

в сироватці крові прозапальних цитокінів тумор-некротичного фактора- α та інтерлейкіну-1 β . Характерною особливістю їх динаміки є 2 періоди підвищення - на 3 і 21 доби. Вміст у сироватці крові інтерлейкіну-6 зазнає виражених коливальних порушень із суттєвим зниженням до 3 доби, значним зростанням на 7 добу та нормалізацією на 14-28 доби. Коливальну динаміку у відповідь на політравму проявляє і вміст у сироватці крові інтерлейкіну-10, збільшення якого відмічають на 7 та 21 доби.

Ключові слова: політравма, цитокіни.

Козак Д.В.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫРОВАТКЕ КРОВИ В ОТВЕТ НА ПОЛИТРАВМУ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Резюме. В патогенезе системных нарушений в условиях экспериментальной политравмы ведущее значение имеет рост содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов туморнекротического фактора- α и интерлейкина-1 β . Характерной особенностью их динамики является 2 периода повышения - на 3 и 21 суток. Содержание в сыворотке крови интерлейкина-6 испытывает выраженных колебательных нарушений с существенным снижением до 3 суток, значительным ростом на 7 сутки и нормализацией на 14-28 суток. Колебательную динамику в ответ на политравму проявляет и содержание в сыворотке крови интерлейкина-10, увеличение которого отмечают на 7 и 21 суток.

Ключевые слова: политравма, цитокины.

Рецензент: д.біол.н., професор Сарафинюк Л.А.

Стаття надійшла до редакції 14.04.2015р.

Козак Дарія Володимирівна - д. мед. н., завідувач кафедри фізичної реабілітації, здоров'я людини та фізичного виховання Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського darakoz@yahoo.com

© Куриленко І.В.

УДК: 616.5-002.525.2-031.81-036.1:616.155.194.1

Куриленко І.В.

НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (Хмельницьке шосе, 104, м.Вінниця, 21029, Україна)

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

Резюме. Оцінено вплив різних варіантів лікування на динаміку показників червоної крові, ферокінетики та тяжкості 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 еритропоєтину- α упродовж 12 тижнів сприяє покращанню результатів лікування.

Ключові слова: системний червоний вовчак, анемія хронічного захворювання, дефіцит заліза, залізодефіцитна анемія, еритропоєтин.

Вступ

Одним із найпоширеніших синдромів, який в багатьох випадках визначає важкість стану хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) є анемічний. За даними Giannouli S. та співавторів [2006], M. Voulgarelis та співавторів [2000] анемія різного ступеню тяжкості зустрічається в 50-75% цих хворих.

Сучасні підходи до патогенетичного лікування анемічного синдрому у хворих на СЧВ ґрунтуються виключно на раціональному харчуванні, призначенні препаратів заліза та адекватному застосуванні глюкокортикоїдів, цитостатичних імунодепресантів, амінохінолінових похідних та антицитокінових препаратів [Weiss, Goodnough, 2005; Насонов, 2010]. Почаком нової епохи в лікуванні анемії став синтез та застосування рекомбінантного еритропоєтину (rЕпо). За останні роки накопичено певний досвід його використання при анеміях, що супроводжують ревматоїдний артрит, хронічну ниркову недостатність, захворювання кишківника, онкологічну патологію, хронічну серцеву недостатність [Николаев та ін., 2004; Коваленко та ін., 2010; Dyjas et al., 2003; Arndt et al., 2005; Slappendel et al., 2006]. Од-

нак, як свідчить клінічна практика, застосування препаратів заліза, проведення імунодепресивної терапії і навіть застосування rЕпо в багатьох випадках не дозволяє ліквідувати анемію при СЧВ, що очевидно є свідченням недостатньої з'ясованості усіх патогенетичних ланок формування анемічного синдрому. На нашу думку, недостатком досліджень є те, що більшість з них оцінюють тільки антианемічну ефективність rЕпо, не враховуючи його вплив на перебіг захворювання. Також практично не вивчені 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 тяжкості захворювання у хворих на СЧВ з різними типами анемічного синдрому.

