

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І. ПИРОГОВА  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

Звягіна Оксана Володимирівна

УДК: 616.155.194:616.721-002.77

**ДИСЕРТАЦІЯ**

АНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ  
222 – Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії з галузі «Охорона здоров'я»

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Звягіна О. В.

Науковий керівник:  
Шевчук Сергій Вікторович,  
доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Звягіна О. В.* Анемічний синдром у хворих на анкілозивний спондиліт. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2020.

Дисертація присвячена вирішенню актуального завдання сучасної медицини – удосконаленню діагностики анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт (АС), на основі вивчення особливостей гемопоезу та ферокінетики, їх зв'язку з перебігом основного захворювання та маркерами запалення, а також оцінити якість життя (ЯЖ) та функціональну здатність у хворих на АС з анемічним синдромом.

На підставі комплексного багатоетапного дослідження (клініко-лабораторного, імуноферментного, спеціалізованих індексів та шкал АС, статистичного) з'ясована поширеність та основні типи анемії у хворих на АС, визначений їх зв'язок з віком, статтю, тривалістю захворювання, а також формою та перебігом основного захворювання; вивчено роль гепсидину у формуванні анемічного синдрому у хворих на АС та його значення у диференціюванні анемії хронічного захворювання (АХЗ), залізодефіцитної анемії (ЗДА) та їх поєднанні; вперше визначено ЯЖ в осіб з анемічним синдромом та встановлені особливості ЯЖ в залежності від типу анемії.

У дослідженні прийняли участь 118 пацієнтів (102 чоловіки (86,4 %) та 16 жінок 13,6 %) хворих на АС. Тривалість захворювання у хворих на АС була в середньому  $8,32 \pm 0,51$  роки. Середній вік обстежених пацієнтів був в межах  $43,67 \pm 0,97$  років. Клінічний діагноз АС встановлювали відповідно до модифікованих критеріїв Нью-Йорка 1984 р., критерій ASAS та відповідно уніфікованому клінічному протоколу Наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. Серед обстежених пацієнтів переважали особи з центральною формою АС – 84 71,2 %, віком від 35 до 55 років – 15 12,7 % пацієнтів, з тривалістю захворювання до 5 років у 52 хворих 44,1 %, з високою активністю за Bath ankylosing spondylitis disease

activity index (BASDAI) у 73 хворих (61,9 %) та дуже високою за Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) у 85 пацієнтів (72 %), з IV рентгенологічною стадією у 58 пацієнтів (49,2 %), з III гр. інвалідності у 38 осіб (32,2 %).

Вперше встановлено, що анемічний синдром в обстеженій нами популяції хворих на АС зустрічається у 34 (28,8 %) пацієнтів. Латентний дефіцит заліза зареєстровано у 10 (11,9 %) осіб з рівнем гемоглобіну не нижче 120 г/л. У 27 хворих (79,4 %) виявляли анемію легкого ступеню важкості. У хворих на АС анемічний синдромом представлений АХЗ – у 44,1 % хворих, АХЗ з дефіцитом заліза – у 29,4 % хворих та ЗДА – у 23,5 % осіб. ЗДА характеризується мікроцитарними змінами еритроцитів (у 75 % хворих), найвищими рівнями еритроцитів, загальної залізовв'язуючої здатності сироватки (ЗЗЗС), розчинними рецепторами трансферину (sTfR) та найнижчими рівнями сироваткового заліза, коефіцієнту насичення трансферину (КНТ) та феритину, а також найнижчими показниками активності захворювання – С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). АХЗ характерні нормоцитарні зміни еритроцитів (у 73 % хворих), найнижчі рівні еритроцитів, ЗЗЗС та sTfR, та найвищі рівні сироваткового заліза, КНТ та феритину, а також найвищі показники активності захворювання (СРБ, ІЛ-6 та ШОЕ). АХЗ з дефіцитом заліза у 60 % нормоцитарна та характеризується усередненими змінами показників гемопоезу та ферокінетики поміж ЗДА та АХЗ. У хворих на АС не виявлено зв'язку анемічного синдрому з віком хворих та з тривалістю основного захворювання. За гендерним показником анемічний синдром частіше виявлявся у жінок (67,7 %), ніж у чоловіків (22,5 %). В структурі анемічного синдрому з периферичною формою АС була більша частка осіб з АХЗ (53,3 %) та АХЗ з дефіцитом заліза (50,0 %), ніж серед хворих з центральною формою, а також виявлялось більше осіб з анемією II ступеня (57,1 %).

Вперше встановлено, що хворі на АС з анемією мають більшу активність запального процесу за опитувальниками BASDAI, ASDAS, візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)  $6,67 \pm 0,24$ ,  $4,16 \pm 0,10$  та  $7,97 \pm 0,25$  бали, ніж пацієнти без анемічного синдрому  $5,37 \pm 0,18$ ,  $3,80 \pm 0,07$  та  $7,08 \pm 0,20$  бали, відповідно, ( $p < 0,05$ ). Вперше у

хворих на АС встановлено, що наявність у хворих з АС ЗДА чітко асоціювалась з мінімальною активністю за індексами BASDAI  $5,40 \pm 0,46$  бали та ASDAS  $3,95 \pm 0,29$  бали, водночас наявність АХЗ характеризувалась більш високою активністю за цими опитувальниками  $7,42 \pm 0,25$  та  $4,44 \pm 0,11$  бали відповідно. Найбільш тісно анемічний синдром асоціювався з високими рівнями таких маркерів запалення, як СРБ, ІЛ-6 та ШОЕ ( $r = -0,28$ ,  $r = -0,36$ ;  $r = -0,63$ ,  $p < 0,05$ ), а також з активністю захворювання за даними BASDAI, ASDAS та болем за ВАШ ( $r = -0,44$ ;  $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$ ).

Вперше встановлено, що у 25 % хворих на АС виявлялися високі рівні гепсидину, у 50 % граничні і лише 25 % оптимальні їх значення. Серед осіб контрольної групи високих значень гепсидину зареєстровано не було, у 69,2 % виявлялись граничні рівні, і 30,8 % оптимальні. Рівні гепсидину не залежали від віку, статі та тривалості захворювання, однак тісно асоціювалися з тяжкістю перебігу та з активністю основного захворювання: рівні ШОЕ ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ); СРБ ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ); ІЛ-6 ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ); BASDAI ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ); та ASDAS ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ), між рівнем гепсидину та рівнями феритину ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,05$ ), а також рівнем гепсидину та рівнем сироваткового заліза ( $r = -0,19$ ;  $p < 0,05$ ). Було встановлено тісний негативний кореляційний зв'язок гепсидину з формуванням анемічного синдрому ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,05$ ). Рівні гепсидину у хворих з анемією в 1,4 рази вищі, ніж в групі хворих без анемії. Найвищі рівні гепсидину були у групі хворих з АХЗ  $62,78 \pm 5,94$  нг/мл, найнижчі – з ЗДА  $35,84 \pm 7,50$  нг/мл, хворі з АХЗ та дефіцитом заліза мали проміжні значення  $48,53 \pm 9,50$  нг/мл.

Вперше оцінено функціональний статус хворих на АС, який за результатами опитування The Health Assessment Questionnaire (HAQ) склав  $1,06 \pm 0,06$  бали та ЯЖ за результатами 36-Item Short Form Survey (physical survey of health) та 36-Item Short Form Survey (mental survey of health) (SF-36 (PSH та MSH)) склала  $42,2 \pm 1,01$  бали, що порівняно з групою контролю SF-36  $96,41 \pm 0,25$  бали відрізнялось на 52,2 %. Аналіз фізичного  $31,06 \pm 1,06$  бали та психічного  $53,34 \pm 1,31$  бали компонентів здоров'я у хворих на АС, виявив істотне зниження саме фізичного компоненту. Не виявилось відмінностей в показниках ЯЖ зі збільшенням віку хворих, тривалістю захворювання та формою АС. Жінки, хворі на АС, за даними HAQ мали гірші

показники функціонального статусу  $1,47 \pm 0,18$  бали, ніж чоловіки  $1,00 \pm 0,06$  бали. Нижча ЯЖ тісно асоціювалась з активністю запального процесу за результатами ASDAS та BASDAI. Серед хворих на АС з дуже високою та високою активністю захворювання ASDAS  $> 3,5$  бали, SF-36 (PSH) виявився на 16 % нижчим, SF-36 (MSH) – на 10 % нижчим. Показник функціонального статусу хворих на АС HAQ – на 48 % вищим та BASFI – на 32 % вищим, ніж у хворих з активністю ASDAS  $< 3,5$  бали. Подібні закономірності встановлені і при аналізі зв'язку показників ЯЖ з сумарним індексом активності BASDAI. Тобто прослідковується чітка обернено пропорційна залежність між ЯЖ та ступенем активності захворювання. Погіршення показників ЯЖ та функціонального статусу також корелювали з анемічним синдромом за даними SF-36, HAQ та BASFI ( $r=0,13$ ;  $r=-0,22$ ;  $r=-0,24$ ,  $p<0,05$ ). АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза характеризуються нижчими показниками ЯЖ, ніж пацієнти з ЗДА. Група хворих з АХЗ мала найвищі середні показники за даними HAQ  $1,59 \pm 0,16$  бали, АХЗ з дефіцитом заліза – проміжні  $1,50 \pm 0,18$  бали, хворі з ЗДА найнижчі  $1,44 \pm 0,16$  бали. Середня оцінка ЯЖ за даними опитувальника SF-36 у хворих на АС без анемії склала  $44,65 \pm 1,18$  бали, що було достовірно краще в порівнянні з групою хворих з анемією, де ЯЖ була в межах  $36,13 \pm 1,51$  бали.

Практичне значення отриманих результатів засвідчують наступні положення: встановлено частоту, структуру та патогенетичні варіанти анемічного синдрому у хворих на АС Подільського регіону; встановлена залежність щодо зв'язку формування анемічного синдрому з такими показниками, як вік, стать, тривалість захворювання, формою АС та активністю запального процесу; розроблено диференційно-діагностичні критерії АХЗ, ЗДА та АХЗ з дефіцитом заліза у хворих на АС на основі дослідження взаємозв'язку між порушеннями обміну заліза з рівнем гепсидину та прозапальних цитокінів; запропонований комплекс диференційно-діагностичних критеріїв АХЗ, ЗДА та АХЗ з дефіцитом заліза у хворих на АС забезпечить покращення ЯЖ шляхом патогенетичного підходу до корекції анемічного синдрому.

Ключові слова: анкілозивний спондиліт, анемічний синдром, анемія хронічного захворювання, залізодефіцитна анемія, гемопоез, ферокінетика, ІІ-6, СРБ, гепсидин, якість життя.

## ANNOTATION

*Zviachina O. V.* Anemic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in 22 “Health care” in the specialty 222 “Medicine”. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2020.

The dissertation is devoted to the solution of the urgent problem of modern medicine - to improve the diagnosis of anemic syndrome in patients with ankylosing spondylitis (AS), based on the study of hematopoiesis and ferrokinetics, their connection with the course inflammation and to assess the quality of life (QOL) and functional ability in patients with AS with anemic syndrome.

On the basis of a comprehensive multi-stage study (clinical-laboratory, enzyme-linked immunosorbent assay, specialized indices and scales of as, statistical) was clarified the prevalence and main types of anemia in patients with AS, was determined their relationship with age, sex, disease duration, and form and the course of the underlying disease; the role of hepcidin in the formation of anemic syndrome in patients with AS and its importance in the differentiation of anemia of chronic disease (ACD), iron deficiency anemia (IDA) and their combination have been studied; QOL was determined for the first time in people with anemic syndrome and the features of QOL depending on the type of anemia were established.

The study involved 118 patients (102 men (86.4 %) and 16 women (13.6 %)) with AS. The duration of the disease in patients with AS was on average  $8.32 \pm 0.51$  years. The mean age of the examined patients was in the range of  $43.67 \pm 0.97$  years. The clinical diagnosis of AS was established in accordance with the modified criteria of New York in 1984, the ASAS criterion and in accordance with the unified clinical protocol of the Order

of the Ministry of Health of Ukraine № 676 of 12.10.2006. The examined patients were dominated by people with the central form of AS (84 (71.2 %)), aged 35 to 55 years - 15 (12.7 %) patients with disease duration up to 5 years in 52 patients (44.1 %) , with high activity according to Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) (73 patients (61.9 %)) and very high according to Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in 85 patients (72 %), with IV radiological stage in 58 patients (49.2 %), with III gr. disability in 38 people (32.2 %).

For the first time it was established that anemic syndrome is found in 34 (28.8 %) patients in the Ukrainian population of patients with AS . Latent iron deficiency was registered in 10 (11.9 %) individuals with a hemoglobin level of at least 120 g / l. Mild anemia was found in 27 patients (79.4 %). In patients with AS, anemic syndrome is represented by ACD - in 44.1 % of patients, ACD with iron deficiency - in 29.4 % of patients and IDA - in 23.5 % of people. IDA is characterized by microcytic changes of erythrocytes (in 75 % of patients), the highest levels of erythrocytes, total serum iron-binding capacity (TIBC), soluble transferrin receptors (sTfR) and the lowest levels of serum iron, the saturation coefficient of transferrin (TS), the lowest rates of disease activity of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and erythrocyte sedimentation rate (ESR). ACD is characterized by normocytic changes of erythrocytes (in 73 % of patients), the lowest levels of erythrocytes, TIBC and sTfR, and the highest levels of serum iron, TS and ferritin, as well as the highest rates of disease activity (CRP, IL-6 and ESR). ACD with iron deficiency in 60% is normocytic and is characterized by average changes in hematopoiesis and ferrokinetics between IDA and ACD. In patients with AS, no association of the anemic syndrome with the age of the patients and the duration of the underlying disease was found. In terms of gender, anemic syndrome was more common in women (67.7 %) than in men (22.5 %). In the structure of the anemic syndrome with a peripheral form of AS there was a larger share of people with ACD (53.3 %) and ACD with iron deficiency (50.0 %) than among patients with a central form, and there were more people with anemia of II degree (57,1 %).

For the first time it was found that patients with AS with anemia have a greater activity of the inflammatory process according to the questionnaires BASDAI, ASDAS,

VAS ( $6.67\pm 0.24$  points,  $4.16\pm 0.10$  points and  $7.97\pm 0.25$  points), than patients without anemic syndrome ( $5.37\pm 0.18$  points,  $3.80\pm 0.07$  points and  $7.08\pm 0.20$  points) ( $p<0.05$ ). For the first time in patients with AS, it was found that the presence of IDA in patients with AS was clearly associated with minimal activity according to the BASDAI indices  $5.40\pm 0.46$  points and ASDAS  $3.95\pm 0.29$  points, while the presence of ACD was characterized by more high activity on these questionnaires ( $7.42\pm 0.25$  points and  $4.44\pm 0.11$  points, respectively). The most closely associated anemic syndrome was associated with high levels of inflammatory markers such as CRP, IL-6 and ESR ( $r=-0.28$ ,  $r=-0.36$ ;  $r=-0.63$ ,  $p<0.05$ ), and also with disease activity according to BASDAI, ASDAS and pain according to VAS ( $r=-0.44$ ;  $r=-0.32$ ,  $p<0.05$ ).

For the first time, it was found that 25 % of patients with AS had high levels of hepcidin, 50 % had limit values and only 25 % had optimal values. No high values of hepcidin were registered among the control group, 69.2 % showed borderline levels, and 30.8 % were optimal. Hepcidin levels did not depend on age, sex and duration of the disease, but were closely associated with the severity and activity of the underlying disease: ESR levels ( $r=0.38$ ,  $p<0.05$ ); CRP ( $r=0.30$ ,  $p<0.05$ ); IL-6 ( $r=0.36$ ,  $p<0.05$ ); BASDAI ( $r=0.43$ ,  $p<0.05$ ); and ASDAS ( $r=0.37$ ,  $p<0.05$ ), between hepcidin level and ferritin levels ( $r = 0.27$ ;  $p<0.05$ ), as well as hepcidin level and serum iron level ( $r=-0.19$ ;  $p<0.05$ ). A close negative correlation of hepcidin with the formation of anemic syndrome was found ( $r=-0.32$ ;  $p<0.05$ ). Hepcidin levels in patients with anemia are 1.4 times higher than in the group of patients without anemia. The highest levels of hepcidin were in the group of patients with ACD  $62.78\pm 5.94$  ng / ml, the lowest - with IDA  $35.84\pm 7.50$  ng / ml, patients with ACD and iron deficiency had intermediate values  $48.53\pm 9.50$  ng / ml.

For the first time, QOL was assessed in patients with AS, which according to the results of the The Health Assessment Questionnaire (HAQ) survey was  $1.06\pm 0.06$  points and 36-Item Short Form Survey (physical survey of health) and 36-Item Short Form Survey (mental survey of health) (SF-36 (PSH and MSH)) was within  $42.2\pm 1.01$  points, which compared with the control group 36 ( $96.41\pm 0.25$ ) points differed by 52.2 %. Analysis of the physical  $31.06\pm 1.06$  points and mental  $53.34\pm 1.31$  points components of health in patients with AS revealed a significant decrease in the physical component.



There were no differences in QOL parameters with increasing age of patients, disease duration and form of AS. Women with AS, according to HAQ, had worse QOL  $1.47 \pm 0.18$  points than men  $1.00 \pm 0.06$  points. Lower QOL was closely associated with inflammatory activity according to the results of ASDAS and BASDAI. Among patients with AS with very high and high activity of ASDAS disease  $> 3.5$  points, SF-36 (PSH) was 16 % lower, SF-36 (MSH) – 10 % lower, HAQ – 48 % higher and BASFI – 32 % higher than in patients with ASDAS activity  $< 3.5$  points. Similar patterns were found in the analysis of the relationship of QOL indicators with the total BASDAI activity index. That is, there is a clear inverse relationship between QOL and the degree of disease activity. Deterioration of QOL was also correlated with anemic syndrome according to SF-36, HAQ and BASFI ( $r=0.13$ ;  $r=-0.22$ ;  $r=-0.24$ ,  $p<0.05$ ). ACD and ACD with iron deficiency are characterized by lower QOL rates than patients with IDA. The group of patients with ACD had the highest average values according to HAQ  $1.59 \pm 0.16$  points, ACD with iron deficiency - intermediate  $1.50 \pm 0.18$  points, patients with IDA the lowest  $1.44 \pm 0.16$  points. The average score of QOL according to the SF-36 questionnaire in patients with AS without anemia was  $44.65 \pm 1.18$  points, which was significantly better compared with the group of patients with anemia, where QOL was in the range of  $36.13 \pm 1.51$  points .

The practical significance of the obtained results are evidenced by the following provisions: in-depth theoretical ideas about the formation of anemic syndrome in patients with AS; the frequency, structure and pathogenetic variants of anemic syndrome in patients with AS of Podolsk region were established; established dependence on the relationship of the formation of anemic syndrome with such indicators as age, sex, duration of disease, the form of AS and the activity of the inflammatory process; developed differential diagnostic criteria for ACD, IDA and ACD with iron deficiency in patients with AS based on the study of the relationship between iron metabolism disorders with the level of hepcidin and proinflammatory cytokines; the proposed set of differential diagnostic criteria for ACD, IDA and ACD with iron deficiency in patients with as will improve QOL by pathogenetic approach to the correction of anemic syndrome.

Key words: ankylosing spondylitis, anemic syndrome, anemia of chronic disease, iron deficiency anemia, hematopoiesis, ferrokinetics, IL-6, CRP, hepcidin, quality of life.

### **Список публікацій здобувача.**

1. Звягіна О. В., Шевчук С. В., Шевчук О. В. Поширеність анемії у хворих на анкілозивний спондиліт та особливості гемопоезу і ферокінетики в залежності від ступеня анемії / О. В. Звягіна, С. В. Шевчук, О. В. Шевчук. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – С. 227–233.
2. Шевчук С. В., Звягіна О. В. Анемія у хворих на анкілозивний спондиліт, особливості гемопоезу та ферокінетики в залежності від патогенетичного її типу . / С. В. Шевчук, О. В. Звягіна. // Український ревматологічний журнал. – 2019. – №4. – С. 43–47.
3. Shevchuk S.: V., Zviahina O. V., Kuvikova I. P., Segeda I. S. Anemia in patients with ankylosing spondylitis, association with the activity of the inflammatory process and the severity of the disease. / S. V. Shevchuk, O. V. Zviahina, I. P. Kuvikova, I. S. Segeda. // Wiadomości Lekarskie. – 2020. – № 73(4). – С. 715-721.
4. Shevchuk S.: V., Zviahina O. V., Kuvikova I. P., Segeda I. S. Level of hepcidine in patients with ankylosing spondylitis, association with anemia and the severity of the disease. / S. V. Shevchuk, O. V. Zviahina, I. P. Kuvikova, I. S. Segeda. // Wiadomości Lekarskie. – 2020. – № 77(8). – С. 1700-1706.
5. Шевчук С. В., Звягіна О. В. Якість життя у хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та наявністю анемічного синдрому. / С. В. Шевчук, О. В. Звягіна. // Український ревматологічний журнал. – 2020. - № 1 (79). – С. 76-82.
6. Шевчук С. В., Звягіна О. В., Шевчук О. В. Роль запалення у формуванні анемії у хворих на анкілозивний спондиліт / С. В. Шевчук, О. В. Звягіна, О. В. Шевчук // Збірник тез наукових робіт учасників VII національного конгресу ревматологів (18-20 жовтня 2017 р., Київ). – Київ, 2017. – С. 82-83.
7. Шевчук С. В., Звягіна О. В. Зв'язок вікових та статевих чинників з важкістю перебігу та активністю захворювання у хворих на анкілозивний

спондиліт. / С. В. Шевчук, О. В. Звягіна // Збірник тез наукових робіт учасників XV міжнародної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (18-20 квітня 2018р., м. Вінниця). – Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2018. – С. 335-336.

8. Шевчук С. В., Звягіна О.В. Зв'язок функціональних порушень за опитувальником НАQ з тяжкістю анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт. / С. В. Шевчук, О. В. Звягіна // Збірник тез наукових робіт учасників VIII національного конгресу ревматологів (28-29 листопада 2018 р., Київ). – Київ, 2018. – С. 93-94.

9. Звягіна О. В. Особливості різних патогенетичних варіантів анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт. / О. В. Звягіна // Збірник тез наукових робіт учасників XVI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2019» (18 квітня 2019 р., Вінниця). – Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2019. – С. 439.

10. Шевчук О. В., Звягіна О. В., Шевчук С. В. Частота анемії, а також особливості гемопоезу та ферокінетики у хворих на анкілозивний спондиліт. / О. В. Шевчук, О. В. Звягіна, С. В. Шевчук // Збірник тез наукових робіт учасників конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів" (11 квітня 2019 р., Івано-Франківськ). – Івано-Франківськ, 2019. – С. 43-44.

11. Звягіна О. В. Влияние воспалительного компонента на развитие анемического синдрома у больных с анкилозивным спондилитом. / О. В. Звягіна // Сборник тез научных работ конференции 73-й Научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» с международным участием, (17-19 квітня 2019 г., Минск). – Минск, 2019. – С. 229.

12. Shevchuk S. V., Zviahina O. V. AB0157B Frequency and spectrum of anemic syndrome in patients with ankylosing spondylitis, peculiarities of cytometric characteristics and hemopoiesis. / S. V. Shevchuk, O. V. Zviahina // Collection of abstracts of scientific works of participants of the international scientific-practical

conference Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2019), (12 – 15 June, 2019, Madrid, Spain). *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2019. – Madrid, 2019. – P. 1536 – 1537.

13. Звягіна О. В. Оцінка якості життя за даними опитувальників SF-36 та HAQ у хворих на анкілозивний спондиліт асоційований з анемією. / О. В. Звягіна // Збірник тез наукових робіт учасників X Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології: «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини». (7-8 листопада 2019 р., Вінниця). – Вінниця, 2019. – С. 83-84.

14. Звягіна О. В., Шевчук С. В. Значення гепсидину у розвитку анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт. / О. В. Звягіна, С. В. Шевчук // Збірник тез наукових робіт учасників XVII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2020». (8-10 квітня 2020 р., Вінниця). – Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2020. – С. 488-489.

## ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 АНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	23
1.1 Анемічний синдром як невід’ємна складова системних захворювань сполучної тканини	24
1.2 Етіопатогенетичні варіанти анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт	28
1.2.1 Анемія хронічного захворювання у хворих на АС	30
1.2.2 Залізодефіцитна анемія у хворих на АС	36
1.2.3 Медикаментозно–індукована анемія у хворих на АС	39
1.2.4 НПЗП – гастропатії та НПЗП – ентеропатії в розвитку анемічного синдрому при АС	40
1.3 Вплив анемічного синдрому на якість життя у хворих на АС	43
РОЗДІЛ 2 ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРІАЛІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	47
2.1 Матеріали дослідження	47
2.2 Методи дослідження	56
2.2.1 Лабораторне обстеження пацієнтів	56
2.2.2 Оцінка активності запального процесу у хворих на АС з визначенням СРБ та ІЛ-6	59
2.2.3 Оцінка активності АС з використанням опитувальників ASDAS, BASDAI, BASFI та ВАШ	60
2.2.4 Оцінка функціонального статусу та якості життя пацієнтів хворих на АС	62

2.2.5	Референтні значення показників гемопоезу та ферокінетики. Диференціювання АХЗ, ЗДА та АХЗ з функціональним залізодефіцитом	64
2.3	Методи статистичної обробки отриманих результатів	66
РОЗДІЛ 3	ОСНОВНІ ТИПИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОДИЛІТ. РОЛЬ КЛІНІЧНОЇ ФОРМИ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ЇХ ФОРМУВАННІ	68
3.1	Характеристика анемічного синдрому у хворих на АС, особливості в залежності від статті, віку та тривалості захворювання	68
3.2	Цитометрична характеристика анемічного синдрому у хворих на АС	72
3.3	Особливості анемічного синдрому в залежності від ступеня тяжкості анемічного синдрому	75
3.4	Характеристика основних типів анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт	77
3.5	Зв'язок анемічного синдрому з активністю запального процесу	81
РОЗДІЛ 4	РІВЕНЬ ГЕПСИДИНУ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОДИЛІТ, ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНОЮ ФОРМОЮ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ТИПОМ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ	89
4.1	Вміст гепсидину у хворих на АС зв'язок з віком, статтю, тривалістю захворювання	90
4.2	Зв'язок рівнів гепсидину у хворих на АС з активністю запального процесу	93

4.3	Зв'язок рівнів гепсидину у хворих на АС з анемічним синдромом та різними формами анемії	96
4.4	Особливості гемопоезу і ферокінетики у хворих на АС в залежності від рівня гепсидину в сироватці крові	98
4.5	Прогностичне значення рівнів гепсидину у хворих на АС з анемією	100
РОЗДІЛ 5	ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНА ЗДАТНІСТЬ ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ, ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ	102
5.1	Оцінка ЯЖ та функціональна здатність хворих на АС за даними опитувальників SF-36 та HAQ	102
5.2	Зв'язок ЯЖ з віком, статтю, тривалістю захворювання, активністю захворювання та формою захворювання	111
5.3	Характеристика ЯЖ у хворих на АС з анемічним синдромом та різними формами анемії	115
5.4	Характеристика показників гемопоезу та ферокінетики у хворих на АС за критерієм функціонального статусу за даними BASFI та HAQ	117
РОЗДІЛ 6	АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	122
	ВИСНОВКИ	134
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	136
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	137
	ДОДАТОК А	161
	ДОДАТОК Б	165
	ДОДАТОК В	166

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АС	– Анкілозивний спондиліт
ЗДА	– Залізодефіцитна анемія
АХЗ	– Анемія хронічного захворювання
ІЛ-6	– Інтерлейкін-6
СРБ	– С-реактивний білок
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
Нв	– гемоглобін
КП	– кольоровий показник
MCV	– mean corpuscular volume (середній об'єм еритроцита)
sTfR	– розчинні рецептори трансферину
ЗЗЗС	– загальна залізовв'язуюча здатність сироватки
КНТ	– коефіцієнт насичення трансферину
ASDAS	– Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	– Bath ankylosing spondylitis disease activity index
BASFI	– Bath ankylosing spondylitis functional index
HAQ	– The Health Assessment Questionnaire
SF-36	– 36-Item Short Form Survey (physical survey of health –
(PSH)	фізичний компонент здоров'я)
SF-36	– 36-Item Short Form Survey (mental survey of health –
(MSH)	психічний компонент здоров'я)
PF	– Фізичне функціонування
RP	– Рольове фізичне функціонування
P	– Інтенсивність болю
GH	– Загальний стан здоров'я
VT	– Життєздатність
SF	– Соціальне функціонування
RE	– Вплив емоційного стану на функціонування
MH	– Психічне здоров'я



## ВСТУП

**Актуальність теми.** Анкілозивний спондиліт становить серйозну медичну та соціальну проблему та призводить до значних суспільних витрат, пов'язаних з ранньою інвалідизацією хворих працездатного віку. Незважаючи на значний прогрес в лікуванні системних хвороб сполучної тканини, досягнутий у зв'язку з впровадженням новітніх діагностичних технологій та використання біопрепаратів в клінічній практиці, цілий ряд патологічних станів при анкілозивному спондиліті продовжують залишатись торпідними до лікування через нез'ясованість патогенетичних механізмів, причетних до їх формування.

