

УДК 616.5-002.525.2-031.81-036.1:616.155.194.1

*І.В. Куриленко, С.В. Шевчук, О.В. Шевчук, Г.В. Безсмертна***ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК**

НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

**Резюме.** Оцінено вплив різних варіантів лікування на динаміку показників червоної крові, ферокінетики та тяжкість захворювання у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) із різними типами анемічного синдрому. Встановлено, що ефективність патогенетичної корекції анемії в пацієнтів із СЧВ залежить від її типу,

а включення до терапевтичного комплексу рекомбінантного еритропоетину- $\alpha$  упродовж 12 тижнів сприяє покращанню результатів лікування.

**Ключові слова:** системний червоний вовчак, анемія хронічного захворювання, дефіцит заліза, залізодифіцитна анемія, еритропоетин.

**Вступ.** Одним із найпоширеніших синдромів при системному червоному вовчаку (СЧВ) є анемія, яка в багатьох випадках визначає тяжкість стану і трапляється в більшості хворих [4]. Особливостями анемічного синдрому при СЧВ є значний поліморфізм клінічних та лабораторних проявів, що зумовлено різними патогенетичними механізмами формування, а відсутність чітких уявлень про його виникнення та прогресування ускладнює раціональну фармакотерапію. Сучасні підходи до останньої ґрунтуються виключно на збалансованому харчуванні, призначенні препаратів заліза та адекватних доз глюкокортикоїдів. Початком нової епохи в лікуванні анемії став синтез та застосування рекомбінантного еритропоетину. За останні роки накопичено певний досвід його використання при анеміях, що супроводжують ревматоїдний артрит (РА), хронічну ниркову недостатність, захворювання кишківника [3, 5, 8, 9]. Так, призначення рекомбінантного еритропоетину при анемії хронічного захворювання (АХЗ) у хворих на РА не лише дозволило отримати відповідь на терапію у 93,0% пацієнтів [2], але й сприяло зниженню активності запального процесу в суглобах. Проте, як свідчить клінічна практика, застосування препаратів заліза, проведення імунодепресивної терапії та призначення рекомбінантного еритропоетину в більшості випадків не дозволяє ліквідувати анемію при СЧВ, що, вочевидь, вказує на недостатню з'ясованість усіх патогенетичних ланок формування анемічного синдрому. На нашу думку, недоліком досліджень є і те, що більшість з них оцінюють лише антианемічну ефективність рекомбінантного еритропоетину, не враховуючи його вплив на перебіг захворювання. Недостатньо вивчене питання індивідуалізації схем лікування хворих на СЧВ з урахуванням типу анемічного синдрому.

**Мета дослідження.** Оцінити вплив можливих варіантів лікування на динаміку показників червоної крові, ферокінетики та тяжкість типами анемічного синдрому.

**Матеріал і методи.** У дослідження включали осіб, що дали згоду на участь у ньому, віком 18-70

років, з I-II ступенем активності процесу, в яких на день встановлення діагнозу СЧВ було не менше 4 діагностичних критеріїв захворювання згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів (1996) та наявність анемічного синдрому.

Залежно від характеру лікування нами сформовано чотири групи хворих на СЧВ з анемічним синдромом. До першої увійшли 22 пацієнти з АХЗ, що отримували лише традиційне лікування основного захворювання. Другу (II) групу склали 26 осіб з АХЗ, яким додатково призначався рекомбінантний еритропоетин. Третю (III) – сформували 23 пацієнти із ЗДА, які в комплексному лікуванні отримували препарати заліза. До четвертої (IV) групи включили 25 осіб з АХЗ із дефіцитом заліза, яким окрім традиційного лікування призначали рекомбінантний еритропоетин, а через місяць – додатково препарати заліза. Критерієм призначення останніх слугував дефіцит заліза в зазначений термін, за даними лабораторних досліджень (вміст сироваткового заліза нижче 10 мкмоль/л, підвищення загальної залізов'язуючої здатності плазми (ЗЗЗП) понад 69 мкмоль/л, збільшення вмісту розчинних рецепторів для трансферину вище 3,5 мг/л).

Критеріями виключення слугували: декомпенсована серцева недостатність, цукровий діабет, гострий коронарний синдром тривалістю менше 6 міс., оперативні втручання впродовж останніх 3 міс., гіпотиреоз, цироз печінки, ураження нирок, прийом метотрексату, азатиоприну, сульфасалазину, підвищення печінкових трансаміназ більш, ніж у два рази, вагітність.