Матеріали та методи

До 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 (АКР) 1996 та наявність анемічного синдрому. Залежно від характеру лікування нами сформовано чотири групи хворих на СЧВ з анемічним синдромом. В "відкрите", контрольоване дослідження було включено 96 хворих на СЧВ. У залежності від призначеної терапії хворих було розподілено на чотири групи. До першої групи (I) увійшли 22 особи з анемією хронічного захворювання (АХЗ), які отримували традиційне лікування основного захворювання. Другу групу (II) сформували 26 хворих з АХЗ, яким одночасно з базисною терапією проводилась корекція анемічного синдрому епоетином альфа. В третю групу (III) ми віднесли 23 пацієнта з залізодефіцитною анемією (ЗДА), які окрім традиційного лікування отримували заліза сульфат з D,L-серином. До четвертої групи (IV) увійшли 25 осіб з АХЗ з дефіцитом заліза, які окрім традиційного лікування отримували епоетин альфа, а через 1 місяць - додатково заліза сульфат з D,L-серином. Критерієм призначення препаратів заліза слугували наявність дефіциту заліза через місяць лікування за даними лабораторних досліджень (вміст сироваткового заліза нижче 10 мкмоль/л, підвищення загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки (ЗЗЗС) вище 69 мкмоль/л, підйом вмісту розчинних рецепторів до трансферину (рРтф) вище 3,5 мг/л).

РЕпо (епоетин альфа) використовувався в дозі 150 ОД/кг у вигляді підшкірних ін'єкцій тричі на тиждень протягом 12 тижнів. Для корекції дефіциту заліза використовували активферин для перорального вжитку: заліза сульфат (113,5 мг) з D,L-серином (129 мг) з розрахунку дози заліза до 200 мг/добу, у перші 5-6 тижнів у повній лікувальній дозі, а в подальшому - у підтримувальній, яка складала половину лікувальної.

Традиційне лікування включало в себе базисну терапію: далагил - 250-500 мг/добу, або азатіоприн 50 мг/добу, протизапальну терапію НПЗП (диклофенак, німесулід) та преднізолон в дозі 5-40 мг/добу, чи метилпреднізолон 6-16 мг/добу. За характером отриманого лікування вказані групи хворих між собою не відрізнялись. Протизапальна терапія не змінювалась упродовж всього терміну спостереження. До включення в дослідження хворі отримували НПЗП та преднізолон в стабільній дозі не менше 4 тижнів.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних та лабораторних показників. Серед клінічних критеріїв ефективності лікування контролювали динаміку сумарних клініко-лабораторних показників активності SLEDAI (Sistemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) та SLAM (Sistem Lupus Activity Measurement). З лабораторних показників враховували динаміку вмісту в плазмі крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ). Усі контрольовані показники враховували тричі: на початку лікування, через 4 та 12 тижнів. Упродовж 12 тижнів ліку-

вання оцінювали також показники червоної крові та ферокінетики. Вміст гемоглобіну (Hb) визначали кожні 4 тижні лікування. У випадку підвищення його рівня вище 120 г/л проводилась корекція доз епоетину альфа та заліза сульфату з D,L-серином. В першому випадку хворим було рекомендовано використовувати рЕпо в дозі 150 ОД/кг двічі на тиждень, в другому - заліза сульфат з D,L-серином в половинній (підтримуючій дозі) до кінця терміну лікування. Згідно з сучасними рекомендаціями, ефект від застосованого лікування розглядався, 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 рЕпо та заліза сульфату з D,L-серином упродовж всього терміну спостереження.

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, азатіоприну, сульфасалазину, підвищення печінкових трансаміназ більш, ніж у два рази, вагітність.

Результати. Обговорення

Проведена оцінка ефективності патогенетичного лікування різних типів анемії згідно запропонованих вище критеріїв (табл. 1). Встановлено, що використання епоетину альфа у осіб з АХЗ забезпечило підвищення рівнів Hb на 20 г/л - у 65,4% хворих, а у 11,5% - від 10 до 20 г/л. Не відповіли на лікування 19,2% хворих. Серед хворих зі змішаною анемією (АХЗ з дефіцитом заліза), які одночасно з рЕпо отримували заліза сульфат з D,L-серином, повну відповідь на лікування в кінці контрольованого періоду дали 72,0%, часткову - 16,0%, нонреспондерами виявились 3 (12,0%) хворих. В групі з ЗДА, які в якості лікування отримували заліза сульфат з D,L-серином, результати лікування анемічного синдрому були кращими. Частка повних чи часткових респондерів склала, відповідно, 78,3% та 17,4%.

У наступній частині дослідження проаналізовано динаміку показників червоної крові та ферокінетики в залежності від різних типів лікування. Оскільки вихідні рівні Hb та еритроцитів в досліджуваних групах суттєво не відрізнялись, для порівняння ефективності лікування цікавою була оцінка динаміки зазначених показників упродовж 12 тижнів лікування (табл. 2).