Серед складних і невирішених питань вагоме місце займає анемічний синдром, який зустрічається у 15–45,8 % випадків [10, 47, 64, 66, 123, 151]. Особливістю анемічного синдрому у хворих на АС є його мультифакторний характер клінічних та лабораторних проявів. За даними [47, 123, 151] анемічний синдром у хворих на АС найчастіше представлений анемією хронічного захворювання, істинною залізодефіцитною анемією та їх поєднанням.

Анемія хронічного захворювання у хворих на АС зустрічається у 33,3 – 78,7 % [47, 123, 151]. Патогенетичні механізми формування АХЗ й досі залишаються не з'ясованими. Більшість наукових досліджень стверджують, що АХЗ є результатом поєднання чотирьох патогенетичних процесів, по перше, пригніченням функціональної активності клітин-попередників еритропоезу прозапальними цитокінами, по друге, порушенням відповіді клітин до еритропоетину з формуванням резистентності до еритропоетину в еритроїдних клітинах-попередниках, по третє, депонуванням заліза у клітинах ретикулоендотеліальної системи, необхідного для нормального еритропоезу, а також четвертий механізм, основа якого полягає у скороченні тривалості життя еритроцитів [51, 69, 100, 151, 204]. Зміни метаболізму заліза при АХЗ супроводжуються перерозподілом заліза в організмі, а саме зниженням сироваткового заліза, загальної залізоzv'язуючої здатності сироватки, трансферину та підвищення рівня феритину [76, 129]. Однак, рівень феритину не є діагностично значущим маркером при верифікації діагнозу

АХЗ, оскільки він є гострофазовим білком та реагує на виразний запальний компонент, притаманний АС, а також на його рівень впливають запаси заліза в клітинах макрофагально-моноцитарної системи. Тому при автоімунних захворюваннях, де присутній запальний процес, рівень феритину враховувати важко. В останні роки велике значення в формуванні анемічного синдрому приділяється гепсидину, як ключовому регуляторному білку в метаболізмі заліза [101, 197, 198]. Оскільки гепсидин інгібує абсорбцію заліза в кишечнику та вивільнення заліза з макрофагів, то тим самим він обмежує надходження заліза для нормального функціонування організму. Тому підвищення кількості гепсидину в організмі розглядається як провідна причина анемізації пацієнтів з запальними захворюваннями. Експерименти з визначенням рівня гепсидину здаються дуже багатообіцяючими і наголошують на необхідності встановлення контрольних інтервалів для цих білків і визначення впливу віку і статі на їх концентрацію. Тому, доречним є діагностичне визначення його рівнів та включення до переліку обов'язкових лабораторних діагностичних критеріїв для поліпшення диференціації основних типів анемічного синдрому у хворих на АС.

За даними [43, 47, 66, 123] у 21,28–66,7 % спостерігається істинна залізодефіцитна анемія. До провідних причин її виникнення відносять втрату крові через виразки слизової оболонки кишечника, особливо у хворих, що приймають великі дози нестероїдних протизапальних препаратів, [71, 105], обмеження залізовмісних продуктів в їжі і зменшеного кишкового поглинання заліза, обумовленого запаленням слизової оболонки шлунка та кишківника внаслідок високої активності запального процесу [66]. Запальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6) теж можуть погіршити всмоктування заліза в кишечнику за допомогою розпаду феропортина, індукованого гепсидином. Крім того, дуоденальне засвоєння заліза пригнічується впливом ФНП- $\alpha$  через гепсидин-незалежний механізм на основі індукції ФНП- $\alpha$ , зберігаючи залізо всередині феритину в ентероцитах як *in vitro* так і *in vivo* [69].

АХЗ не завжди характеризується чіткими лабораторними ознаками дефіциту заліза (перерозподільна анемія), однак біля 20 % пацієнтів з АХЗ мають

залізодефіцитний еритропоез (це розцінюється як істинний дефіцит заліза), що пояснюється поєднанням двох патогенетичних механізмів формування анемічного синдрому [51, 101, 197]. Частка АХЗ з істинним дефіцитом заліза серед хворих на АС невідома.

Анемія, як частий коморбідний стан, обтяжує перебіг основного захворювання та погіршує якість життя та прогнози в цілому. Результати досліджень Щербакова Г. И и др. [42, 44, 45, 46] показали суттєвий вплив анемії на якість життя та функціональний статус у хворих на АС з анемічним синдромом. В українській популяції хворих на АС такі дослідження не проводились.

Таким чином, слід вважати, що механізм анемізації пацієнтів при запальних захворюваннях достатньо складний і супроводжується гальмуванням еритропоезу, порушенням не тільки обміну заліза, але й еритропоетинової регуляції еритропоезу [196, 197], однак, механізми його прогресування у хворих на АС вивчені недостатньо, що ускладнює призначення адекватного методу лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Наукова робота виконується в рамках планової НДР кафедри внутрішньої медицини №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова “Вивчити роль клінічних, молекулярно-генетичних, метаболічних, імунозапальних та гемокоагуляційних чинників у формуванні серцево-судинних уражень при ревматоїдному артриті та розробити рекомендації з їх профілактики та лікування”, № держреєстрації – 0113U000670.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність діагностики різних видів анемії у хворих на анкілозивний спондиліт на основі вивчення показників гемопоезу, ферокінетики, гепсидину, маркерів запального процесу, а також оцінити якість життя та функціональну здатність у хворих на АС з анемічним синдромом.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити частоту та патогенетичні варіанти анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт та оцінити їх зв'язок з показниками гемопоезу та ферокінетики.

2. Проаналізувати вікові та статеві особливості анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт та оцінити їх зв'язок з клінічною формою АС та активністю запального процесу.
3. Вивчити рівні гепсидину у хворих на анкілозивний спондиліт та оцінити їх зв'язок з віковими та статевими чинниками, тривалістю захворювання та активністю запального процесу.
4. Проаналізувати рівні гепсидину в залежності від наявності, ступеня та типу анемічного синдрому у хворих на АС, а також з особливостями гемопоезу і ферокінетики і на цій основі розробити диференційно-діагностичні критерії АХЗ, ЗДА та АХЗ з дефіцитом заліза.
5. Оцінити якість життя та функціональну здатність хворих на анкілозивний спондиліт з анемічним синдромом.

*Об'єкт дослідження:* анемія у хворих на анкілозивний спондиліт.

*Предмет дослідження:* показники гемопоезу, ферокінетики, гепсидину та запального процесу у хворих на анкілозивний спондиліт з анемічним синдромом.

*Методи дослідження:* клінічні (BASDAI, ASDAS, HAQ, ВАШ, BASFI, SF-36), гематологічні, біохімічні (показники обміну заліза), імуноферментні (вміст феритину, розчинних рецепторів трансферину, СРБ, гепсидину, ІЛ-6), статистичні.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше з залученням широкого комплексу гематологічних, біохімічних та імуноферментних маркерів гемопоезу та ферокінетики оцінено поширеність анемічного синдрому та дефіциту заліза у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, встановлені співвідношення між окремими формами анемічного синдрому, оцінено вклад запального процесу в його формуванні. Вперше оцінено поширеність АХЗ в Подільській популяції хворих на АС, визначено вклад клінічної форми АС на формування анемічного синдрому. Вперше було вивчено рівні гепсидину у хворих на АС та оцінено їх зв'язок з віковими та статевими чинниками, перебігом захворювання, формою та тяжкістю анемічного синдрому. Вперше було проаналізовано якість життя та функціональну здатність хворих на АС з анемічним синдромом.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Запропоновано комплекс лабораторних тестів для диференційної діагностики різних типів анемії (АХЗ, ЗДА та АХЗ з дефіцитом заліза), який включає визначення рівнів сироваткового заліза, ЗЗЗС, рівнів феритину, розчинних рецепторів трансферину та гепсидину. Отримані результати дослідження дозволять удосконалити діагностично-лікувальну тактику хворих на анкілозивний спондиліт з проявами анемічного синдрому з огляду на патогенез розвитку анемічного синдрому.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчально-методичний процес кафедри внутрішньої медицини № 2, кафедри внутрішньої медицини № 1, кафедри внутрішньої медицини № 3 та кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2, а також будуть застосовуватися в практиці ревматологічного відділення НДІ реабілітації осіб з інвалідністю (ннлк) ВНМУ ім. М. І. Пирогова, високоспеціалізованого клінічного центру ревматології, остеопорозу та біологічної терапії Вінницької обласної клінічної лікарні імені М. І. Пирогова Вінницької обласної ради.

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертаційна робота є науковою працею здобувача. Внесок автора є основним і полягає в визначенні напрямку наукового дослідження, здійсненні інформаційно-патентного пошуку та аналізу літератури по даній тематиці, визначенні контингенту обстежених хворих основної і контрольної груп, обранні методів дослідження, проведенні клінічних та інструментальних обстежень, створенні бази даних та їх статистичного аналізу, узагальненні результатів дослідження, формулюванні висновків, оформленні дисертації. Тема, мета, завдання, основні положення дисертації висновки, практичні рекомендації обговорені з науковим керівником, д.мед.н., професором Шевчуком С. В., і сформульовані автором самостійно. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації були представлені в матеріалах науково-практичної конференції VII національного конгресу ревматологів (Київ, 2017), XV міжнародній науковій конференції студентів

та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (Вінниця, 2018), VIII національного конгресу ревматологів (Київ, 2018), XVI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2019» (Вінниця, 2019), конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів" (Івано-Франківськ, 2019), конференції 73-ї Науково-практичної конференції студентів і молодих вчених «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» з міжнародною участю (Минск, 2019), Конгресі Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism – EULAR) (Madrid, 2019), X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології: «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини» (Вінниця, 2019), XVII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2020» (Вінниця, 2020).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 14 наукових праць, у тому числі 3 статей у фахових виданнях переліку ДАК України, 2 статей у періодичних європейських виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus, 9 робіт – в матеріалах 9 конгресів та конференцій.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 171 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та додатків. Основний текст дисертації викладений на 132 сторінках. Робота ілюстрована 8 рисунками та 49 таблицями. Список використаних літературних джерел включає 210 найменувань, з них 47 – кирилицею, 163 – латиницею.

# РОЗДІЛ 1

## АНЕМІЧНИЙ СИНДРОМ У ХВОРИХ НА

### АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ

(огляд літератури)

Анкілозивний спондиліт – найбільш частий і найбільш важкий підтип серонегативних спондилоартритів [91]. Він є формою хронічного запального артрити, що відноситься до групи серонегативних артритів та характеризується запальним ураженням крижово–клубових суглобів (сакроілеїт), хребта, периферичних суглобів, близько 20 позасуглобових проявів (гострий ірит / іридоцикліт, ураження аорти та клапанного апарату, перикардит, порушення провідності, ураження нирок з розвитком ІgА-нефропатії / амілоїдозу, гломерулонефриту, запальні захворювання кишечника, псоріаз, анемія та апікальний фіброз легенів), спінальних та периферичних ентезитів та сильною асоціацією з HLA–B27, ніж інші типи спондилоартрити [10, 63, 77, 91, 148, 181]. Серед позасуглобових проявів ревматичних захворювань часто домінують гематологічні зміни, зокрема анемічний синдром [31, 64, 104, 148, 152]. Вперше зв'язок активності та формування анемічного синдрому у хворих на АС помітив Braun J. і ін. у 2009 році. В цьому дослідженні майже 20 % пацієнтів мали анемію, і анти–ТНФ- $\alpha$  терапія підвищила рівень гемоглобіну, таким чином значно знизивши поширеність анемії серед пацієнтів з АС [64], подібні результати було описано Ves C. у 2013 р. [60]. Анемічний синдром у хворих на АС найчастіше представлений АХЗ, істинною ЗДА та АХЗ з функціональним дефіцитом заліза [19, 43, 47, 123]. За даними Щербакова Г. И. и др. у 48,5 % хворих на анкілозивний спондиліт було діагностовано анемію. Серед них у 21,28 % спостерігалась залізодефіцитна анемія, а у 78,72 % анемія хронічного захворювання. В групі пацієнтів з анемією, анемію легкого ступеня тяжкості було діагностовано у 95,7 % хворих і лише у 4,3 % зареєстровано анемію середнього ступеня тяжкості [43, 47]. Тяжкість АХЗ напряду залежить від активності запального процесу [9]. Фактор некрозу пухлин – альфа (ТНФ- $\alpha$ ) та ІЛ-6 – прозапальні цитокіни, які не лише відіграють важливу роль в

патогенезі анкілозивного спондиліту, а також пригнічують еритропоез і вивільнення заліза з ретикулоендотеліальної системи, що і призводить до розвитку анемії [123]. У 93,6 % хворих у групі з анемією спостерігалась висока та дуже висока ступінь активності по індексу ASDAS (СРБ) [47]. Аналізуючи дані клінічних досліджень, можна підсумувати, що проблема анемічного синдрому при автоімунних запальних захворюваннях складна, мультифакторна та недостатньо вивчена. Якщо анемічний синдром при ревматоїдному артриті та системному червоному вовчаку неодноразово досліджувався в різних країнах світу, а також в Україні, то даних щодо вивченості анемічного синдрому у хворих на АС досить мало, особливо в українській популяції хворих на АС, тому ця тема потребує більш глибокого та детального вивчення [30, 43, 47, 64, 66, 85, 86, 91, 123, 135, 147, 151].

### **1.1 Анемічний синдром як невід’ємна складова системних захворювань сполучної тканини**

Гематологічні зміни часто фігурують серед проявів системних захворювань сполучної тканини [61, 85, 116, 123, 135, 157]. Часто першою маніфестацією захворювання можуть стати анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, панцитопенія, різке прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Найчастіше гематологічні зміни, такі як гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія виявляють у хворих на СЧВ [61, 116, 135]. Окрім СЧВ, гематологічні порушення виявляють при ревматоїдному артриті, ювенільному ревматоїдному артриті, синдромі Шегрена, системній склеродермії, дерматоміозиті, системних васкулітах [53, 54, 114].

Серед основних причин розвитку анемічного синдрому у хворих з системними захворюваннями сполучної тканини виділяють анемію хронічного захворювання, залізодефіцитну анемію, автоімунну гемолітичну анемію та анемію, обумовлену хронічною нирковою недостатністю. Практично при усіх ревматичних захворюваннях описані випадки розвитку анемії на тлі медикаментозного лікування, а саме сидеробластна,  $B_{12}$ / фолієво-дефіцитна і апластична анемії [112].



У хворих на системний червоний вовчак анемія зустрічається у 60-75 % та спостерігається у > 50 % випадків пацієнтів до і під час лікування [61, 116, 135, 204]. За даними літератури анемія розвивається у 36-65 % хворих з ревматоїдним артритом [5, 85, 157]. Найчастіше діагностується анемія хронічного захворювання – в 25 – 51,6 %, залізодефіцитна анемія – в  $\approx$  48,4 % випадків [49, 152]. Описано також випадки розвитку апластичної і гемолітичної анемії [197].

При АС анемічний синдром спостерігається не часто і може бути наслідком високої активності запального процесу та зустрічається у 15–48,5 % хворих [10, 43, 47, 64, 66, 123, 151]. Часто зі зменшенням клінічних проявів, в результаті лікування, показники крові (гемоглобін та еритроцити) нормалізуються теж [196]. Наявність анемії часто свідчить про важкий перебіг хвороби та більш низький рівень функціональної здатності пацієнтів. Симптоми анемії негативно впливають на якість життя пацієнтів, навіть при легких проявах, так як у хворих більш виражена втома, знижений апетит, задишка при фізичному навантаженні, порушені когнітивні функції та спостерігається втрата лібідо [150, 201]. Анемія часто є проявом прогресування хвороби і частіше спостерігається у пацієнтів, які не лікуються, або у окремих осіб, які погано реагують на терапію. Крім того, поширеність анемії також залежить від впливу інших факторів, не пов'язаних з основною хворобою, такі як вік чи стать, так як літні пацієнти мають частіше багатофакторний характер анемії, а жінки частіше мають залізодефіцитну анемію, внаслідок рясних менструальних кровотеч [69, 98].

Поширеність анемії відрізняється між різними системними захворюваннями сполучної тканини, що частково обумовлено відмінністю у конкретній патофізіології, способом лікування та, обтяжуючими чинниками, такі як гемоліз, недоїдання, вік, стать, які беруть участь в регулюванні еритропоезу та гомеостазі заліза [195]. Розвиток анемічного синдрому при ревматоїдному артриті пов'язаний з більш тяжчою стадією захворювання і більш поширений у жінок, ніж у чоловіків [157, 196]. Анемічний синдром також зустрічається у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом, частіше у дітей з системними проявами захворюванням, ніж у тих, у кого залучається у запальний процес лише один суглоб [143]. Однак у

більшості таких хворих, анемія є легкого або середнього ступеня важкості. Важкі випадки анемії з рівнем гемоглобіну в крові  $< 100$  г / л виявлено лише у  $\approx 10\%$  анемічних пацієнтів з ревматоїдним артритом [157].

Анемія при системних запальних захворюваннях головним чином є імунно–керованим розладом та виникає внаслідок порушення чотирьох основних механізмів 1) перерозподілом заліза в клітини ретикулоендотеліальної системи, що сприяє зменшенню функціонального пулу; 2) порушенням проліферації попередників еритропоезу 3) зниженням біологічної активності еритропоетину та 4) зменшенням періоду напівжиття еритроцитів ( $< 90$  діб) [196]. Хоча вважається, що у 30 % пацієнтів з ревматичними захворюваннями виникає автоімунна анемія [112], наявність інших супутніх захворювань або факторів пов'язаних з лікуванням можуть ще більше сприяти розвитку анемії. Достатній запас заліза є передумовою нормального еритропоезу, в якому залізо необхідне для синтезу гемоглобіну. Під час запалення, гомеостаз заліза і транспорт трансцелюлярного заліза істотно змінюється, зменшуючи кількість заліза для здійснення нормального еритропоезу [185]. При системних автоімунних захворюваннях підвищується синтез прозапальних цитокінів, що підтримують запальний процес. Насамперед, домінуючими прозапальними цитокінами є ТНФ- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6 або ІФН- $\gamma$ , які посилюють накопичення заліза в макрофагах, збільшуючи поглинання заліза цими клітинами, цей процес – поглинання заліза, опосередковується і стимулюється трансфериновим рецептором і природним резистентним макрофаг–асоційованим протеїном 2, в той час як експресія гена феропортину і виділення клітинного заліза гальмується [138]. Крім того, ТНФ- $\alpha$  індукує пошкодження еритроцитарних мембран, впливає на зниження тривалості життя еритроцитів і сприяє еритрофагоцитозу, тим самим далі усугубляючи процес анемізації хворих на системні автоімунні захворювання [152, 196]. Каскад цитокінів гострої фази, реагуючи на запальні подразники, підвищують експресію гепсидину в печінці та перешкоджають виходу заліза з ентероцитів і макрофагів. Також, рециркулююче залізо з знищених еритроцитів в клітинах ретикулоендотеліальної системи і засвоєне всередину в ентероцитах, не виділяється в сироватку і, таким чином, не доступне

для еритропоезу, що в кінцевому результаті призводить до гіпоферимії та анемії [85].

Таким чином, вплив на гомеостаз заліза супроводжується комбінованою дією гепсидину та цитокінів і призводить до гіпоферимії і обмеженої наявності заліза для еритропоезу, що є наслідком зменшення засвоєння заліза та затримки заліза в макрофагах, останнє відображається на збільшенні рівні феритину, все це характеризується «функціональним» дефіцитом заліза [196].

У хворих на автоімунні захворювання окрім функціонального дефіциту заліза може бути і «істинний» дефіцит заліза, в основному шляхом переважного впливу ревматичних захворювань на менструацію у жінок, сприяючи метрорагіям [144]. Крім того, автоімунні захворювання часто ускладнюються хронічними шлунково-кишковими кровотечами, переважно внаслідок використання нестероїдних протизапальних препаратів та глюкокортикоїдів [59, 197]. Частина пацієнтів з автоімунними запальними захворюваннями страждають від комбінації АХЗ з справжнім залізодефіцитом [89, 100, 196]. Крім того, дефіцит заліза може бути результатом порушення абсорбції заліза внаслідок супутніх захворювань, таких як автоімунний гастрит, целиакія або ураження інфекцією *Helicobacter pylori* [110]. Рідше зменшення вмісту заліза в організмі спостерігається через надмірне харчове обмеження і також може спричинити "істинний" дефіцит заліза.

Одним із можливих предикторів розвитку анемічного синдрому у хворих на системні захворювання сполучної тканини є дефіцит нутрітивних речовин, необхідних для нормального еритропоезу. Достатній запас вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти є передумовами для нормального еритропоезу, оскільки вони мають центральне значення для синтезу амінокислот, а отже – і проліферації клітин. У дослідженні, проведеному Emamifar A. et Hansen I. M. J. (2018) у пацієнтів з ревматоїдним артритом дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> був відзначений у 5,8 % [92]. Крім того, було виявлено, що дефіцит 25-гідроксивітаміну D пов'язаний з АХЗ у пацієнтів похилого віку. Результати дослідження Perlstein T. S. et al. (2011). свідчать про покращення показників гемопоєзу та ферокінетики шляхом застосування вітаміну D. Цей висновок може бути особливо актуальним для анемії у пацієнтів з

ревматоїдним артритом, у яких дефіцит вітаміну D досить поширений, а рівні вітаміну D обернено–пропорційно пов'язані з активністю захворювання [162].

Анемія при автоімунних захворюваннях може бути результатом гемолізу, зокрема при СЧВ, де наявність автоімунної гемолітичної анемії включено до переліку діагностичних критеріїв [95]. Цей процес може бути ще більше посилений несприятливими ефектами певних методів лікування, такими як використання азатиоприну [90]. Крім того при системних запальних захворюваннях описані випадки синдрому активації макрофагів, зокрема при ювенільному ідіопатичному артриті в 10% пацієнтів, і являється потенційно небезпечним захворюванням, що супроводжується першочергово панцитопенією, стійкою лихоманкою, ураженням печінки, коагулопатіями та дисфункцією центральної нервової системи [145].

Тому, підсумовуючи вище викладене, можна зробити висновок, що, анемія – часта супутня патологія у пацієнтів з системними захворюваннями сполучної тканини, часто багатофакторна, негативно впливає на якість життя пацієнтів та фізичну активність, тому ретельна діагностика анемічного синдрому є обов'язковою.

## **1.2 Етіопатогенетичні варіанти анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт**

Анемічний синдром при АС має мультифакторний характер і представлений найчастіше АХЗ, ЗДА та їх поєднанням, рідше зустрічаються випадки сульфасалазин–індукованої анемії, В12–дефіцитної анемії, анемії обумовленої зниженням кислотоутворюючої і ферментоутворюючої функції шлунка, а також анемія внаслідок НПЗП–гастропатій та ентеропатій [8, 9, 19, 29, 43, 47, 63, 64, 119, 123, 126]. В переважній більшості у хворих автоімунними захворюваннями, зокрема і при АС, анемічний синдром розвивається внаслідок АХЗ. На даний час АХЗ розглядається як важливий прогностичний фактор тривалості життя [30, 196], але принципи її корекції та механізми розвитку не достатньо вияснені. Хоч АХЗ та ЗДА у хворих на АС на даний час є однією коморбідною патологією, патогенетичні механізми розвитку у них відрізняються, а тому і підхід до лікування має бути

різним. У табл. 1.1 описано основні наукові праці, метою яких було визначити частоту, варіанти анемічного синдрому та їх зв'язок зі ступенем активності АС.

Таблиця 1.1

Частота і варіанти анемічного синдрому у хворих на АС та їх асоціація з активністю захворювання

Автори; країна, [бібліогр.]	Контингент обстежених (n), частота та варіант анемічного синдрому (%)	Асоціація з активністю захворювання
Braun J. et al (2009); Німеччина [64]	Хворі на АС (n =188) Хворі з анемією n = 37 (20 %)	Пацієнти з анемією мали значно вищі рівні СРБ та ІЛ-6, ніж пацієнти з нормальним рівнем гемоглобіну (середній 3,9 проти 1,4 мг / дл та 12,6 проти 6,5 пг / мл відповідно; P = 0,0001).
Ki-Jo K. I. M. et al (2012); Корея [123]	Хворі на АС (n = 43) Хворі з анемією n =12 (27,9%) АХЗ = 4 (33,3%), ЗДА = 8 (66,7%).	Через 32 місяці після анти-ТНФ- $\alpha$ терапії середній рівень гемоглобіну покращився (з $13,8 \pm 1,7$ до $14,3 \pm 1,6$ мг/дл, $p=0,001$ ) разом зі зниженням ШОЕ, СРБ, та BASDAI (усі, $p<0,001$ ). Поліпшення рівня гемоглобіну показав позитивну кореляцію зі зміною ШОЕ та СРБ ( $r= 0,608$ , $p<0,001$ і $r=0,588$ , $p<0,001$ , відповідно). Одужання від анемії було суттєвим у пацієнтів з АХЗ ( $p=0,01$ ), тоді як незначний – у пацієнтів із ЗДА ( $p=0,079$ ).
Bulut Y. et al. (2017); Туреччина [66]	Хворі на АС (n = 96) Хворі з анемією n =26 (27%) ЗДА = 26 (27%)	Гепсидин значно нижчий у хворих на АС з ЗДА ( $p<0,01$ ). Рівень sTfR1 значно вищий у хворих на ЗДА ( $p<0,01$ ). BASDAI та ШОЕ були статистично вище у пацієнтів із ЗДА ( $p<0,01$ і $p=0,01$ відповідно). Значення СРБ було вище у порівнянні з неанемічними пацієнтами; однак він не був статистично значущим ( $p> 0,05$ ).
Щербаков Г. И. и др.. (2016); Росія [47]	Хворі на АС (n = 97) Хворі з анемією n = 47 (48,5%) ЗДА = 10 (21,28%) АХЗ = 37 (78,72%)	При кореляційному аналізі в усій групі пацієнтів (n=97) встановлена слабкої сили статистично значущий кореляційний зв'язок між ASDAS (СРБ) і гемоглобіном ( $r=-0,269$ , $p=0,008$ ).
Niccoli L. et al. (2012); Італія [151]	Хворі на АС (n = 106) Хворі з анемією n = 16 (15%) АХЗ = 16 (15%)	Після 6 місяців анти-ТНФ- $\alpha$ терапії 13 пацієнтів (81%) ліквідували ознаки АХЗ, а двоє виявили зниження рівня Нв. Нв, MCV, залізо, феритин, СРБ та ШОЕ покращилися, досягнувши статистичної значущості (P=0,0002, 0,0001, 0,001, 0,014; 0,007, 0,004 відповідно).

Основними причинами розвитку анемії є:

- поєднання пригнічення еритроїдного паростка зі скороченням життя еритроцитів на фоні факторів запалення, порушення метаболізму заліза з його дефіцитом, зменшення синтезу еритропоєтину (цитокін-асоційована анемія);
- залізодефіцит внаслідок шлунково-кишкових втрат заліза, обумовлений НПЗП-гастропатією та НПЗП-ентеропатією;
- В12- і/або фолієводефіцитна анемія спричинена конкурентним споживанням фолатів при використанні цитостатичних препаратів та при активному перебігу АС;
- міелосупресивна дія при прийомі деяких цитостатичних препаратів [64, 148].

### **1.2.1 Анемія хронічного захворювання у хворих на АС**

За даними Ki-Jo K. I. M. et al. (2012) в корейській популяції хворих на АС АХЗ зустрічається в 33,3% [123]. В італійській когорті хворих на АС Niccoli L. et al. (2012) описують 15 % пацієнтів з ознаками АХЗ [151]. Щербаков Г. И. и др. (2016) досліджував анемічний синдром у хворих на АС в Росії та встановив, що АХЗ зустрічається у 78,72% [47]. Таку розбіжність в діапазоні частоти АХЗ серед хворих різних країн можна пояснити різними можливостями у діагностиці та лікуванні даних пацієнтів.

АХЗ – найпоширеніший варіант анемії при системних автоімунних захворюваннях. В багатьох клінічних та експериментальних дослідженнях у хворих з автоімунною патологією є дані про зв'язок анемії з активацією прозапальних цитокінів [55, 58, 100, 138], особливо ТНФ- $\alpha$  [108, 158]. Papadaki H. et al. [158] стверджує, що ТНФ- $\alpha$  знижує кістковомозкову диференціацію попередників еритропоезу і зменшує продукцію еритропоєтину. Патогенез розвитку АХЗ багатогранний, і тісно пов'язаний з активністю запального процесу, який негативно впливає на кілька ключових ланок еритропоезу [9, 19, 30, 43, 47, 51, 64, 101, 123, 173, 196]. По-перше, внаслідок цього зменшується пул заліза, що циркулює і

доступне для кровотворення, з розвитком відносного залізодефіциту, тобто, перерозподіл заліза в клітинах макрофагальної системи, що активуються прозапальними цитокінами [55, 58, 100, 138]. По-друге, зменшується всмоктування заліза в дванадцятипалій кишці внаслідок збільшення синтезу в печінці, за умов запалення, гострофазового білка гепсидину, що створює передумови для розвитку абсолютного дефіциту заліза. По-третє внаслідок прямої дії ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6 і ІНФ- $\gamma$  зменшується чутливість еритропоезу до еритропоетину, як наслідок зменшення експресії відповідних рецепторів на мембрані клітин-попередників і безпосередньо пригнічуються диференціація і проліферація клітин еритроїдного паростка. Таким чином, знижується регуляція еритропоетину, індукується «резистентність до еритропоетину» в еритроїдних клітинах-попередниках [69, 101, 198], а також зменшення тривалості життя еритроцитів [101]. Порушення метаболізму заліза веде до порушення синтезу еритроїдних попередників заліза та, як наслідок, порушується біосинтез гема [21].

