

**С.В. Шевчук**  
**І.В. Куриленко**  
**О.В. Шевчук**

Науково-дослідний інститут  
 реабілітації інвалідів  
 Вінницького національного  
 медичного університету  
 ім. М.І. Пирогова  
 МОЗ України

## ОСОБЛИВОСТІ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

**Резюме.** У роботі досліджено взаємозв'язок різних форм анемічного синдрому у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) із клініко-лабораторними показниками активності й тяжкості захворювання. Обстежено 233 пацієнти із СЧВ, у 127 діагностовано анемію. Досліджено вміст у крові прозапальних цитокінів, метаболітів оксиду азоту, рутинних маркерів активності СЧВ. Найчастішими формами анемії при СЧВ є анемія хронічного захворювання (АХЗ), залізодефіцитна анемія (ЗДА) та АХЗ із дефіцитом заліза. Для хворих із АХЗ характерні нормоцитоз, низька залізоzv'язувальна здатність плазми крові, помірно знижений вміст заліза, високий вміст феритину, помірно підвищений рівень рецепторів трансферину та низьке співвідношення  $rTF/logFer$ . При ЗДА на фоні дефіциту заліза мають місце мікроцитоз, високі рівні залізоzv'язувальної здатності плазми крові, співвідношення  $rTF/logFer$  та помірно підвищення феритину. Хворі на СЧВ з ознаками АХЗ мають більш високі рівні маркерів запального процесу, ніж пацієнти із ЗДА, що свідчить про значну роль активності запального процесу в формуванні АХЗ при СЧВ.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, анемія хронічного захворювання, дефіцит заліза, активність запального процесу.

### ВСТУП

Анемія при системному червоному вовчаку (СЧВ) — один із найпоширеніших синдромів — у багатьох випадках визначає тяжкість стану хворих. За даними М. Voulgarelis та співавторів (2000) анемія різного ступеня тяжкості відзначається у 60–75% хворих на СЧВ. Типова для аутоімунного захворювання аутоімунна гемолітична анемія, пов'язана з антитілами до мембрани еритроцитів, у цих хворих відносно легко діагностується за прямим тестом Кумбса лише у 10% випадків і характеризується гострим перебігом. Щодо решти анемії при СЧВ, то більшість авторів пов'язують її із залізодефіцитними станами різного механізму походження, ушкодженням слизової оболонки шлунково-кишкового тракту внаслідок застоювання нестероїдних протизапальних засобів, порушенням всмоктування заліза через запалення слизової оболонки шлунка та кишечника, недостатнім надходження заліза з їжею тощо. Серед інших патогенетичних механізмів розвитку анемії називають зменшення вироблення еритропоєтину при вовчаковому нефриті та синтезу антитіл до еритропоєтину (Voulgarelis M. et al., 2000), підвищений вміст прозапальних цитокінів (Ishida H., Yanagida H., 1999; Jones B.M. et al., 1999). Зазначене свідчить про певні особливості перебігу СЧВ залежно від наявності та форми анемії.

З огляду на це метою нашої роботи було оцінити показники червоної крові та ферокінетики у хворих на СЧВ та простежити взаємозв'язок різних форм анемічного синдрому з клініко-лабораторними показниками активності й тяжкості захворювання.

### ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 233 хворих на СЧВ віком від 15 до 65 років, у 127 з яких діагностовано анемічний синдром. У групу з анемією включали осіб, у яких рівень гемоглобіну був  $< 120$  г/л. Хворих розподілили на три групи. Діагноз СЧВ встановлювали на основі критеріїв ACR (1997) і формулювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України (2002). Анемію хронічного захворювання (АХЗ), залізодефіцитну анемію (ЗДА) та АХЗ із дефіцитом заліза встановлювали на основі діагностичних критеріїв (Weiss G., 2005).

Активність оцінювали за індексом SLEDAI (Bombardier C. et al., 1992). Вміст прозапальних цитокінів — інтерлейкіну (ІЛ)-6, фактора некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$ , інтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$ , феритину та рецепторів трансферину в плазмі крові визначали імуноферментними методами з використанням стандартних наборів фірм «Calbiotech», Німеччина та «Diaclone», Франція. Кількість С-реактивного протеїну (СРП) у крові визначали імуноферментним методом із використанням стандартного набору фірми «Diagnostic Automation Inc.», (США). Усім пацієнтам проводили визначення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Суму нітратів і нітритів у плазмі крові визначали спектрофотометричним методом із реактивом Гріса (Меншиков В.В., 1987).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм «Microsoft Excel» для Windows-2005. Оцінювали середнє значення, стандартну помилку, критерій Стьюдента, проводили кореляційний аналіз.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Серед 127 хворих на СЧВ з анемією (табл. 1) переважали пацієнти з АХЗ — 50 (41,4%). На другому місці за частотою були випадки поєднання АХЗ із дефіцитом заліза — 27 (20,3%), у 25 (18,8%) хворих на СЧВ були ознаки ЗДА. Решта 19,5% обстежених мали інші варіанти анемічного синдрому (анемія гемолітична аутоімунна, анемія, пов'язана з нирковою недостатністю). Суттєвих статевих відмінностей щодо частоти зазначених типів анемії в обстежених хворих не відмічалось.

Нами також не виявлено асоціативних залежностей типів анемічного синдрому за віком і тривалістю захворювання. Слід відзначити, що у хворих із ЗДА були дещо менший середній вік та менша тривалість захворювання, ніж у таких у групах з АХЗ та АХЗ із функціональним дефіцитом заліза.