Через 4 тижні лікування найбільш суттєва динаміка вмісту Hb (8,7%) спостерігалася у хворих з АХЗ, які приймали рЕпо. Деяко меншою (8,5%) вона була у осіб третьої групи, які отримували заліза сульфат з D,L-серином. Серед хворих четвертої групи - зазначений показник становив 5,1%, що було в 2,4 рази вище, ніж у пацієнтів, які отримували традиційне лікування.

Із завершенням 12 тижневого курсу лікування позитивна динаміка вмісту Hb становила в осіб другої

Таблиця 1. Загальна оцінка ефективності патогенетичного лікування різних типів анемічного синдрому на кінець терміну спостереження.

Групи хворих		Відповідь на лікування		
		Відсутня (нонреспондери)	Часткова (респондери)	Повна (респондери)
"АХЗ" (традиційне лікування), n=22	I група	22 (100,0%)	0,0%	0,0%
"ЗДА" (заліза сульфат з D,L-серіном), n=23	III група	1 (4,3%)	4 (17,4%)	18 (78,3%)
АХЗ з дефіцитом заліза (pЕпо + заліза сульфат з D,L-серіном ч/з 1 міс), n=25	IV група	3 (12,0%)	4 (16,0%)	18 (72,0%)
"АХЗ" (pЕпо), n=26	II група	5 (19,2%)*	3 (11,5%)	18 (65,4%)

Примітки: "*" - достовірна відмінність стосовно групи хворих з ЗДА ($p < 0,05$).

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 рази і становив 15,6%.

Через 4 тижні лікування відбувалося вірогідне зростання динаміки кількості еритроцитів (на 3,1 та 4,0%, відповідно) лише в другій та третій групах. Відмічено позитивну тенденцію до збільшення кількості еритроцитів і серед хворих четвертої групи, які в якості антианемічної терапії отримували pЕпо та заліза сульфат з D,L-серіном. При обстеженні через 12 тижнів від початку лікування подібна тенденція зберігалась.

Кількість еритроцитів найбільш суттєво зростала в пацієнтів, що отримували монотерапію заліза сульфа-

том з D,L-серіном, або pЕпо (4,63 та 4,39%, відповідно). Дещо нижчою (3,52%) була динаміка цього показника в четвертій групі, які лікувались pЕпо + заліза сульфат з D,L-серіном. Як і раніше, найнижчою (1,6%), виявилась динаміка кількості еритроцитів у пацієнтів, які отримували традиційне лікування.

За рівнем заліза сироватки крові порівнювані групи достовірно відрізнялися. Під впливом лікування спостерігалось його зростання в усіх досліджуваних групах (табл. 3). Більш суттєва динаміка мала місце серед хворих третьої групи: через 4 тижні вона становила 14,1%. Серед пацієнтів четвертої групи сироватковий рівень заліза зріс на 6,5%. В осіб другої групи вміст заліза в сироватці крові був в 1,5 рази вищий, ніж у хворих IV групи.

Через 12 тижнів відмічено подальше зростання вмісту заліза в усіх досліджуваних групах. Найбільш суттєва динаміка (25,7%) спостерігалась 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 сульфату з D,L-серіном хворим зі змішаною анемією на фоні прийому pЕпо сприяло збільшенню рівня сироваткового заліза, чого не спостерігалось в місячний термін.

У ході лікування зазнали певних змін і показники ЗЗЗС. Через 4 та 12 тижнів, незалежно від призначеної терапії, ЗЗЗС пацієнтів усіх чотирьох груп знизилась, але найбільш суттєво (-17,4%) у хворих третьої групи. Серед другої та четвертої груп через 3 місяці специфічного антианемічного лікування динаміка ЗЗЗС становила -13,9 та -14,5%, відповідно, а серед пацієнтів першої групи коливалася в межах похибки. Вихідні дані коефіцієнту насичення трансферину залізом (КНТЗ) були нижчими у третій та четвертій групах хворих. Після за-

Таблиця 2. Динаміка вмісту Hb та еритроцитів у хворих на СЧВ в процесі фармакотерапії ($M \pm m$).