Процес метаболізму заліза складний, частина заліза потрапляє в організм в тонкому кишечнику, а частина рециркулює з макрофагів. Контролюють цей процес близько 20 регуляторних білків [21, 30, 101, 196]. Ключовим регуляторним білком в метаболізмі заліза вважають гепсидин [85, 101, 150, 157, 169, 189]. Каскад цитокінів гострої фази впливають на синтез гепсидину в печінці. В дослідженнях Roy C. N. (2010), Ganz T. (2019) було продемонстровано ключове значення гепсидину у розвитку АХЗ. Гепсидин синтезується гепатоцитами в печінці та виділяється нирками. В його складі міститься значна кількість поліпептиду цистеїну (молекулярна маса 470 кДа) [101, 173]. Вперше молекулу гепсидину було описано Н. Park і співавторами, які виділили її з сечі [21]. Згодом її також було виділено з плазми крові. Утворюється гепсидин з прогепсидину – з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника [21, 115]. В молекулі гепсидину присутній дисульфідний зв'язок між двома молекулами цистеїну, що означає високу реактивність даної молекули. Наприклад, відомо що при розвитку в організмі системної інфекції рівень гепсидину збільшується в 100 раз [101]. С. Pigeon і співавтори [165] вперше виявили зв'язок між метаболізмом заліза та гепсидином.

Було виявлено, що він пригнічує всмоктування заліза дванадцятипалою кишкою, гальмує його вивільнення з макрофагів, і транспорт феропортином, включаючи внутрішній епітелій, плаценту і інші типи клітин [28]. Надлишок заліза індукує утворення гепсидину гепатоцитами [28, 165, 175]. Він зменшує, шляхом пригнічення експресії єдиного транспортного білка – феропортину, вивільнення заліза. Гепсидин зв'язується з феропортином, формуючи гепсидин–феропортиновий комплекс, який під дією ендоцитозу та ліпосомальної дегідратації вивільняє залізо. Тобто, рівень гепсидину регулює кількість заліза, що міститься в плазмі, а рівень заліза, в свою чергу, впливає на продукцію гепсидину [51]. Надлишковий синтез гепсидину під час запальних захворювань в організмі, зокрема і при АС, сприяє гіпоферимії, що призводить до розвитку АХЗ. Гіперпродукція гепсидину блокує всмоктування заліза в кишківнику, гальмує проліферативні властивості, впливає на еритропоез та сприяє прогресуванню анемії.

У роботі Arezes J. Et Nemeth E., у 2015 році та Ganz T. у 2019 році [51, 101], також описали вплив ІЛ–6 та гепсидину на виникнення дефіциту заліза при АХЗ. В гепатоцитах відбувається також синтез інших гострофазових білків, що регулюються прозапальними цитокінами, особливо ІЛ–6. Високий вміст ІЛ–6 підтримує синтез гепсидину на високому рівні [21, 51, 115]. Таким чином порушується експорт заліза з клітин, що містять білок феропортин (еритроцити, макрофаги, тощо) в кров. Ця гіпотеза [50] була підтверджена в експерименті *in vitro*, де автори досліджували вплив гепсидину та феропортину на метаболізм заліза. Галушко Е. А. и др. [9] визначили, що лише із ізольованою АХЗ був отриманий чіткий кореляційний зв'язок між рівнем гепсидину та ІЛ–6 ( $r=0,8$ ;  $p<0,05$ ), впливаючи на гемопоез, пригнічуючи вироблення еритропоетину, який в свою чергу посилює прояви анемії та підтримує запальний процес, а кореляції з іншими прозапальними цитокінами виявлено не було. Це було підтверджено і в іншому дослідженні [85]. Крім того, на експресію генів еритропоетину та його рецептори пригнічуючи (міоген- та тирозинкіназне фосфорилування), впливає ряд прозапальних цитокінів, що зменшують проліферацію і підвищують апоптоз клітин.



Відкриття гуморального регулятора метаболізму заліза – гепсидину, дозволило пов'язати імунні механізми порушення гомеостазу заліза та АХЗ [21, 101].

Mehmet Dağlı та B. Öztürk (2013) вперше повідомили про сироваткові рівні прогепсидину і гепсидину у пацієнтів з АС. Рівні прогепсидину і гепсидину в сироватці були тісно пов'язані з активністю захворювання у пацієнтів з АС. Позитивна кореляція була визначена між рівнями гепсидину і прогепсидину в сироватці ( $185 \pm 44$  та  $73 \pm 7$ ,  $p < 0,05$ , відповідно) [76]. А це свідчить про те, що гепсидин являється не лише регуляторним білком метаболізму заліза, але є і одним із проявів гострофазової відповіді при хронічному запаленні [9].

Гепсидин відіграє ключову роль в патогенезі АХЗ, тому вимірювання рівня гепсидину може бути корисним діагностичним інструментом при оцінці можливої АХЗ. Перші методи для вимірювання гепсидину, що базується на вилученні його з сечі, були трудомісткими [74, 122], але зовсім недавно почали використовувати масово спектрометричний [178] та імунологічні методи [67] для вимірювання рівня гепсидину в сечі та сироватці крові розроблені з потенціалом для клінічного застосування. За допомогою методу імуноферментного аналізу були проведені численні дослідження по визначенню рівня гепсидину при різних захворюваннях [101, 173, 189, 196]. Підвищений рівень гепсидину в сироватці може спостерігатися при різних запальних захворюваннях, у тому числі ревматичних захворюваннях, а також при запальних захворюваннях кишечника, інфекції, множинній мієломі, неходжкінській лімфомі [30, 68, 74, 82, 122, 175, 178]. Відомо, що рівень гепсидину підвищений у хворих з АХЗ порівняно зі здоровими, і є знижений у пацієнтів з ЗДА. Однак у хворих, які мають змішаний характер анемічного синдрому, тобто поєднання АХЗ з ЗДА, знання рівня гепсидину для діагностики такого стану можуть мати діагностичне значення [127].

Ще одним із прозапальних цитокінів, що опосередковано впливають на розвиток АХЗ є ІЛ-1, який також чинить дію на метаболізм заліза шляхом збільшення фагоцитарної активності макрофагів. Він, діючи на нейтрофіли, призводить до вивільнення з них лактоферину, який зв'язує вільне залізо і транспортує його макрофагам [56, 98, 123, 150, 196]. Прозапальні цитокіни також

впливають на синтез еритропоетину [158, 184, 186], білка, що утворюється в інтерстиції нирок в умовах гіпоксії [196]. Зазвичай, у хворих з різними видами анемії при зниженні концентрації Нв крові, підвищується синтез еритропоетину, але при АХЗ такої залежності не прослідковується [30, 173, 196]. Багато клінічних досліджень підтверджують цей факт та пояснюють цей феномен гальмівним впливом прозапальних цитокінів на синтез еритропоетину [184, 186]. Morales-Mantilla D. E. та King K. Y. у 2018 р. показали, що індукована запаленням активація інтерферону- $\gamma$  посилює апоптоз та зменшує диференціацію та продукцію мієлоїдних клітин у хвори з АХЗ [149].

При АХЗ ще однією ланкою анемічного синдрому є зменшення тривалості життя еритроцитів, що пов'язано з активністю ретикулоендотеліальної системи та посиленням фагоцитозу. Lang E. et al. у 2015 р. [131] у своїй статті продемонстрував дані свого дослідження, в якому показав, що медіатор запалення простагландин E2 активує  $Ca^{2+}$  проникні катіонні і  $Ca^{2+}$  чутливі  $K^{+}$  канали, що ведуть до гіперполяризації мембрани еритроциту. Фосфатидилсерин зміщується з внутрішньої на зовнішню клітинну оболонку та виступає в ролі рецептора, що притягує макрофаги, які розпізнають еритроцити та фагоцитують їх. Dinkla S. et al. у 2016 р. [87] у великому клінічному дослідженні продемонстрували, що під дією ТНФ- $\alpha$  та ІЛ-6 знижується тривалість життя та здатність до деформації еритроцитів під час системного запалення і це може сприяти АХЗ. Weiss G., Schett G. [197] досліджуючи розвиток АХЗ у хворих на ревматичні захворювання, виявили збільшення в кістковому мозку апоптозних і зниження числа нормальних  $CD34^{+}/CD71^{+}$  і  $CD36^{+}/$  глікопротеїну A<sup>+</sup> клітин з паралельним зменшенням колонієутворюючих еритроїдних одиниць (КУОе). Був встановлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ТНФ- $\alpha$  та апоптозними клітинами та негативний між КУОе та рівнем Нв, внаслідок чого автори припустили, що ТНФ- $\alpha$  чинить гальмівний вплив на еритроїдні попередники кісткового мозку, що зумовлює розвиток АХЗ. Mitlyng B. L. [147] досліджуючи термін життя еритроцитів при хронічних хворобах, зокрема і автоімунних захворюваннях, встановив, що у пацієнтів з остеоартрозом тривалість

життя еритроцитів становить в середньому  $125 \pm 25$  днів, а при РА всього  $87 \pm 33$  дня.

**Діагностика АХЗ.** При АХЗ вміст заліза в сироватці крові може бути знижений незначно, рівень залізов'язуючої властивості сироватки може бути в межах норми чи помірно знижений, а рівень феритину в межах норми або незначно підвищений. АХЗ, як правило, нормоцитарна та характеризується помірною гіпохромією [9]. Однак, рівень феритину не є діагностично значущим при верифікації діагнозу АХЗ, оскільки на його рівень впливають запаси заліза в клітинах макрофагально-моноцитарної системи, а також запальний компонент, так як феритин є прозапальним цитокином. Тому при автоімунних захворюваннях, де присутній запальний процес, рівень феритину для діагностики ЗДА враховувати важко. Це стосується і ряду інших нозологій: гіпертиреоз, захворювання печінки, алкоголізм, онкопатологія та використання деяких лікарських засобів [30]. Тому, для верифікації АХЗ необхідно оцінювати і рівні маркерів активності СРБ, ІЛ-6 тощо.

Було встановлено, що розчинний рецептор трансферину (sTfR) являється хорошим диференційним тестом між АХЗ та ЗДА [122]. Так у своєму дослідженні Das Gupta A., Abbi A. [78] на 130 пацієнтах з РА, у хворих з ЗДА рівень sTfR був значно вищий –  $4,2 - 19,2 \text{ microg/dL}$ , ніж у пацієнтів без анемії –  $1,3 - 3,0 \text{ microg/dL}$  відповідно. А у хворих з АХЗ у 70 пацієнтів концентрація sTfR була в нормі чи навіть дещо знижена –  $0,9 - 3,0 \text{ microg/dL}$ , а в 60 пацієнтів – вище ( $3,2 - 11,0$ )  $\text{microg/dL}$ . Щоб встановити потребу заліза для еритропоезу, необхідно знайти співвідношення sTfR до логарифму вмісту феритину в сироватці крові. Вміст  $< 1$  свідчить, що АХЗ має функціональну недостатність заліза, а  $> 3$  вказує на абсолютну недостатність. Лабораторні ознаки абсолютного дефіциту, при якому терапія препаратами заліза швидко насичує клітини-попередники еритропоезу та активує його, такі: висока концентрація sTfR, підвищення кількості трансферину, зниження насичення трансфериним заліза та зниження рівня заліза та феритину в сироватці крові [30]. Можливо з часом, як діагностичний критерій АХЗ, будуть використовувати і рівень гепсидину [78, 30, 196].

Аналізуючи відомості, що є в літературі, можна зробити висновок, що не всі сторони метаболізму заліза та лабораторні зміни при АХЗ у хворих на АС відомі до кінця, а це призводить до пізньої діагностики і неадекватної терапії [30, 43, 47, 64, 66, 86, 91, 123, 147, 151]. На даний час не існує певного клінічного алгоритму корекції анемічного синдрому на фоні різних схем базової терапії АС.

### **1.2.2 Залізодефіцитна анемія у хворих на АС**

ЗДА займає перше місце у структурі анемічного синдрому у світі, але у хворих на АС даний патогенетичний варіант анемічного синдрому знаходиться на другому місці після АХЗ. Залізодефіцит при АС розвивається внаслідок втрат заліза пов'язаних з шлунково–кишковими кровотечами [89, 130, 192], у жінок дітородного віку пов'язують з менорагіями [114, 115, 116], втрат крові при НПЗП–гастропатіях [2, 130, 192], лікування хворобо–модифікуючими засобами [10, 32, 35], тромбоцитопенією [75, 155] тощо. Залізодефіцитна анемія найчастіше виникає внаслідок побічної дії НПЗП зі сторони ШКТ (виразки, кровотечі і перфорації верхніх і нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, загострення і ускладнення запальних захворювань кишечника), оскільки НПЗП являються препаратами першої лінії для лікування АС [31]. Частота ЗДА у хворих на АС коливається в межах 21,3 – 66,7% [47, 123].

Bulut Y. et al. (2017), досліджуючи ЗДА в турецькій когорті хворих на АС, описував, що у пацієнтів з АС може спостерігатися субклінічне запалення кишечника, крім того, прийом НПЗП викликає пептичні і дуоденальні виразки. 50-60 % пацієнтів з АС мають безсимптомне запалення слизової оболонки клубової і ободової кишки. Запалення слизової оболонки було виявлено у 62% пацієнтів при ендоскопії і у 11% пацієнтів при колоноскопії. У одного пацієнта було діагностовано хворобу Крона, а у одного пацієнта гістопатологічно була діагностована целиакія. Ці стани можуть викликати ЗДА [66].

Що стосується патогенезу ЗДА, то основними причинами її виникнення є втрата крові через виразки слизової оболонки кишечника (особливо у хворих, що

приймають великі дози НПЗП) [71, 105], обмеження залізовмісних продуктів в їжі і зменшеного кишкового поглинання заліза [66]. Запальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6) теж можуть погіршити всмоктування заліза в кишечнику за допомогою розпаду феропортина, індукованого гепсидином. Крім того, дуоденальне засвоєння заліза пригнічується ФНП- $\alpha$  через гепсидин-незалежний механізм на основі індукції ФНП- $\alpha$ , зберігаючи залізо всередині феритину в ентероцитах як *in vitro* так і *in vivo* [69]. Тобто є очевидним, що запалення відіграє важливу роль як в формуванні АХЗ так і ЗДА.

Головним регуляторним білком обміну заліза останніми роками вважають гепсидин, який впливає на ряд стадій метаболізму заліза. Окрім всмоктування заліза в ентероцитах, він регулює вивільнення його із макрофагів, що фагоцитують старіючі еритроцити, тобто, при рециркулюванні заліза [142, 157]. Але чимало досліджень стверджують що гепсидин негативно впливає на обмін заліза, блокуючи усі транспортні його механізми з різних клітин та тканин: плацента, ентероцити, макрофаги, тощо. Чим більше заліза в організмі людини, тим активніше продукується гепсидин гепатоцитами печінки [142]. При збільшенні концентрації гепсидину в плазмі, зменшується абсорбція заліза ентероцитами [22]. Vulut Y. et al. (2017) виявив, що у хворих на АС гепсидин був значно нижче у пацієнтів з ЗДА ( $p < 0,01$ ). Рівні sTfR1 значно вище у пацієнтів з ЗДА ( $p < 0,01$ ). Показники BASDAI і ШОЕ були статистично вище у пацієнтів з ЗДА ( $p < 0,01$  і  $p = 0,01$  відповідно). Значення С-реактивного білка (СРБ) були вище в порівнянні з пацієнтами без анемії; проте це не було статистично значущим ( $p > 0,05$ ) [66].

Винекнення ЗДА меншою мірою залежить від активності АС. Ki-Jo K. I. M. et al (2012), використовуючи для лікування хворих на АС анти-ТНФ- $\alpha$  терапію, помітив, що одужання від анемії було суттєвим у пацієнтів з АХЗ ( $p = 0,01$ ), тоді як незначним у пацієнтів із ЗДА ( $p = 0,079$ ) [123]. Таку ж динаміку описав Braun J. et al (2009), коли пацієнти з анемією, які мали значно вищі рівні СРБ та ІЛ-6, краще реагували на терапію та часто під дією анти-ТНФ- $\alpha$  лікування рівень гемоглобіну у таких пацієнтів нормалізувався [64].

**Діагностика ЗДА.** При постановці діагнозу ЗДА беруть до уваги рівень Нв (зокрема, його рівень у капілярній крові, де його кількість вища приблизно на 15 %, ніж у венозній крові), кількість еритроцитів (при ЗДА тривалість життя еритроцита зменшується з 120 до 56 днів [159]), їх форму, гематокрит, кольоровий показник (при ЗДА становить менше 0,85 [22, 28, 30, 69, 150, 159, 185]), кількість ретикулоцитів [22]. А також за допомогою визначення зниженого рівня сироваткового заліза, зменшення насичення залізом трансферину, збільшення ЗЗЗС, зменшення вмісту сироваткового феритину. Насичення залізом трансферину та вміст феритину в сироватці зменшується [20, 28, 30, 69, 150, 159, 185].

При латентному дефіциті заліза характерно зменшення вмісту сироваткового феритину. Це є важливий та специфічний показник дефіциту заліза, але не специфічний, оскільки він залежить від віку, статті, коливається на протязі дня, а у хворих на запальні захворювання, зокрема АС, може реагувати на активність запалення зростанням рівня у сироватці крові. Разом з ним слід враховувати і рівень заліза в сироватці крові. Якщо спостерігається зниження обох показників, то це свідчить на користь залізодефіцитної анемії та потребує лікування препаратами заліза, якщо ж сироватковий феритин в нормі, а сироваткове залізо знижене, то це може бути анемія перерозподільна і при ній препарати заліза можуть лише нанести шкоду пацієнту [56, 69, 98].

Визначення концентрації розчинних рецепторів трансферину може допомогти в проведенні диференційної діагностики залізодефіцитної анемії та анемії хронічного захворювання. При залізодефіцитній анемії кількість рецепторів до трансферину збільшена  $> 7$  мг/л, а при анемії, що пов'язана із хронічними захворюваннями, – нормальна. У тих випадках, коли при наявності лабораторних ознак АХЗ, додатково ще виявляється низький рівень заліза плазми крові, високий рівень рецепторів до трансферину та феритину (феритин більше 50 мкг/л), їх розглядають як прояв АХЗ з функціональним дефіцитом заліза [30, 78, 122].

ЮНІСЕФ/ ВООЗ (2004) рекомендує такі критерії ЗДА: зниження рівня гемоглобіну нижче вікових і статевих норм; знижена концентрація феритину  $< 12$  мкг/л (норма для дорослих – 15–30 мкг/л), зниження коефіцієнту насичення

трансферину залізом (норма – 20–55 %), збільшена концентрація рецепторів до трансферину (норма –  $2,4 \pm 0,67$  мг/л), підвищення рівня загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки крові понад 70 ммоль/л та зниження показників МСН менше 25 пг, МСНС менше 30 г/л, MCV менше 75 фл. Вміст феритину належить до білків гострої фази, тому за наявності запального процесу показник феритину співвідноситься з підвищеними рівнями гострофазових показників (С-реактивний білок та ІЛ-6), збільшення рівня феритину може відзначатися незалежно від рівня заліза. Норма та збільшення рівня феритину може свідчити про АХЗ [81, 188].

Хоча ЗДА в клініці АС зустрічається рідше, але має теж важливе значення, оскільки причин, що викликають істинний залізодефіцит, чимало [2, 10, 32, 35, 130, 155, 192, 199]. Знання її лабораторних ознак вкрай необхідні для коректного лікування анемічного синдрому з істинною гіпоферимією у хворих з АС.

### **1.2.3 Медикаментозно–індукована анемія при АС**

Сульфасалазин є одним із хворобо–модифікуючих засобів, які використовуються в ревматології, зокрема є досить ефективним при лікуванні АС [70, 182]. З введенням у схеми лікування стероїдних гормонів, сульфасалазин відійшов на другорядний план, але з часом при проведенні ряду рандомізованих клінічних плацебоконтрольованих досліджень, він зайняв в списку інших хворобо–модифікуючих препаратів гідне місце [57].

Сульфасалазин є азот'єднанням сульфопіридину і 5- аміносаліцилової кислоти [48]. Близько 30 % абсорбується в кишечнику і екскретується жовчю в незмінному вигляді. Решта сульфасалазину в товстому кишечнику дисоціює на сульфапіридин та 5-аміносаліцилову кислоту (5-АСК) під дією бактеріального ферменту – азоредуктази. 5-АСК ефективна при лікуванні неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона, а сульфапіридин ефективний в лікуванні РА та АС [48, 70, 182]. Він легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр та інші природні бар'єри, зокрема потрапляє в синовіальну рідину, хоч і в меншій концентрації, ніж в плазмі [48].

Найчастішою причиною розвитку анемії пов'язаної з сульфасалазином пов'язують з його метаболітом сульфапіридином, який є антагоністом параамінобензойної кислоти, необхідної для синтезу фолатів в клітинах, інгібує метаболізм і транспорт фолієвої кислоти, таким чином сприяє виникненню фолієводефіцитної анемії. Сульфасалазин зменшує надходження фолієвої кислоти в організм, необхідної для розмноження клітин імунної системи, цим пояснюється одна із дій цього препарату при лікуванні АС [48].

Іншим механізмом виникнення анемії, зокрема апластичної, пов'язують з побічними ефектами сульфасалазину. Всі побічні дії цього препарату поділяють на дві групи: гіперчутливі (шкірна висипка, гепатит, пневмоніт, агранулоцитоз та апластична анемія) та дозозалежні (шлунково–кишкові, гематологічні та церебральні) [109, 190].

С.Н. Чепелева и др. [34] провели дослідження з ціллю з'ясувати ефективність і переносимість сульфасалазину і метотрексату. В дослідження було включено 34 пацієнти з діагнозом АС. Побічні ефекти сульфасалазину, що потребували відміни препарату спостерігались у 2 пацієнтів 9,1 % (висип на обличчі та зміна смаку). Ще у 2 були побічні дії що не призвели до відміни сульфасалазину: головокружіння та анемія. Головокружіння пройшло після зниження терапевтичної дози до 1,5 г на добу, а мегалобластна анемія – після призначення фолієвої кислоти 1 мг 2 рази на добу. Знання впливу сульфасалазину на гематологічні показники та розвиток анемічного синдрому при АС вкрай необхідні, адже це призводить до правильної інтерпретації анемії та шляхів її корекції.

#### **1.2.4 НПЗП – гастропатії та НПЗП – ентеропатії в розвитку анемічного синдрому при АС**

В якості протизапальної терапії АС широко використовують тривале застосування НПЗП в поєднанні з немедикаментозними методами (ЛФК та фізіотерапія). НПЗП відносяться до найбільш важливих симптоматичних лікарських засобів при ревматичних захворюваннях [31]. При АС препаратами першої лінії



залишаються НПЗП, так як вони позитивно впливають на основні прояви захворювання: гальмують біль і скутість, сприяють покращенню рухомості хребта і суглобів. Позитивний ефект НПЗП протягом перших 48 год. їх призначення – являється одним з діагностичних критеріїв АС [34].

Автоімунні захворювання часто ускладнюються хронічними шлунково-кишковими кровотечами, переважно внаслідок використання нестероїдних протизапальних препаратів та глюкокортикоїдів [59, 197]. Відомо, що найчастішим і найхарактернішим побічним ефектом НПЗП є токсичний вплив на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, що переважно проявляється розвитком ерозивно-виразкового процесу в гастродуоденальній зоні, НПЗП-індукованої гастропатії, зокрема і у хворих на АС [31, 66]. Відповідно до сучасних уявлень чим нижче селективність препарату по відношенню до ЦОГ-2, тим вище ймовірність розвитку патології шлунково-кишкового тракту при його застосуванні. Є ряд досліджень, які оцінюють ризик розвитку серйозних ускладнень шлунково-кишкового тракту внаслідок прийому НПЗП. Діагностика НПЗП-гастропатії ускладнюється тим, що вона протікає безсимптомно у половини випадків [171]. Небажані реакції НПЗП зі сторони ШКТ різнопланові, зокрема виразки, кровотечі і перфорації верхніх і нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, залізодефіцитна анемія (ЗДА), в тому числі внаслідок ураження тонкої кишки (НПЗП-ентеропатія), загострення і ускладнення запальних захворювань кишечника [11, 31]. Застосування нестероїдних протизапальних засобів у вигляді ретардних форм, кишково-розчинних таблеток і ректальних свічок не знижує ризик розвитку серйозних ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту (рівень В). Дане положення базується на даних ряду ретроспективних когортних досліджень [18].

Розвиток НПЗП-індукованих виразок може не супроводжуватися вираженими гастралгіями і диспептичними явищами, а в ряді випадків протікати безсимптомно («німі виразки»). Vulut Y. et al. (2017) описує, що 50-60 % пацієнтів з АС мають безсимптомне запалення слизової оболонки клубової і ободової кишки [66]. Однак у пацієнтів, що пред'являють скарги на неприємні відчуття з боку шлунково-кишкового тракту, серйозні ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту

виявляються частіше, ніж у тих, хто не випробовує неприємних відчуттів [18]. Прогнозувати розвиток НПЗП-гастропатії дозволяють так звані фактори ризику, виявлені при аналізі даних ретроспективних досліджень. Фактори ризику розвитку НПЗП-індукованих гастропатій: виразковий анамнез, виразкова кровотеча в анамнезі, вік старше 60 років, стать, високі дози НПЗП або використання декількох препаратів, прийом аспірину в низьких дозах, одночасний прийом глюкокортикостероїдів, одночасний прийом антикоагулянтів, коморбідні захворювання, та ймовірні: інфікування *H. Pylori*, куріння, вживання алкоголю [31].

Окрім НПЗП-індукованих гастропатій часто зустрічаються НПЗП-ентеропатії (ентеропатії, індуковані нестероїдними протизапальними засобами) - патологія тонкої кишки, що виникає в хронологічному зв'язку з прийомом нестероїдних протизапальних засобів (включаючи низькі дози аспірину). НПЗП-ентеропатія характеризується порушенням проникності кишкової стінки з ексудацією білка і діapedез еритроцитів, що призводить до виникнення ЗДА і гіпоальбумінемії, порушенням процесів травлення і всмоктування їжі, а також пошкодженням слизової оболонки з розвитком ерозій, виразок та їх ускладнень – кровотечі, перфорації, появи циркулярних стриктур, порушення кишкової проникності [31, 119]. Патогенез ураження слизової тонкої кишки пов'язаний з негативним впливом НПЗП на ентероцити – зниженням синтезу простагландину E2 і простацикліну, блокадою ферментних систем мітохондрій, порушенням мікроциркуляції внаслідок блокади NO-синтази і ін., що призводить до порушення міжклітинних контактів з подальшою транслокацією бактеріальної флори і компонентів бактерій в кишкову стінку і розвитком хронічного запалення [11].

Діагностичні заходи для виявлення патології тонкої кишки показані усім хворим, що тривало та регулярно приймають НПЗП, в разі виявлення в них ознак прихованої кишкової кровотечі (при негативних результатах ФГДС та фіброколоноскопії), залізо-дефіцитної анемії (при невстановленому джерелу кровотечі та достатнього надходження заліза аліментарним шляхом) і гіпоальбумінемії. Vulut Y. et al. (2017), вивчаючи анемічний синдром у хворих на АС, описував, що у пацієнтів з АС запалення слизової

оболонки було виявлено у 62% пацієнтів при ендоскопії і у 11% пацієнтів при колоноскопії [66].

НПЗП – гастропатії та ентеропатії – актуальна проблема у хворих на АС, так як у цієї когорти хворих широко використовуються НПЗП і являються препаратами першої лінії в лікуванні даного захворювання. Частота розвитку анемії, переважно ЗДА, внаслідок прийому НПЗП досить висока, тому це необхідно враховувати у верифікації причини розвитку анемічного синдрому у хворих на АС.

### **1.3 Вплив анемічного синдрому на якість життя хворих на АС**

Анемія суттєво погіршує перебіг та прогноз основного захворювання і є незалежним фактором ризику зниження ЯЖ людей, особливо похилого віку [201]. Вплив анемії на ЯЖ, вивчали серед пацієнтів з різною хронічною патологією, включаючи пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, хронічними запальними захворюваннями кишечника, онкологічними захворюваннями, серцевою недостатністю [80, 94, 97, 125, 118, 187, 194].

Серед різних системних захворювань сполучної тканини, таких як ревматоїдних артрит, системний червоний вовчак, псоріатична артропатія також неодноразово підіймалися питання ЯЖ даних пацієнтів [27, 176]. Вплив анемії на ЯЖ у хворих на системні запальні захворювання сполучної тканини також неодноразово досліджувався [3, 33, 177]. У пацієнтів з АС основними скаргами є біль, ранкова скутість та втрата працездатності, що збільшується з тривалістю захворювання. У численній когорти пацієнтів також спостерігаються позаспінальні та позасуглобові прояви, такі як гострий передній увеїт, запальне захворювання кишечника та гематологічні зміни [134, 153]. Частіше всього зниження ЯЖ у хворих на АС розглядалося в аспекті інвалідизуючої ортопедичної патології (ураження суглобів, хребта, тощо), рідше досліджувався вплив коморбідної патології, наприклад, ураження серцево-судинної системи, сечовидільної системи, органу зору тощо [20, 113, 124, 170, 176]. Однак, досліджень про вплив анемії на ЯЖ у хворих на АС не багато, зокрема досліджувалася російським науковцем Щербаковим Г. И и

др., результати якого викладенні в наступних публікаціях [43, 44, 45, 46, 64]. В українській популяції хворих даний показник до тепер не вивчався.