Традиційне лікування включало в себе призначення глюкокортикоїдів (преднізолон  $\text{per os}$  у дозі 5-40 мг/добу), нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) (диклофенак 75-150 мг/добу, німесулід – 100-200 мг/добу) та терапію одним із амінохінолінових (АХ) (делагіл – 250-500 мг/добу або плаквеніл – 200-400 мг/добу) препаратів. За характером отримуваного лікування вказані групи не відрізнялися між собою. Протизапальна терапія не змінювалась упродовж усього терміну спостереження. До початку дослідження

пацієнти отримували НПЗЗ та преднізолон у стабільній дозі не менше двох тижнів.

Рекомбінантний еритропоетин (епоетин- $\alpha$ ) використовувався в дозі 150 ОД/кг у вигляді підшкірних ін'єкцій тричі на тиждень упродовж трьох місяців.

Для корекції дефіциту заліза застосовували актиферин, ферроплекс – до 200 мг/добу сульфату заліза, у перші 5-6 тижнів у повній лікувальній дозі, а в подальшому – у підтримуючій, яка складала половину лікувальної.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних та лабораторних показників. Активність СЧВ визначали за допомогою індексів з бальною системою оцінювання SLAM (Sistem Lupus Activity Measurement) та за шкалою SLEDAI (Sistemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [10]. З лабораторних враховували динаміку вмісту в плазмі крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ-альфа) та швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ). Усі показники враховували тричі: на початку, через 4 та 12 тижнів лікування.

Упродовж трьох місяців оцінювали також показники червоної крові та ферокінетики. Вміст гемоглобіну визначали кожні чотири тижні. За підвищення його рівня понад 120 г/л проводилася корекція доз еритропоетину та заліза. У першому випадку хворим рекомендовано прийом

еритропоетину в дозі 150 ОД/кг двічі на тиждень, у другому – препаратів заліза в половинній (підтримуючій) дозі до кінця терміну лікування. Згідно із сучасними рекомендаціями ефект від застосованої терапії розглядався як повний (підвищення рівня гемоглобіну на 20 г/л і більше), частковий (підвищення – від 10 до 20 г/л) та відсутній (збільшення вмісту гемоглобіну за 12 тижнів лікування до 10 г/л) за умов адекватної дози еритропоетину та заліза упродовж усього терміну спостереження.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведена оцінка ефективності патогенетичного лікування різних типів анемії згідно із запропонованими вище критеріями (табл.1). Встановлено, що використання еритропоетину в 65,4% осіб другої групи сприяло підвищенню рівня гемоглобіну на 20 г/л, а в 11,5% – від 10 до 20 г/л. Не відповіли на лікування 19,2% хворих. Серед пацієнтів четвертої групи повну відповідь на лікування комплексом еритропоетину та заліза наприкінці контрольованого періоду дали 72,0%, часткову – 16,0%, нонреспондерами виявились 3 (12,0%) хворих. У третій групі результати лікування анемічного синдрому залізом були кращими – відсоток повних та часткових респондерів становив відповідно 78,3 та 17,4%.

Таблиця 1

**Загальна оцінка ефективності патогенетичного лікування різних типів анемічного синдрому наприкінці терміну спостереження**

Групи хворих	Відповідь на лікування		
	Відсутня (нонреспондери)	Часткова (респондери)	Повна (респондери)
III група, n=23	1 (4,3%)	4 (17,4%)	18 (78,3%)
IV група, n=25	3 (12,0%)	4 (16,0%)	18 (72,0%)
II група, n=26	5 (19,2%)*	3 (11,5%)	18 (65,4%)

Примітка. \* - достовірна відмінність стосовно III групи хворих, n – кількість спостережень

У наступній частині дослідження проаналізовано динаміку показників червоної крові та ферокінетики залежно від різних типів лікування. Оскільки вихідні рівні гемоглобіну та еритроцитів у досліджуваних групах суттєво не відрізнялись – зазначені показники оцінювали упродовж 12 тижнів терапії (табл.2).

Через чотири тижні лікування найбільш суттєва динаміка вмісту гемоглобіну (8,7%) спостерігалася в пацієнтів другої групи, які для корекції анемії отримували еритропоетин. Дещо менше (8,5%) він змінювався в осіб третьої групи, які отримували залізо. Серед хворих четвертої групи – зазначений показник становив 5,1%, що в 2,4 раза вищий, ніж у пацієнтів, які отримували традиційне лікування. Із завершенням 12 – тижневого курсу позитивна динаміка вмісту гемоглобіну

становила в осіб другої групи 16,8%, а в пацієнтів третьої групи – 17,7%. Серед хворих четвертої групи даний показник достовірно перевищував такий у першій групі в 5,6 раза і становив 15,6%.