Строк дослідження	"АХЗ" (традиційне лікування), n=22	"АХЗ з деф. заліза" (pЕпо + заліза сульфат з D,L-серіном ч/з 1 міс), n=25	"ЗДА" (заліза сульфат з D,L-серіном), n=23	"АХЗ" (pЕпо), n=26
	I група	IV група	III група	II група
Hb				
До лікування	98,6 \pm 1,87	98,9 \pm 2,21	98,7 \pm 1,96	103,8 \pm 2,49
Через 4 тижні	100,8 \pm 2,03	104,2 \pm 2,19	107,9 \pm 2,05*	113,9 \pm 2,81*
Динаміка, %	2,1 \pm 0,47	5,1 \pm 0,35 [§]	8,5 \pm 0,65 [§]	8,7 \pm 0,54 [§]
Через 12 тижнів	101,5 \pm 2,06	117,7 \pm 3,17*	120,2 \pm 2,52*	125,2 \pm 3,26*
Динаміка, %	2,78 \pm 0,51	15,6 \pm 0,77 [§]	17,7 \pm 0,77 [§]	16,8 \pm 0,83 [§]
Еритроцити				
До лікування	3,56 \pm 0,07	3,47 \pm 0,07	3,51 \pm 0,09	3,44 \pm 0,05
Через 4 тижні	3,60 \pm 0,06	3,54 \pm 0,07	3,66 \pm 0,06	3,55 \pm 0,05
Динаміка, %	1,1 \pm 0,36	2,0 \pm 0,32	4,0 \pm 0,52 [§]	3,1 \pm 0,35 [§]
Через 12 тижнів	3,62 \pm 0,06	3,60 \pm 0,07	3,68 \pm 0,05*	3,60 \pm 0,05*
Динаміка, %	1,60 \pm 0,50	3,52 \pm 0,42 [§]	4,63 \pm 0,40 [§]	4,39 \pm 0,38 [§]

Примітки: "*" - достовірні відмінності зі станом до лікування ($p < 0,05$); "§" - достовірні відмінності щодо групи "АХЗ" ("трад. лікування") ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Динаміка вмісту заліза, ЗЗЗС та КНТЗ у хворих на СЧВ в процесі фармакотерапії (M±m).

Строк дослідження	"АХЗ"(традиційне лікування), n=22	"АХЗ з деф. заліза"(рЕпо + заліза сульфат з D,L-серіном ч/з 1 міс), n=25	"ЗДА" (заліза сульфат з D,L-серіном), n=23	"АХЗ" (рЕпо), n=26
	I група	IV група	III група	II група
Залізо сироватки крові, мкмоль/л				
До лікування	11,1±0,19	8,3±0,13	8,6±0,22	10,9±0,15
Через 4 тижні	11,3±0,19	9,5±0,19*	10,0±0,20*	12,2±0,20*
Динаміка, %	1,2±0,34	6,5±0,52 [§]	14,1±0,92 [§]	10,1±0,72 [§]
Через 12 тижнів	11,3±0,19	11,0±0,15*	11,6±0,19*	13,3±0,16*
Динаміка, %	1,7±0,33	19,3±0,96 [§]	25,7±0,98 [§]	17,5±0,91 [§]
ЗЗЗС, мкмоль/л				
До лікування	53,8±0,84	56,6±1,20	71,5±2,39	53,5±0,95
Через 4 тижні	52,3±0,81	53,1±1,15	64,9±2,24*	49,6±0,87*
Динаміка, %	-2,9±0,43	-6,6±0,52 [§]	-10,3±0,67 [§]	-7,9±0,49 [§]
Через 12 тижнів	51,4±0,84	49,4±0,95*	61,0±2,07*	47,0±0,95*
Динаміка, %	-4,7±0,36	-14,5±0,89 [§]	-17,4±0,86 [§]	-13,9±0,97 [§]
КНТЗ, %				
До лікування	20,8±0,48	15,8±0,40	12,5±0,67	20,5±0,35
Через 4 тижні	21,6±0,47	18,0±0,55*	16,0±0,81*	24,7±0,48*
Динаміка, %	3,9±0,57	12,3±0,81 [§]	22,0±1,03 [§]	16,6±0,80 [§]
Через 12 тижнів	22,1±0,53	22,2±0,56*	19,6±0,89*	28,4±0,58*
Динаміка, %	6,1±0,45	28,8±0,52 [§]	36,6±0,95 [§]	27,4±1,10 [§]

Примітки: "*" - достовірні відмінності зі станом "до лікування" (p<0,05); "§" - достовірні відмінності щодо групи "АХЗ" ("традиційне лікування") (p<0,05).

вершення першого місяця лікування КНТЗ у групі з АХЗ, що отримували рЕпо (друга група) зріс на 16,6%, у четвертій групі - на 12,3%, що в 4,2-3,1 рази перевищувало дані осіб першої групи. Найбільш суттєва (22,0%) динаміка зазначеного показника спостерігалася серед пацієнтів третьої групи.