Є різні варіанти оцінки ЯЖ у хворих на АС, але традиційно ЯЖ оцінюють за допомогою опитувальників SF-36 (української версії опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36) [1], що дає змогу оцінити фізичну та психічну складові здоров'я, функціональний статус – HAQ (Health Assessment Questionnaire) україномовна версія (HAQ-DI - Ukraine / Ukrainian, ID 2387) [65]. Наприклад, Law et al. [132], використовуючи загальний інструмент SF-36 для оцінки ЯЖ, виявили, що пацієнти з АС мали значне зниження загальних балів і його компонентів (фізичного та психічного) в порівнянні з контролем. Salaffi et al. і Davis et al. [79, 176] виявили, що у пацієнтів з АС були гірші бали по SF-36, ніж у осіб контрольної групи, і у пацієнтів були виявлені значні порушення у всіх восьми аспектах здоров'я SF-36.

Існує ряд досліджень, які описують ЯЖ хворих на АС, оцінюючи ЯЖ за гендерним показником, за активністю основного захворювання, тощо. Наприклад, існують очевидні гендерні відмінності в ЯЖ, які демонструють, що жінки з АС мають гірші показники ЯЖ (співвідношення ризиків 1,32, 95 % ДІ 1,05-1,65), і є докази зв'язку зі збільшенням віку, хоча це не було статистично значущим (> 57 років проти <45 років: 1,25, 0,93-1,68). Вивчаючи ЯЖ у хворих на АС, продемонстровано, що у 41,9 % респондентів найбільше постраждав фізичний компонент здоров'я. Жінки значно частіше, ніж чоловіки, повідомляли про високий вплив АС на всі сфери ЯЖ. АС також вплинув на характеристики способу життя, включаючи вибір кар'єри і участь в спорті [84, 170].

Sağ S. et al. [174] встановили, що у хворих з АС час, втрачений на роботі через захворювання, зниження продуктивності праці і зниження якості відпочинку в повсякденній діяльності були гірші в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Порушення продуктивності праці корелювало з BASDAI і депресією; труднощі в відпочинку корелювали з BASFI, а тривога і депресія корелювали з BASDAI ( $p < 0,05$ ). У той час як зниження продуктивності роботи корелювало з субпараметром

життєздатності в SF-36, труднощі в відпочинку корелювала із загальним станом здоров'я, соціальними функціями, життєздатністю і психічним здоров'ям ( $p < 0,05$ ).

На даний час анемія розглядається як важливий прогностичний фактор тривалості життя [12, 21, 105]. Повідомляють, що коморбідні стани при АС значно погіршують показники ЯЖ. За даними дослідження Gökşenoğlu G. Et al. (2019), анемія була діагностована майже у половини пацієнтів з АС. Анемія поширена у пацієнтів з АС, але часто залишається не поміченою через легкий ступінь зниження рівня гемоглобіну [105]. У дослідженнях [64, 123] повідомлялося про співвідношення анемії в межах 20 – 27,9 % у пацієнтів з АС, але у їх дослідженні анемія реєструвалася частіше, ніж повідомляли результати попередніх досліджень. Gupta L. et al. [106] повідомляють, що у хворих на АС, анемія, викликана запальними захворюваннями кишечника, асоціюється з підвищеною слабкістю та зниженням працездатності. Симптоми анемії негативно впливають на якість життя пацієнтів, навіть при легких проявах, так як у хворих більш виражена втома, знижений апетит, задишка при фізичному навантаженні, порушені когнітивні функції та спостерігається втрата лібідо [150, 201], асоціюється з підвищеним ризиком падінь [161], зниженням фізичної витривалості [72, 146], довшими і частішими термінами перебування на стаціонарному лікуванні і підвищеною смертністю [107, 168, 172].

АХЗ, за результатами зарубіжних дослідників [43, 123, 151], виявляється частіше, порівняно з іншими типами анемії. Відомо, що патогенетичний механізм розвитку даної анемії ґрунтується на каскаді прозапальних цитокінів, що безпосередньо реагують зростанням їх рівня в крові зі збільшенням ступеня активності АС. López-Medina C. et al. [137] у своєму дослідженні показали погіршення ЯЖ, яка була в основному пов'язаною з активністю захворювання (BASDAI) і погіршенням функціональності (BASFI). За даними Щербакова Г. И и др.. (2018) була виявлена статистично значна залежність між активністю за даними ASDAS та рівнем гемоглобіну. Також у хворих з анемічним синдромом за даними BASFI був зафіксований вищий бал порівняно з групою пацієнтів без анемії ( $\leq 0,05$ ). Крім того, у групі пацієнтів з анемією простежувалися кореляційні зв'язки між

рівнем тривоги і гемоглобіном, MCV, MCHC та СРБ, а також кореляційні зв'язки між депресією і MCHC та СРБ. А у групі пацієнтів без анемії кореляційних зв'язків між рівнем тривоги і Hb, MCV, MCHC, СРБ не було встановлено. Було продемонстровано високі показники особистісної тривожності серед пацієнтів АС та анемією, що свідчило про більшу вираженість психологічного стресу. За даними SF-36 у пацієнтів з анемією значення за всіма шкалами були нижчі, ніж у пацієнтів без анемії. Значною мірою була знижена оцінка психологічного і соціального статусу.

**Резюме до розділу 1.** Аналіз літературних даних показав, що АС – це хронічна прогресуюча патологія і охоплює переважно осіб працездатного віку, проблемою постає рання інвалідизація даної когорти хворих та суттєве зниження показників ЯЖ. Анемічний синдром у хворих на АС є досить частою коморбідною патологією, підхід до розуміння патогенезу та диференційної діагностики анемії складний та потребує більш детального вивчення. В першу чергу науковців цікавив анемічний синдром у хворих на РА та СЧВ, оскільки гематологічні зміни в них зустрічаються частіше та у більш важкій формі. Але у хворих на АС анемія зустрічається не рідше, та часто залишається менш поміченою через більш легкий перебіг та менший ступінь анемічного синдрому. Дана проблема є актуальною серед української популяції пацієнтів, оскільки вивченням анемічного синдрому у хворих на АС до тепер ніхто не займався. Перспективним є вивчення рівня гепсидину у хворих на АС з анемічним синдромом для більш глибокого розуміння механізму формування анемічного синдрому та можливості використовувати його як критерій у диференційній діагностиці різних варіантів анемічного синдрому. Аналіз літературних джерел показав, що анемія відноситься до факторів, що безпосередньо впливають на ЯЖ. Але вагомим важелем є факт, що анемія це модифікований фактор, на виникнення якої, а також на ступінь тяжкості анемічного синдрому при правильному підході до лікування, можна впливати, а також нівелювати її вплив на якість життя хворих на АС. Рішення даних задач дозволить більш комплексно підходити до лікування та оцінки стану хворих на АС, що в кінцевому результаті призведе до збільшення тривалості життя та покращення ЯЖ.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Матеріали дослідження

Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження, нами було обстежено 118 хворих на АС у віці від 19 до 75 років, що знаходилися на лікуванні в ревматологічному відділенні Вінницького науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів (навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, який є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини №2, та в ревматологічному відділенні Вінницької міської клінічної лікарні №1.

Відповідно до вимог законодавства України пацієнти, що взяли участь у клінічній частині дисертаційної роботи, отримували повну інформацію про дослідження та підписували інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні. Під час проведення досліджень були передбачені заходи стосовно безпеки здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності й морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини (1964-2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини (від 04.04.1997 р.) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (протокол № 2 від 4 лютого 2016 р.) встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам.

Встановлення і верифікація раніше встановленого клінічного діагнозу АС проводили відповідно до модифікованих критеріїв Нью-Йорка 1984 р. [136], критерій ASAS [63] та відповідно уніфікованому клінічному протоколу Наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Ревматологія“, додаток «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева) (АС)»[23].

Критеріями включення пацієнтів в основну групу були (табл. 2.1):

Таблиця 2.1

1.	Достовірний діагноз АС, верифікований відповідно до критеріїв Нью-Йорка, критеріїв ASAS та відповідно уніфікованому клінічному протоколу Наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Ревматологія“, додаток «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева) (АС)»;
2.	Інформована згода пацієнта на участь у клінічному дослідженні.

До дослідження не увійшли хворі, які мали критерії виключення.

Критерії виключення хворих на АС (табл. 2.2):

Таблиця 2.2

1.	З важкими супутніми захворювання в стадії загострення або декомпенсації, наявність яких може вплинути на результати дослідження;
2.	Пацієнти з високим або дуже високим серцево-судинним ризиком;
3.	З серцевою недостатністю (> II ст.), інфарктом міокарда або інсультом в анамнезі протягом попереднього року життя;
4.	З наявністю хронічної ниркової, печінкової недостатності, тощо;
5.	Інфекційні захворювання та туберкульоз;
6.	Підвищення АЛТ та АСТ у 2 рази і більше від референтної норми;
7.	Проведені оперативні втручання терміном менше, ніж за 3 міс. до періоду включення в дослідження;
8.	Вагітність та період лактації;
9.	Алкогольна залежність протягом останніх 2-х років;
10.	Участь у програмах з використанням «експериментальних» лікарських препаратів для лікування АС, та корекції анемічного синдрому протягом останнього місяця;
11.	Відсутність згоди хворих на участь у дослідженні.

Дані усіх пацієнтів заносили до тематичної карти, яка включала паспортну частину, збір скарг, анамнезу життя та хвороби, дані лабораторних методів дослідження та анкетні дані.



Основна група, яку склали 118 пацієнтів хворих на АС, була поділена на дві групи: хворі на АС без анемічного синдрому 84 пацієнти (71,2 %), хворі на АС з анемічним синдромом 34 пацієнти (28,8 %). Контрольну групу склали 26 практично здорових осіб без аутоімунних системних захворювань. Групу підбирали методом випадкової вибірки населення м. Вінниці та Вінницької області. Вибіркова сукупність була сформована методом квотно-випадкового відбору. Склад групи контролю був репрезентативним за віком та кількістю представників чоловічої та жіночої статті відповідно до груп хворих. У даних групах хворих збирали скарги, анамнез захворювання, анамнез життя. Було проведено об'єктивне обстеження: огляд шкірних покривів та слизових оболонок, аускультация та перкусія грудної клітки, живота, пальпація живота, вимірювання АТ, пульсу, визначалась ступінь активності запального процесу на момент поступлення, ступінь важкості анемічного синдрому. Для встановлення діагнозу анемія користувалися десятим переглядом міжнародної класифікації хвороб ВООЗ (МКХ-10) [81]. Анемію виставляли пацієнтам при зниженні концентрації гемоглобіну менше 130 г/л у чоловіків та менше 120 г/л у жінок [24].

В табл. 2.3 наведено клінічну характеристику хворих на АС, включених до дослідження. Групу хворих на АС склали 118 пацієнтів, серед яких 102 чоловіки (86,4 %) та 16 жінок (13,6 %). Кількісне співвідношення чоловіків до жінок – 6,4:1. Вік обстежених був в межах від 19 до 75 років, середній вік дорівнював  $43,67 \pm 0,97$  роки та не відрізнявся у чоловіків від жінок. Тривалість захворювання у хворих на АС була в середньому  $8,32 \pm 0,51$  роки та коливалася від 1 до 35 років. За тривалістю захворювання усі хворі були розподілені на три групи: група з тривалістю захворювання до 5 років, група з тривалістю захворювання 5-10 років та група з тривалістю захворювання більше 10 років. Групу з тривалістю захворювання до 5 років склали 52 пацієнти серед яких було 34 (65,4 %) хворих без анемічного синдрому та 18 (34,6 %) з анемічним синдромом. Серед хворих з тривалістю захворювання 5-10 років (45 чоловік) було 35 (77,8 %) пацієнтів без анемії та 10 (22,2 %) пацієнтів з анемією. Найменша за чисельністю була група з тривалістю захворювання понад 10 років та містила 21 хворого: 15 (71,4 %) пацієнтів без

анемічного синдрому та 6 (28,6 %) з анемією. Пацієнти без анемічного синдрому мали тривалість захворювання в середньому  $8,50 \pm 0,57$  роки, а пацієнти з анемічним синдромом –  $7,87 \pm 1,08$  роки.

Таблиця 2.3

## Клінічна характеристика хворих на АС (n=118)

Параметри \ Групи пацієнтів	Всього, n=118		Група пацієнтів з анемічним синдромом, n=34		Група пацієнтів без анемічного синдрому, n=84	
	n	%	N	%	n	%
Вік, роки (M ± m)	43,67±0,97		44,4±2,0		43,3±1,11	
Тривалість захворювання, роки (M ± m)	8,32±0,51		8,5±0,57		7,87±1,08	
Тривалість захворювання						
До 5 років	52	44,1 %	18	53 %	34	40,5 %
5-10 років	45	38,1 %	10	29,4 %	35	41,7 %
>10 років	21	17,8 %	6	17,6 %	15	17,8 %
Рентгенологічна стадія						
I	1	0,8 %	0	0,0 %	1	1,2 %
II	27	22,9 %	8	23,5 %	19	22,6 %
III	32	27,1 %	9	26,5 %	23	27,4 %
IV	58	49,2 %	17	50 %	41	48,8 %
Функціональний клас						
1.	9	7,6 %	1	2,9 %	8	9,5 %
2.	27	22,9 %	8	23,5 %	19	22,6 %
3.	27	22,9 %	11	32,4 %	16	19,1 %
4.	55	46,6 %	14	41,2 %	41	48,8 %
Група інвалідності						
I гр.	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
II гр.	3	2,6 %	3	8,8 %	0	0,0 %
III гр.	77	65,2 %	21	61,5 %	56	66,7 %
Інвалідом не визнано	38	32,2 %	10	29,4 %	28	33,4 %

Характеристика хворих на АС за ступенем втрати працездатності показала, що більшість хворих мали інвалідність третьої групи незалежно від присутнього

анемічного синдрому, однак в групі хворих з анемією були 3 хворих (8,8%) з другою групою інвалідності на відміну від групи без анемії.

Усі пацієнти були розподілені за віковим та статевим складом (табл. 2.4). Було сформовано три групи: перша – хворі на АС молодого віку 19-35 років; друга – група середнього віку 36-55 років; третя – похилого віку 56-75 років.

Таблиця 2.4

## Розподіл хворих на АС за віком і статтю

Вік (роки)	Всього пацієнтів		Статевий склад			
	Абс. число пацієнтів	% від обсягу вибірки	Чоловіки з анемією	Чоловіки без анемії	Жінки з анемією	Жінки без анемії
19-35	29	24,6 %	7 (24,1 %)	18 (62,2 %)	3 (10,3 %)	1 (3,4 %)
36-55	74	62,7 %	12 (16,2 %)	53 (71,6 %)	6 (8,1 %)	3 (4,1 %)
56-75	15	12,7 %	4 (26,7 %)	8 (53,3 %)	2 (13,3 %)	1 (6,7 %)

У 84 (71,2 %) реєструвалась центральна форма АС, у 34 (28,8 %) периферична. Серед пацієнтів з центральною формою АС було 66 (78,6 %) хворих без анемії та 18 (53,0%) з анемією. Серед хворих з периферичною формою АС було 18 (21,4 %) хворих без анемії та 16 (47,0 %) з анемією.

У 34 (28,8 %) пацієнтів був діагностований анемічний синдром (у 23 чоловіків (67,6 %) та у 11 жінок (32,4 %)). Середній рівень гемоглобіну у жінок та чоловіків з анемічним синдромом практично не відрізнявся та становив у чоловіків  $100,7 \pm 1,98$  г/л, а у жінок –  $100,6 \pm 2,09$  г/л. За віковим розподілом найбільшу групу пацієнтів було зафіксовано в групі віком 36-55 років, серед яких хворих з анемією було 18 (24,3 %) осіб, середнє значення рівня гемоглобіну яких було в межах  $98,78 \pm 3,14$  г/л та в порівнянні з іншими віковими групами середній рівень гемоглобіну був найнижчим. Група віком 56-75 років склала найменшу кількість пацієнтів, серед яких було 6 (40 %) осіб з анемією, однак середнє значення гемоглобіну в цій групі було найвище та становило  $103,17 \pm 2,85$  г/л. У групі хворих віком 19-35 років було 10 (34,4 %) пацієнтів з анемією з середнім рівнем гемоглобіну  $102,80 \pm 3,12$  г/л.

Групування хворих на АС з анемічним синдромом по групах проводилось враховуючи патогенетичний та цитометричний варіант анемічного синдрому та ступінь важкості анемії. Залежно від патогенезу розвитку анемічного синдрому, усі хворі з анемічним синдромом розподілялись на три клінічні групи: хворі з АХЗ, хворі з ЗДА та хворі з АХЗ та функціональним дефіцитом заліза на основі діагностичних критеріїв Weiss G., 2005 (табл. 2.5) [196]. Для точного визначення варіантів анемічного синдрому використовувалися гематологічні, біохімічні (показники обміну заліза), імуноферментні методи (С-реактивний білок (СРБ), Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) для встановлення діагнозу АХЗ, гепсидин, феритин та розчинні рецептори до трансферину (sTfR)).

Таблиця 2.5

Диференційні критерії АХЗ, ЗДА та АХЗ з функціональним дефіцитом заліза на основі діагностичних критеріїв Weiss G., 2005 [196]

Анемія			
Запалення підтверджене лабораторна та клінічно			
Коефіцієнт насичення трансферину залізом <16%			
Виключити інші причини			
Феритин < 30нг/мл	Феритин 30-100 нг/мл		Феритин > 100 нг/мл
ЗДА	sTfR/log феритину > 2	sTfR/log феритину < 1	АХЗ
	АХЗ з залізодефіцитом		

Крім того, усі хворі з анемічним синдромом розподілялись за ступенем тяжкості [24] (табл. 2.6) на анемію легкого ступеню тяжкості з рівнем гемоглобіну 119 – 90 г/л, що було діагностовано у 27 хворих (79,4 %), середнього ступеня тяжкості – 89-70 г/л у 7 хворих (20,6 %) та тяжкий ступінь < 70 г/л, проте хворих з тяжким анемічним синдромом виявлено не було. Латентний дефіцит заліза був виявлений у 10 (11,9 %) осіб з рівнем гемоглобіну не нижче 120 г/л та зниженні рівня сироваткового заліза нижче 12 мкмоль/л, підвищенням загальної залізо зв'язуючої здатності сироватки (ЗЗЗС) – понад 69 мкмоль/л та насичення трансферину залізом менше 17%.

Таблиця 2.6

Частота виявлення дефіциту заліза та важкості анемічного синдрому у хворих з АС в залежності від статі та віку

Групи пацієнтів з АС	Без анемії		З анемічним синдромом		
	Всі	В тому числі з дефіцитом заліза	Всі	1 ступеня	2 ступеня
Всі пацієнти з АС, n=118	84 (71,2 %)	10 (11,9 %)	34 (28,8 %)	27 (79,4 %)	7 (20,6 %)
Чоловіки, n=102	79 (77,5 %)	9 (11,4 %)	23 (22,5 %)	20 (87 %)	3 (13 %)
Жінки, n=16	5 (31,3 %)	1 (20 %)	11 (68,7 %)	7 (63,6 %)	4 (36,4 %)
Вік 19-35 років, n=29	19 (65,5 %)	3 (15,8 %)	10 (34,5 %)	8 (80 %)	2 (20 %)
Вік 36-55 років, n=74	56 (75,7 %)	6 (10,7 %)	18 (24,3 %)	13 (72,2 %)	5 (27,8 %)
Вік 56-75 років, n=15	9 (60 %)	1 (11,1 %)	6 (40 %)	6 (100 %)	-

Відповідно до тривалості захворювання та проявів тяжкості анемічного синдрому (табл. 2.7) відмічено, що переважна більшість хворих мала тривалість захворювання до 5 років 18 (53 %) з яких 12 (44,5 %) пацієнтів з анемією легкого ступеня тяжкості та 6 (85,7 %) пацієнтів з анемією середнього ступеня. Лише 6 (17,6 %) хворих з легким ступенем тяжкості анемічного синдрому мали тривалість захворювання більше 10 років. І 10 (29,4 %) хворих, з яких переважна більшість були хворі з легким ступенем тяжкості анемічного синдрому, мали тривалість захворювання 5-10 років.

Таблиця 2.7

Поділ хворих на АС та анемічним синдромом за ступенем тяжкості анемії та тривалістю захворювання n (%)

Ступінь тяжкості анемічного синдрому	Тривалість захворювання на АС		
	До 5 років	5-10 років	Більше 10 років
I ст., n=27	12 (44,5 %)	9 (33,3 %)	6 (22,2 %)
II ст., n=7	6 (85,7 %)	1 (14,3 %)	-
Всього, n=34	18 (53 %)	10 (29,4 %)	6 (17,6 %)

Серед пацієнтів з анемією АХЗ була діагностована у 15 хворих (44,1 %), ЗДА у 8 (23,6 %) та АХЗ з дефіцитом заліза у 10 осіб (29,4 %) та у одного пацієнта була В12-дефіцитна анемія, встановлена на основі гематологічного аналізу крові (гіперхромна, макроцитарна, гіпорегенераторна анемія, мегалоцити, тільця Жоллі, кільця Кебота в еритроцитах, гіперсегментація ядер нейтрофілів) (табл. 2.8). За статевим складом групи хворих були неоднорідні. Це обумовлено тим, що в цих групах кількість чоловіків була значно вищою, ніж кількість жінок ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2.8

Патогенетичні варіанти анемічного синдрому у хворих на АС залежно від статі та віку n (%)

Групи пацієнтів з АС	АХЗ	АХЗ з дефіцитом заліза	ЗДА	В12-дефіцитна анемія
Всі пацієнти з анемічним синдромом, n=34	15 (44,1 %)	10 (29,5 %)	8 (23,5 %)	1 (2,9 %)
Чоловіки, n=23	12 (35,3 %)	6 (17,6 %)	4 (11,8 %)	1 (2,9 %)
Жінки, n=11	3 (8,8 %)	4 (11,8 %)	4 (11,8 %)	-
Вік 19-35 років, n=10	5 (50 %)	1 (10 %)	3 (30 %)	1 (10 %)
Вік 36-55 років, n=18	7 (38,9 %)	8 (44,4 %)	3 (16,7 %)	-
Вік 56-75 років, n=6	3 (50 %)	1 (16,7 %)	2 (33,3 %)	-
Середня тривалість захворювання (M±m), роки	7,00±0,92	10,3±2,81	5,81±2,25	13

В групі хворих на АС з АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза співвідношення чоловіків до жінок склало 4:1 та 1,5:1, тоді як у групі з ЗДА кількість чоловіків та жінок була однаковою. За віковою характеристикою серед усіх типів анемії найбільша кількість хворих у віковому діапазоні 35-55 років, а найменша – в діапазоні 55-75 років. Найменша тривалість захворювання відмічається у групі з ЗДА та триває в середньому 5,81±2,25 роки, найдовше тривало захворювання серед хворих з АХЗ та

дефіцитом заліза –  $10,3 \pm 2,81$  роки, група з АХЗ займала проміжне місце, а саме  $7,00 \pm 0,92$  роки.

За розміром еритроцитів усі хворі з анемічним синдромом були поділені на групи хворих з анемією мікроцитарного характеру з розмірами  $MCV < 80$  фл, нормоцитарною анемією з  $MCV 80-100$  фл та макроцитарною анемією з  $MCV > 100$  фл (табл. 2.9). Найбільше хворих було зафіксовано з нормоцитарними розмірами еритроцитів, а саме 73 хворих серед яких було 54 (74 %) пацієнти без анемії та 19 (26 %) з анемією. Менша кількість хворих (31 особа) була зареєстрована у групі з мікроцитарною анемією, з них 22 (71 %) пацієнти без анемії та 9 (29 %) – з анемічним синдромом. Найменша за чисельністю була група з макроцитарними розмірами еритроцитів в кількості 14 хворих 8 (57,1 %) пацієнтів без анемії та 6 (42,9 %) – з анемією.

Таблиця 2.9

Цитометрична характеристика різних патогенетичних варіантів анемічного синдрому у хворих на АС залежно від ступеня тяжкості анемії ( $M \pm m$ )

Групи пацієнтів з АС	Тяжкість анемії		Розмір еритроцитів		
	1 ступеня	2 ступеня	$MCV < 80$ фл	$MCV 80-100$ фл	$MCV > 100$ фл
Всі пацієнти з анемією, n=34	27 (79,4 %)	7 (20,6 %)	9 (26,5 %)	19 (55,9 %)	6 (17,6 %)
АХЗ, n=15	1 (6,7 %)	14 (93,3 %)	1 (6,7 %)	11 (73,3 %)	4 (22,7 %)
АХЗ з дефіцитом заліза, n=10	1 (10 %)	9 (90 %)	2 (20 %)	6 (60 %)	1 (10 %)
ЗДА, n=8	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)	6 (75 %)	2 (25 %)	-
В12-дефіцитна анемія, n=1	1 (100 %)	-	-	-	1 (100 %)

## 2.2 Методи дослідження

Для вирішення поставленої мети та згідно завдань дослідження обстеження хворих на АС проводилося відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Анкілозивний спондилоартрит» наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Ревматологія“, додаток «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева)» [23] і включало:

1. Вивчення та аналіз скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, оцінку професійної діяльності, шкідливих звичок, сімейного стану хворих, тривалість симптомів;

2. Клінічне обстеження з визначенням активності захворювання за допомогою опитувальників ВАШ, BASDAI та ASDAS, а також оцінку якості життя та функціональної здатності з використанням опитувальників SF-36, HAQ та функціонального індексу захворювання опитувальника BASFI;

3. Гематологічні, біохімічні та імуноферментні дослідження з визначенням гемограми (кількість еритроцитів, гемоглобіну, КП, MCV), показників обміну заліза (сироваткове залізо, ЗЗЗС, коефіцієнт насичення трансферину залізом, sTfR, феритину, гепсидину), показників активності запального процесу (ШОЕ, вміст СРБ, ІЛ-6);

4. Обов'язкове рентгенологічне обстеження крижово-клубових зчленувань з метою обґрунтування діагнозу АС (рентгенографію хребта та периферичних суглобів за потреби);

5. Електрокардіографія (за необхідності);

6. Статистичні.

### 2.2.1 Лабораторне обстеження пацієнтів

Усі лабораторні показники визначали загальноприйнятими методами. Визначали показники гемопоезу – рівень еритроцитів, гемоглобіну, кольоровий



показник (КП), проводили розрахунок mean corpuscular volume (MCV) – середній вміст гемоглобіну в еритроциті та ферокінетики – вміст заліза в плазмі крові, ЗЗЗС, коефіцієнт насичення трансєрину (КНТ), феритин, sTfR. Для визначення вмісту заліза в сироватці крові використовували стандартний набір фірми «ХІОМАН», Німеччина. ЗЗЗС визначали за допомогою наборів реагентів В-8044 ЗЗЗС – Ново (Росія). Значення КНТ розраховували за формулою: (залізо сироватки крові (мкмоль/л) / ЗЗЗС мкмоль/л) x 100 %.

Гематологічні показники визначали на апараті ERMA PCE-210 (Японія), біохімічні показники визначали на апараті (Аналізатор біохімічний Mindray BS-240) та імуноферментні з використанням апарату (Імуноферментний аналізатор Stat Fax 303/Plus) з використанням реактивів за методикою фірми-виробника.

Забір венозної крові у хворих на АС проводили зранку натще серце (між останнім прийомом їжі та забором крові був інтервал не менше 12 годин). Напередодні виключали прийом алкоголю, куріння, утримувалися від прийому соків, чаю, кави, газованих напоїв, дозволялося використання чистої негазованої води. Виключали фізичне навантаження та емоційне перенапруження. За 15 хв. до здачі крові хворий протягом 10 хв. перебував у стані спокою. Забір крові для дослідження відбувався в стерильні пробірки за допомогою вакутейнерів. Сироватку отримували шляхом центрифугування цільної крові при швидкості 1500 g протягом 20 хв. при температурі 18-20 °С. Аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і до моменту їх дослідження зберігали при температурі -20 °С. Пробірки з ознаками гемолізу, ліпемічні зразки сироватки крові та зразки зі згортками для проведення дослідження не включалися. Дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І.Пирогова (свідоцтво про атестацію вимірювальної лабораторії № 049/15 від 02.03.2015р.).

Проводили розрахунок MCV за формулою:

$$MCV = Hct / RBC, \text{ де:}$$

Hct – гематокрит, виражений десятковим дробом з точністю до сотих;

RBC – кількість еритроцитів в літрі;

MCV – середній об'єм еритроцита, виражений у фемтолітрах (фл) [24].