У наступній частині роботи ми оцінили показники гемопоезу у хворих без анемії та з різними патогенетичними варіантами анемічного синдрому. Дані табл. 2 свідчать, що у хворих на СЧВ з анемією рівень гемоглобіну, число еритроцитів та величина МСН були вірогідно меншими на 28,7; 14,0 та 13,2% відповідно, ніж у пацієнтів без анемії. Разом із тим,

хворі з різними типами анемічного синдрому суттєво не відрізнялися між собою за вмістом гемоглобіну, числом еритроцитів та величиною МСН. Однак за величиною МCV нами виявлено суттєві відмінності. Так, найбільший середній розмір еритроцитів був характерний для хворих з ознаками АХЗ, достовірно меншим він був у осіб із поєднанням АХЗ та дефіциту заліза. Найменші значення МCV були у групі хворих з ознаками ЗДА.

У групі пацієнтів із поєднанням АХЗ та дефіциту заліза анемія виявилася більш тяжкою, ніж в інших групах (табл. 3). Зокрема, частка пацієнтів з анемією II та III ступеня тяжкості в цій групі була в 1,6 раза більшою порівняно з АХЗ та ЗДА.

Цитометричний аналіз різних типів анемічного синдрому показав, що у групі хворих з АХЗ переважали пацієнти з нормоцитозом (60,0%), макроцитарні зміни еритроцитів реєструвались у 38,0% осіб, мікроцитарні зміни — лише у 2,0%. У групі хворих із ЗДА найбільша частка (64,0%) пацієнтів була з мікроцитарними змінами еритроцитів, дещо меншою (32,0%) — з нормоцитарними змінами еритроцитів, макроцитоз виявлявся лише у 4,0% хворих. У більшості (59,3%) пацієнтів із АХЗ та дефіцитом заліза реєструвався нормоцитарний варіант анемії, част-

Таблиця 1

Основні патогенетичні варіанти анемічного синдрому у хворих на СЧВ, зв'язок зі статтю, віком, тривалістю захворювання, n (%)

Група пацієнтів із СЧВ	АХЗ (n=50)	АХЗ із дефіцитом заліза (n=27)	ЗДА (n=25)
Усі хворі з СЧВ та анемією (n=127)	50 (41,4)	27 (20,3)	25 (18,8)
Чоловіки (n=2)	2 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Жінки (n=100)	48 (96,0)	27 (100,0)	25 (100,0)
Середній вік, років	35,2±1,48	39,6±2,14	33,8±2,62
<30 (n=27)	14 (28,0)	5 (18,5)	8 (32,0)
30–46 (n=58)	29 (58,0)	14 (51,8)	15 (60,0)
>46 (n=17)	7 (14,0)	8 (29,7)	2 (8,0)
Тривалість захворювання, років	6,60±0,73	6,07±1,01	4,52±0,98
<8 (n=74)	36 (72,0)	17 (62,9)	21 (84,0)
8–13 (n=15)	7 (14,0)	6 (22,2)	2 (8,0)
>13 (n=15)	7 (14,0)	4 (14,8)	2 (8,0)

Таблиця 2

Показники гемопоезу у хворих на СЧВ без анемії та її різними патогенетичними варіантами (M±m)

Показник	Усі хворі без анемії (n=106)	Усі хворі з анемією (n=127)	У тому числі з АХЗ, АХЗ із дефіцитом заліза, ЗДА (n=102)		
			АХЗ (n=50)	АХЗ із дефіцитом заліза (n=27)	ЗДА (n=25)
Гемоглобін, г/л	126,8±0,53	98,5±1,06*	101,6±1,61	98,7±2,05	98,3±1,83
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	3,90±0,02	3,42±0,03*	3,49±0,04	3,47±0,06	3,49±0,05
MCV, фл	94,8±1,04	93,3±0,95	99,7±1,09	92,7±1,57*	81,1±1,73*
МСН, пг/еритр.	32,6±0,21	28,8±0,95*	29,1±0,41	28,4±0,40	28,3±0,57

\*Вірогідні відмінності щодо пацієнтів без анемії; \*вірогідні відмінності щодо пацієнтів з АХЗ.

Таблиця 3

Цитометрична характеристика та ступінь тяжкості різних патогенетичних варіантів анемічного синдрому у хворих на СЧВ (M±m), n (%)

Група	Тяжкість анемії		MCV		
	I ступеня	II та III ступеня	Нормоцитоз MCV <80 фл	Мікроцитоз, MCV 80–100 фл	Макроцитоз, MCV >100 фл
Усі хворі з анемією (n=127)	98 (77,2)	29 (22,8)	56 (44,1)	24 (18,9)	47 (37,0)
У тому числі з АХЗ, АХЗ із дефіцитом заліза, ЗДА (n=102)					
АХЗ (n=50)	42 (84,0)	8 (16,0)	30 (60,0)	1 (2,0)	19 (38,0)
АХЗ із дефіцитом заліза (n=27)	20 (74,0)	7 (26,0)	16 (59,3)	4 (14,8)*	7 (25,9)
ЗДА (n=25)	21 (84,0)	4 (16,0)	8 (32,0)*	16 (64,0)*	1 (4,0)*

У табл. 3, 5–7: \*вірогідні відмінності щодо пацієнтів з АХЗ.