Через 12 тижнів від початку антианемічної терапії КНТЗ у третій групі зріс на 36,6%, в осіб четвертої та другої груп на 28,8% та 27,4%, відповідно. Динаміка даного показника в групі хворих із АХЗ без антианемічного лікування недостовірною.

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 4 тижні антианемічної терапії з використанням рЕпо у хворих другої групи вміст прозапальних (ФПН-α, ІЛ-1β, ІЛ-6) цитокінів зменшився на 17,0%, тоді, як серед інших обстежених ця динаміка була дещо нижчою.

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 ФПН-α, ІЛ-1β,

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 (табл. 5) оцінений вплив різних варіантів лікування на рівень ШЗЕ, та вивчена динаміка стану пацієнтів за даними сумарних показників активності СЧВ - SLEDAI, SLAM, які є тими критеріями, які АКР використовують для оцінки активності запального процесу і контролю ефективності лікування.

До початку фармакотерапії рівні ШЗЕ були від 23,8 мм/год до 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 зберігалася 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.

До початку лікування найменша активність за SLEDAI, SLAM виявлена в третій групі хворих. Інші групи за цими показниками були більш важкими, однак суттєво між собою не відрізнялись. В усіх досліджуваних групах через чотири тижні лікування відбулося зниження су-

Таблиця 4. Динаміка вмісту прозапальних цитокінів в сироватці крові хворих на СЧВ в процесі фармакотерапії (M±m).

Термін спостереження	ФНП-α, нг/л	ІЛ-1β, нг/л	ІЛ-6, нг/л
I група - "АХЗ" (традиційне лікування), n=22			
До лікування	281,5±22,6	30,6±1,38	23,6±1,73
Через 4 тижні	251,0±20,8	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±19,3	26,2±1,21	19,7±1,39
Динаміка, %	17,9±1,18	14,5±1,95	15,3±1,93
III група - "ЗДА" (заліза сульфат з D,L-серином), n=23			
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
IV група - "АХЗ з деф. заліза" (рЕпо+ заліза сульфат з D,L-серином ч/з 1 міс), n=25			
До лікування	190,4±15,6	30,2±2,06	19,9±1,83
Через 4 тижні	166,5±14,4	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±13,1*	24,4±1,60*	16,1±1,56
Динаміка, %	35,9±2,68 [§]	23,8±1,36 [§]	24,6±1,86 [§]
II група - "АХЗ" (рЕпо), n=26			
До лікування	209,3±16,4	32,8±1,80	21,0±1,60
Через 4 тижні	178,6±14,1	28,7±1,59	18,3±1,50
Динаміка, %	17,4±1,25 [§]	16,7±1,04 [§]	16,8±1,76 [§]
Через 12 тижнів	154,3±11,3*	26,9±1,48*	17,1±1,32*
Динаміка, %	34,4±2,0 [§]	24,4±1,50 [§]	24,2±1,18 [§]

Примітки: 1. "*" - достовірні відмінності зі станом "до лікування" (p<0,05); 2. "§" - достовірні відмінності щодо групи "АХЗ" ("трад. лікування") (p<0,05).

марних показників активності захворювання. Найбільша динаміка (12,6-15,0%) спостерігалася у хворих другої, а найменша (7,8-9,1%) - серед осіб першої групи. Отже, застосування рЕпо, або комбінації останнього з заліза сульфатом з D,L-серином вже через чотири тижні від початку фармакотерапії забезпечило достовірно швидше покращення стану хворих, ніж монотерапія актиферином.

Через 12 тижнів фармакотерапії у хворих із АХЗ, що не приймали рЕпо, 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. Серед хворих третьої групи монотерапія препаратом залізом забезпечила зниження активності запального процесу за індексами SLEDAI, SLAM на 16,2 та 14,1%, відповідно.

Таким чином, ефекти застосованих фармакотерапевтичних підходів суттєво різнилися. У хворих на СЧВ з анемією традиційна терапія з застосуванням глюко-

Таблиця 5. Динаміка ШЗЕ та сумарних показників активності SLEDAI, SLAM у хворих на СЧВ в процесі фармакотерапії, (M±m).