Визначення вмісту sTfR в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “Soluble Transferrin (sTfR) test system” (Monobind Inc., USA) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до sTfR, додавали по 10 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями – 0; 3; 10; 20; 40 та 80 нмоль/л), проб сироватки крові, після чого додавали 100 мкл sTfR Biotin Reagent та інкубували 45 хв. при кімнатній температурі. Далі лунки промивали та вносили 100 мкл кон'югату, після чого інкубували 30 хв. Потім, після промивання лунок, додавали розчин хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрат), інкубували 15 хв. в темноті. Реакцію зупиняли додаючи 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (протифільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі Stat Fax 303/Plus. Чутливість – 0,055 нмоль/л, коефіцієнт варіації < 10 %.

Вміст Heps25 в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором “Human Hepsidin25 ELISA Kit” (Elabscience, USA) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до Heps25, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відповідними концентраціями – 0; 1,56; 3,13; 6,25; 12,5; 25; 50 та 100 нг/мл), після чого інкубували 90 хв. при 37°C. Далі, видаливши рідину (не промиваючи) додали 100 мкл біотинільованого робочого розчину та інкубували ще 1 год при 37°C. Потім лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них 100 мкл кон'югату біотинільованих антитіл та інкубували ще 30 хв. при 37°C. Лунки знову промивали та додавали розчин хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрат), інкубували 15 хв. в темноті. Реакцію зупиняли додаючи 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм на автоматичному аналізаторі Stat Fax 303/Plus. Чутливість – 0,3 нг/мл, коефіцієнт варіації < 10 %.

Вміст феритину визначали імуноферментним методом (ELISA) за набором “Ferritin” (ORGENTEC Diagnostika, Німеччина) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до феритину, додавали по 100 мкл буферного розчину, по 25 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями феритину – 0; 15; 50; 150; 500; 1500 нг/мл), контрольних

проб та проб сироватки крові, інкубували 30 хв. при 18-25°C. Лунки три рази промивали буферним розчином, вносили 100 мкл ензимного кон'югату (стрептавідін-пероксидаза хріна), інкубували 15 хв. при 18-25°C. Лунки відмивали від надлишку реагентів, вносили 100 мкл хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрат), інкубували 25 хв. при 18-25°C в темноті, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі Stat Fax 303/Plus. Чутливість <5 нг/мл, коефіцієнт варіації < 10 %.

### **2.2.2 Визначення маркерів активності запального процесу у хворих на АС з визначенням СРБ та ІЛ-6**

Із маркерів активності запального процесу у хворих на АС в сироватці крові визначали кількісно вміст С-реактивного білку (СРБ) імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми “Diagnostic Automation Inc.”, США. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до СРБ, додавали по 10 мкл стандартних розчинів, та проб сироватки крові (попередньо розведених 1:100), 100 мкл ензимного кон'югату, перемішували протягом 30 сек. Інкубували 45 хв. при 18-25°C для утворення на твердій фазі комплексу антитіло-антиген-антитіло-фермент. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них 100 мкл субстратного розчину, інкубували 20 хв. при 18-25°C, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при 450 нм на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. При визначенні кількості СРБ у пробах враховували фактор розведення.

Вміст прозапального цитокіну – ІЛ-6 в плазмі крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору фірми “ІЛ-6 ELISA”, Diaclone, Франція. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до ІЛ-6 додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями інкубували 120 хв при струшуванні 350 об/хв при 18-25°C для утворення на твердій фазі комплексу антитіло-антиген-антитіло-фермент. Після відмивання лунок від надлишку незв'язаних реагентів до них додавали 200 мкл субстрату пероксидази та

інкубували на протязі 30 хв при струшуванні 350 об/хв при 18-25°C. Після цього додавали 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при 405 нм (диференційний фільтр 610 нм) на автоматичному на аналізаторі STAT FAX 303/Plus.

### **2.2.3 Оцінка активності АС з використанням опитувальників ASDAS, BASDAI та ВАШ**

Для визначення активності захворювання використовувалися опитувальники ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) та BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) (табл. 2.10) [139, 208].

ASDAS включає в себе як компоненти, про які повідомляли пацієнта (біль у спині, тривалість ранкової скутості, біль у периферичних суглобах та / або набряки, так і загальне самопочуття) так і об'єктивний серологічний маркер запалення (ШОЕ або СРБ). Показники опитувальника були розраховані відповідно до формули, наданої ASDAS :

$$ASDAS - СРБ = 0,12 \times \text{біль в спині} + 0,06 \times \text{тривалість ранкової скутості} + 0,11 \times \text{загальна оцінка пацієнтом активності захворювання} + 0,07 \times \text{біль / припухлість периферичних суглобів} + 0,58 \times \text{Ln} (СРБ + 1) [139].$$

Індекс BASDAI складається з 6 питань, кожен з яких вимірюється по шкалі від 1 до 10. Індекс захворюваності, візуальна аналогова шкала (ВАШ): втома; біль у шиї, спині або стегнах; болі / набряки в інших суглобах (а не шиї, спини чи стегна); загальний дискомфорт з тендерних ділянок; загальний рівень ранкової скутості (інтенсивність); тривалість ранкової скутості [26, 208].

Для підрахунку індексу BASDAI спочатку обчислюють середнє арифметичне значення відповідей на питання 5 і 6, додають його до значень відповідей на 4 перших запитання і вираховують середнє значення отриманих п'яти показників.

Запальна активність вважається високою при індексі BASDAI  $\geq 4$ .

Таблиця 2.10

## Оцінка активності АС за індексами ASDAS або BASDAI

Ступінь активності	ASDAS	BASDAI
Низька активність	< 1,3	< 2,0
Помірна активність	1,3-2,1	2,0-4,0
Висока активність	2,1-3,5	4,0-7,0
Дуже висока активність	> 3,5	> 7,0

Серед 118 обстежених пацієнтів з низькою активністю запального процесу виявлено не було (табл. 2. 11). За даними опитувальника BASDAI було 18 (15,3 %) пацієнта з помірною активністю, 73 (61,9 %) – з високою та 27 (22,8 %) – з дуже високою активністю. За даними опитувальника ASDAS низької та помірної активності зареєстровано не було, проте було зафіксовано 33 (28 %) з високою та 85 (72 %) з дуже високою активністю.

Таблиця 2.11

Характеристика обстежених хворих за клінічними групами та ступенем активності запального процесу (n, %)

Параметри	Групи пацієнтів		Група пацієнтів з анемічним синдромом, n=34		Група пацієнтів без анемічного синдрому, n=84	
	Всього, n=118		N	%	n	%
<b>Ступінь активності за BASDAI</b>						
Низька <2.0	-	-	-	-	-	-
Помірна 2,0-4,0	18	15,3 %	1	3 %	17	20,2 %
Висока 4,0-7,0	73	61,9 %	20	58,8 %	53	63 %
Дуже висока >7,0	27	22,8 %	13	38,2 %	14	16,8 %
<b>Ступінь активності за ASDAS</b>						
Низька <1,3	-	-	-	-	-	-
Помірна 1,3-2,1	-	-	-	-	-	-
Висока 2,1-3,5	33	28 %	5	14,7 %	28	33,3 %
Дуже висока >3,5	85	72 %	29	85,3 %	56	66,7 %

Аналогічно усі хворі з анемічним синдромом було порівняно за ступенем активності відповідно до опитувальників ASDAS та BASDAI (табл. 2.12). Переважна більшість хворих з анемією мали високу та дуже високу ступінь активності, тоді як хворі без анемії мали високу та помірну ступінь активності запального процесу.

Таблиця 2.12

Розподіл обстежених хворих на клінічні групи залежно від варіанту анемічного синдрому та ступенем активності запального процесу (n, %)

Ознаки	Хворі з АХЗ	Хворі з ЗДА	Хворі з АХЗ та функціональним дефіцитом заліза	В12-дефіцитна анемія
<b>Ступінь активності за BASDAI</b>				
Низька, <2,0	-	-	-	-
Помірна, 2,0-4,0	-	1 (2,9 %)	-	-
Висока, 4,0-7,0	10 (29,4 %)	7 (20,6 %)	6 (17,6 %)	1 (2,9 %)
Дуже висока, >7,0	-	-	9 (26,5 %)	-
<b>Ступінь активності за ASDAS</b>				
Низька, <1,3	-	-	-	-
Помірна, 1,3-2,1	-	-	-	-
Висока, 2,1-3,5	-	2 (5,9 %)	2 (5,9 %)	1 (2,9 %)
Дуже висока, >3,5	15 (44,1 %)	6 (17,6 %)	8 (23,6 %)	-

#### 2.2.4 Оцінка функціонального статусу та якості життя пацієнтів хворих на АС

Для характеристики функціонального статусу використовували опитувальники BASFI (Bath ankylosing spondylitis functional index) [26], HAQ (The Health Assessment Questionnaire) [65] та якості життя пацієнтів хворих на АС, був використаний опитувальник SF-36 (SF-36 (ФКЗ) — 36-Item Short Form Survey

(фізичний компонент здоров'я); SF-36 (ПКЗ) — 36-Item Short Form Survey (психічний компонент здоров'я)) [1, 193].

Оцінка якості життя за допомогою опитувальника SF-36 застосовується при багатьох захворюваннях. Це інтегральна характеристика фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування хворого, заснована на його суб'єктивному сприйнятті. Анкета складається з 36 питань, які поділені на 8 шкал, кожна шкала містить від 2 до 10 питань. SF-36 дозволяє оцінити 2 сумарних вимірювання, що відображають фізичний і психічний компоненти здоров'я.

Анкета стану здоров'я HAQ включає 20 питань, що відносяться до активності в повсякденному житті, згрупованих у 8 шкал по 2-3 питання. Відповіді (табл. 2.13) кодуються від 0 до 3: 0 - повсякденна активність не порушена; 1 - незначно ускладнена; 2 - значно ускладнена; 3 - неможлива.

Кількісний розподіл хворих на АС за даними опитувальників BASFI та HAQ зображений на рис. 2.1.

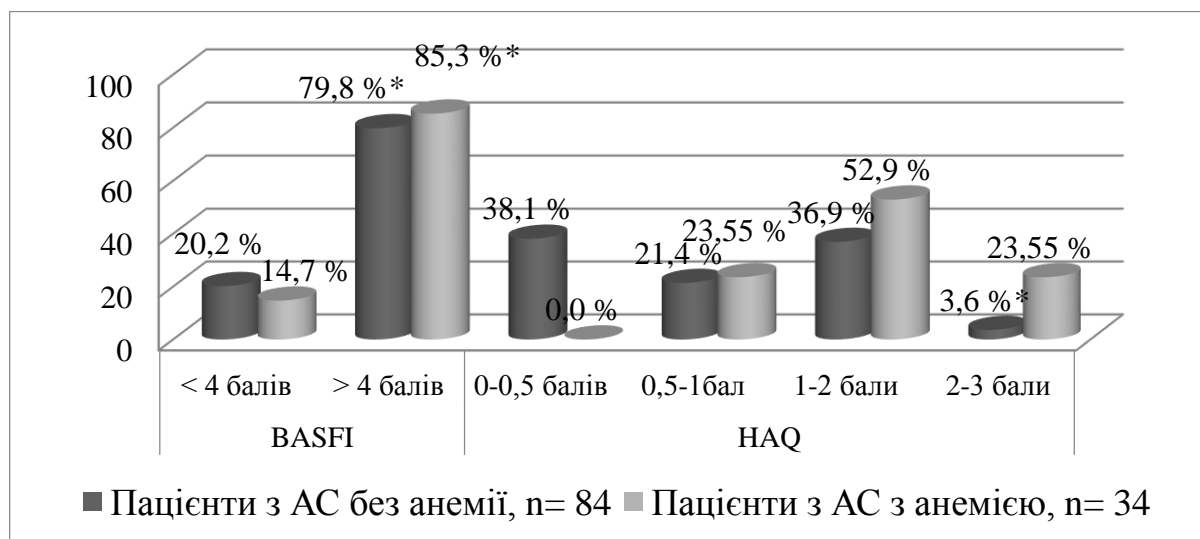


Рис. 2.1 Кількісна характеристика за даними опитувальників BASFI та HAQ хворих на АС з анемією та без анемії (%)

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо меншого показника за даними опитувальників BASFI та HAQ,  $p < 0,05$

При підрахунку індексу по кожній шкалі вибирають максимальний бал. В опитувальнику HAQ є також додаткові питання, що стосуються використання пристосувань, позитивні відповіді на ці питання збільшують показник даної шкали на 1 бал. Додатковий бал не додають в разі максимальних відповідей, рівного 3 балам. Відповідь «не порушена» - 0 балів, при позитивній відповіді на питання про використання спеціальних пристосувань або самотійно осіб рахунок шкали збільшується до 2 балів. HAQ розраховують як середнє арифметичне сум максимальних відповідей по кожній шкалі з урахуванням додаткових питань. Мінімальне значення даного індексу - 0 балів, максимальне - 3 бали. Індекс HAQ є чутливим тестом зміни стану здоров'я в динаміці захворювання і корелює з активністю захворювання при АС.

Таблиця 2.13

## Оцінка порушення життєдіяльності у хворих на АС за шкалою HAQ

Порушення життєдіяльності	Кількість балів за шкалою HAQ
Мінімане	0-1,0
Помірне	1,1-2,0
Виражене	2,1-3,0

Для визначення показника функціональної активності використовувався опитувальник BASFI (Bath ankylosing spondylitis functional index) [26], (композитний індекс складається з 10 питань, що охоплюють базові щоденні функції та вимірюються по шкалі ВАШ від 1 до 10). Для підрахунку індексу BASFI обчислюють середнє арифметичне значення 1-10 відповідей. Функціональні порушення вважаються вираженими при індексі BASFI  $\geq 4$ .

### 2.2.5 Референтні значення показників гемопоезу та ферокінетики. Диференціювання АХЗ, ЗДА та АХЗ з функціональним залізодефіцитом

Гематологічні показники, що свідчать на користь ЗДА:



- зниження рівня гемоглобіну нижче вікових і статевих норм;
- знижена концентрація феритину < 12 мкг/л;
- зниження коефіцієнту насичення трансферину залізом < 20 %;
- збільшена концентрація рецепторів до трансферину >3 мкг/л.;
- підвищення рівня ЗЗЗК > 70 ммоль/л;
- MCV менше 75 фл.

У табл. 2.14 внесено референтні значення показників гемопоезу та ферокінетики [24].

Таблиця 2.14

Референтні значення показників гемопоезу та ферокінетики

Показники	Чоловіки	Жінки
Нв (гемоглобін)	130—170 г/л	120—150 г/л
RBC (кількість еритроцитів)	4,5—5,7 *10 <sup>12</sup>	3,9—5,0 *10 <sup>12</sup>
MCV (середній об'єм еритроцита)	80—95 фл	
Кольоровий показник	0,85—1,05 од	
ШОЕ	1-10 мм/год	2-15 мм/год
Гепсидин	1,49 – 41,46 нг/мл	
Феритин	15–30 мкг/л	15–30 мкг/л
Рецептори до трансферину	2,4±0,67 мкг/л.	
Нормальний вміст заліза сироватки крові	12,5–30,4 мкмоль/л.	
Коефіцієнту насичення трансферину залізом	20-55 %	
Загальна залізовзв'язуюча здатність	40,6-62,5 мкмоль/л	

Вміст феритину належить до білків гострої фази, тому за наявності запального процесу показник феритину співвідносяться з підвищеними рівнями гострофазових показників (С-реактивний білок та ІЛ-6), збільшені рівні феритину можуть відзначатися незалежно від рівня заліза. Норма та збільшення рівня феритину може свідчити про АХЗ.

Для проведення диференційної діагностики ЗДА та АХЗ можна враховувати рівень sTfR [133]. sTfR не є гострофазовими реагентами на запалення, на відмінну від феритину і дають точну оцінку вмісту заліза в усіх тканинах. При ЗДА їх концентрація значно перевищує норму, а при АХЗ залишається в межах нормальних показників.

АХЗ з функціональним дефіцитом заліза було виставлено при усіх лабораторних ознаках АХЗ, а також при зниженій кількості сироваткового заліза та підвищенній кількості sTfR [196].

### **2.3 Методи статистичної обробки отриманих результатів**

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичної програми «Microsoft Office Excel 2007», «Statistica 6.1» з використанням параметричних і непараметричних методів. Визначали кількість спостережень (n), відносні величини (абс., %), середню арифметичну (M) та середню помилку середньої арифметичної (m). При правильному розподілі оцінку розбіжностей показників між вибірками проводили за допомогою t-критерію Стьюдента, а при неправильному розподілі – за допомогою U-критерію Мана-Уїтні. Між відносними величинами використовували точний метод Фішера, взаємозв'язок ознак між показниками – визначали за допомогою кореляційного аналізу Пірсона (r) (вірогідними вважали розбіжності при  $p < 0,05$ ). Для ранжирування окремих показників застосовували метод перцентилів ( $P_5, P_{10}, P_{25}, P_{75}, P_{90}, P_{95}$ ) та медіана (Me).

**Резюме до розділу 2.** Аналізуючи дані наведені у розділі 2, встановлено, що переважну більшість пацієнтів, включених до основної групи, склали чоловіки (86,4 %). Співвідношення кількості чоловіків до жінок було 6,4:1. Середній вік обстежених пацієнтів дорівнював  $43,67 \pm 0,97$  роки та не відрізнявся у чоловіків від жінок. Тривалість захворювання у хворих на АС була в середньому  $8,32 \pm 0,51$  роки.

Переважну більшість склали пацієнти з центральною формою АС (71,2 %). У 34 (28,8 %) пацієнтів було діагностовано анемічний синдром (у 67,6 % чоловіків та у 32,4 % жінок). За віковим розподілом найбільшу групу пацієнтів було зафіксовано в групі віком 35-55 років.

Для встановлення анемії використовували стандартний набір лабораторних тестів. За результатами аналізу опрацьованої літератури по даній тематиці в розвитку анемічного синдрому важливу роль відіграє активність запального процесу. Тому в ході даного клінічного дослідження використовувалися показники лабораторних критеріїв оцінки активності (СРБ, ІЛ-6, ШОЕ) та опитувальники ASDAS та BASDAI.

Оскільки гепсидин є головним регуляторним білком в обміні заліза, а також гостро реагує на запалення, в нашій роботі для більш глибокого розуміння патогенетичних механізмів розвитку анемії та лабораторних змін показників гемопоезу та ферокінетики, цілком доцільно було визначати рівень гепсидину. Також доречно було провести аналіз ЯЖ у хворих на АС з анемічним синдромом, оскільки анемія часто асоціюється з більшою активністю захворювання, а також, як самостійна патологія, значно погіршує перебіг основного захворювання.

Відповідно до мети та завдань дослідження нами були використанні наступні методи: показники гемопоезу та ферокінетики (кількість еритроцитів, гемоглобіну, КП, MCV, сироваткове залізо, ЗЗЗС, коефіцієнт насичення трансферину залізом, sTfR, феритину, гепсидину); показники активності захворювання (ШОЕ, вміст СРБ, ІЛ-6, ВАШ, BASDAI та ASDAS); для оцінки якості життя та функціональної здатності хворих на АС (SF-36, HAQ та BASFI).

### РОЗДІЛ 3

## ОСНОВНІ ТИПИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ. РОЛЬ КЛІНІЧНОЇ ФОРМИ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ЇХ ФОРМУВАННІ

В структурі ревматичних захворювань серед серонегативних спондилоартритів анкілозивний спондиліт є найпоширенішою формою [91]. Частими позасуглобовими проявами ревматологічних захворювань є гематологічні зміни, зокрема анемічний синдром [61, 85, 116, 123; 135, 157]. При АС анемічний синдром спостерігається не часто і може бути наслідком високої активності запального процесу [19, 25, 43, 47, 64, 66]. За даними досліджень зарубіжних науковців, анемічний синдром при АС зустрічається в 15–48,5 % випадків [10, 43, 47, 64, 66, 123, 151]. Частота випадків АХЗ та ЗДА варіює, хоча переважна більшість досліджень демонструє АХЗ, як найчастіший варіант анемічного синдрому у хворих на АС. Поширеність анемії у хворих на АС в українській популяції не відома. Відсутніми є також особливості гемопоезу та ферокінетики в залежності від тяжкості анемії у цієї когорти пацієнтів. Тому, метою даного розділу було дослідити поширеність анемії у хворих на АС, визначити її особливості в залежності від статі, віку та тривалості захворювання, проаналізувати цитометричну характеристику та показники гемопоезу і ферокінетики в залежності від ступеня важкості анемічного синдрому. Також завданням у даному розділі було вивчення основних типів анемічного синдрому у хворих на АС та вплив клінічної форми та активності запального процесу на його формування.

### **3.1 Характеристика анемічного синдрому у хворих на АС, особливості в залежності від статі, віку та тривалості захворювання**

Серед 118 хворих на АС анемічний синдром було діагностовано у 34 (28,8 %) хворих (рис. 3.1). Середній вік у групі осіб без анемії був в межах  $43,3 \pm 1,1$  роки та у

групі хворих з анемією  $44,4 \pm 2,0$  роки. З 34 хворих з анемією, анемія I ст. реєструвалась у 27 (79,4 %) пацієнтів, анемія II ст. – у 7 (20,6 %) осіб. Латентний дефіцит заліза реєструвався у 10 (11,9 %) осіб з рівнем гемоглобіну не нижче 120 г/л.

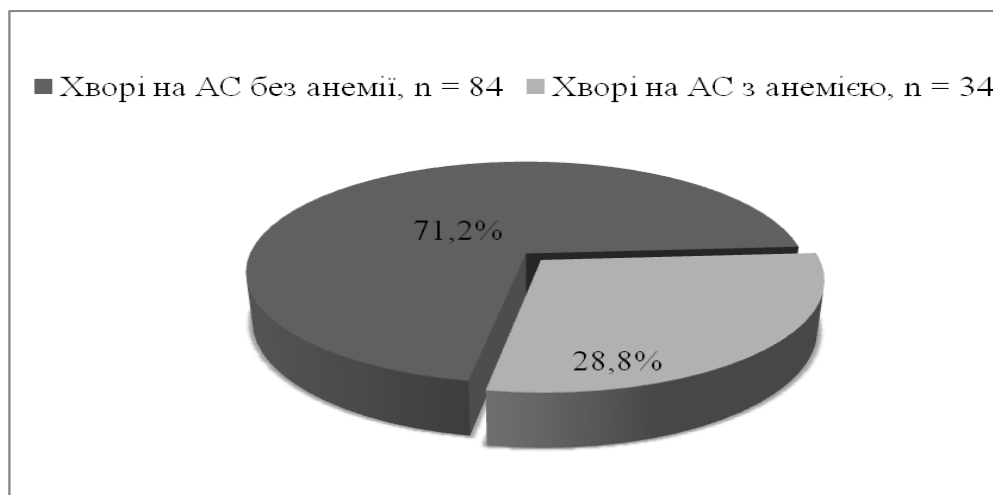


Рис. 3.1 Структура анемічного синдрому у хворих на АС

Аналіз концентрації гемоглобіну в залежності від наявності анемії та її ступеня показав (табл. 3.1), що чоловіки і жінки з анемією мали рівень гемоглобіну в середньому на 32 % нижчим, ніж особи без анемії. Рівень гемоглобіну суттєво не залежав і від віку хворих. Так, якщо в групі з анемією у групі 19-35 років рівень гемоглобіну дорівнював  $102,80 \pm 3,12$  г/л, то в найстаршій віковій групі  $103,17 \pm 2,85$  г/л.

Аналіз зв'язку рівнів гемоглобіну з тривалістю захворювання показав, що анемічний синдром частіше (у 52,9 % випадків) виявлявся у хворих з тривалістю захворювання до 5 років, дещо рідше (у 29,4 % хворих) в групі хворих з тривалістю захворювання 5-10 років та лише у 17,6 % хворих з тривалістю захворювання більше 10 років. Подібні закономірності спостерігались і за середніми цифрами гемоглобіну. Хоча різниця між рівнями гемоглобіну залежно від тривалості захворювання не є достовірною, але, очевидно, що хворі в дебюті захворювання частіше мають гематологічні зміни, зокрема анемічний синдром, який характеризується більш важким перебігом, порівняно з хворими, які мають доволі більший стаж захворювання.

Таблиця 3.1

Рівень гемоглобіну у хворих на АС, зв'язок зі статтю, віком та тривалістю захворювання ( $M \pm m$ ).

Групи пацієнтів з АС		Хворі без анемії, n=84	Хворі з анемією, n=34		
			Хворі з анемією, n=34	I ступеня, n=27	II ступеня, n=7
Рівень гемоглобіну, г/л					
1	Всі пацієнти з АС, n=118	132,24±1,14 n=84	100,74±1,95 n=34	105,74±1,12 n=27	81,43±1,60 n=7
2	Чоловіки, n=102	132,4±1,18 n=79	100,7±1,98 n=23	106±1,16 n=20	82,0±1,93 n=3
3	Жінки, n=16	129,6±5,19 n=5	100,6±2,09 n=11	107,1±1,94 n=7	81,6±1,45 n=4
p <sub>3,2</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Зв'язок з віком					
4	19-35 років, n=29	129,32±2,02 n=19	102,80±3,12 n=10	106,88±1,91 n=8	86,50±1,50 n=2
5	36-55 років, n=74	132,98±1,46 n=56	98,78±3,14 n=18	104,08±1,69 n=13	79,4±1,25 n=5
6	56-75 років, n=15	133,78±3,68 n=9	103,17±2,85 n=6	107,83±2,30 n=6	-
p <sub>5,4</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p <sub>6,4</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p <sub>6,5</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Зв'язок з тривалістю захворювання					
7	До 5 років, n=52	130,56±1,66 n=34	97,67±2,86 n=18	105,50±1,37 n=12	82,00±1,77 n=6
8	5-10 років, n=45	133,49±1,75 n=35	102,10±3,37 n=10	104,78±2,28 n=9	78±0,00 n=1
9	>10 років, n=21	133,13±3,26 n=15	107,67±2,76 n=6	107,67±2,76 n=6	-
p <sub>8,7</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p <sub>9,7</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p <sub>9,8</sub>		p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05

Примітка: p<sub>1</sub> – всі пацієнти з АС; p<sub>2</sub> – чоловіки, хворі на АС; p<sub>3</sub> – жінки, хворі на АС; p<sub>4</sub> – пацієнти віком 19-35 років; p<sub>5</sub> – пацієнти віком 36-55 років p<sub>6</sub> – пацієнти віком 56-75 років; p<sub>7</sub> – пацієнти з тривалістю захворювання до 5 років; p<sub>8</sub> – пацієнти з тривалістю захворювання 5-10 років; p<sub>9</sub> – пацієнти з тривалістю захворювання >10 років, p<0,05 – достовірна різниця між групами

При проведенні порівняльного аналізу рівнів гемоглобіну, еритроцитів та MCV у хворих на АС з різним ступенем анемії (табл. 3.2) достовірної різниці між даними показниками не встановлено.

Таблиця 3.2

Рівні гемоглобіну, еритроцитів та MCV у хворих на АС з різним ступенем анемії ( $M \pm m$ )

Групи хворих		Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	MCV, фл
1	Контроль, n=26	134,85±1,68	4,29±0,08	92,17±1,26
2	Всі пацієнти без анемії, n=84	132,24±1,14	4,35±0,05	84,82±1,01
P <sub>2,1</sub>		p>0,05	p>0,05	p<0,05
В тому числі:				
3	Без дефіциту заліза, n=74	132,45±1,23	4,37±0,05	83,84±1,03
4	З дефіцитом заліза, n=10	130,60±3,23	4,28±0,12	89,52±3,33
P <sub>3,1</sub>		p>0,05	p>0,05	p<0,05
P <sub>3,2</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05
P <sub>4,1</sub>		p>0,05	p>0,05	p<0,05
P <sub>4,2</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05
P <sub>4,3</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05
Пацієнти з АС з анемією				
5	Всі пацієнти з анемією, n=34	100,74±1,9	3,63±0,07	88,17±2,13
P <sub>5,2</sub>		p<0,05	p<0,05	p>0,05
В тому числі:				
6	Анемія 1 ступеня, n=27	105,74±1,12	3,76±0,07	89,33±2,21
7	Анемія 2 ступеня, n=7	81,43±1,60	3,13±0,06	83,72±5,93
P <sub>7,6</sub>		p<0,05	p<0,05	p>0,05

Примітка: p<sub>1</sub> – група контролю; p<sub>2</sub> – всі пацієнти з АС без анемії; p<sub>3</sub> – всі пацієнти з АС без дефіциту заліза ; p<sub>4</sub> – всі пацієнти з АС з дефіцитом заліза; p<sub>5</sub> – всі пацієнти з АС з анемією; p<sub>6</sub> – пацієнти з анемією 1 ст.; p<sub>7</sub> – пацієнти з анемією 2 ст.; p<0,05 – достовірна різниця між групами

### 3.2 Цитометрична характеристика анемічного синдрому у хворих на АС

Аналіз цитометричної картини анемічного синдрому показав (табл. 3.3), що у 55,9 % вона є нормоцитарною та у 26,5 % - мікроцитарною і лише у 17,6 % макроцитарною. Хворі на АС без анемії за показником MCV практично були співставними, а саме - у кожного другого пацієнта MCV дорівнювало менше 80 фл, у 64,3 % - 80-100 фл і 9,5 % хворих були з MCV >100 фл. Макроцитарних змін еритроцитів серед жінок виявлено не було. Суттєвих статевих відмінностей за цитометричним показником не зафіксовано.