Що стосується динаміки кількості еритроцитів, то через чотири тижні лікування відбувалося достовірне зростання (на 3,1 та 4,0%, відповідно) їх рівнів лише в другій та третій групах пацієнтів. Відмічено позитивну тенденцію до збільшення кількості еритроцитів і серед хворих четвертої групи, які в антианемічну терапію отримували епоетин- $\alpha$  та залізо. При обстеженні через 12 тижнів від початку лікування спостерігалася подібна тенденція. Кількість еритроцитів найбільш суттєво зростала в пацієнтів, що отримували монотерапію залізом, або епоетином- $\alpha$  (4,6 та 4,4%, відповідно). Дещо меншою (3,5%), проте також

Таблиця 2

**Динаміка змін вмісту гемоглобіну та еритроцитів у хворих на системний червоний вовчак у процесі фармакотерапії (M±m)**

Термін спостереження	I група, n=22	II група, n=26	III група, n=23	IV група, n=25
<b>Гемоглобін</b>				
До лікування	98,6±1,87	103,8±2,49	98,7±1,96	98,9±2,21
Через 4 тижні	100,8±2,03	113,9±2,81*	107,9±2,05*	104,2±2,19
Динаміка, %	2,1±0,47	8,7±0,54 <sup>§</sup>	8,5±0,65 <sup>§</sup>	5,1±0,35 <sup>§</sup>
Через 12 тижнів	101,5±2,06	125,2±3,26*	120,2±2,52*	117,7±3,17*
Динаміка, %	2,8±0,51	16,8±0,83 <sup>§</sup>	17,7±0,77 <sup>§</sup>	15,6±0,77 <sup>§</sup>
<b>Еритроцити</b>				
До лікування	3,6±0,07	3,4±0,05	3,5±0,09	3,5±0,07
Через 4 тижні	3,6±0,06	3,6±0,05	3,7±0,06	3,5±0,07
Динаміка, %	1,1±0,36	3,1±0,35 <sup>§</sup>	4,0±0,52 <sup>§</sup>	2,0±0,32
Через 12 тижнів	3,6±0,06	3,6±0,05*	3,7±0,05*	3,6±0,07
Динаміка, %	1,6±0,50	4,4±0,38 <sup>§</sup>	4,6±0,40 <sup>§</sup>	3,5±0,42 <sup>§</sup>

Примітка. \* - достовірні відмінності порівняно «до лікування»;

§ - достовірні відмінності щодо I групи; n – кількість спостережень

достовірно, була динаміка цього показника в четвертій групі, найменшою (1,6%) – у пацієнтів, які отримували традиційне лікування.

За рівнем заліза сироватки крові порівнювані групи достовірно відрізнялися. Під впливом лікування спостерігалася його зростання в усіх досліджуваних групах (табл.3). Більш суттєва динаміка мала місце серед хворих третьої групи: через чотири тижні вона становила 14,1%. На противагу цьому серед пацієнтів четвертої групи сироватковий рівень заліза зріс на 6,5%. В осіб другої групи вміст заліза в сироватці крові в 1,5 раза вищий, ніж у хворих четвертої групи. Через 12 тижнів встановлене подальше зростання вмісту заліза в усіх досліджуваних групах. Найбільш суттєва динаміка (25,7%) спостерігалася у хворих третьої групи. У пацієнтів другої та четвертої груп рівень сироваткового заліза зріс на 17,5% та 19,3%, відповідно. Таким чином, додаткове призначення заліза хворим зі змішаною анемією на фоні прийому еритропоєтину сприяло збільшенню рівня сироваткового заліза, чого не спостерігалася в місячний термін.

У ході лікування зазнали певних змін і показники ЗЗЗП. Через 4 та 12 тижнів, незалежно від призначеної терапії ЗЗЗП, пацієнтів усіх чотирьох груп знизилася, але найбільш суттєво (-17,4%) – у хворих третьої групи. Серед осіб другої та четвертої груп через три місяці специфічного антианемічного лікування динаміка ЗЗЗП становила – 13,9 та -14,5% відповідно, а серед пацієнтів першої групи коливалася в межах похибки.

Вихідні дані коефіцієнта насичення трансферину залізом були нижчими у третій та четвертій групах хворих. Після завершення першого місяця лікування коефіцієнт насичення трансферину залізом у групі з АХЗ, що отримували еритропоєтин зріс на 16,6%, у четвертій групі – на 12,3%,

що в 4,2-3,2 раза перевищувало дані осіб першої групи. Найбільш суттєва (22,0%) динаміка зазначеного показника спостерігалася серед пацієнтів третьої групи. Через 12 тижнів від початку антианемічної терапії коефіцієнт насичення трансферину залізом у третій групі зріс на 36,6%, в осіб четвертої та другої груп на 28,8 та 27,4% відповідно. Динаміка цього показника в групі хворих із АХЗ без антианемічного лікування недостовірна.