Термін спостереження	ШЗЕ, мм/год	SLEDAI, бали	SLAM, бали
I група - "АХЗ" (традиційне лікування), n=22			
До лікування	34,9±3,45	21,7±1,17	8,68±0,54
Через 4 тижні	31,3±3,03	19,9±1,06	8,05±0,49
Динаміка, %	10,4±0,92	9,1±1,52	7,79±1,61
Через 12 тижнів	29,6±2,95	18,8±1,03	7,59±0,43
Динаміка, %	18,4±0,71	15,6±1,54	13,6±1,37
III група - "ЗДА" (заліза сульфат з D,L-серином), n=23			
До лікування	23,8±2,10	15,8±1,38	5,83±0,43
Через 4 тижні	21,6±1,94	14,7±1,35	5,35±0,38
Динаміка, %	10,7±0,86	9,22±1,05	8,75±2,34
Через 12 тижнів	20,0±1,78	13,7±1,19	5,04±0,32
Динаміка, %	18,9±1,14	16,2±1,30	14,1±2,31
IV група - "АХЗ з деф. заліза" (рЕпо+ заліза сульфат з D,L-серином ч/з 1 міс), n=25			
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	6,08±0,50
Динаміка, %	14,8±0,88 [§]	13,0±0,78 [§]	13,7±2,72
Через 12 тижнів	22,4±2,44	16,1±1,07*	5,6±0,44
Динаміка, %	32,3±1,08 [§]	24,8±0,99 [§]	22,9±3,63 [§]
II група - "АХЗ" (рЕпо), n=26			
До лікування	27,8±2,99	20,3±1,11	6,54±0,51
Через 4 тижні	23,8±2,51	17,7±0,98	5,73±0,40
Динаміка, %	15,9±0,64 [§]	15,2±1,04 [§]	12,6±1,65 [§]
Через 12 тижнів	20,9±2,24	16,4±0,92*	5,27±0,34*
Динаміка, %	32,5±1,11 [§]	24,4±1,11 [§]	22,0±2,57 [§]

Примітки: "*" - достовірні відмінності зі станом "до лікування" (p<0,05); "§" - достовірні відмінності щодо групи "АХЗ" ("трад. лікування") (p<0,05).

кортикоїдів, НПЗП та базисних засобів справляє досить помірний вплив на показники гемопоезу та ферокінетики. Включення до комплексу лікування хворим з АХЗ епоетину альфа в дозі 150 Од/кг упродовж 12 тижнів лікування дозволило досягти цільових рівнів Hb у 65,4% хворих, покращити запаси заліза на 17,5%, а також істотно знизити вміст прозапальних цитокінів в сироватці крові, ШЗЕ, SLAM та SLEDAI. Використання заліза сульфату з D,L-серином у середніх терапевтичних дозах упродовж 3 місяців практично не вплинуло на виразність запального процесу у хворих з ЗДА, однак дозволило досягти цільових рівнів Hb у 78,3%, та покращити запаси заліза в сироватці крові на 25,7%. Комбінування епоетину альфа (150 Од/кг) та заліза сульфату з D,L-серином (200 мг/добу заліза) у хворих з АХЗ з дефіцитом заліза не лише покращило ефективність лікування анемічного синдрому, збільшуючи кількість повних респондерів до 72,0%, але й одночасно зменшило рівень лабораторних та клінічних маркерів активності запаль-

Таблиця 6. Вміст Фн, рРтф, гTF/logFer, клінічні та лабораторні маркери активності запального процесу до початку лікування у пацієнтів з СЧВ з застосуванням рЕпо, (M m).

Показники	Нон-респондери, n=7	Респондери, n=19	Різниця, %
Фн, мкг/л	121,4±11,8	114,4±14,0	6,1
рРтф, мг/л	3,98±0,05	3,61±0,06*	10,2
гTF/logFer	1,93±0,03	1,82±0,04*	6,0
Показники тяжкості стану хворих та активності запального процесу			
Оцінка лікарем стану, бали	6,0±0,38	5,56±0,18	7,9
Оцінка хворим стану, бали	6,25±0,31	5,67±0,20	10,2
Індекс "ушкодження", бали	7,38±0,50	6,78±0,27	8,8
SLAM, бали	8,38±1,05	5,72±0,48*	46,5
SLEDAI, бали	23,62±1,08	18,83±1,42*	25,4
ШЗЕ, мм/год	30,4±4,25	26,6±3,93	14,3
СРП, ум.од.	15,8±5,06	12,3±2,81	28,5
ІЛ-1β, нг/л	38,4±2,98	30,3±1,84*	26,7
ІЛ-6, нг/л	25,2±2,18	19,2±1,95*	31,3
ФНП-α, нг/л	254,5±22,0	189,2±20,1*	34,5
Нітрати та нітрити, мкмоль/л	0,43±0,05	0,39±0,03	10,3

Примітки: "*" - достовірні відмінності між групами нон-респондерів і респондерів (p<0,05).