Таблиця 3.3

Цитометричні показники у хворих на АС, зв'язок зі статтю (M±m), n (%)

Групи пацієнтів з АС	Підгрупи	MCV, фл (M±m)	Розмір еритроцитів		
			Мікроцитоз MCV < 80 фл	Нормоцитоз MCV 80-100 фл	Макроцитоз MCV >100 фл
Контроль n=26		92,17±1,26	-	24 (92,4 %)	2 (7,6 %)
Всі хворі на АС	Без анемії, n=84	84,94±1,3 <sup>\$</sup>	22 (26,2 %)	54 (64,3 %) <sup>\$</sup>	8 (9,5 %)
	З анемією, n=34	87,43±2,00 <sup>\$</sup>	9 (26,5 %)	19 (55,9 %) <sup>\$</sup>	6 (17,6 %)
Чол.	Без анемії, n=79	84,49±1,05	23(29,1 %)	48 (60,8 %)	8 (10,1 %)
	З анемією, n=23	88,92±2,42	4 (17,4 %)	13 (56,5 %)	6 (26,1 %)
Жін.	Без анемії, n=5	86,69±4,29	1 (20 %)	4 (80 %)	-
	З анемією, n=11	82,44±3,0	5(45,5 %)	6 (54,5 %)	-

Примітка: \$ - вірогідні відмінності щодо групи контролю, p<0,05

Нами було проведено аналіз цитометричної картини анемічного синдрому серед пацієнтів з АС в залежності від вікового розподілу, а також відносно тривалості основного захворювання (табл. 3.4). Суттєвих вікових відмінностей в



розподілі пацієнтів за показником MCV не виявлено. Не було їх і за тривалістю захворювання.

Таблиця 3.4

Цитометричні показники у хворих на АС, зв'язок із віком та тривалістю захворювання (M±m), n (%)

Групи пацієнтів з АС	Підгрупи	MCV, фл (M±m)	Розмір еритроцитів		
			Мікроцитоз MCV < 80 фл	Нормоцитоз MCV 80-100 фл	Макроцитоз MCV >100 фл
19-35 років n=29	Без анемії n=19	85,26±1,97	3 (15,8 %)	14 (73,7 %)	2 (10,5 %)
	З анемією n=10	87,59±5,42	3 (30 %)	5(50 %)	2 (20 %)
36-55 років n=74	Без анемії n=56	84,60±1,34	19 (33,9 %)	31 (55,4 %)	6 (10,7 %)
	З анемією n=18	89,70±2,47	4 (22,2 %)	10 (55,6 %)	4 (22,2 %)
56-75 років n=15	Без анемії n=9	83,40±2,05	2 (22,2 %)	7 (77,8 %)	-
	З анемією n=6	84,57±3,89	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	-
< 5 років	Без анемії n=34	85,21±1,60	8 (23,5 %)	23 (67,6 %)	3 (8,9 %)
	З анемією n=18	85,16±3,36	8 (44,4 %)	7 (38,9 %)	3 (16,7 %)
5-10 років	Без анемії n=35	84,55±1,57	11 (31,4 %)	20 (57,2 %)	4 (11,4 %)
	З анемією n=10	94,61±2,11	-	8 (80 %)	2 (20 %)
>10 років	Без анемії n=15	83,44±2,51	5 (33,3 %)	9 (60,1 %)	1 (6,6 %)
	З анемією n=6	86,49±4,63	1 (16,7 %)	4 (66,6 %)	1 (16,7 %)

Спрямованість змін гемопоезу та ферокінетики у пацієнтів з АС виявляла залежність від характеру змін розмірів еритроцитів (табл. 3.5). Виявилось, що найменше число еритроцитів зустрічалось в групі хворих з макроцитарною анемією.

Хворі з мікроцитарною анемією характеризувались найвищим рівнем еритроцитів, ЗЗЗС та рецепторів до трансферину.

Також для цієї анемії характерним є найнижчий вміст заліза, феритину та коефіцієнту насичення трансферину залізом. Хворі з нормоцитарними та макроцитарними варіантами анемії за цими показниками суттєво не відрізнялись. Рівень гематокриту виявився найнижчим у групі з мікроцитарною анемією –  $0,27 \pm 0,02$ .

Таблиця 3.5

Аналіз показників гемопоезу та ферокінетики у хворих на АС з різними цитометричними варіантами анемічного синдрому ( $M \pm m$ )

Показники	Мікроцитарна анемія, n=9	Нормоцитарна анемія, n=19	Макроцитарна анемія, n=6
Гемоглобін, г/л	$96,0 \pm 4,49$	$104,05 \pm 1,87$	$97,33 \pm 6,17$
Еритроцити, $10^{12}/л$	$3,77 \pm 0,19$	$3,71 \pm 0,07$	$3,18 \pm 0,10^{*\$}$
MCV, фл	$72,7 \pm 2,39$	$90,11 \pm 1,39^*$	$105,25 \pm 1,09^{*\$}$
Залізо, мкмоль/л	$9,16 \pm 0,46$	$10,45 \pm 0,32^*$	$10,38 \pm 0,63$
ЗЗЗС, мкмоль/л	$69,34 \pm 3,88$	$57,12 \pm 1,60^*$	$56,73 \pm 1,92^*$
КНТ залізом, %	$13,7 \pm 1,32$	$18,63 \pm 0,82^*$	$18,92 \pm 1,16^*$
Феритин, мкг/л	$21,01 \pm 1,67$	$32,23 \pm 2,81^*$	$34,95 \pm 6,41^*$
sTfR, мг/л	$7,36 \pm 0,99$	$4,30 \pm 0,37^*$	$4,41 \pm 0,47^*$
Гематокрит	$0,27 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,01^*$	$0,33 \pm 0,01^*$

Примітка: \$ - вірогідні відмінності щодо групи пацієнтів з нормоцитарною анемією,  $p < 0,05$ ; \* - вірогідні відмінності щодо групи пацієнтів з мікроцитарною анемією,  $p < 0,05$

### 3.3 Особливості анемічного синдрому в залежності від ступеня тяжкості анемічного синдрому

За ступенем тяжкості анемічного синдрому серед 34 пацієнтів з анемією переважна більшість пацієнтів мала анемію легкого ступеня у 27 (79,4 %) пацієнтів, а анемія середнього ступеня тяжкості була виявлена у 7 (20,6 %) осіб. Пацієнти з ЗДА у 5 (62,5 %) з поміж інших типів анемічного синдрому мали анемію середнього ступеня тяжкості, на відмінно від АХЗ – 2 (13,4 %) та АХЗ з дефіцитом заліза – 1 (10 %), які були у переважній більшості легкого ступеня тяжкості.

Аналіз цитометричних особливостей в залежності від ступеня анемії показав певні особливості (рис. 3.2). Так, анемія I ступеня характеризувалась у 66,7 % нормоцитозом еритроцитів, у 18,5 % мікроцитозом і лише у 14,8 % макроцитозом, то анемія II ступеня в переважній (57,1 %) більшості мікроцитозом. Частка пацієнтів з нормохромією серед осіб з анемією II ступеня дорівнювала 14,3 %, а з макроцитозом – 28,6 %.

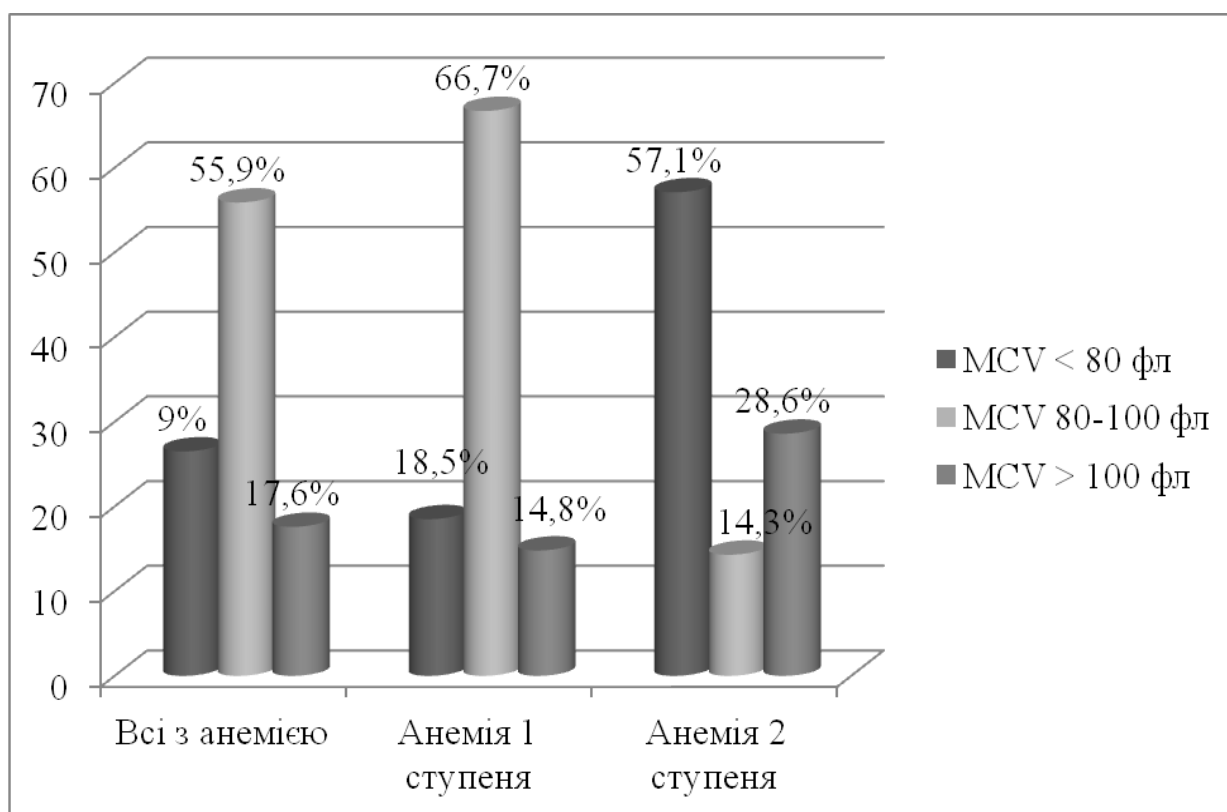


Рис. 3.2 Розподіл пацієнтів за MCV в залежності від ступеня анемії.

Провівши порівняння показників гемопоезу і ферокінетики між групами хворих залежно від ступеня тяжкості анемічного синдрому (табл. 3.6), можна відзначити, що у групі з середнім ступенем тяжкості кількість еритроцитів була на 16,8 % нижчою, MCV – на 6,3 %, рівень заліза – на 16,3 %, КНТ – на 31,5 %, феритин – на 16,1 %, порівняно з групою легкого ступеня анемії. Рівень ЗЗЗС був навпаки вищим у групі з середнім ступенем важкості і був на 19,4 % та рівень гTfR був більше на 45,7 %. Такі зміни можна пояснити скупченням у групі хворих з середнім ступенем тяжкості анемічного синдрому переважної більшості хворих з ЗДА.

Таблиця 3.6

Порівняння показників гемопоезу та ферокінетики у хворих на АС з анемією різного ступеня важкості (M±m)

Показники	Анемія	
	1 ступеня, n=27	2 ступеня, n=7
Гемоглобін, г/л	105,74±1,12	81,43±1,60*
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	3,76±0,07	3,13±0,06*
MCV, фл	89,33±2,21	83,72±5,93
Залізо, мкмоль/л	10,44±0,27	8,74±0,34*
Загальна залізо зв'язуюча здатність, мкмоль/л	57,44±1,22	71,27±4,78*
Коефіцієнт насичення трансферину залізом, %	18,58±0,66	12,73±1,28*
Феритин, мкг/л	30,27±2,34	25,38±4,52
Розчинні рецептори трансферину, мг/л	4,37±0,30	8,05±1,07*
Тривалість захворювання до 5 років	3,79±0,37	3,33±0,42
Тривалість захворювання 5-10 років	9,00±0,47	10±0,00
Тривалість захворювання >10 років	21,33±5,24	-

Примітка: Знаком \* позначені вірогідні відмінності щодо групи пацієнтів з 1 ступенем анемії, p<0,05

### 3.4 Характеристика основних типів анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт

Серед всіх пацієнтів з анемією у 15 хворих (44,1 %) були ознаки АХЗ, у 10 (29,4 %) – АХЗ з функціональним дефіцитом заліза та у 8 (23,5 %) – ЗДА (рис. 3.3). Ще один пацієнт мав ознаки В<sup>12</sup>/фолієводефіцитної анемії.

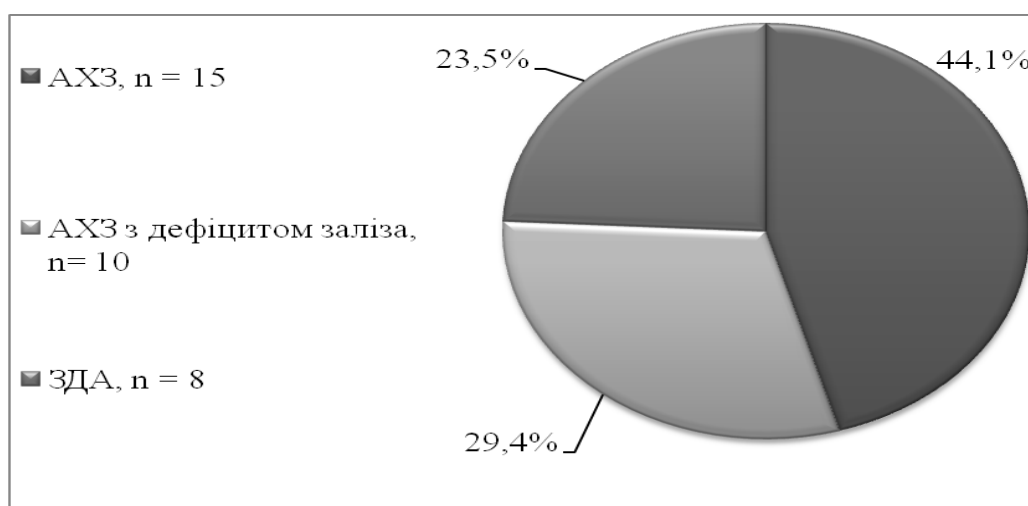


Рис. 3.3 Структура основних типів анемічного синдрому у хворих на АС

Так, в групі хворих з ЗДА виявлявся достовірно нижчий (не лише від АХЗ, але й АХЗ з дефіцитом заліза) рівень сироваткового заліза. В цій же групі найвищою (на 29 % та 37 %, відповідно) була ЗЗЗС. Хворі на ЗДА також характеризувались найнижчим КНТ залізом та гематокритом. Коефіцієнт насичення трансферину в останній групі був на 46% нижчим, ніж в групі АХЗ з дефіцитом заліза та на 88 %, ніж в осіб з АХЗ. Аналіз рівнів феритину в сироватці крові в залежності від типу анемії показав, що в осіб з ЗДА, в порівнянні з АХЗ, рівень феритину був найнижчим, а sTfR – найвищим. Пацієнти з поєднанням АХЗ та дефіцитом заліза за цими показниками займали проміжне місце між хворими з ЗДА та АХЗ.

Порівнюючи групи хворих з різними патогенетичними варіантами анемії у хворих на АС (табл. 3.7) за показниками гемопоезу та ферокінетики слід відмітити, що в осіб з ЗДА рівень гемоглобіну був найнижчим, однак вірогідно не відрізнявся

від хворих з АХЗ та АХЗ з функціональним дефіцитом заліза. Однак, ці групи пацієнтів суттєво різнилися за величиною MCV. Найменший  $73,49 \pm 3,14$  середній розмір еритроцитів був в осіб з ЗДА, вірогідно більшим  $87,30 \pm 3,06$  він був у хворих з поєднанням АХЗ та дефіциту заліза і найбільшим  $95,17 \pm 1,92$  у хворих з АХЗ. В останній групі він був достовірно вищим, ніж у хворих на АХЗ та істинним дефіцитом заліза.

Таблиця 3.7

Порівняння показників гемопоезу та ферокінетики у хворих на АС з різними патогенетичними варіантами анемії ( $M \pm m$ )

Групи	Показники гемопоезу та ферокінетики								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Контр оль, n=26	$134,85 \pm$ 1,86	$4,29 \pm$ 0,08	$92,17 \pm$ 1,30	$15,60 \pm$ 0,90	$54,60 \pm$ 1,92	$27,48 \pm$ 1,60	$29,77 \pm$ 2,30	$3,29 \pm$ 0,14	$0,37 \pm$ 0,00
ЗДА, n=8	$92,88 \pm$ 5,78	$3,69 \pm$ 0,25	$73,49 \pm$ 3,50	$8,30 \pm$ 0,20	$74,81 \pm$ 3,18	$11,22 \pm$ 0,50	$21,98 \pm$ 1,50	$8,35 \pm$ 0,81	$0,27 \pm$ 0,02
АХЗ з дефіци том заліза, n=10	$103,20 \pm$ 2,71	$3,70 \pm$ 0,10	$87,30 \pm$ 3,06	$9,52 \pm$ 0,12	$58,09 \pm$ 1,16	$16,43 \pm$ 0,30	$28,03 \pm$ 5,02	$4,72 \pm$ 0,43	$0,32 \pm$ 0,00
АХЗ, n=15	$102,53 \pm$ 2,20	$3,61 \pm$ 0,08	$95,17 \pm$ 1,90	$11,51 \pm$ 0,20	$54,54 \pm$ 0,64	$21,10 \pm$ 0,24	$34,37 \pm$ 3,03	$3,77 \pm$ 0,25	$0,34 \pm$ 0,00
p <sub>2,1</sub>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>3,1</sub>	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
p <sub>3,2</sub>	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
p <sub>4,1</sub>	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
p <sub>4,2</sub>	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
p <sub>4,3</sub>	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Примітка: 1- Гемоглобін, г/л; 2 - Еритроцити,  $10^{12}/л$ ; 3 - MCV, фл; 4 - Залізо, мкмоль/л; 5 - ЗЗЗС, мкмоль/л; 6 - КНТ, %; 7 - Феритин, мкг/л; 8 - sTfR, мг/л; 9 – Гематокрит, p<sub>1</sub> – група контролю; p<sub>2</sub> – група хворих на АС з ЗДА; p<sub>3</sub> – група хворих на АС з АХЗ з дефіцитом заліза; p<sub>4</sub> – група хворих на АС з АХЗ, p<0,05 – достовірна відмінність між групами

За цитометричною характеристикою ЗДА у 75 % хворих була мікроцитарною та у 25 % нормоцитарною, АХЗ з функціональним дефіцитом заліза у 60 % нормоцитарною та у 20 % мікро/та макроцитарною, а АХЗ – у 73 % нормоцитарною та у 20 % макроцитарною. Подібні відмінності між групами виявлені і за показниками ферокінетики.

На рис. 3.4 зображено відсоткове співвідношення кількості хворих з різними патогенетичними варіантами анемічного синдрому між легким та середнім ступенем тяжкості анемії. Група хворих з ЗДА мала 62,5 % хворих з середнім ступенем тяжкості анемії, що було найбільше по чисельності, ніж у групах з АХЗ (13,4 %) та АХЗ та дефіцитом заліза (10 %). У останніх навпаки переважали хворі з легким ступенем анемії 86,6 % та 90 % відповідно.

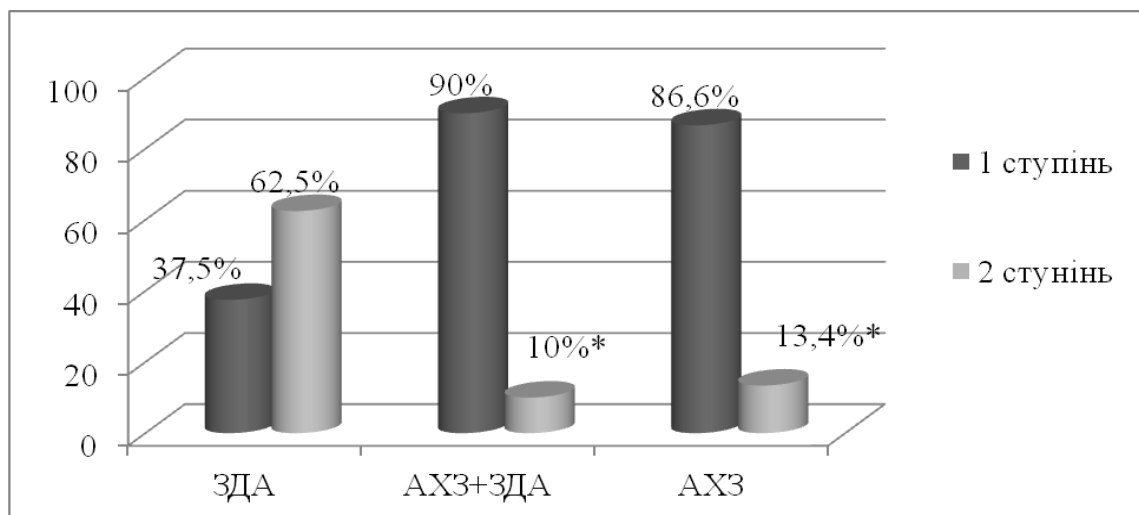


Рис. 3.4 Розподіл пацієнтів з різними патогенетичними варіантами анемічного синдрому за ступенем тяжкості

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи хворих з 1 ступенем анемії,  $p < 0,05$

Розвиток анемії у хворих на АС суттєво залежав від клінічної форми захворювання (табл. 3.8). Так, майже кожен другий хворий з анемією мав периферичну форму АС. Серед пацієнтів з периферичною формою частка осіб з більш тяжкою (анемією II ступеня) анемією була також вищою, ніж серед осіб з центральною формою. Виявлялась тенденція, до збільшення в групі хворих з

периферичною формою частки осіб з АХЗ та поєднання АХЗ з дефіцитом заліза, в той час як при центральній формі переважали пацієнти з ЗДА.

Таблиця 3.8

Зв'язок форми АС з варіантом анемічного синдрому, ступенем анемії та її цитометричною характеристикою ( $M \pm m$ )

Групи		Тривалість АС, роки	Форма	
			центральна n ( %)	периферична n ( %)
1	Пацієнти без анемії, n=84	8,50±0,57	66 (78,6 %)	18 (21,4 %)
2	Пацієнти з анемією, n=34	7,87±1,08	18 (53,0 %)	16 (47,0 %)
p <sub>2,1</sub>		>0,05	<0,05	<0,05
В тому числі:				
3	АХЗ, n=15	7,00±0,92	7 (46,7 %)	8 (53,3 %)
4	АХЗ з дефіцитом заліза, n=10	10,30±2,81	5 (50,0 %)	5 (50,0 %)
5	ЗДА, n=8	5,81±2,25	6 (75%)	2 (25%)
p <sub>4,3</sub>		>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>5,3</sub>		>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>5,4</sub>		>0,05	>0,05	>0,05
В тому числі:				
6	Анемія 1 ступеня, n=27	8,80±1,28	15 (55,6 %)	12 (44,4 %)
7	Анемія 2 ступеня, n=7	4,29±1,02	3 (42,9 %)	4 (57,1 %)
p <sub>7,6</sub>		<0,05	>0,05	>0,05
В тому числі анемія:				
8	Нормоцитарна, n=19	9,63±1,64	9 (47,4 %)	10 (52,6 %)
9	Мікроцитарна, n=9	4,50±1,38 <sup>#</sup>	5 (55,6 %)	4 (44,4 %)
10	Макроцитарна, n=6	7,33±1,67	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)
p <sub>9,8</sub>		>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>10,8</sub>		<0,05	>0,05	>0,05
p <sub>10,9</sub>		>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: p<sub>1</sub> – пацієнти з АС без анемії; p<sub>2</sub> – пацієнти з АС з анемією; p<sub>3</sub> – група хворих на АС з АХЗ; p<sub>4</sub> – група хворих на АС з АХЗ та функціональним дефіцитом заліза; p<sub>5</sub> – група хворих на АС з ЗДА p<sub>6</sub> – група хворих з анемією 1 ст.; p<sub>7</sub> – група хворих з анемією 2 ст.; p<sub>8</sub> – група хворих з нормоцитарною анемією; p<sub>9</sub> – група хворих з мікроцитарною анемією, p<sub>10</sub> – група хворих з макроцитарною анемією p<0,05 – достовірна різниця між групами



### 3.5 Зв'язок анемічного синдрому з активністю запального процесу

Дані наведені в таблиці 3.9 свідчать, що активність запального процесу є чинником, який підвищує імовірність виникнення анемії у хворих на АС.

Таблиця 3.9

Зв'язок активності запального процесу за опитувальниками BASDAI, ASDAS, ВАШ з типом, ступенем та цитометричним варіантом анемії у хворих на АС (M±m)

Групи		Активність запального процесу		
		BASDAI, бали	ASDAS, бали	ВАШ, бали
1	Пацієнти без анемії, n=84	5,37±0,18	3,80±0,07	7,08±0,20
2	Пацієнти з анемією, n=34	6,67±0,24	4,16±0,10	7,97±0,25
p <sub>2,1</sub>		<0,05	<0,05	<0,05
В тому числі:				
3	ЗДА, n=8	5,40±0,46	3,95±0,29	7,75±0,56
4	АХЗ з дефіцитом заліза, n=10	6,76±0,38	4,04±0,15	8,60±0,43
5	АХЗ, n=15	7,42±0,25	4,44±0,11	7,80±0,35
p <sub>4,3</sub>		<0,05	>0,05	>0,05
p <sub>5,3</sub>		<0,05	<0,05	>0,05
p <sub>5,4</sub>		>0,05	>0,05	>0,05
В тому числі:				
6	Анемія 1 ступеня, n=27	6,66±0,28	4,10±0,13	7,51±0,28
7	Анемія 2 ступеня, n=7	6,70±0,41	4,40±0,13	7,68±0,47
p <sub>7,6</sub>		>0,05	>0,05	>0,05
В тому числі анемія:				
8	Мікроцитарна, n=9	6,01±0,54	4,08±0,25	7,67±0,50
9	Нормоцитарна, n=19	6,81±0,26	4,24±0,13	7,95±0,31
10	Макроцитарна, n=6	7,22±0,65	4,07±0,24	8,50±0,72
p <sub>9,8</sub>		>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>10,8</sub>		>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>10,9</sub>		>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: p<sub>1</sub> – пацієнти з АС без анемії; p<sub>2</sub> – пацієнти з АС з анемією; p<sub>3</sub> – група хворих на АС з ЗДА; p<sub>4</sub> – група хворих на АС з АХЗ та функціональним дефіцитом заліза; p<sub>5</sub> – група хворих на АС з АХЗ; p<sub>6</sub> – група хворих з анемією 1 ст.; p<sub>7</sub> – група хворих з анемією 2 ст.; p<sub>8</sub> – група хворих з мікроцитарною анемією; p<sub>9</sub> – група хворих з нормоцитарною анемією, p<sub>10</sub> – група хворих з макроцитарною анемією, p<0,05 – достовірна різниця між групами

Зокрема пацієнти з анемічним синдромом характеризувались більшими величинами BASDAI, ASDAS та болем за ВАШ.

Так, найменша величина BASDAI та ASDAS була притаманна особам з ЗДА, тоді як АХЗ та поєднання АХЗ з дефіцитом заліза характеризувались більшими змінами в сумарних показниках активності захворювання. Зокрема, в порівнянні з ЗДА в осіб з АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза сумарний показник активності BASDAI був вищим на 37 % та на 25 %, відповідно.

Водночас ступінь тяжкості анемії не асоціювалась з більш високою активністю захворювання. В осіб з анемією II ступеня величина BASDAI, ASDAS та біль за ВАШ, була практично співставною з такою в групі хворих з анемією I ступеня. Не виявлено тісних асоціативних зв'язків між важкістю перебігу захворювання з морфологічним варіантом анемії.

Хворі з анемією характеризувались більшими величинами СРБ, ШОЕ та ІЛ-6, ніж пацієнти без анемії (табл. 3.10). Зокрема, в останній групі рівень СРБ був нижчим на 34,9 %, ШОЕ – на 39,4 % а ІЛ-6 – на 28,5 % порівняно з групою хворих на АС та анемією. При цьому найменша величина СРБ, ШОЕ та ІЛ-6 знову ж таки була притаманна ЗДА, тоді як АХЗ та поєднання АХЗ з дефіцитом заліза характеризувались більш високою активністю за цими показниками. В порівнянні з ЗДА у пацієнтів з АХЗ рівні СРБ були вищими на 43 %, ШОЕ – на 19 %, величина ІЛ-6 – на 91 %, відповідно. Хворі з АХЗ з дефіцитом заліза за цими показниками займали проміжне місце.

Ступінь тяжкості анемії також не залежала від активності АС, оціненого за лабораторними маркерами активності захворювання.

Найвищими значення показників СРБ, ШОЕ та ІЛ-6 були при макроцитарній анемії, а найнижчими – при мікроцитарній, хворі з нормоцитозом мали проміжні показники.