Оскільки розвиток АХЗ при СЧВ пов'язують перш за все з посиленою продукцією прозапальних цитокінів, нами оцінено вплив диференційованих варіантів лікування на ефективність протизапальної терапії у хворих на СЧВ з різними типами анемічного синдрому.

Встановлено (табл. 4), що вже через чотири тижні антианемічної терапії з використанням еритропоєтину у хворих другої групи вміст прозапальних цитокінів (ТНФ-альфа, ІЛ-1, ІЛ-6) зменшився в середньому на 17,0%, тоді як серед інших обстежених ця динаміка дещо нижча.

Через 12 тижнів від початку лікування найбільшу динаміку прозапальних цитокінів на відміну від хворих першої групи виявлено у пацієнтів другої (34,4-24,4-24,2%) та четвертої (35,9-23,8-24,6%) груп. Після завершення терміну спостереження вміст ТНФ-α, ІЛ-1, ІЛ-6 у осіб третьої групи зменшився на 18,3-15,8-16,2% відповідно, що достовірно не відрізнялося від таких у хворих першої групи.

У наступній частині дослідження оцінений вплив різних варіантів лікування на ШЗЕ, та вивчена динаміка змін стану пацієнтів за даними сумарних показників активності СЧВ – SLEDAI, SLAM, які Американською колегією ревматологів використовуються для оцінки активності запального процесу і контролю ефективності лікування (табл. 5).

Таблиця 3

Динаміка вмісту заліза, загальної залізовв'язуючої здатності плазми та коефіцієнта насичення трансферину залізом у хворих на системний червоний вовчак у процесі фармакотерапії (M±m)

Термін спостереження	I група, n=22	II група, n=26	III група, n=23	IV група, n=25
Залізо сироватки крові, мкмоль/л				
До лікування	11,1±0,19	10,9±0,15	8,6±0,22	8,3±0,13
Через 4 тижні	11,3±0,19	12,2±0,20*	10,0±0,20*	9,5±0,19*
Динаміка, %	1,2±0,34	10,1±0,72 <sup>§</sup>	14,1±0,92 <sup>§</sup>	6,5±0,52 <sup>§</sup>
Через 12 тижнів	11,3±0,19	13,3±0,16*	11,6±0,19*	11,0±0,15*
Динаміка, %	1,7±0,33	17,5±0,91 <sup>§</sup>	25,7±0,98 <sup>§</sup>	19,3±0,96 <sup>§</sup>
Загальна залізовв'язуюча здатність, мкмоль/л				
До лікування	53,8±0,84	53,5±0,95	71,5±2,39	56,6±1,20
Через 4 тижні	52,3±0,81	49,6±0,87*	64,9±2,24*	53,1±1,15
Динаміка, %	-2,9±0,43	-7,9±0,49 <sup>§</sup>	-10,3±0,67 <sup>§</sup>	-6,6±0,52 <sup>§</sup>
Через 12 тижнів	51,4±0,84	47,0±0,95*	61,0±2,07*	49,4±0,95*
Динаміка, %	-4,7±0,36	-13,9±0,97 <sup>§</sup>	-17,4±0,86 <sup>§</sup>	-14,5±0,89 <sup>§</sup>
Коефіцієнт насичення трансферину залізом, %				
До лікування	20,8±0,48	20,5±0,35	12,5±0,67	15,8±0,40
Через 4 тижні	21,6±0,47	24,7±0,48*	16,0±0,81*	18,0±0,55*
Динаміка, %	3,9±0,57	16,6±0,80 <sup>§</sup>	22,0±1,03 <sup>§</sup>	12,3±0,81 <sup>§</sup>
Через 12 тижнів	22,1±0,53	28,4±0,58*	19,6±0,89*	22,2±0,56*
Динаміка, %	6,1±0,45	27,4±1,10 <sup>§</sup>	36,6±0,95 <sup>§</sup>	28,8±0,52 <sup>§</sup>

Примітка. \* - достовірні відмінності порівняно «до лікування»;

<sup>§</sup> - достовірні відмінності щодо I групи; n - кількість спостережень

До початку фармакотерапії рівні ШЗЕ серед обстежених осіб коливалися в межах 23,8-34,9 мм/год. Вже після чотирьох тижнів лікування мало місце істотне зниження ШЗЕ в кожній із досліджуваних груп, проте достовірна динаміка спостерігалася лише в пацієнтів другої (15,9%) та четвертої (14,8%) груп. Серед хворих першої та третьої груп зазначений показник зменшився на 10,4-10,7% відповідно.

Через 12 тижнів терапії анемічного синдрому позитивна динаміка ШЗЕ зберігалась у всіх досліджуваних групах, однак найвищою вона була в осіб другої (32,5%) та четвертої (32,3%), тоді як у пацієнтів третьої та першої груп – лише 18,9 та 18,4% відповідно.