ка хворих із макроцитарними змінами еритроцитів становила 25,9%, мікроцитарними — 14,8%.

Таким чином, АХЗ та АХЗ із дефіцитом заліза у хворих на СЧВ у більшості випадків є нормоцитарними. Частка хворих із мікро- та макроцитарним варіантом анемії в групі хворих з АХЗ та дефіцитом заліза була майже однаковою, тоді як при ЗДА переважає мікроцитарний варіант анемії при значно меншому вкладі нормоцитарного.

Наші дослідження засвідчили, що перебіг СЧВ супроводжується суттєвими порушеннями обміну заліза (табл. 4). Порівняно із хворими без анемічного синдрому пацієнти з анемією мали вірогідно нижчий рівень заліза в сироватці крові та нижчий коефіцієнт насичення трансферину залізом, при більш високому рівні феритину, розчинних рецепторів трансферину та rTF/logFer.

Так, рівень заліза та коефіцієнт насичення трансферину залізом у сироватці крові цих пацієнтів виявилися на 20,7 та 18,4% нижчими, ніж у пацієнтів без анемії. За феритином досліджувані групи мали ще більші відмінності. Зокрема, цей показник у хворих з анемічним синдромом виявився більш ніж у 1,8 раза вищим, ніж у групі хворих без анемії.

Спрямованість змін показників ферокінезики суттєво залежала від форми анемії. Зокрема, якщо у хворих з АХЗ вміст заліза становив 11,0±0,12 мкмоль/л, при АХЗ із дефіцитом заліза — 8,85±0,13 мкмоль/л, то при ЗДА цей показник становив 8,62±0,20 мкмоль/л, що було на 24,3% нижче порівняно з АХЗ та на 41,5% нижче порівняно із хворими на СЧВ без анемії. Найбільші відмінності стосувалися залізов'язувальної здатності плазми крові (ЗЗЗП). Цей показник і є диференційно-діагностичною ознакою значених анемії — високий характеризує ЗДА, а нормальний чи знижений — АХЗ. Відмінності

за залізов'язувальною активністю були суттєвими, оскільки саме на підставі цієї ознаки і розподілялися хворих на дві групи. Так, ЗДА характеризувалася найвищою ЗЗЗП, у цій групі хворих вона становила 71,5±2,20 мкмоль/л, що було на ЗЗ,0% вищим відносно такої при АХЗ. Всі досліджувані нами групи мали знижений коефіцієнт насичення трансферину залізом, але найнижчим він був у хворих із ЗДА. Якщо при АХЗ коефіцієнт насичення становив 20,6±0,28%, при АХЗ із дефіцитом заліза — 15,8±0,42%, то при ЗДА він був на рівні 12,4±0,62% або на 66,0% нижчим порівняно з АХЗ. Тобто ЗДА характеризувалася найвищою залізов'язувальною здатністю сироватки крові та найнижчим коефіцієнтом насичення трансферину залізом. Хворі з поєднанням АХЗ із дефіцитом заліза за цими показниками займали проміжне місце між хворими із ЗДА та АХЗ. Рівень феритину був найнижчим у хворих із ЗДА, займав проміжні позиції в осіб з АХЗ з дефіцитом заліза і найвищим при АХЗ.

Групи суттєво відрізнялися також за вмістом рецепторів трансферину і rTF/logFer. У хворих із ЗДА реєструвався найвищий вміст рецепторів трансферину — 7,98±0,10 мг/л проти 3,66±0,04 мг/л при АХЗ, та 5,40±0,08 мг/л при АХЗ із дефіцитом заліза та найвищі співвідношення rTF/logFer 6,97±0,32, що було в 3,7 раза вищим порівняно з АХЗ та в 2,6 раза вищим, ніж при АХЗ із дефіцитом заліза, де рівні досліджуваного показника становили 1,86±0,04 та 3,13±0,10 відповідно.

У наступній частині нашого дослідження ми порівняли особливості лабораторних критеріїв активності СЧВ залежно від форми анемії. Як свідчать дані, наведені в табл. 5, у групі хворих з АХЗ спостерігаються більш високі цифри ШОЕ, СРП, серомукоїду та метаболітів оксиду азоту порівняно зі змішаною анемією та ЗДА. Однак, якщо за рівнем ШОЕ

Таблиця 4

Рівень у сироватці крові заліза, загальної залізов'язувальної здатності, насичення трансферину залізом, феритину, рецепторів трансферину і rTF/logFer у хворих на СЧВ без анемії та з різними варіантами анемічного синдрому (M±m)

Показник	Усі хворі без анемії (n=106)	Усі хворі з анемією (n=127)	У тому числі з АХЗ, АХЗ із дефіцитом заліза, ЗДА (n=102)		
			АХЗ (n=50)	АХЗ із дефіцитом заліза (n=27)	ЗДА (n=25)
Залізо, мкмоль/л	12,2±0,19	10,1±0,13*	11,0±0,12	8,85±0,13*	8,62±0,20*
Загальна залізов'язувальна здатність, мкмоль/л	58,0±0,46	58,1±0,84	53,7±0,61	56,8±1,23*	71,5±2,20*
Коефіцієнт насичення трансферину залізом, %	21,2±0,40	17,9±0,37*	20,6±0,28	15,8±0,42*	12,4±0,62*
Феритин, мкг/л	45,0±1,14	83,3±6,0*	120,0±10,9	65,8±6,34*	20,8±3,27*
Рецептори трансферину, мг/л	3,48±0,02	5,03±0,16*	3,66±0,04	5,40±0,08*	7,98±0,10*
rTF/logFer	2,13±0,02	3,29±0,19*	1,86±0,04	3,13±0,10*	6,97±0,32*

\*Вірогідні відмінності щодо пацієнтів з АХЗ; \*вірогідні відмінності щодо пацієнтів без анемії, а також між пацієнтами без анемії з дефіцитом заліза та без такого.