ного процесу. Тому хворим на СЧВ з АХЗ з дефіцитом заліза, що отримують традиційну патогенетичну терапію, з метою корекції анемічного синдрому до лікування слід включати епоетин альфа та заліза сульфат з D,L-серином.

Однак слід відмітити, що лікування рЕпо хворих на АХЗ виявилось успішним лише у 65,4% випадків, тому в наступній частині дослідження було проведено визначення чинників (предикторів) резистентності до терапії рЕпо у хворих з анемією (табл. 6).

Аналіз показав, що вихідний рівень феритину (Фн) до початку лікування анемічного синдрому з застосуванням рЕпо суттєво не відрізнявся між групами респондерів та нон-респондерів (6,1%). Водночас, нами виявлені відмінності між групами за рівнями рРтф та співвідношенням розчинні рецептори до трансферину/логарифм феритину (гTF/logFer). Так, різниця в рівнях рРтф між групами респондерів та нон-респондерів дорівнювала 10,2%, а співвідношення гTF/logFer - 6,0%. Таким чином, саме вміст рРтф та співвідношення гTF/logFer є найбільш важливими предикторами антианемічної ефективності рЕпо.

Із клінічних показників активності запального процесу СЧВ до початку лікування анемічного синдрому слід відмітити сумарні показники активності запального процесу SLAM та SLEDAI. Саме вони за нашими даними найбільш суттєво відрізнялись на початку лікування у респондерів та нон-респондерів. Так, сумарний показник активності запального процесу SLAM у хворих, що

відповіли на лікування був на 46,5% нижчим, ніж в групі хворих, які не відповіли на лікування. Індекс SLEDAI у респондерів виявився також на 25,4% нижчим, ніж у нон-респондерів. Не достовірними, але також вищими в групі нон-респондери (на 7,9% та 10,2%, відповідно) були оцінка лікарем та хворим свого стану. Індекс "ушкодження" також був вищим (на 8,9%) у пацієнтів, які не відповіли в подальшому на антианемічну терапію.

Що стосується аналізу лабораторних маркерів активності запального процесу, то найменші відмінності у респондерів та нон-респондерів до початку лікування анемічного синдрому нами виявлені за рівнем ШЗЕ та вмістом нітратів та нітритів сироватки крові. Вміст СРП у нон-респондерів був вищим на 28,5% щодо групи хворих, які відповіли на лікування. Найбільш значна і достовірна різниця спостерігалась між досліджуваними групами хворих за вмістом в сироватці крові прозапальних цитокінів. Зокрема, вміст ІЛ-1β, ІЛ-6 та ФНП-α в групі нон-респондерів на 26,7%, 31,3% та 34,5%, відповідно, були вищими, ніж в групі респондерів, що на нашу думку може вказувати на зниження чутливості до антианемічної терапії рЕпо у хворих на СЧВ з АХЗ при високих вихідних рівнях прозапальних цитокінів.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Ефективність патогенетичного лікування анемії у хворих на СЧВ залежить від її типу. Включення до комплексу лікування хворим з АХЗ епоетину альфа в дозі 150 Од/кг упродовж 12 тижнів дозволяє досягти цільових рівнів Hb у 65,4% хворих, покращити запаси заліза на 17,5%, а також істотно підвищити ефективність патогенетичного лікування, що підтверджується позитивною динамікою сумарних індексів активності SLAM та SLEDAI, ШЗЕ, вмісту прозапальних цитокінів: ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6.

2. Використання заліза сульфату з D,L-серином в середніх терапевтичних дозах упродовж 3 місяців практично не впливає на виразність запального процесу у хворих з ЗДА, однак дозволяє досягти цільових рівнів Hb у 78,3% та покращити запаси заліза в сироватці крові на 25,7%.

3. Комбінування епоетину альфа (150 Од/кг) та заліза сульфату з D,L-серином (до 200 мг/добу заліза) у хворих з АХЗ з дефіцитом заліза 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-1β, ІЛ-6) та клінічних (SLAM, SLEDAI) маркерів активності запального процесу.

4. Високі вихідні рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α), а також високі рівні рРтф та гTF/logFer є прогностично несприятливими чинниками (предикторами) резистентності до терапії епоетином альфа.

Диференційований підхід при лікуванні анемічного синдрому дозволить у подальшому оптимізувати схеми та уніфікувати стандарти антианемічної та протизапальної терапії у хворих на СЧВ.