До початку лікування найменша активність за SLEDAI, SLAM виявлена в третій групі хворих, інші групи за цими показниками були більш важкими, однак між собою суттєво не відрізнялись.

В усіх досліджуваних групах через чотири тижні відбулося зниження сумарних показників активності захворювання. Найбільша динаміка (12,6-15,2%) спостерігалася у хворих другої, а найменша (7,8-9,1%) – серед осіб першої групи. Отже, застосування еритропоєтину, або комбінації останнього із залізом, вже через чотири тижні від початку фармакотерапії забезпечило досто-

вірно швидше покращання стану хворих, ніж монотерапія залізом.

Через 12 тижнів фармакотерапії в осіб із АХЗ, що не приймали еритропоєтин, динаміка сумарних показників активності виявилася найменшою. У другій та четвертій групах пацієнтів динаміка SLEDAI, SLAM була максимальною і становила 24,4-22,0% та 24,8-22,9% відповідно. Монотерапія залізом серед хворих третьої групи забезпечила зниження активності запального процесу за індексами SLEDAI, SLAM на 16,2 та 14,1% відповідно.

Отримані дані свідчать, що застосування комбінованої антианемічної терапії з використанням еритропоєтину та комбінації останнього із залізом у осіб другої та четвертої груп порівняно з такими першої групи – дозволило досягти максимального терапевтичного ефекту як стосовно динаміки клінічних проявів захворювання, так і щодо лабораторних показників активності. Включення до комплексу лікування 200 мг/добу заліза хворим третьої групи із ЗДА суттєво не вплинуло на динаміку захворювання.

Таким чином, ефекти застосованих фармако-терапевтичних підходів у пацієнтів із СЧВ та анемією суттєво різнилися. Так, у хворих третьої групи лише в 1 (4,3%) з 23 осіб не вдалося досягти підвищення рівня гемоглобіну хоча б на 10 г/л.

Таблиця 4

**Динаміка вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на системний червоний вовчак у процесі фармакотерапії (M±m)**

Термін спостереження	ТНФ- $\alpha$ , нг/л	ІЛ-1 $\beta$ , нг/л	ІЛ-6, нг/л
<b>I група, n=22</b>			
До лікування	281,5±22,60	30,6±1,38	23,6±1,73
Через 4 тижні	251,0±20,80	27,6±1,25	21,2±1,46
Динаміка, %	12,7±1,19	11,2±1,33	11,1±1,13
Через 12 тижнів	239,1±19,30	26,2±1,21	19,7±1,39
Динаміка, %	17,9±1,18	14,5±1,95	15,3±1,93
<b>II група, n=26</b>			
До лікування	209,3±16,40	32,8±1,80	21,0±1,60
Через 4 тижні	178,6±14,10	28,7±1,59	18,3±1,50
Динаміка, %	17,4±1,25 <sup>s</sup>	16,7±1,04 <sup>s</sup>	16,8±1,76 <sup>s</sup>
Через 12 тижнів	154,3±11,30*	26,9±1,48*	17,1±1,32*
Динаміка, %	34,4±2,00 <sup>s</sup>	24,4±1,50 <sup>s</sup>	24,2±1,18 <sup>s</sup>
<b>III група, n=23</b>			
До лікування	114,7±8,72	20,1±1,13	12,1±0,81
Через 4 тижні	102,1±8,28	18,3±1,12	10,8±0,72
Динаміка, %	13,0±0,99	11,5±1,16	9,6±1,12
Через 12 тижнів	98,1±8,31	17,6±1,10	10,4±0,69
Динаміка, %	18,3±1,17	15,8±0,87	16,2±1,14
<b>IV група, n=25</b>			
До лікування	190,4±15,60	30,2±2,06	19,9±1,83
Через 4 тижні	166,5±14,40	26,5±1,83	17,4±1,62
Динаміка, %	15,6±1,60	14,4±1,06	14,8±1,65
Через 12 тижнів	143,2±13,10*	24,4±1,60*	16,1±1,56
Динаміка, %	35,9±2,68 <sup>s</sup>	23,8±1,36 <sup>s</sup>	24,6±1,86 <sup>s</sup>

Примітка. \* - достовірні відмінності «до лікування»;

<sup>s</sup> - достовірні відмінності щодо I групи; n – кількість спостережень

Повний ефект від лікування отримано у 78,3%, частковий – у 17,4% хворих. Слід відмітити, що у пацієнтів другої групи, які отримували рекомбінантний еритропоетин, результати лікування анемії були гіршими. Частка повних та часткових респондентів становила 65,4 та 11,5 % відповідно. Не відповіли на лікування 19,2 % що достовірно вище, ніж у хворих третьої групи.