Таблиця 5

Показники активності запального процесу у хворих на СЧВ залежно від форми анемії (M±m)

Показник	Усі хворі з анемією (n=127)	У тому числі з АХЗ, АХЗ із дефіцитом заліза, ЗДА (n=102)		
		АХЗ (n=50)	АХЗ із дефіцитом заліза (n=27)	ЗДА (n=25)
ШОЕ, 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
Серомукоїд, од. опт. щільн.	0,27±0,01	0,38±0,02	0,31±0,02*	0,30±0,02*
Нітрати та нітрити, мкмоль/л	0,43±0,01	0,45±0,02	0,43±0,03	0,40±0,04

та серомукоїду відмінності між АХЗ та ЗДА були вірогідними, то за СРП та метаболітами оксиду азоту — на межі достовірних величин. Зокрема, показник ШОЕ у пацієнтів з АХЗ становив  $30,4 \pm 2,26$  мм/год, тоді як при ЗДА був на рівні  $23,4 \pm 2,02$  мм/год, при змішаній анемії —  $29,1 \pm 2,93$  мм/год. Рівні СРП, серомукоїду у хворих на ЗДА були на 20,0 та 27,0% нижчими порівняно з аналогічним у групі пацієнтів з АХЗ. Нами не виявлено закономірностей щодо нітратів та нітритів у сироватці крові, концентрація яких у групі з АХЗ була найвищою.

Враховуючи той факт, що за багатьма показниками активності запального процесу хворі з АХЗ виявилися більш тяжкими стосовно основного захворювання, ніж хворі на СЧВ із АХЗ із дефіцитом заліза та чистою ЗДА, нами в наступній частині дослідження була проведена оцінка вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) у хворих із різними формами анемії.

Аналізуючи дані табл. 6, слід зазначити, що вміст у сироватці крові хворих із АХЗ прозапальних цитокінів був достовірно вищим, ніж у пацієнтів із ЗДА. Зокрема, якщо вміст ІЛ-1 та ІЛ-6 у хворих із АХЗ становив  $31,4 \pm 1,16$  та  $21,9 \pm 1,15$  нг/л, то в групі хворих із ЗДА —  $20,5 \pm 1,16$  та  $12,5 \pm 0,83$  нг/л відповідно, або на 53,0 та 75,0% нижче. Хворі зі змішаною анемією за рівнями досліджуваних показників займали проміжне місце. Достовірні відмінності між групами АХЗ та ЗДА зареєстровано також за вмістом ФНП- $\alpha$ . Якщо у пацієнтів із СЧВ із ЗДА вміст ФНП- $\alpha$  у плазмі крові був на рівні  $116,9 \pm 8,87$  нг/л, то при АХЗ цей показник сягав величини  $236,3 \pm 14,5$  нг/л, що було більше ніж в 2 рази вище за аналогічний показник у хворих із ЗДА чи осіб без анемії. Хворі зі змішаним характером анемічного синдрому, а саме спільними рисами АХЗ та ЗДА, мали проміжний рівень активності за ФНП- $\alpha$ , який становив  $189,8 \pm 14,4$  нг/л.

Таким чином, слід зазначити, що у хворих із АХЗ реєструють більш високі рівні не лише рутинних маркерів активності запального процесу (СРП, ШОЕ, серомукоїду, метаболітів оксиду азоту), але й вмісту прозапальних цитокінів, ніж у хворих із навіть більш тяжкою за показниками ферокінетики формою — ЗДА. Це вказує на значну роль активності запального процесу в формуванні АХЗ при СЧВ.

Ми також проаналізували зв'язок між анемічним синдромом і тяжкістю перебігу захворювання на підставі показників оцінки стану здоров'я пацієнту і лікарем та критеріїв Американського коледжу ревматологів (АКР). Виявилось, що пацієнти з АХЗ мають більш тяжкий стан, оцінений не лише за самооцінкою, але й лікарем, ніж пацієнти із ЗДА чи зі змішаною анемією. Хворі з АХЗ характеризувалися вищими величинами індексу ушкодження та сумарним показником активності запального процесу SLEDAI. При цьому найменший індекс ушкодження та SLEDAI були притаманні ЗДА, тоді як АХЗ та поєднання АХЗ із дефіцитом заліза характеризувалися більш масштабними змінами зазначених показників. Порівняно із ЗДА у пацієнтів з АХЗ та АХЗ із дефіцитом заліза, індекс ушкодження був вищим на 12,5 та 5,0% відповідно, сумарний показник активності SLEDAI — на 22,7 та 4,0%.

Таким чином, наведені результати показали, що серед обстежених хворих на СЧВ у 54,5% випадків діагностується анемія різного механізму походження. При цьому більшість (41,1%) становили пацієнти з АХЗ, 18,8% хворих мали ознаки ЗДА.