Таблиця 3.10

Зв'язок активності запального процесу за рівнями СРБ, ШОЕ, ІЛ-6 з типом, ступенем та цитометричним варіантом анемії у хворих на АС (M±m)

Групи		Активність запального процесу		
		СРБ, нг/л	ШОЕ, мм/год	ІЛ-6, г/мл
1	Пацієнти без анемії, n=84	9,99±0,89	20,69±1,25	18,19±1,51
2	Пацієнти з анемією, n=34	15,34±0,80	34,15±2,23	25,44±1,44
p <sub>2,1</sub>		<0,05	<0,05	<0,05
В тому числі:				
3	ЗДА, n=8	13,13±1,60	31,13±2,12	16,15±1,98
4	АХЗ з дефіцитом заліза, n=10	12,20±0,69	33,00±4,77	24,38±2,39
5	АХЗ, n=15	18,83±0,98	37,13±3,75	30,85±1,43
p <sub>4,3</sub>		>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>5,3</sub>		<0,05	>0,05	<0,05
p <sub>5,4</sub>		<0,05	>0,05	<0,05
В тому числі:				
6	Анемія 1 ступеня, n=27	15,43±0,95	33,11±2,20	25,98±1,54
7	Анемія 2 ступеня, n=7	15,00±1,46	38,14±6,95	23,39±3,84
p <sub>7,6</sub>		>0,05	>0,05	>0,05
В тому числі анемія:				
8	Мікроцитарна, n=9	13,40±1,86	30,11±2,15	18,03±2,90
9	Нормоцитарна, n=19	16,65±1,00	33,05±2,15	27,26±1,33
10	Макроцитарна, n=6	14,08±1,32	43,67±9,88	30,80±3,53
p <sub>9,8</sub>		>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>10,8</sub>		>0,05	>0,05	<0,05
p <sub>10,9</sub>		>0,05	>0,05	<0,05

Примітка: p<sub>1</sub> – пацієнти з АС без анемії; p<sub>2</sub> – пацієнти з АС з анемією; p<sub>3</sub> – група хворих на АС з ЗДА; p<sub>4</sub> – група хворих на АС з АХЗ та функціональним дефіцитом заліза; p<sub>5</sub> – група хворих на АС з АХЗ; p<sub>6</sub> – група хворих з анемією 1 ст.; p<sub>7</sub> – група хворих з анемією 2 ст.; p<sub>8</sub> – група хворих з мікроцитарною анемією; p<sub>9</sub> – група хворих з нормоцитарною анемією, p<sub>10</sub> – група хворих з макроцитарною анемією, p<0,05 – достовірна різниця між групами

Оскільки інтерлейкін ІЛ-6 відіграє важливу роль у патогенезі АС, а також відіграє важливу роль в синтезі гепсидину - основного регуляторного білка метаболізму заліза, ми спробували більш детально проаналізувати зв'язок між

анемічним синдромом та ІЛ-6 (табл. 3.11). Тому, хворі були розділені на три групи в залежності від концентрації в сироватці крові ІЛ-6 за перцентильним аналізом.

Таблиця 3.11

Показники гемопоезу та ферокінетики у хворих з АС з різною активністю хвороби за рівнем інтерлейкіну-6 ( $M \pm m$ )

Показники	Рівень ІЛ-6, нг/л		
	<20,6 г/мл	20,6-32,45 г/мл	>32,45 г/мл
Пацієнти з АС без анемії, n= 84			
Число спостережень (n, %)	72(85,7%)	10(11,9%)	2(2,4%)
Інтерлейкін-6, мкг/л	12,24±0,64	24,82±0,98*	35,55±0,95*
СРБ	9,46±0,70	7,93±2,06	45,5±2,50*
ШОЕ, мм/год	19,58±1,19	36,33±2,40*	42,5±2,50*
Гемоглобін, г/л	132,79±1,27	130,0±2,62	123,5±3,50*
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,42±0,05	3,93±0,07*	3,95±0,05*
MCV, фл	83,35±1,02	94,43±2,48*	89,72±5,28
Залізо, мкмоль/л	13,85±0,37	11,94±0,47*	10,95±1,85
ЗЗЗС, мкмоль/л	55,24±0,72	59,34±1,50*	57,05±1,65
КНТ, %	25,12±0,65	20,20±2,48*	19,12±2,69*
Феритин, мкг/л	23,70±1,39	21,33±3,25	37,65±11,25
sTfR, мг/л	3,10±0,14	4,22±0,20*	3,45±0,88
Пацієнти з АС з анемічним синдромом, n= 34			
Число спостережень (n, %)	9(26,5%)	16(47%)	9(26,5%)
Інтерлейкін-6, мкг/л	14,10±1,14	26,19±0,72*	35,47±0,60*
СРБ	11,42±1,41	16,63±0,98*	16,97±1,47*
ШОЕ, мм/год	32,56±3,75	32,69±2,43	38,33±6,36
Гемоглобін, г/л	107,6±2,83	99,88±2,65	95,44±4,29*
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	3,94±0,16	3,57±0,08	3,42±0,14*
MCV, фл	80,65±4,72	89,20±2,68	93,87±3,61*
Залізо, мкмоль/л	9,42±0,43	10,01±0,36	10,91±0,52
ЗЗЗС, мкмоль/л	64,0±3,30	59,28±2,71	58,32±2,21
КНТ, %	15,22±1,37	17,68±1,03*	19,0±1,21*
Феритин, мкг/л	24,79±2,51	28,41±3,10	35,25±3,57*
sTfR, мг/л	5,49±0,71	4,99±0,70	5,34±0,79
Частка осіб з ЗДА	4 (44,4%)	3 (18,7%)	1 (11,1%)*

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи з мінімальним значеннями вмісту інтерлейкіну-6,  $p < 0,05$ .

В першу групу увійшли хворі з оптимальним  $<20,6$  г/мл рівнем ІЛ-6 ( $<P_{25}$ ), в другу групу – пацієнти з гранично високим  $20,6-32,45$  г/мл значеннями ІЛ-6 ( $P_{25-75}$ ), і в третю групу – хворі з високим  $>32,45$  г/мл рівнем ІЛ-6 ( $>P_{75}$ ). Встановлено, що в групі хворих на АС з оптимальними та гранично високими значеннями ІЛ-6 в сироватці крові і відсутності анемії реєструється помірне, але вірогідне, зниження вмісту гемоглобіну та еритроцитів. Подібні закономірності виявлені і за рівнем сироваткового заліза, який у групі з гранично високим рівнем ІЛ-6 та високим рівнем ІЛ-6 був достовірно (на 16-26 %) нижчим, ніж в групі з оптимальним рівнем. В групі хворих на АС з оптимальними та гранично високими значеннями ІЛ-6, пропорційно зростанню в сироватці крові ІЛ-6, збільшувався рівень ЗЗЗС крові, а також феритину (на 58 %). Коефіцієнт насичення трансферину залізом знижувався в групі хворих з високими та помірними рівнями, в порівнянні з пацієнтами з низькими значеннями ІЛ-6.

Подібні закономірності виявлялись і в осіб з анемією. В порівнянні з пацієнтами з мінімальними значеннями ІЛ-6 рівень гемоглобіну та еритроцитів були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів з оптимальними значеннями ІЛ-6. Пропорційно збільшенню в сироватці крові ІЛ-6 відбувалось зростання феритину в сироватці крові, який в умовах запального процесу в більшій мірі відображає активність запального процесу, а не запаси заліза в організмі. Водночас показники ферокінетики не асоціювались з концентрацією ІЛ-6, що очевидно пов'язано з накопиченням саме в групі з оптимальним рівнем ІЛ-6 осіб з ЗДА. Тому, зі зростанням активності запального процесу відбувалось незначне зростання рівнів сироваткового заліза, коефіцієнта насичення трансферину залізом (на 18 і на 32 %), зростання вмісту розчинних рецепторів трансферину та зниження ЗЗЗС.

Ми також оцінили показники гемопоезу та ферокінетики в залежності від активності, оціненої за опитувальником BASDAI. За даними опитувальника BASDAI (табл. 3.12) мінімальна активність захворювання дорівнювала 4 балам, помірна – 4-7 балів і висока активність –  $>7$  балів.

Було встановлено, що в групі хворих без анемії зі зростанням активності АС за BASDAI достовірно знижувались рівні гемоглобіну, еритроцитів, MCV,

знижувалось сироваткове залізо та коефіцієнт насичення трансферину. За рівнем феритину та розчинними рецепторами трансферину відмінностей між групами не виявлялось, хоча відмічалась деяка тенденція до їх зростання.

Таблиця 3.12

Показники гемопоезу та ферокінетики у хворих з АС з різною активністю хвороби за опитувальником BASDAI ( $M \pm m$ )

Показники	BASDAI, бали		
	До 4	4 – 7	7 та більше
Пацієнти з АС без анемії, n= 84			
Число спостережень (n, %)	17(20,2%)	53(63,1%)	14(16,7%)
Гемоглобін, г/л	137,5±2,72	131,85±1,36	127,36±2,61*
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,47±0,12	4,37±0,06	4,14±0,10*
MCV, фл	80,43±2,02	85,09±1,24	89,13±2,51*
Залізо, мкмоль/л	15,23±0,55	12,85±0,42*	12,85±0,50*
ЗЗЗС, мкмоль/л	55,63±1,21	56,31±0,84	55,10±0,19
КНТ, %	27,64±1,23	22,75±0,69*	23,38±1,01*
Феритин, мкг/л	25,06±2,98	23,41±1,59	27,35±5,07
sTfR, мг/л	3,20±0,31	3,02±0,15	4,04±0,44

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи зі значенням шкали BASDAI «До 4 балів», ( $p < 0,05$ )

Подібну залежність від активності хвороби виявляли показники гемопоезу з наявністю анемії (таб. 3.13). В порівнянні з пацієнтами з помірною активністю хвороби (BASDAI до 7 балів) рівень гемоглобіну та еритроцитів були нижчими, ніж у хворих з максимальною активністю (BASDAI >7 балів). Однак, відмінностей в показниках ферокінетики в залежності від активності захворювання практично не було. Лише спостерігались відмінності за рівнем феритину, який в осіб з помірною

активністю захворювання був на 45 % нижчим, ніж у хворих з високою активністю АС. У хворих з максимальною активністю хвороби були встановлені достовірні відмінності за таким показником як коефіцієнт насичення трансферину залізом, який був вищим на 17 %, ніж у хворих з помірними значеннями BASDAI.

Вміст розчинних рецепторів трансферину у пацієнтів з проміжною активністю захворювання перевищував відповідний показник у хворих з помірною активністю, що на нашу думку пов'язано з накопиченням осіб з ЗДА саме в групі з помірною активністю запального процесу.

Таблиця 3.13

Показники гемопоезу та ферокінетики у хворих з АС з різною активністю хвороби за опитувальником BASDAI (M±m)

Показники	BASDAI, бали		
	До 4	4 – 7	7 та більше
Пацієнти з АС з анемією, n= 34			
Число спостережень (n, %)	-	21 (61,7%)	13 (38,2%)
Гемоглобін, г/л	-	102,10±2,57	98,54±2,99
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	-	3,72±0,10	3,48±0,09
MCV, фл	-	84,48±2,87	94,14±2,35*
Залізо, мкмоль/л	-	9,77±0,34	10,62±0,33
ЗЗЗС, мкмоль/л	-	62,48±2,38	56,74±2,35
КНТ, %	-	16,32±0,96	19,09±0,85*
Феритин, мкг/л	-	24,97±2,09	36,22±3,47*
sTfR, мг/л	-	5,71±0,52	4,40±0,70
Частка осіб з ЗДА		7 (33,3%)	1 (7,7%)*

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи зі значенням шкали BASDAI «4-7 балів», (p<0,05)

**Резюме.** Узагальнюючи результати наведені у розділі 3, можна сказати, що анемічний синдром у хворих на АС виявляється у 28,8 % випадків, а ще у 10 осіб (11,9 %) реєструється латентний дефіцит заліза.

Спектр анемії представлений АХЗ (44,1 %), АХЗ з дефіцитом заліза (29,4 %) та ЗДА (23,5 %). За цитометричною характеристикою ЗДА у 75 % пацієнтів мікроцитарна, а АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза у 86,8 % та 70 % – нормоцитарна.

Спрямованість змін гемопоезу та ферокінетики у хворих на АС залежить від типу анемії. Для хворих з ЗДА характерним є найвищі рівні еритроцитів, ЗЗС та sTfR, мікроцитоз та найнижчі рівні сироваткового заліза, КНТ та феритину. У хворих з АХЗ реєструються лише помірні зміни обміну заліза, пацієнти з АХЗ з супутнім дефіцитом заліза за цими показниками займають проміжні позиції.

Наявність анемії тісно асоціюється з активністю захворювання оціненим за індексами BASDAI та ASDAS, лабораторними маркерами запалення – ШОЕ, СРБ та ІЛ-6 в сироватці крові. Для АХЗ характерним є найвищі показники активності захворювання, для ЗДА – найнижчі, хворі з АХЗ і дефіцитом заліза за показниками активності запального процесу займають проміжне місце.

**Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в розділі 3 [13, 14, 36, 37, 39, 40, 180, 209, 210].**



## РОЗДІЛ 4

### РІВЕНЬ ГЕПСИДИНУ У ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ, ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ТИПОМ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ

Аналіз літератури останніх років показав, що гепсидин є основним медіатором анемії та відіграє центральну роль у гомеостазі і метаболізмі заліза та може бути ключовою ланкою патогенезу АХЗ, внаслідок його впливу на метаболізм заліза, і його тісного зв'язку з цитокінами та запаленням [64, 200]. Зв'язок гепсидину, ІЛ-6 з метаболізмом заліза вперше був продемонстрований С. Pigeon і співавт. [165]. Він показав, що саме ІЛ-6 стимулює експресію гепатоцитами гострофазового протеїну гепсидину, який в свою чергу інгібує абсорбцію заліза в 12-палій кишці. Запалення провокує підвищення рівня гепсидину, який знижує поглинання заліза в кишечнику і вивільнення заліза з макрофагів шляхом біохімічного механізму, що має назву «взаємодія гепсидин-феропортину», тобто перерозподіляє функціональне залізо в організмі людини, необхідне для достатнього еритропоезу, депонуючи його в клітинах ретикулоендотеліальної системи [101, 197]. Тобто, загальний вміст заліза в організмі є нормальним, але його не достатньо для ефективного еритропоезу [197].

При чистій залізодефіцитній анемії (ЗДА), концентрація гепсидину у сироватці та сечі значно знижується. Навіть при відсутності анемії гепсидин виявляється чутливим показником дефіциту заліза. Більше того, порівняно з гематокритом та гемоглобіном, зниження гепсидину є раннім маркером дефіциту заліза разом з коефіцієнтом насичення трансферину і зниженням феритину [150]. Пацієнти з запальними порушеннями та супутнім залізодефіцитом зазвичай мають нижчий рівень гепсидину порівняно з тими, що мають «чисту» АХЗ [121, 150].

Тому, визначення гепсидину є перспективним інструментом, який може виявитись корисним в доповнення до нинішнього переліку діагностичних тестів для оцінки метаболізму заліза, особливо при ЗДА, оскільки з залученням цього тесту потенційно можна буде диференціювати АХЗ та ЗДА [9]. Окрім того практично відсутніми є дані про вікові та статеві особливості в концентрації гепсидину в

сироватці крові, а також його зв'язок з іншими факторами, що обтяжують перебіг захворювання.

Метою даного розділу було оцінити рівень гепсидину у хворих на АС, оцінити зв'язок зі статтю, віком та тривалістю захворювання, визначити його асоціацію з перебігом захворювання та різними формами анемії, а також описати зв'язок з активністю захворювання.

#### 4.1 Вміст гепсидину у хворих на АС, зв'язок з віком, статтю, тривалістю захворювання

Аналіз вмісту гепсидину в сироватці крові показав, що особи контрольної групи та хворі на АС істотно відрізняються за цим показником.

При проведенні персентильного порівняння (табл. 4.1) було встановлено, що рівень гепсидину був в межах 17,97-38,8 нг/мл ( $P_5$  -  $P_{95}$ ) у 90 % осіб контрольної групи, а у хворих на АС у 90 % був в діапазоні 14,62-87,38 нг/мл. Оскільки в літературі відсутні чіткі критерії градації рівнів гепсидину, для подальшого аналізу ми обрали показники, які відповідали  $P_{25}$  (до 25 нг/мл),  $P_{25} - P_{75}$  (25-35 нг/мл) та  $P_{75}$  (вище 35 нг/мл) групи контролю. При оцінці результатів персентильного аналізу вмісту гепсидину в сироватці крові у практично здорових осіб та хворих на АС встановлено, що рівень гепсидину  $P_{95}$  хворих на АС був в 2,3 рази вищим, ніж у  $P_{95}$  контрольної групи.

Таблиця 4.1

Персентильний аналіз вмісту гепсидину в сироватці крові у практично здорових осіб та хворих на АС

Групи	Медіана	Гепсидин, нг/мл					
		$P_5$	$P_{10}$	$P_{25}$	$P_{75}$	$P_{90}$	$P_{95}$
Контроль, n=26	30,0	17,97	23,95	25,25	35	38,1	38,8
Хворі на АС, n=76	37,2	14,62	18,75	27	49,15	74,14	87,38

При порівнянні середнього рівня гепсидину у хворих на АС  $42,07 \pm 2,51$  нг/мл та осіб контрольної групи  $30,10 \pm 1,36$  нг/мл було встановлено, що в основній групі середні його рівні є вищими на 28,5 % (табл. 4.2). В групі хворих на АС у 41 пацієнта (54 %) виявлялись рівні гепсидину  $>35$  нг/мл, у 16 (21 %) –  $<25$  нг/мл та у 19 (25 %) в межах 25-35 нг/мл. В групі практично здорових осіб значень гепсидину більше  $P_{75}$  зареєстровано не було, у 19 (73,1 %) виявлялись рівні гепсидину в межах  $P_{25} - P_{75}$ , і у 7 (26,9 %) менше  $P_{25}$ .

Таблиця 4.2

Ранжирування рівнів гепсидину у хворих на АС та його зв'язок з статтю

Групи хворих	Гепсидин, нг/мл	Частота виявлення рівня гепсидину, n (%)			
		$< P_{25}$	$P_{25} - P_{75}$	$> P_{75}$	
		$< 25$ нг/мл	25-35 нг/мл	$> 35$ нг/мл	
1	Контрольна група, n=26	$30,10 \pm 1,36$	7 (26,9 %)	19 (73,1 %)	-
2	Хворі на АС, n=76	$42,07 \pm 2,51$	16 (21 %)	19 (25 %)	41 (54 %)
	$p_{2,1}$	$< 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
В тому числі:					
3	Жінки з АС, n=13	$51,31 \pm 7,26$	2 (15,5 %)	3 (23 %)	8 (61,5 %)
4	Чоловіки з АС, n=63	$40,16 \pm 2,60$	14 (22,2 %)	16 (25,4 %)	33 (52,4 %)
	$p_{4,3}$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Примітка:  $p_1$  - група контролю;  $p_2$  - група хворих на АС;  $p_3$  - група жінок з АС;  $p_4$  - група чоловіків з АС;  $p < 0,05$  – достовірна відмінність між групами

Аналогічно було проаналізовано середній рівень гепсидину та розподіл хворих відносно його рівня за віковим показником та тривалістю захворювання (табл. 4.3). Аналіз гендерних особливостей в рівнях гепсидину показав, що останній виявився на 21,7 % вищим у жінок, ніж у чоловіків. За віковим розподілом хворих істотної різниці за середнім значенням та за рівнем гепсидину встановлено не було.

Таблиця 4.3

Ранжування рівнів гепсидину у хворих на АС та його зв'язок з віком

Групи хворих за віком		Гепсидин, нг/мл	Частота виявлення рівня гепсидину, n (%)		
			< P <sub>25</sub>	P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub>	>P <sub>75</sub>
		M±m	<25 нг/мл	25-35 нг/мл	>35 нг/мл
1	19-35 років, n=18	39,06±4,69	5 (27,8 %)	4 (22,2 %)	9 (50 %)
2	36-55 років, n=48	43,85±3,27	11 (22,9 %)	10 (20,8 %)	27 (56,3 %)
3	56-75 років, n=10	38,92±7,20	1 (10 %)	6 (60 %)	3 (30 %)
p <sub>2,1</sub>		>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p <sub>3,1</sub>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p <sub>3,2</sub>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: p<sub>1</sub> – група хворих на АС віком 19-35 років; p<sub>2</sub> – група хворих на АС віком 36-55 років; p<sub>3</sub> – група хворих на АС віком 55-75 років; p<0,05 – достовірна відмінність між групами

Що стосується тривалості захворювання (табл. 4.4), то тут також не виявлялось вірогідних відмінностей між групами з найнижчою тривалістю захворювання та групою з найвищим стажем хвороби. Зокрема, в групах з тривалістю до 5 років та 5-10 років рівень гепсидину був 42,25±3,88 нг/мл та 44,61±4,11 нг/мл, відповідно, що на 15,4 % та 19,9 % відповідно вище, ніж у групі з тривалістю понад 10 років. У групі хворих з тривалістю захворювання менше 5 років було зафіксовано найбільшу кількість пацієнтів з рівнем гепсидину >P<sub>75</sub> – 22 (66,8 %), що було достовірно більше по відношенню до групи хворих з тривалістю захворювання більше 10 років. За рівнем гепсидину у групі хворих з тривалістю захворювання >10 років була найбільша частка хворих 9 (69,2 %) з рівнем гепсидину в межах 25-35 нг/мл, що було достовірно більше, ніж у групах з тривалістю захворювання менше 5 років та з тривалістю захворювання 5-10 років.

Таблиця 4.4

Ранжування рівнів гепсидину у хворих на АС та його зв'язок з тривалістю захворювання

Групи хворих за віком		Гепсидин, нг/мл	Частота виявлення рівня гепсидину, n (%)		
			< P <sub>25</sub>	P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub>	>P <sub>75</sub>
		M±m	<25 нг/мл	25-35 нг/мл	>35 нг/мл
1	До 5 років, n=33	42,25±3,88	8 (24,2 %)	3 (9 %)	22 (66,8 %)
2	5-10 років, n=30	44,61±4,11	11 (36,7 %)	7 (23,3 %)	12 (40 %)
3	>10 років, n=13	35,74±5,53	2 (15,4 %)	9 (69,2 %)	2 (15,4 %)
P <sub>2,1</sub>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P <sub>3,1</sub>		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P <sub>3,2</sub>		>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Примітка: p<sub>1</sub> – група хворих на АС з тривалістю захворювання до 5 років; p<sub>2</sub> – група хворих на АС з тривалістю захворювання 5-10 років; p<sub>3</sub> – група хворих на АС з тривалістю захворювання >10 років; p<0,05 – достовірна відмінність між групами

#### 4.2 Зв'язок рівнів гепсидину у хворих на АС з активністю запального процесу

Дослідженням встановлено (табл. 4.5), що паралельно збільшенню рівнів гепсидину зростала концентрація в сироватці крові маркерів запального процесу (ШОЕ, СРБ, ІЛ-6). Так, спостерігались достовірні відмінності в рівнях маркерів запального процесу між групами з рівнем гепсидину в межах 25-35 нг/мл та рівнем гепсидину <25 нг/мл. Тоді як в групі з рівнем гепсидину >35 нг/мл, середні значення, а також частка осіб з високими рівнями ШОЕ, СРБ та ІЛ-6 виявилась ще більшою. Зокрема, в групі з рівнем гепсидину >35 нг/мл в порівнянні з його рівнем у групі <25 нг/мл середні значення ШОЕ, СРБ та ІЛ-6 виявились вищими на 28 %,

39% та 18 % відповідно. Найбільша кількість хворих з високими рівнями СРБ, ІЛ-6 та ШОЕ виявлялась в групі з рівнем гепсидину >35 нг/мл.

Таблиця 4.5

Вміст маркерів запалення в сироватці крові у хворих на АС (n=76) залежно від рівня гепсидину

Характеристика груп за рівнем гепсидину		Рівень гепсидину <25 нг/мл (n=16)	Рівень гепсидину в межах 25-35 нг/мл (n=19)	Рівень гепсидину >35 нг/мл (n=41)
СРБ, нг/л	M±m	9,20±0,99	11,74±1,18	15,11±1,44*
	Частка хворих з СРБ > 18 нг/л, n (%)	1 (6,25 %)	3 (15,8 %)	15 (36,6 %)
Коефіцієнт кореляції		r=0,30; p < 0,05		
ІЛ-6, г/мл	M±m	22,84±3,26	21,70±1,93	28,16±1,72#
	Частка хворих з ІЛ-6 > 32,45г/мл, n (%)	-	-	10 (24,4 %)*
Коефіцієнт кореляції		r=0,36; p < 0,05		
ШОЕ, мм/год	M±m	20,93±1,95	25,56±2,66	29,41±2,53*
	Частка хворих з ШОЕ > 45 нг/л, n (%)	-	1 (5,3 %)	5 (12,2 %)
Коефіцієнт кореляції		r=0,38; p < 0,05		

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи з показником гепсидину <25 нг/мл, p<0,05; # - вірогідні відмінності щодо групи з показником гепсидину в межах 25-35 нг/мл, p<0,05

За допомогою кореляційного аналізу було встановлено взаємозв'язок (r=0,30, r=0,36, r=0,38; p<0,05) між маркерами запального процесу (рівнями СРБ, ІЛ-6 та ШОЕ) та рівнем гепсидину.

В якій мірі змінювалась активність захворювання за опитувальниками BASDAI, ASDAS та ВАШ в залежності від рівнів гепсидину було оцінено в наступній частині нашого дослідження (табл. 4.6). Встановлено, що зі зростанням концентрації гепсидину вірогідно збільшувалась частка хворих з високими рівнями BASDAI та ASDAS. Зокрема, частка осіб з високими значеннями ВАШ та ASDAS в групі з рівнями гепсидину >35 нг/мл в порівнянні з значеннями у групі з <P<sub>25</sub> була в 3,1 рази вищою.

Таблиця 4.6

Зв'язок активності запального процесу за опитувальниками BASDAI, ASDAS та ВАШ з рівнем гепсидину у хворих на АС (n=76)

Характеристика груп за рівнем гепсидину		Рівень гепсидину <25 нг/мл (n=16)	Рівень гепсидину в межах 25-35 нг/мл (n=19)	Рівень гепсидину >35 нг/мл (n=41)
BASDAI, бали	M±m	5,11±0,27	5,97±0,34	6,23±0,23*
	Частка хворих з BASDAI > 7 балів, n (%)	-	5 (26 %)	12 (29 %)
Коефіцієнт кореляції		r =0,43, p < 0,05;		
ASDAS, бали	M±m	3,66±0,18	3,87±0,15	4,07±0,09*
	Частка хворих з ASDAS >3,2 балів, n (%)	12 (75 %)	14 (74 %)	38 (93 %)
Коефіцієнт кореляції		r =0,37, p < 0,05		
ВАШ, бали	M±m	7,56±0,32	7,53±0,28	7,76±0,22
	Частка хворих з ВАШ > 8 балів, n (%)	7 (44 %)	9 (47 %)	22 (54 %)
Коефіцієнт кореляції		r = 0,03, p > 0,05		

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо груп з нижчими показниками гепсидину, p<0,05

За допомогою кореляційного аналізу було встановлено взаємозв'язок ( $r=0,43$ ,  $r=0,37$ ;  $p<0,05$ ) між даними запального процесу (BASDAI, ASDAS) та рівнем гепсидину.

#### 4.3 Зв'язок рівнів гепсидину у хворих на АС з анемічним синдромом та різними формами анемії

Оскільки гепсидин відіграє ключову роль у метаболізмі заліза, ми оцінили його рівні в групах хворих з анемією та без анемії (табл. 4.7).

Було встановлено негативний кореляційний зв'язок гепсидину з формуванням анемічного синдрому ( $r = -0,32$ ;  $p<0,05$ ). В групі хворих без анемії  $36,08\pm 2,57$  нг/мл середні значення гепсидину вірогідно відрізнялися від групи хворих з анемією  $51,77\pm 4,62$  нг/мл. Найнижчий рівень гепсидину, виявлявся в осіб з ознаками ЗДА  $35,84\pm 7,50$  нг/мл, а найвищий  $62,78\pm 5,94$  нг/мл в групі хворих з АХЗ. Група АХЗ з дефіцитом заліза за рівнями гепсидину  $48,53\pm 9,50$  нг/мл, займала проміжне місце.