Основною причиною, яка на нашу думку могла б вплинути на послаблення відповіді на лікування еритропоетином є роль активності запального процесу в формуванні цього типу анемії у хворих на СЧВ. Адже відомо, що розвиток АХЗ при СЧВ пов'язують перш за все з посиленою продукцією прозапальних цитокінів [7]. Більшість серед них є потужними інгібіторами проліферації та диференціації клітин-попередників еритроцитів, а синтез цих регуляторів відбувається не лише в клітинах імунної системи, але й безпосередньо в кістковому мозку. Також встановлена наявність прямої міелосупресивної дії у ТНФ-альфа, ІЛ-1, ІЛ-6. Окрім надмірної продукції прозапальних цитокінів важлива роль в формуванні АХЗ належить дефіциту фолієвої кислоти, вітаміну В<sub>12</sub> [6].

На успішність терапії анемічного синдрому впливає також функціональний дефіцит заліза [5]. Саме тому серед хворих IV-ої групи зі змішаною анемією - повну відповідь на лікування через 12 тижнів фармакотерапії отримано у 72,0% пацієнтів, часткову – 16,0%, нонреспондерами виявились 3 (12,0%).

Окрім позитивного впливу різних варіантів лікування на рівень гемоглобіну та еритроцитів, спостерігалася також позитивна динаміка на показники ферокінетики. Так, призначення заліза хворим III-ої групи з ЗДА забезпечило зростання його вмісту на 14,0%, а через 12 тижнів – на 25,7%. Динаміка вмісту заліза сироватки крові в II-ій групі через 4 тижні лікування склала 10,1%, через 12 тижнів – 17,5%. Уже в кінці першого місяця лікування динаміка ЗЗЗП та коефіцієнту насичення трансферину залізом в III-ій групі була, відповідно, в 3,5 та 5,6 рази вищою, ніж в I-ій групі. Серед хворих II-ої групи рівень ЗЗЗП достовірно знизився на 7,9%, а коефіцієнт насичення трансферину залізом зріс на 16,6%. Подібна тенденція прослідковувалась й впродовж наступних восьми тижнів лікування.

Таблиця 5

## Динаміка швидкості осідання еритроцитів та сумарних показників активності SLEDAI, SLAM у хворих на системний червоний вовчак у процесі фармакотерапії (M±m)

Термін спостереження	ШЗЕ, мм/год	SLEDAI, бали	SLAM, бали
<b>I група, n=22</b>			
До лікування	34,9±3,45	21,7±1,17	8,7±0,54
Через 4 тижні	31,3±3,03	19,9±1,06	8,1±0,49
Динаміка, %	10,4±0,92	9,1±1,52	7,8±1,61
Через 12 тижнів	29,6±2,95	18,8±1,03	7,6±0,43
Динаміка, %	18,4±0,71	15,6±1,54	13,6±1,37
<b>III група, n=23</b>			
До лікування	23,8±2,10	15,8±1,38	5,8±0,43
Через 4 тижні	21,6±1,94	14,7±1,35	5,4±0,38
Динаміка, %	10,7±0,86	9,22±1,05	8,8±2,34
Через 12 тижнів	20,0±1,78	13,7±1,19	5,0±0,32
Динаміка, %	18,9±1,14	16,2±1,30	14,1±2,31
<b>IV група, n=25</b>			
До лікування	29,4±3,13	20,0±1,30	7,0±0,64
Через 4 тижні	25,8±2,81	17,8±1,17	6,1±0,50
Динаміка, %	14,8±0,88 <sup>§</sup>	13,0±0,78 <sup>§</sup>	13,7±2,72
Через 12 тижнів	22,4±2,44	16,1±1,07*	15,6±0,44
Динаміка, %	32,3±1,08 <sup>§</sup>	24,8±0,99 <sup>§</sup>	22,9±3,63 <sup>§</sup>
<b>II група, n=26</b>			
До лікування	27,8±2,99	20,3±1,11	6,5±0,51
Через 4 тижні	23,8±2,51	17,7±0,98	5,7±0,40
Динаміка, %	15,9±0,64 <sup>§</sup>	15,2±1,04 <sup>§</sup>	12,6±1,65 <sup>§</sup>
Через 12 тижнів	20,9±2,24	16,4±0,92*	5,3±0,34*
Динаміка, %	32,5±1,11 <sup>§</sup>	24,4±1,11 <sup>§</sup>	22,0±2,57 <sup>§</sup>

Примітка. \* - достовірні відмінності «до лікування»;

§ - достовірні відмінності щодо I групи; n - кількість спостережень

Слід зазначити, що через 12 тижнів фармакотерапії еритропоетином у комплексі із залізом у пацієнтів четвертої групи динаміка рівня заліза, ЗЗЗП та коефіцієнта насичення трансферину залізом становила – 19,3, 14,5 та 28,8% відповідно. Аналіз ряду досліджень у хворих на РА цілком переконливо свідчить про необхідність поєднаного застосування рекомбінантного еритропоєтину з препаратами заліза з огляду на складність патогенезу анемічного синдрому [2, 8]. Інші, навпаки, вважають таку комбінацію неефективною та необгрунтованою [1].