Дослідження грецької популяції хворих на СЧВ показало, що у 37,1% пацієнтів спостерігалась АХЗ, у 35,6% — ЗДА і лише у 12,9% — інші причини анемії (Voulgarelis M. et al., 2000). Таким чином, переважаючими типами анемічного синдрому у хворих на СЧВ є АХЗ та ЗДА. Дані літератури цілком переконливо свідчать, що основними типами анемічного синдрому у хворих на СЧВ є АХЗ та ЗДА, причому остання поступається за частотою виявлення АХЗ (Giannouli S. et al., 2006). Останні наукові дослідження показали, що у вагомій частині хворих з АХЗ відзначають залізодефіцитний еритропоез, коли спостерігається дисбаланс між потребами червоного ростку кісткового мозку і доступністю активного заліза, а дослідження показників обміну заліза дозволяє встановити наявність функціонального чи абсолютного дефіциту заліза при АХЗ (Theurl I. et al., 2009). Результати нашого дослідження підтвердили висловлені припущення, оскільки у 20,3% хворих виявлено АХЗ із дефіцитом заліза.

Нами не виявлено достовірної залежності між частотою тих чи інших варіантів анемії з віком хво-

Таблиця 6

Рівні цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ ) у плазмі крові хворих на СЧВ залежно від форми анемії (M $\pm$ m)

Група	ІЛ-1, нг/л	ІЛ-6, нг/л	ФНП, нг/л
Хворі на СЧВ без анемії (n=106)	22,0 $\pm$ 0,73	14,06 $\pm$ 0,42	106,3 $\pm$ 4,91
Хворі з АХЗ (n=50)	31,4 $\pm$ 1,16	21,9 $\pm$ 1,15	236,3 $\pm$ 14,5
Хворі з АХЗ та дефіцитом заліза (n=27)	29,7 $\pm$ 1,97	19,7 $\pm$ 1,70	189,8 $\pm$ 14,4*
Хворі з ЗДА (n=25)	20,5 $\pm$ 1,16*	12,5 $\pm$ 0,83*	116,9 $\pm$ 8,87*

Таблиця 7

Показники оцінки стану здоров'я хворим та лікарем, індексу ушкодження за системою SLICC/ACR та сумарного показника активності SLEDAI у хворих на СЧВ залежно від форми анемії (M $\pm$ m)

Показник	Оцінка хворим стану,	Оцінка стану лікарем,	Активність за шкалою	Індекс ушкодження
	балів	балів	SLEDAI, балів	
Усі хворі без анемії (n=106)	5,16 $\pm$ 0,08	4,95 $\pm$ 0,07	17,4 $\pm$ 0,64	6,05 $\pm$ 0,09
АХЗ (n=50)	5,92 $\pm$ 0,13	6,20 $\pm$ 0,15	20,50 $\pm$ 0,98	7,02 $\pm$ 0,19
АХЗ із дефіцитом заліза (n=27)	5,70 $\pm$ 0,24	5,93 $\pm$ 0,25	19,93 $\pm$ 1,29	6,70 $\pm$ 0,23
ЗДА (n=25)	5,36 $\pm$ 0,11*	5,64 $\pm$ 0,11*	16,76 $\pm$ 1,42*	6,24 $\pm$ 0,22*

рих, однак за нашими даними середній вік хворих із ЗДА виявився дещо меншим, ніж середній вік хворих з АХЗ та АХЗ із функціональним дефіцитом заліза. Також не встановлено асоціативних взаємозв'язків типів анемічного синдрому із тривалістю захворювання.

Пацієнти з різними типами анемічного синдрому не мали суттєвих відмінностей за вмістом гемоглобіну, числом еритроцитів та величиною МСН. Однак досліджувані групи суттєво різнилися за величиною MCV. Найменші значення MCV були у хворих із ЗДА, проміжні — у групі хворих із поєднанням АХЗ та дефіциту заліза і найвищі — в осіб з АХЗ.

Серед хворих з АХЗ із функціональним дефіцитом заліза виявлялася більша частка пацієнтів з тяжкими проявами анемічного синдрому. Так, у групі хворих зі змішаним варіантом анемії частка хворих з анемією II та III ступеня виявилась у 1,6 раза більшою, ніж серед хворих з АХЗ чи ЗДА. За цитометричним розподілом найбільша кількість хворих із макроцитарними змінами була у групі з АХЗ (38,0%) та при поєднанні АХЗ і дефіциту заліза (25,9%) і найменшою — у хворих із ЗДА (4,0%). Мікроцитарні зміни еритроцитів найчастіше реєструвалися у групі хворих із ЗДА (64,0%), в осіб з поєднанням АХЗ та дефіциту заліза та чистою АХЗ — у 14 та 2,0% відповідно. Тобто АХЗ при СЧВ у більшості випадків є нормоцитарною при значній частці хворих із макроцитозом, ЗДА — мікроцитарною, при меншому вкладі нормоцитарного варіанта анемії, а АХЗ із дефіцитом заліза в більшості — нормоцитарною.

Наші дослідження показали, що перебіг СЧВ супроводжується суттєвими розладами ферокінези. Порівняно з хворими без анемії в осіб з анемією реєструвався вірогідно нижчий (на 21,0%) рівень заліза в сироватці крові, на 18,0% — коефіцієнт насичення трансферину залізом та вищий у 1,85 раза рівень феритину. Порушення обміну заліза більш суттєво залежали від форми анемії. Так, порівняно з АХЗ в осіб із ЗДА рівень заліза в сироватці крові, коефіцієнт насичення трансферину залізом та рівень феритину були вірогідно нижчими, а ЗЗЗП була найвищою. Пацієнти з поєднанням АХЗ із дефіцитом заліза за цими показниками займали проміжне місце між хворими із ЗДА та АХЗ.