Список літератури

- Коваленко В.М. Імовірність розвитку цитокін-медіованого анемічного синдрому у хворих на ревматоїдний артрит /В.М.Коваленко, Г.П.Кузьміна, О.Я. Маркова //Укр. ревматол. журнал.- 2010.- №2.- С.33-38.
- Кардиопротективний ефект препаратів еритропоетина у больових с хронічної ниркової недостаточності /А.Ю.Николаев, В.М. Ермоленко, Л.Ю.Милованова [и др.] //Терапевт. архив.- 2004.- №9.- С.40-43.
- Насонов Е.Л. Ревматологія: нац. рук-во; под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоной.- М.: ГЭОТАР.- Медиа, 2010.- С.720.
- Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin /M.Voulgarelis, S.I.G.Kokori, J.P.A.Ioannidis [et al.] // Ann. Rheum. Dis.- 2000.- Vol.59.- P.217-222.
- Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with re-combinant human erythropoietin /U.Arndt, J.P.Kaltwasser, R.Gottschalk [et al.] //Ann He-matol.- 2005.- Vol.84 (3).- P.159-166.
- Dyjas R. Influence of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on plasma levels of selected hormones in females with rheumatoid arthritis /R.Dyjas, M.Bulanowski, R.Ficek //Pol. Arch. Med. Wewn.- 2005.- №114.- P.731-737.
- Giannouli S. Anemia in systemic lupus erythematosus: From pathophysiology to clinical assessment /S.Giannouli, M. Voulgarelis, PD.Ziakas [et al.] //Ann. Rheum. Dis.- 2006.- Vol.65.- P.144-148.
- Patients with and without rheumatoid arthritis benefit equally from preoperative epoetin-alpha treatment /R.Slappendel, E.W.Weber, Y.J.Hilmon [et al.] //Acta Orthop.- 2006.- Vol.77(4).- P.677-683.
- Weiss G. Anemia of Chronic Disease /G.Weiss, L.T.Goodnough //New Engd. J. Med.- 2005.- Vol.352(10).- P.1011-1023.

Куриленко І.В.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Резюме. Дана оцінка впливу різних варіантів лікування на динаміку показателів червоної крові, феррокінетики та тяжкості захворювання у больових системної червоної волчанкою (СКВ) з різними типами анемічного синдрому. Установлено, що ефективність патогенетичної корекції анемії у пацієнтів з СКВ залежить від її типу, а включення в терапевтичний комплекс рекомбінантного еритропоетина-альфа на протязі 12 тижнів сприяє покращенню результатів лікування.

Ключевые слова: системная красная волчанка, анемия хронического заболевания, дефицит железа, железодефицитная анемия, эритропоэтин.

Kurylenko I.V.

FEATURES OF TREATMENT OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Summary. 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.

Рецензент: д.мед.н., професор Шевчук С.В.

Стаття надійшла до редакції 17.06.2015 р.

Куриленко Ірина Володимирівна - к.мед.н., наук. сп. НДІ реабілітації інвалідів ВМУ ім.М.І.Пирогова; +38 0432 51-11-17

© Малик С.Л., Титаренко Н.В.

УДК: 616.832-004.2:614.253.8(477.44):577.16

Малик С.Л., Титаренко Н.В.

Кафедра нервових хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

ВПЛИВ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ (ВІТАМІНУ D3) НА РЕЦИДИВИ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ У ХВОРИХ З МНОЖИННИМ СКЛЕРОЗОМ: РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Резюме. Обстежено 158 пацієнтів з рецидивуючо-ремітуючим множинним склерозом (МС). Пацієнти отримували 4000 МО/добу Аквадетриму® Вітаміну D3 наприкінці осені та взимку і 500-1500 МО/добу навесні та влітку як у вигляді монотерапії (n=32), так і з модифікуючими перебіг МС препаратами (інтерферон-бета або глатирамеру ацетат) (n=29); 22 пацієнта отримували тільки імуномодуючі препарати, в той час як 75 пацієнтів з МС мали природний перебіг захворювання (контроль). Результати показали зниження частоти рецидивів МС на 21,2% у пацієнтів, які використовують вітамін D як доповнення до лікування імуномодуючими препаратами (СШ: 0,38; ДІ: [0,146-1,006]). Відмінностей у змінах оцінок функціональної спроможності за шкалою EDSS між досліджуваними групами не спостерігалося.

Ключові слова: множинний склероз, холекальциферол (вітамін D3), модифікуюча перебіг захворювання терапія.

Вступ

Множинний склероз (МС) є запальним, аутоімунним, демієлінізуючим та дегенеративним захворюванням центральної нервової системи (ЦНС), при якому поряд

з генетичним внеском роль чинника або фактору ризику захворювання відіграють фактори зовнішнього середовища [Sawcer et al., 2011]. З останніх найбільш