Таким чином, ми вважаємо, що лікування анемічного синдрому при СЧВ повинно включати окрім традиційної базисної терапії ще й препарати заліза та/чи рекомбінантний еритропоєтин. Як показали наші дослідження, з метою корекції АХЗ у хворих на СЧВ необхідно призначати рекомбінантний еритропоєтин у дозі 150 ОД/кг, використання якого упродовж 12 тижнів дозволяє досягти повної відповіді на лікування в 65,4% випадків. Корекція ЗДА у хворих на СЧВ препаратами заліза дозволяє отримати позитивну відповідь у 78,3% пацієнтів. В осіб зі змішаною анемією (АХЗ із дефіцитом заліза) на відміну від лікуван-

ня суто препаратами заліза спостерігається більш значна ефективність фармакотерапії еритропоетином у комплексі з препаратами заліза.

Комбінування базисної терапії з рекомбінантним еритропоетином у пацієнтів із АХЗ помітно підвищує ефективність лікування хворих на СЧВ, на що вказує більш суттєве зменшення SLEDAI, SLAM, ШЗЕ та вмісту прозапальних цитокінів. Зокрема, через 12 тижнів динаміка вмісту останніх у крові пацієнтів із АХЗ, яким призначався рекомбінантний еритропоєтин, вірогідно вища, ніж у пацієнтів, що отримували традиційну терапію. Подібні результати отримані й іншими дослідниками. Зокрема, Kiss E. та інші (1998) показали, що призначення рекомбінантного еритропоєтину хворим на СЧВ із люпус-нефритом здатне зменшувати активність запального процесу, титр антитіл до д-ДНК та рівень креатиніну.

Аналіз показав, що включення до місячного лікувального комплексу препаратів заліза хворим з АХЗ із дефіцитом заліза не призвело до суттєвого, по відношенню до групи «традиційне лікування», зменшення лабораторних та клінічних показників активності захворювання. Однак додаткове

призначення еритропоєтину упродовж наступних двох місяців суттєво зменшило концентрацію ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , та ІЛ-6 у крові – на 24-35%, а ШЗЕ, SLAM, SLEDAI – на 23-32%. Після завершення терміну спостереження динаміка вмісту ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ШЗЕ, SLAM та SLEDAI в осіб із ЗДА, що лікувалися залізом, подібна до хворих із АХЗ, що отримували традиційну терапію.

Тобто, на відміну від лікування залізом чи традиційної терапії фармакотерапія рекомбінантним еритропоєтином- $\alpha$  в пацієнтів із СЧВ забезпечує швидшу динаміку клінічних та лабораторних показників активності запального процесу.

Отримані нами дані свідчать, що у хворих на СЧВ з анемією традиційна терапія із застосуванням ГК, НПЗЗ та базисних засобів справляє досить помірний вплив на показники гемопоєзу та ферокінетики. Включення до лікувального комплексу пацієнтів із АХЗ епоєтину- $\alpha$  у дозі 150 Од/кг упродовж 12 тижнів дозволяє досягти цільових рівнів гемоглобіну в 65,4% осіб, покращити запаси заліза на 17,5%, а також істотно знизити вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові, ШЗЕ, SLAM та SLEDAI. Використання препаратів заліза в середніх терапевтичних дозах упродовж трьох місяців практично не впливає на вираженість запального процесу в пацієнтів із ЗДА, проте, дозволяє досягти цільового рівня гемоглобіну в 78,3% випадків, та збільшити на 25,7% резерв заліза в сироватці крові. Комбінування епоєтину- $\alpha$  (150 Од/кг) та заліза (200 мг/добу) при АХЗ із дефіцитом заліза не лише покращує ефективність лікування анемічного синдрому, збільшуючи кількість повних респондерів до 72,0%, але й одночасно зменшує рівень лабораторних та клінічних маркерів активності запального процесу. Тому хворим на СЧВ з АХЗ із дефіцитом заліза, що отримують традиційну патогенетичну терапію з метою корекції анемічного синдрому, до терапевтичного комплексу слід включати епоєтин- $\alpha$  та залізо.