Вагомою ознакою залізодефіцитного еритропоезу в умовах запального процесу є посилення експресії рецепторів для трансферину на еритробластах кісткового мозку, що є компенсаторною реакцією, спрямованою на підвищення транспорту трансферинового заліза плазми крові в попередники еритроцитів (Hardling S., 1983). Дослідження останніх років цілком переконливо вказують на те, що визначення розчинних рецепторів до трансферину може бути диференційно-діагностичною ознакою між АХЗ та ЗДА (Siebert S., 2003; Margetic S., 2005). За іншими даними, це практично єдина можливість чітко визначити наявність дефіциту заліза в осіб із хронічним запаленням, особливо у разі відсутності підвищення рівнів феритину у плазмі крові (Jayarane S., Sthaneshwar P., 2006).

З урахуванням зазначеного, нами оцінено рівні розчинних рецепторів до трансферину та  $rTF/logFer$  залежно від наявності анемічного синдрому та його форми. Дослідження показали, що у хворих на СЧВ з наявністю анемії зміни зазначених показників були більш масштабними, ніж у хворих без анемії. Так, порівняно із хворими без анемії в осіб з анемією вміст розчинних рецепторів для трансферину та  $rTF/logFer$  виявився вищим на 44,5 та 54,0% відповідно. Характер зрушень цих показників ферокінези суттєво різнився залежно від форми анемії. Найменші відмінності щодо осіб без анемії мали пацієнти з АХЗ, більш суттєвими вони були в пацієнтів зі змішаним варіантом анемічного синдрому і найвищі — у групі хворих із ЗДА. Так, у цій групі рівні розчинних рецепторів для трансферину та  $rTF/logFer$  виявилися від 2,3 до 3,3 раза вищими порівняно з хворими без анемії, та в 2,1–3,8 раза вищими, ніж у хворих з АХЗ.

Дані літератури свідчать, що у частини пацієнтів вже через 1 міс від початку захворювання може сформуватись анемія середнього ступеня тяжкості, що вказує на її прямий зв'язок із ключовими механізмами патогенезу основного захворювання, а саме — участю прозапальних цитокінів та інших прозапальних інтермедіатів (Garcia Tello A., 2002; Ripley B.J., 2005). Більшість прозапальних цитокінів є потужними інгібіторами проліферації та диференціації клітин-попередників еритроцитів у кістковому мозку, а синтез цих регуляторів відбувається не лише у клітинах імунної системи, але й безпосередньо в кістковому мозку. При цьому встановлена наявність прямої міелосупресивної дії у ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, інтерферону (ІФН)- $\gamma$  (Sennikov S.V., 2002).

З огляду на вищезазначене в наступній частині нашого дослідження було проаналізовано, як різні варіанти анемічного синдрому асоціюються з активністю запального процесу і тяжкістю органних уражень. Встановлено, що у хворих із АХЗ реєструються найвищі значення ШОЕ, СРП, серомукоїду та метаболітів оксиду азоту. Найменшою вираженістю запальної реакції була в осіб із ЗДА, тоді як АХЗ та поєднання АХЗ із дефіцитом заліза характеризувалися більш масштабними змінами зазначених показників. Зокрема, рівні ШОЕ та СРП в осіб з АХЗ та АХЗ із дефіцитом заліза були вищими на 30,0 і 20,0% та на 20,0 і 12,7% відповідно порівняно з хворими із ЗДА.

АХЗ також асоціювалася з більш тяжким перебігом захворювання, оцінюваним за критеріями АКР. Зокрема, індекс ушкодження та SLEDAI у хворих із АХЗ вірогідно перевищували такий у пацієнтів із ЗДА на 12,5 та 22% відповідно. Група хворих з АХЗ із дефіцитом заліза за цими показниками займала проміжне місце.

У хворих з АХЗ порівняно із ЗДА реєструвалося достовірне підвищення вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові. Вміст ІЛ-6 та ІЛ-1 $\beta$  у хворих з АХЗ перевищував такий при ЗДА у межах 53,0–75,0%. За рівнем ФНП- $\alpha$  досліджувані групи різнилися ще більше. На сьогодні вже немає сумнівів

про те, що АХЗ виникає внаслідок дії на кістковий мозок та гомеостаз заліза надлишку прозапальних цитокінів. Так, дані літератури свідчать, що ФНП- $\alpha$ , TGF- $\beta$  та ІФН- $\gamma$  пригнічують проліферацію гемопоетичних клітин-попередників і здатність їх до відновлення в мультипотентні стовбурові клітини (Maciejewski J. et al., 1995; Bryder D. et al., 2001). Крім цього, вони індукують апоптоз CD34<sup>+</sup>-еритроїдних клітин кісткового мозку (Selleri C. et al., 1995; Beune-Rauzy O. et al., 2005) та пригнічують синтез еритропоетину (Jelkmann W., 1998). Тісний зв'язок між прозапальними цитокінами та розвитком анемічного синдрому підтверджують також генетичні дослідження, в яких показано, що деякі варіанти промотора гена ІЛ-1 $\beta$  спричиняють підвищення продукції цього цитокіну і асоціюються з розвитком АХЗ (Maury C.P. et al., 2004).

