). В тяжких випадках краще розпочинати гормонотерапію з парентерального застосування метилпреднізолону («пульс»-терапія близько 1000 мг/добу протягом 3-ьох днів) з послідуєчим переходом на пероральне

застосування Гк. Вихідне дозування Гк зберігається протягом 4-6 тижнів з наступним поступовим зниженням.

При резистентності до Гк можуть бути застосованими препарати цитотоксичної дії: азатиоприн, або циклофосфан.

Альтернативними методами лікування АГА при СЧВ є плазмаферез та застосування високих доз γ -глобуліна.

Показання до спленектомії у пацієнтів з АГА при СЧВ: стійко рецидивуючі випадки АГА, які не піддаються адекватній гормональній терапії, перебігають з вираженою спленомегалією та картиною гіперспленізма, тобто посиленою гемолітичною активністю селезінки.

Заключення

Описані лабораторні показники гемограми, обміну заліза, мієлограми, клінічні симптоми є цінними маркерами анемічного синдрому у хворих на СЧВ, проте ізольоване значення кожного з них є сумнівним через наявність ряду модифікуючих факторів. Комплексний клініко-лабораторний підхід при обстеженні пацієнта з анемією при СЧВ дає можливість вдало верифікувати варіант анемічного синдрому, прогнозувати його ефективну та своєчасну фармакологічну корекцію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Свінціцький А.С. Сучасні підходи до діагностики та лікування системного червоного вовчак / А.С. Свінціцький // Здоров'я України. – 2008. - № 21/1. – С. 66-69.
2. Системний червоний вовчак: патогенетичні особливості клінічної симптоматики, сучасна діагностика і терапевтична тактика ведення хворих / Коваленко В. М., Шуба Н. М., Борткевич О. П. [та ін.] // Укр. ревматол. журн. — 2010. — № 1 (39). — С. 13—23.
3. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment / S. Giannouli, M. Voulgarelis, P. D. Ziakas [et al.] // Ann Rheum Dis. - 2006. - Vol. 65. – P.144-148.
4. Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus / R. Segal, Y. Baumoehl, O. Elkayam [et al.] // Rheumatol Int.- Jan 2004. - Vol. 24(1). - P.14-9.
5. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE /G.S. Alarcón, G. McGwin Jr., M. Petri [et al.] // Lupus. – 2002. Vol. 11. – P.95–101.
6. Cervera R. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunological patterns of disease in a cohort of 1000 patients / R. Cervera, M.A. Khamashta, J. Font // Medicine (Baltimore). – 1993. – Vol. 72. – P.113–124.
7. Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai / J. AlSaleh , V. Jassim , M. ElSayed [et al.] // Lupus. - 2008. – Vol. 17(1). – P.62-6.
8. Clinical profile, management and outcome of lupus / [T. Miah , MA. Haque, T. Mahmood , BK. Tarafder] // Mymensingh Med J. - Jul 2008. – Vol.17(2). – P.6-11.
9. Danchenko N. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden / N. Danchenko, J. A. Satia, M. S. Anthony // Lupus. — 2006. — Vol. 15. — P. 308—318.
10. Ganz T. Iron sequestration and anemia of inflammation / T. Ganz, E. Nemeth // Semin Hematol. – 2009. – Vol. 46(4). – P. 387-93.
11. Hematological abnormalities in systemic lupus erythematosus and clinical significance thereof: comparative analysis of 236 cases / JL. Chen , XM. Huang , XJ. Zeng [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. - 2007. – Vol. 22;87(19). – P.1330-3.

12. Inflammation associated anemia and ferritin as disease markers in SLE / K. Vanarsa, Y. Ye, J. Han [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2012. – Vol. 14(4). – P. 182.
13. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-Year period a multicenter prospective of 1000 patients / R. Cervera, M.A. Khamashta, J. Font et al. // *Medicine.* – 1999. – Vol. 8 - P.287-292.
14. Recommendations to prevent and control iron deficiency with of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), WHO and UNICEF. – Geneve. – 2004. - 88 p.
15. Robert G. Lahita. Systemic Lupus Erythematosus. Fifth Edition / Robert G. Lahita // Academic Press. - 2010. – P.1154.
16. Selected problems concerning anaemia in systemic lupus erythematosus patients / A. Osławska-Dzierzega, M. Dabrowska, E. Hrycek [et al.] // *Pol Merkur Lekarski.*- 2009. – Vol.27(162). – P.503-7.
17. Shaikh MA. Frequency of anaemia in patients with systemic lupus erythematosus at tertiary care hospitals / MA. Shaikh, I. Memon, RA. Ghori // *J Pak Med Assoc.* - 2010. – Vol. 60(10). – P.822-5.
18. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia-Pacific: Prevalence, incidence, clinical features and mortality / RW. Jakes , SC. Bae , W. Louthrenoo [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* - 2012. – Vol. 64(2). – P.159-68.
19. Systemic lupus erythematosus in Lomé, Togo / K. Kombate, B. Saka, OI. Oniankitan [et al.] // *Med Trop (Mars).* - 2008. – Vol. 68(3). - P.283-6.
20. The characteristics of iron metabolism under iron-deficiency anemia and chronic disorders anemia / EV. Smorkalova, LF. Aznabaeva, VI. Nikulicheva [et al.] // *Klin Lab Diagn.* – 2011. – Vol. (7). – P. 30-2.
21. The United States to Africa lupus prevalence gradient revisited / G. Gilkeson, J. James, D. Kamen [et al.] // *Lupus.* - 2011. – Vol. 20(10). – P.1095-103.
22. Weiss G. Anemia of chronic disease / G. Weiss , L.T.Goodnough // *N Engl J Med.* – Mar 2005. – Vol. 352(10). – P. 1011-23.

*Здано до складання 27.03.2013 р.
Підписано до друку 04.04.2013 р.
Формат 60x84/16. Папір офсетний.
Гарнітура Times New Roman. Друк різнографічний.
Умовн. друк. арк. 2,15
Замовлення № 77
Тираж: 200 прим.*

*Виготовлювач ФОП Рогальська І.О.
м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 145
Тел.: (0432) 43-51-39, 57-65-44
E-mail: dilo2007dilo@rambler.ru
Свідоцтво ВОЗ № 635744 від 01.03.2010 р.*