### Висновки

1. Ефективність патогенетичного лікування анемії в пацієнтів із системним червоним вовчаком залежить від її типу. Включення до комплексу лікування пацієнтам із анемією хронічного захворювання епоєтину- $\alpha$  в дозі 150 од/кг упродовж 12 тижнів дозволяє досягти цільових рівнів гемоглобіну в 65,4% осіб. Застосування заліза в дозі 200 мг/добу хворим на залізодефіцитну анемію забезпечує повну відповідь на лікування у 78,3% пацієнтів. Комбінування еритропоєтину- $\alpha$  (150 Од/кг) та заліза (200 мг/добу) у хворих на анемію хронічного захворювання із дефіцитом заліза дозволяє отримати антианемічний ефект у 72,0% осіб.

2. Включення до терапевтичного комплексу хворих на системний червоний вовчак із анемією хронічного захворювання рекомбінантного ерит-

ропоєтину- $\alpha$  упродовж 12 тижнів помітно підвищує ефективність патогенетичного лікування, що підтверджується позитивною динамікою сумарних індексів активності SLAM та SLEDAI, ШЗЕ, вмісту прозапальних цитокінів – ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6.

**Перспективи подальших досліджень.** Диференційований підхід у діагностиці та лікуванні анемічного синдрому дозволить у подальшому розробити та запропонувати оптимізовані схеми антианемічної та протизапальної терапії у хворих на системний червоний вовчак.

### Література

1. Bhattacharya N. Placental umbilical cord blood transfusion: A novel method of treatment of patients with malaria in the background of anemia / N. Bhattacharya // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2006 – Vol. 33(1). – P. 39-43.
2. Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin / U. Arndt, J.P. Kaltwasser, R. Gottschalk [et al.] // Ann Hematol. – 2005. – Vol. 84 (3). – P. 159-66.
3. Dyjas R. Influence of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on plasma levels of selected hormones in females with rheumatoid arthritis / R. Dyjas, M. Bułanowski, R. Ficek // Pol Arch Med Wewn. – 2005. – № 114. – P. 731-737.
4. Giannouli S. Anemia 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.
5. Patients with and without rheumatoid arthritis benefit equally from preoperative epoetin-alpha treatment / R. Slappendel, E.W. Weber, Y.J. Hémon [et al.] // Acta Orthop. – 2006. – Vol. 77(4) – P. 677-683.
6. Segal R. Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus / R. Segal, Y. Baumohl, O. Elkayam. // Rheumatol Int. – 2004. – Vol. 24(1). – P. 14-19.
7. Weiss G. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // New. Eng. J. Med. – 2005. – Vol. 352(10). – P. 1011-1023.
8. Коваленко В.М. Імовірність розвитку цитокін-медійованого анемічного синдрому у хворих на ревматоїдний артрит / В.М. Коваленко, Г.П. Кузьміна, О.Я. Маркова // Укр. ревматол. ж. – 2010. – № 2. – С. 33-38
9. Кардиопротективный эффект препаратов эритропоэтина у больных с хронической почечной недостаточностью / А.Ю. Николаев, В.М. Ермоленко, Л.Ю. Милованова [и др.] // Терапевт. арх. – 2004. – № 9. – С. 40-43.
10. Насонов Е.Л. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – С. 720.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ***И.В. Куриленко, С.В. Шевчук, Е.В. Шевчук, Г.В. Бессмертная*

**Резюме.** Дана оценка влияния разных вариантов лечения на динамику показателей красной крови, феррокине-тики и тяжесть заболевания у больных системной красной волчанкой (СКВ) с различными типами анемического синдрома. Установлено, что эффективность патогенетической коррекции анемии у пациентов с СКВ зависит от ее типа, а включение в терапевтический комплекс рекомбинантного эритропоэтина-альфа на протяжении 12 недель способствует улучшению результатов лечения.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, анемия хронического заболевания, дефицит железа, железо-дефицитная анемия, эритропоэтин.

**EFFICIENCY OF TREATMENT OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS***I.V. Kurylenko, S.V. Shevchuk, O.V. Shevchuk, G.V. Bezsmertna*

**Abstract.** The influence of various treatment options on the dynamics of red blood indices, ferrokinetics and severity of the disease in systemic lupus erythematosus (SLE) patients with different types of anemic syndrome has been evaluated. It has been established that the effectiveness of a pathogenetic correction of anemia in patients with SLE depends on its type, and the inclusion in the therapeutic complex treatment of recombinant erythropoietin-alpha for 12 weeks contributes to an improvement of the outcome of treatment.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, anemia of chronic disease, iron deficiency, iron deficiency anemia, erythropoietin.

M.I.Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. О.В. Пішак

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 4 (60). – P. 33-40

Надійшла до редакції 15.09.2011 року