Таким чином, проведені дослідження дозволили оцінити частоту і характер анемічного синдрому у хворих на СЧВ, особливості перебігу різних його варіантів, стану ферокінези та намітити підходи до фармакотерапії.

## ВИСНОВКИ

1. У 54,5% хворих на СЧВ виявляється анемічний синдром. Найчастішими формами анемії при СЧВ є АХЗ (41,4%) та ЗДА (18,8%), у 20,3% пацієнтів реєструється АХЗ із дефіцитом заліза. Автоімунна гемолітична анемія та анемія, пов'язана з нирковою недостатністю, мають місце у 19,5% хворих.

2. Цитометричний аналіз показав, що у 44,1% обстежених анемія є нормоцитарною, у 37,0% — макроцитарною і у 8,9% — мікроцитарною. АХЗ та АХЗ із дефіцитом заліза в переважній більшості є нормоцитарними з майже однаковою часткою мікро- та макроцитозу, а ЗДА — мікроцитарною при незначній частці нормоцитозу.

3. Для хворих з АХЗ характерні низька ЗЗЗП (<53,7 ммоль/л) в поєднанні з помірно зниженим вмістом заліза (<11,0 ммоль/л), високим вмістом феритину (>120 мкг/л), помірно підвищеним рівнем рецепторів трансферину (>3,6 мг/л) та низьким співвідношенням rTF/logF<sub>er</sub> (у межах 1,86).

4. ЗДА у хворих на СЧВ характеризується значним дефіцитом заліза (<8,6 ммоль/л), високими рівнями ЗЗЗП (>71,5 ммоль/л), рецепторів трансферину (>7,98 мг/л) і співвідношенням rTF/logF<sub>er</sub> (у межах 6,97) та помірно підвищеним феритином (20,8 мкг/л). Хворі з поєднанням АХЗ із дефіцитом заліза за ступенем змін ферокінези займають проміжне місце.

5. Хворі на СЧВ з ознаками АХЗ мають більш високі рівні СРП, ШОЕ, метаболітів оксиду азоту та прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ), ніж хворі з ЗДА, що вказує на значну роль активності запального процесу в формуванні АХЗ при СЧВ. Навіть більш тяжка за ступенем анемії АХЗ із дефіцитом заліза займає проміжне місце (як за клінічними, так і лабораторними показниками активності запального процесу). Форма анемії мало залежить від статі, віку пацієнтів і тривалості захворювання.

## ЛІТЕРАТУРА

- Меншиков В.В.** (1987) Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. Москва, Медицина, 368 с.
- Beune-Rauzy O., Prade-Houdellier N., Demur C. et al.** (2005) Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits hTERT gene expression in human myeloid normal and leukemic cells. *Blood*, 106: 3200–3205.
- Bombardier C., Gladman D.D., Urowith M.B. et al.** (1992) Derivation of the SLEDAI. *Arthritis Rheum.*, 35: 630–640.
- Bryder D., Ramsfjell V., Dybedal I. et al.** (2001) Self-renewal of multipotent long-term repopulating hematopoietic stem cells is negatively regulated by Fas and tumor necrosis factor receptor activation. *J. Exp. Med.*, 194: 941–952.
- Garcia Tello A., Villegas A.M., Gonzalez A.F.** (2002) Hematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *An Med. Interna*, 19: 539–543.
- Giannouli S., Voulgarelis M., Ziakas P.D. et al.** (2006) Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann. Rheum. Dis.*, 65: 144–148.
- Hardling C., Heuser J., Stahl P.** (1983) Receptor-mediated endocytosis of transferrin and recycling of the transferrin receptor in the rat reticulocytes. *C. Hardling. J. Clin. Biol.*, 97: 329–339.
- Ishida H., Yanagida H.** (1999) Clinical evaluation of serum cytokine from patients with collagen diseases. *Rinsho Byori*, 47(4): 327–334.
- Jayarane S., Sthaneshwar P.** (2006) Serum soluble transferrin receptor in hypochromic microcytic anaemia. *Singapore Med. J.*, 47(2): 138–142.
- Jelkmann W.** (1998) Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J. Interferon. Cytokine Res.*, 18: 555–559.
- Jones B.M., Liu T., Wong R.** (1999) Reduced in vitro production of interferon- $\gamma$ , interleukin-4 and interleukin-12 and increased production of interleukin-6, interleukin-10 and tumour necrosis factor- $\alpha$  in systemic lupus erythematosus. Weak correlations of cytokine production with disease activity. *Autoimmunity*, 31(2): 117–112.
- Maciejewski J., Selleri C., Anderson S. et al.** (1995) Fas antigen expression on CD34<sup>+</sup> human marrow cells is induced by interferon  $\gamma$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  and potentiates cytokine-mediated hematopoietic suppression *in vitro*. *Blood*, 85: 3183–3190.
- Margetic S., Topic E., Ruzic D.F. et al.** (2005) Soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index in iron deficiency anemia and anemia in rheumatoid arthritis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 43(3): 326–331.
- Maury C.P., Liljeström M., Laiho K. et al.** (2004) Anaemia of chronic disease in AA amyloidosis is associated with allele 2 of the interleukin-1 $\beta$ -511 promoter gene and raised levels of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-18. *J. Intern. Med.*, 256(2): 145–152.
- Ripley B.J., Goncalves B., Isenberg D.A. et al.** (2005) Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Ann. Rheum. Dis.*, 64(6): 849–853.
- Selleri C., Sato T., Anderson S. et al.** (1995) Interferon- $\gamma$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  suppress both early and late stages of hematopoiesis and induce programmed cell death. *J. Cell. Physiol.*, 165: 538–546.
- Sennikov S.V., Krysov S.V., Silkov A.N. et al.** (2002) Production of IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , by different populations of erythroid cells derived from human embryonic liver. *Cytokine*, 17: 231–235.
- Siebert S., Williams B.D., Henley R. et al.** (2003) Single value of serum transferrin receptor is not diagnostic for the absence of iron stores in anaemic patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Lab. Haematol.*, 25(3): 155–160.
- Theurl I., Aigner E., Theurl M. et al.** (2009) Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood*, 113(21): 5277–5286.
- Voulgarelis M., Kokori S.I.G., Ioannidis J.P.A. et al.** (2000) Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann. Rheum. Dis.*, 59: 217–222.
- Weiss G., Goodnough L.T.** (2005) Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.*, 352(10): 1011–1023.

## ОСОБЕННОСТИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

**С.В. Шевчук, И.В. Куриленко, А.В. Шевчук**

**Резюме.** В работе исследована взаимосвязь различных форм анемического синдрома у больных системной красной волчанкой (СКВ) с клинико-лабораторными показателями активности и тяжести заболевания. Обследовано 233 пациента с СКВ, у 127 — диагностировано анемию. Исследовано содержание в крови провоспалительных цитокинов, метаболитов оксида азота, рутинных маркеров активности СКВ. Наиболее частыми формами анемии при СКВ является анемия хронического заболевания (АХЗ), железодефицитная анемия (ЖДА) и АХЗ с дефицитом железа. Для больных с АХЗ характерны нормоцитоз, низкая железосвязывающая способность плазмы крови, умеренное снижение содержания железа, высокий уровень ферритина, умеренно повышенный уровень рецепторов трансферрина и низкое соотношение  $rTF/logFer$ . При ЖДА на фоне дефицита железа имеют место микроцитоз, высокие уровни железосвязывающей способности плазмы крови, соотношение  $rTF/logFer$  и умеренное повышение ферритина. Больные СКВ с признаками АХЗ имеют более высокие уровни маркеров воспалительного процесса, чем пациенты с ЖДА, что свидетельствует о значительной роли активности воспалительного процесса в формировании АХЗ при СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, анемия хронического заболевания, дефицит железа, активность воспалительного процесса.

## FEATURES ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

**S.V. Shevchuk, I.V. Kurylenko, O.V. Shevchuk**

**Summary.** This paper investigates the relationship between different forms of anemia syndrome in SLE patients with clinical and laboratory parameters of disease activity and severity. 233 patients with SLE were examined, and anemia was diagnosed in 127 of them. The blood content of proinflammatory cytokines, nitric oxide metabolites and routine markers of the SLE activity were investigated. The most common forms of anemia in SLE are anemia of chronic disease (AHD), iron deficiency anemia (IDA) and AHD with iron deficiency. AHD were characterised by normocytosis, low iron-binding plasma capacity, moderately low iron, high ferritin content, moderately elevated levels of transferrin receptors and low ratio  $rTF/logFer$ . When IDA on the background of iron deficiency occur microcytosis, high levels iron-binding plasma capacity, the ratio  $rTF/logFer$  and moderate increase in ferritin. SLE patients with signs of AHD have higher levels of markers of inflammation than patients with IDA, which indicates the important role of inflammatory process in the formation of AHD in SLE.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, anemia of chronic disease, iron deficiency, the activity of the inflammatory process.

### Адреса для листування:

Шевчук Сергій Вікторович  
21100, Вінниця, Хмельницьке шосе, 104  
Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### FDA изучит, повышает ли применение дроспиренонсодержащих пероральных контрацептивов риск развития венозной тромбоземболии

По материалам [www.online.wsj.com](http://www.online.wsj.com); [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) сообщило о проведении исследования, целью которого является изучение профиля безопасности дроспиренонсодержащих оральных контрацептивов. Это решение было принято после публикации результатов 2 исследований.

Согласно данным, опубликованным FDA, результаты упомянутых испытаний свидетельствуют о том, что у женщин, принимавших дроспиренонсодержащие оральные контрацептивы, в 2–3 раза чаще развивалась венозная тромбоземболия по сравнению с теми, кто применял левоноргестрелсодержащие контрацептивы. Представители FDA отметили, что ранее в других исследованиях не было отмечено повышения риска развития этой патологии. FDA планирует изучить эти противоречивые данные, оценить

все риски и преимущества применения дроспиренонсодержащих контрацептивов.

В мае Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA) признало, что прием дроспиренонсодержащих оральных контрацептивов ассоциировано с повышенным риском развития венозной тромбоземболии, и потребовало добавить эту информацию в инструкцию по медицинскому применению соответствующих препаратов.

Компания «Bayer AG» маркирует 2 наименования оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон, — Yaz®/Джаз (дроспиренон + этинилэстрадиол) и Yasmin®/Ярина (дроспиренон + этинилэстрадиол).

В свою очередь представители «Bayer» сообщили, что согласно данным их научных исследований риск тромбообразования при применении дроспиренонсодержащих контрацептивов сопоставим с таковым при приеме других оральных контрацептивов. Также представители компании сообщили о своем намерении тесно сотрудничать с FDA по этому вопросу.