Таблиця 4.7

Вміст гепсидину в сироватці крові у хворих на АС з анемією

Групи хворих	Гепсидин, нг/мл ( $M\pm m$ )	Частота виявлення рівня гепсидину, n (%)		
		Рівень гепсидину <25 нг/мл	Рівень гепсидину в межах 25-35	Рівень гепсидину >35 нг/мл
1 Контрольна група, n= 26	30,10±1,36	7 (27 %)	13 (50 %)	6 (23 %)
2 Пацієнти без анемії, n=47	36,08 ±2,57	11 (23 %)	12 (26 %)	24 (51 %)
3 Пацієнти з анемією, n=29	51,77±4,62	5 (17 %)	7 (24 %)	17 (59 %)
$p_{2,1}$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
$p_{3,1}$	$p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
$p_{3,2}$	$p<0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$



Продовження табл. 4.7

Групи хворих		Гепсидин, нг/мл (M±m)	Частота виявлення рівня гепсидину, n (%)		
			Рівень гепсидину <25 нг/мл	Рівень гепсидину в межах 25-35	Рівень гепсидину >35 нг/мл
4	ЗДА, n=7	35,84±7,50	2 (28,6 %)	3 (42,8 %)	2 (28,6 %)
5	АХЗ з дефіцитом заліза, n=6	48,53±9,50	1 (16,7 %)	2 (33,3 %)	3 (50 %)
6	АХЗ, n=15	62,78±5,94	-	2 (13,3%)	13 (86,7%)
p <sub>5,4</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p <sub>6,4</sub>		p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p <sub>6,5</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05	P<0,05
В тому числі:					
7	Анемія 1 ступеня, n=23	53,98±5,30	3 (13 %)	5 (22 %)	15 (65 %)
8	Анемія 2 ступеня, n=6	43,32±9,26	1 (16,7 %)	2 (33,3 %)	3 (50 %)
p <sub>8,7</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
В тому числі анемія:					
8	Нормоцитарна, n=17	54,01±5,67	1 (6 %)	4 (24 %)	12 (70 %)
9	Мікроцитарна, n=8	48,79±10,2	2 (25 %)	2 (25 %)	4 (50 %)
1	Макроцитарна, n=4	48,25±14,5	1 (25 %)	1 (25 %)	2 (50 %)
p <sub>9,8</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p <sub>10,8</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p <sub>10,9</sub>		p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Коефіцієнт кореляції (рівень Нв, г/л)		r = -0,32; p < 0,05			

Примітка: p<sub>1</sub> – пацієнти з АС без анемії; p<sub>2</sub> – пацієнти з АС з анемією; p<sub>3</sub> – група хворих на АС з ЗДА; p<sub>4</sub> – група хворих на АС з АХЗ та функціональним дефіцитом заліза; p<sub>5</sub> – група хворих на АС з АХЗ; p<sub>6</sub> – група хворих з анемією 1 ст.; p<sub>7</sub> – група хворих з анемією 2 ст.; p<sub>8</sub> – група хворих з мікроцитарною анемією; p<sub>9</sub> – група хворих з нормоцитарною анемією, p<sub>10</sub> – група хворих з макроцитарною анемією, p<0,05 – достовірна різниця між групами

Аналіз рівнів гепсидину в залежності від ступеня анемії показав, що особи з легким ступенем анемії мали на 23 % вищий рівень гепсидину, ніж пацієнти з середнім ступенем анемії. Ми вважаємо, що все ж таки переважна більшість хворих з анемією 2 ступеня мала істину ЗДА, яка характеризувалася нижчими рівнями гепсидину, а хворі з 1 ступенем анемії мала ознаки АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза.

Такі ж відмінності прослідковуються і при порівняльному аналізі груп за цитометричною характеристикою. Найвищі рівні гепсидину та найбільша кількість осіб з високим рівнем останнього зафіксовано у групі з нормоцитарною анемією 12 (70 %).

#### **4.4 Особливості гемопоезу і ферокінетики у хворих на АС в залежності від рівня гепсидину в сироватці крові**

Нами також був проведений аналіз зв'язку рівнів гепсидину з показниками гемопоезу і ферокінетики у хворих на АС з анемією та без такої (табл. 4.8). В групі хворих без анемії нами не виявлено істотного зв'язку гепсидину з показниками червоної кров та ферокінетики. Тоді, як в осіб з анемією чітко прослідковувався зв'язок гепсидину з сироватковим залізом ( $r=0,26$ ;  $p<0,05$ ), розчинними рецепторами трансферину ( $r=-0,15$ ;  $p<0,05$ ) та коефіцієнтом насичення трансферину ( $r=0,17$ ;  $p<0,05$ ). Так, в групі з рівнем гепсидину  $<25$  нг/мл рівень заліза  $8,60\pm 0,69$  мкмоль/л, виявився найнижчим. Достовірно вищі рівні цього показника були в осіб з рівнями гепсидину  $P_{25-75}$ ,  $P_{75}$ . У групі хворих на АС з рівнем гепсидину  $>P_{75}$  рівень КНТ був на 28,7%, а феритину та на 35,5% вищим порівняно з групою хворих на АС з рівнем гепсидину  $<25$  нг/мл. На рахунок розчинних рецепторів трансферину, то їх рівень навпаки – зі зростанням гепсидину знижувався з  $(6,58\pm 0,89)$  мг/л в групі з рівнем гепсидину  $<P_{25}$  до  $5,06\pm 0,67$  мг/л в групі з рівнем гепсидину  $>P_{75}$ . Феритин, як і гепсидин реагував на запалення зростанням його кількості.

Таблиця 4.8

Зв'язок рівнів гепсидину з показниками гемопоезу і ферокінетики у хворих на АС (M±m)

Показники	Гепсидин, нг/мл		
	<P <sub>25</sub>	P <sub>25-75</sub>	>P <sub>75</sub>
	<25 нг/мл	25-35 нг/мл	>35 нг/мл
Пацієнти з АС без анемії, n= 47			
Число спостережень (n, %)	12 (25,5 %)	12 (25,5 %)	23 (49 %)
Гемоглобін, г/л	136,5±2,98	129,08±2,98	132,43±2,33
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,63±0,10	4,34±0,11	4,43±0,10
MCV, фл	81,23±3,19	83,32±3,18	85,32±1,90
Залізо, мкмоль/л	14,82±0,87	13,29±1,05	13,01±0,66
ЗЗЗС, мкмоль/л	58,03±0,93	55,35±1,42	54,12±1,27*
КНТ залізом, %	25,53±1,49	23,93±1,79	23,98±1,25
Феритин, мкг/л	22,44±1,91	24,89±3,72	25,16±2,32
sTfR, мг/л	2,91±0,14	2,74±0,23	3,50±0,24*
Пацієнти з АС з анемічним синдромом, n= 29			
Число спостережень (n, %)	4 (14 %)	7 (24 %)	18 (62 %)* <sup>@</sup>
Гемоглобін, г/л	97,33±10,09	101,14±4,35	99,78±2,62
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	3,70±0,32	3,70±0,17	3,57±0,08
MCV, фл	72,44±7,95	83,19±4,82	91,43±2,15*
Залізо, мкмоль/л	8,60±0,69	9,49±0,57	10,88±0,31* <sup>@</sup>
ЗЗЗС, мкмоль/л	62,90±1,91	67,06±5,23	57,61±2,02
КНТ залізом, %	13,75±1,50	14,98±1,89	19,29±0,83* <sup>@</sup>
Феритин, мкг/л	21,83±3,14	21,14±1,76	33,86±2,86* <sup>@</sup>
sTfR, мг/л	6,58±0,89	5,32±0,81	5,06±0,67

Примітка: \* - достовірні відмінності щодо групи з показником гепсидину <P<sub>25</sub>, p<0,05; <sup>@</sup> - достовірні відмінності щодо групи з рівнем гепсидину P<sub>25-75</sub>, p<0,05

#### 4.5 Прогностичне значення рівнів гепсидину у хворих на АС з анемією

Підсумовуючи вище наведені дані, за результатами отриманих показників гемопоезу та ферокінетики, ми склали диференційно-діагностичну таблицю різних варіантів анемічного синдрому у хворих на АС (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Характеристика показників гемопоезу, ферокінетики та маркерів активності запалення при різних варіантах анемічного синдрому у хворих на АС (Me, P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>)

Показник	ЗДА		АХЗ з дефіцитом заліза		АХЗ	
	Me	P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub>	Me	P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub>	Me	P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub>
Гемоглобін, г/л	86,50	79,50-106,75	102,50	101,25-109,50	105,00	101,00-108,00
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	3,30	3,18-4,30	3,80	3,50-3,88	3,60	3,50-3,70
Кольоровий показник	0,77	0,75-0,78	0,82	0,80-0,86	0,85	0,81-0,90
MCV, фл	74,85	68,50-79,23	83,35	81,73-91,35	97,10	91,75-97,20
Залізо, мкмоль/л	8,30	7,88-8,70	9,55	9,23-9,80	11,50	10,95-11,90
ЗЗЗС, мкмоль/л	75,70	65,20-82,25	57,80	56,13-59,85	54,20	52,85-56,00
КНТ, %	11,33	10,47-12,00	16,15	15,85-16,69	21,42	56,00
Феритин, мкг/л	22,40	18,73-24,63	23,50	17,00-37,65	33,50	20,72-21,54
sTfR, мг/л	7,45	6,78-8,93	4,97	4,04-5,50	3,33	3,15-4,26
СРБ, нг/л	12,00	11,25-18,00	12,00	12,00	18,00	18,00-21,80
ІЛ-6, г/мл	15,05	11,10-21,83	25,45	18,33-27,55	31,40	21,80
ШОЕ, мм/год	31,00	29,00-36,25	27,00	23,50-45,00	32,00	27,60-35,10
Гепсидин, нг/мл	29,90	26,90-34,15	51,30	27,83-69,08	59,10	45,50-83,90

Оскільки між рівнем гепсидину та показниками активності запального процесу, рівнями феритину та сироваткового заліза встановлено асоціативні зв'язки, можна вважати, що гепсидин відіграє важливу роль в патогенезі АХЗ і може використовуватися в якості діагностичного маркера для диференційної діагностики АХЗ та ЗДА.

**Резюме до розділу 4.** Підсумовуючи вище викладені результати можна узагальнити висновки, що в групі хворих на АС у 41 пацієнта (54 %) виявлялись рівні гепсидину  $>P_{75}$ , у 16 (21 %) –  $<P_{25}$  та у 19 (25 %) в межах  $P_{25} - P_{75}$ . Рівні гепсидину в сироватці крові хворих на АС не залежать від віку, статі та тривалості захворювання, однак тісно асоціюються з активністю (рівні ШОЕ, СРБ, ІЛ-6, BASDAI та ASDAS) захворювання. Частка осіб з високими значеннями ВАШ та ASDAS в групі з рівнями гепсидину  $>P_{75}$  в порівнянні з групою, де рівні гепсидину були  $<P_{25}$  була в 3,1 рази вищою.

Встановлений патогенетичний зв'язок гепсидину з формуванням анемічного синдрому. Рівні гепсидину у хворих з анемією в 1,4 рази вищі, ніж в осіб без анемії. При аналізі концентрації гепсидину в залежності від патогенетичних варіантів анемії встановлено, що хворі з ЗДА мали рівень гепсидину практично співставний з групою хворих без анемії та/чи контрольною групою. Хворі з АХЗ характеризувались підвищенням рівнів гепсидину. Група АХЗ з дефіцитом заліза за рівнями гепсидину займала проміжне місце. Гепсидин відіграє важливу роль в патогенезі АХЗ у хворих на АС і може використовуватися в якості діагностичного маркера для диференційної діагностики АХЗ та ЗДА.

**Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в розділі 4 [16, 179].**

## РОЗДІЛ 5

### **ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНА ЗДАТНІСТЬ ХВОРИХ НА АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ, ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ**

Вплив анемії на якість життя, вивчали у різних популяціях пацієнтів з хронічною патологією, включаючи пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю [94], хронічним обструктивним захворюванням легень [97], онкологічними захворюваннями [194] і серцевою недостатністю [125]. У цих дослідженнях повідомлялося, що анемія асоціюється зі зниженням показників ЯЖ. Серед ревматичних захворювань теж є дані, що анемія погіршує показники ЯЖ, зокрема при ревматоїдному артриті [5], системному червоному вовчаку [7], АС [64], однак праць, де вивчається вплив анемії на ЯЖ у хворих на АС досить не багато. Поодинокі дослідження вказують на зв'язок психосоматичних порушень та втому зі ступенем тяжкості анемії у хворих на АС [43, 47, 64, 66]. Однак, ці дослідження не торкаються вивчення порушень ЯЖ в залежності від патогенетичних варіантів розвитку анемії, а також як впливають інші (вік, стать, тривалість захворювання, тощо) фактори на фізичний та психічний компоненти ЯЖ цієї когорти хворих. Завданням даного розділу було дослідити зв'язок між анемією та ЯЖ у хворих на АС, а також оцінити роль вікових та статевих чинників, тривалості, активності та форми захворювання в формуванні порушень ЯЖ у пацієнтів Подільського регіону.

#### **5.1 Оцінка ЯЖ у хворих на АС за даними опитувальників SF-36 та функціональної здатності з даними опитувальників HAQ та BASFI**

ЯЖ у хворих на АС ми оцінювали, використовуючи опитувальники SF-36 для характеристики фізичного та психічного компонентів здоров'я, HAQ, який є чутливим тестом функціональної здатності хворих, а також BASFI для визначення ступеня функціональних порушень. За показниками опитувальників SF-36, HAQ та

BASFI, ЯЖ та функціональна здатність у хворих на АС достовірно нижча, ніж у осіб контрольної групи (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Показники опитувальників SF-36, HAQ та BASFI у хворих на АС та їх зв'язок з статтю ( $M \pm m$ )

Групи хворих	SF-36, бали		HAQ	BASFI
	PSH	MSH		
Контрольна група, n=26	95,71±0,27	97,14±0,52	0,0±0,00	0,0±0,00
Хворі на АС, n=118	31,06±1,06*	53,34±1,31*	1,06±0,06*	5,88±0,21*

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи контролю,  $p < 0,05$

Так, в групі контролю SF-36 (PSH) був у межах 95,71±0,27 балів, а SF-36 (MSH) – 97,14±0,52 балів, що достовірно відрізнялося від відповідних показників групи хворих на АС, де PSH склав 31,06±1,06 бали, а MSH був в межах 53,34±1,31 балів. Загальний показник HAQ у групі хворих на АС складав 1,06±0,06 балів, а BASFI був в межах 5,88±0,21 балів, що демонструвало зниження функціональної спроможності у основній групі.

Встановлено, що ЯЖ у хворих на АС за даними опитувальника SF-36 була на 52,2 % нижче, ніж у групі контролю та становила 42,2±1,01 бали. ЯЖ у групі контролю складає 96,41±0,25 бали.

Порівнюючи ЯЖ за субшкалами SF-36 у хворих на АС та групи контролю (табл. 5.2), встановлено вірогідно нижчі показники як фізичного (PSH), так і психічного компоненту здоров'я (MSH). При порівнянні PSH 31,06±1,06 бали та MSH 53,34±1,31 бали у хворих на АС демонструється значне погіршення саме фізичної складової здоров'я. При порівнянні усіх субшкал даного опитувальника було встановлено достовірну різницю між показниками основної групи та групи контролю.

Таблиця 5.2

## Показники якості життя за шкалою SF-36 у хворих на АС

Основні групи		Фізична складова SF-36				Психічна складова SF-36				Σ
		PF	RP	P	GH	VT	SF	RE	MH	
1	Група контролю, n=26	100,00 ±0,00	100,00 ±0,00	100,00 ±0,00	82,60 ±1,10	99,60 ±0,20	100,00 ±0,00	100,00 ±0,00	88,90 ±2,00	96,40 ±0,20
2	Група хворих на АС, n=118	43,90 ±2,20	14,10 ±2,30	30,60 ±1,00	35,30 ±1,00	32,70 ±1,30	54,20 ±1,50	56,80 ±4,00	69,50 ±1,00	42,20 ±1,00
p <sub>2,1</sub>		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
3	Хворі без анемії, n=84	47,90 ±2,30	16,90 ±3,00	32,30 ±1,30	37,00 ±1,30	34,30 ±1,70	58,00 ±1,60	61,90 ±4,80	68,60 ±1,10	44,60 ±1,10
4	Хворі з анемією, n=34	34,20 ±4,80	7,30 ±2,40	26,30 ±1,50	31,30 ±1,30	28,60 ±1,60	44,90 ±2,80	44,30 ±6,50	71,60 ±2,10	36,10 ±1,50
p <sub>4,3</sub>		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
5	ЗДА, n=8	37,50 ±13,70	15,60 ±6,50	26,30 ±3,70	31,20 ±2,20	30,60 ±4,60	50,00 ±7,10	75,00 ±13,70	72,50 ±5,60	42,30 ±3,40
6	АХЗ з дефіцитом заліза, n=10	32,00 ±7,90	7,50 ±5,30	24,70 ±3,30	31,50 ±2,20	25,00 ±3,20	36,30 ±4,30	30,00 ±11,60	68,80 ±3,80	31,90 ±2,90
7	АХЗ, n=15	30,60 ±5,80	3,33 ±2,20	27,10 ±1,80	30,00 ±2,10	29,60 ±1,70	45,00 ±2,60	38,30 ±8,60	72,80 ±2,50	34,60 ±1,40
p <sub>6,5</sub>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p <sub>7,5</sub>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
p <sub>7,6</sub>		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Примітка: Σ - Середня оцінка за шкалою SF-36

p<sub>1</sub> – пацієнти групи контролю; p<sub>2</sub> – група хворих на АС; p<sub>3</sub> – група хворих на АС без анемії; p<sub>4</sub> – група хворих на АС з анемією; p<sub>5</sub> – група хворих на АС з ЗДА; p<sub>6</sub> – група хворих з АХЗ та дефіцитом заліза; p<sub>7</sub> – група хворих на АС з АХЗ, p<0,05 – достовірна різниця між групами



Найнижчі показники за даними SF-36 були встановлені за субшкалою «Рольове фізичне функціонування» (RP) –  $14,19 \pm 2,32$  та були нижчими на 85,81 % у порівнянні з групою контролю. Наступною субшкалою, де було зафіксовано на 69,36 % нижчі показники ЯЖ від групи контролю, була субшкала SF-36 «Інтенсивності болю» (P) –  $30,64 \pm 1,09$  бали. «Загальний стан здоров'я» – (GH) було знижене у обох групах і складало  $82,69 \pm 1,08$  бали у контрольній групі та  $35,38 \pm 1,05$  бали у основній групі. У обох групах також було зафіксовано зниження показника «Психічне здоров'я» – (MH), у контрольній групі він був у межах  $88,92 \pm 2,00$  бали, у основній –  $69,53 \pm 1,01$  бали. Також усі показники субшкал SF-36 достовірно були нижчими в групі хворих на АС з анемією в порівнянні з групою хворих без анемічного синдрому. Найнижчими складовими опитувальника обох груп було «Рольове фізичне функціонування», а найменші відхилення від норми серед обох груп було встановлено у категорії «Психічне здоров'я».

При розгорнутому аналізі різних патогенетичних типів анемічного синдрому за даними опитувальника SF-36 практично за усіма субшкалами була не значна різниця, що характеризує ЗДА, як анемію, яка найменше обтяжує ЯЖ у даній категорії хворих, порівняно із іншими типами анемії. За середньою оцінкою ЯЖ у підгрупі хворих на АС з АХЗ та дефіцитом заліза цей показник склав  $31,98 \pm 2,91$  бали, що було найнижче з поміж інших підгруп. Хворі з АХЗ мали проміжні показники –  $34,62 \pm 1,48$  бали, а хворі з ЗДА найвищі –  $42,36 \pm 3,39$  бали. Підгрупа з АХЗ та дефіцитом заліза за усіма субшкалами мала найнижчі показники за виключенням «Фізичного функціонування» (PF), «Рольового фізичного функціонування» (RP) та «Загального стану здоров'я» (GH), які були нижчі у підгрупі хворих на АС з АХЗ та, відповідно, складала  $30,67 \pm 5,83$ ,  $3,33 \pm 2,27$  та  $30,00 \pm 2,18$  балів.

За аналізом сумарного фізичного компоненту опитувальника SF-36 у хворих на АС залежно від наявності анемічного синдрому (рис. 5.2) виявилось, що у хворих на АС без анемічного синдрому медіана становить 31,6 [10,54; 56,8], а мінімальне та максимальне відхилення від середнього значення склали 22,3 та 44,8 бали

відповідно, а у групі хворих з анемією медіана становить 22,9 [10,5; 50,3], а мінімальне та максимальне відхилення від середнього значення 14,9 та 34,8 бали.

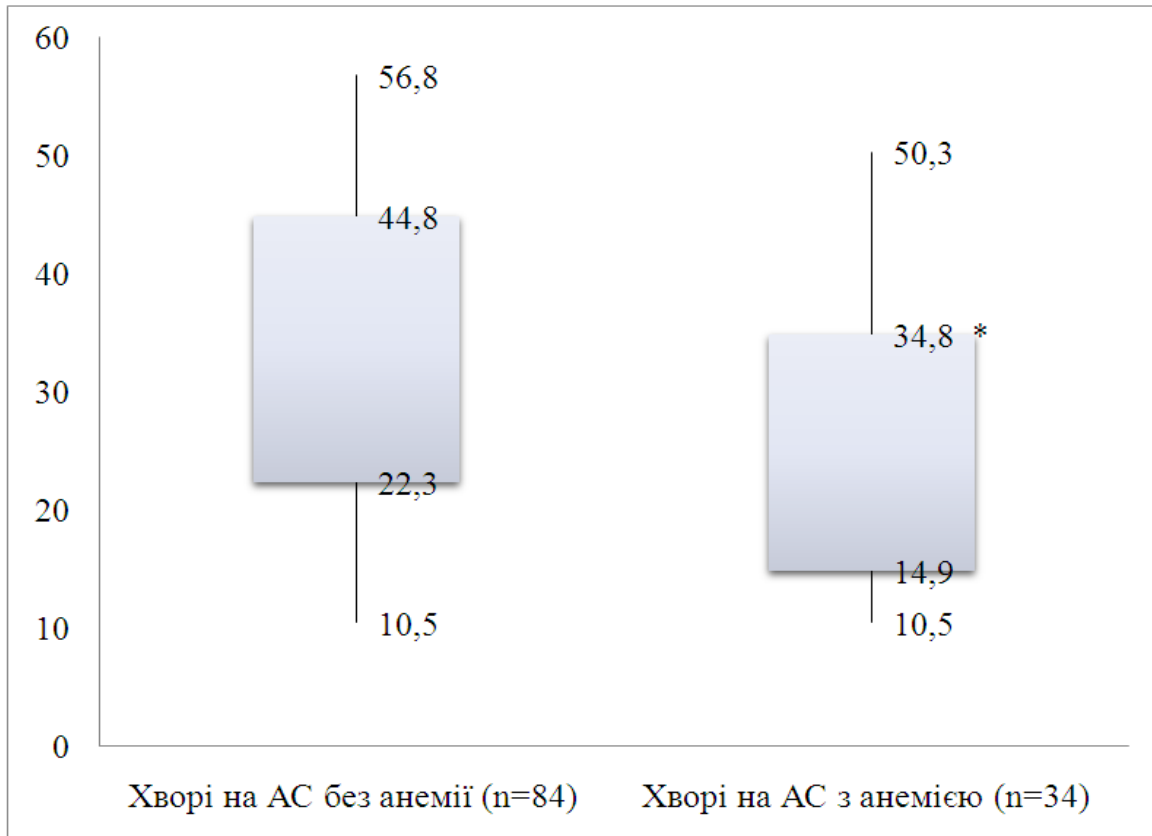


Рис. 5.2. Сумарний фізичний компонент опитувальника SF-36 у хворих на АС без та з анемічним синдромом.

Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають мініимальному та максимальному відхиленню від середнього значення, лінії за межами боксів – мініимальне та максимальне значення показників сумарного фізичного компоненту опитувальника SF-36. Знаком \* позначено достовірну різницю між сумарним фізичним компонентом опитувальника SF-36 у хворих на АС без та з анемічним синдромом,  $p < 0,05$

При аналізі сумарного психічного компоненту опитувальника SF-36 у хворих на АС залежно від наявності анемічного синдрому (рис. 5.3) помітно, що у хворих на АС без анемічного синдрому медіана становить 62,4 [30,1; 79,3], а мініимальне та

максимальне відхилення від середнього значення 41,1 та 70,4 бали відповідно, а у групі хворих з анемією медіана становить 47,1 [30,1; 77,6], а мінімальне та максимальне відхилення від середнього значення 36 та 58,9 бали.

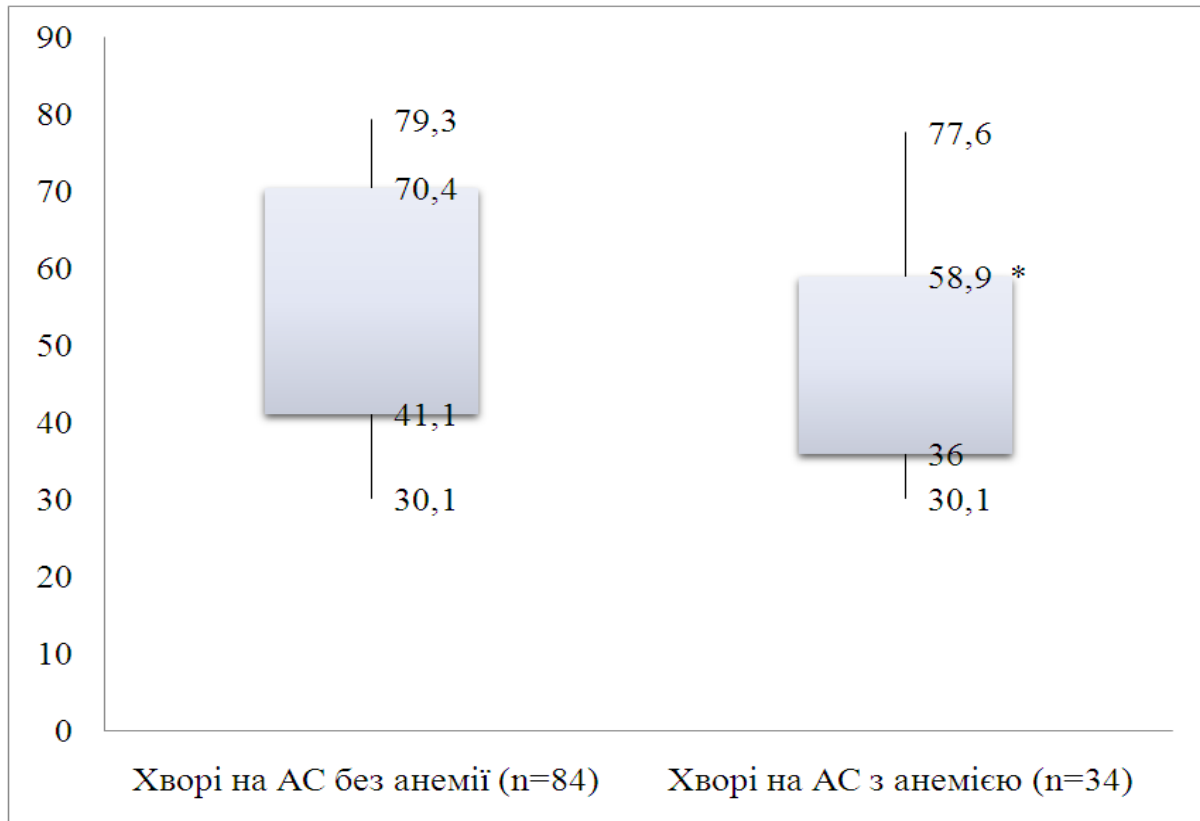


Рис. 5.3 Сумарний психічний компонент опитувальника SF-36 у хворих на АС без та з анемічним синдром.

Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають мініимальному та максимальному відхиленню від середнього значення, лінії за межами боксів – мініимальне та максимальне значення показників сумарного психічного компоненту опитувальника SF-36. Знаком \* позначено достовірну різницю між сумарним психічним компонентом опитувальника SF-36 у хворих на АС без та з анемічним синдром,  $p < 0,05$

Аналогічно вище наведеному порівнянні груп за даними SF-36, було проведено порівняння за даними опитувальника HAQ (табл. 5.3). Оцінюючи функціональний статус за допомогою показника функціонального індексу

опитувальника НАQ, хворі на АС мали мінімальні та помірні порушення життєдіяльності за усіма субшкалами.

Що ж стосується хворих на АС, то залежно від наявності анемічного синдрому усі показники функціонального індексу НАQ достовірно відрізняються за виключенням такої категорії як «Прийом їжі», різниця у цій категорії теж присутня, але не значна. Найгірші показники зафіксовані у рубриці «Досягання», різниця між групами хворих на АС становить 93,4 %; «Прогулянка» - 45 %; «Стискання» - на 43 %; «Вставання» - 40,3 %; «Одягання і вранішній туалет» - 38,6 %; «Мобільність, активність» - 37,8 %; «Гігієна» виявилася важчою у хворих на АС без анемії і відрізнялася на 8 %. Група хворих без анемічного синдрому за середньою оцінкою НАQ мала мінімальні прояви функціональних розладів, а група хворих з анемією – помірні функціональні розлади.

Таблиця 5.3

Показники функціональних здатності хворих з АС за шкалою НАQ залежно від наявності анемії

Основні групи		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	Σ
1	Група хворих на АС, n=118	1,11 ±0,08	0,92 ±0,07	0,74 ±0,07	0,92 ±0,07	1,10 ±0,08	1,42 ±0,09	0,89 ± 0,07	1,37 ±0,08	1,06 ± 0,06
2	Хворі без анемії, n=84	0,94 ±0,09	0,77 ±0,08	0,64 ±0,1	0,86 ±0,09	1,14 ±0,10	0,74 ±0,07	1,17 ±0,09	0,88 ±0,07	0,88 ±0,07
3	Хворі з анемією, n= 34	1,53 ±0,15	1,29 ±0,11	0,97 ±0,17	1,35 ± 0,10	1,71 ±0,08	2,12 ±0,12	1,26 ±0,14	1,88 ±0,13	0,99 ±0,10
p <sub>3,2</sub>		<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

Примітка: I - Одягання і вранішній туалет, II – Вставання, III - Прийом їжі, IV – Прогулянка, V – Гігієна, VI – Досягання, VII – Стискання, VIII - Мобільність, активність, Σ - Середня оцінка, p<sub>1</sub> – група хворих на АС; p<sub>2</sub> – група хворих на АС без анемії; p<sub>3</sub> – група хворих на АС з анемією; p<0,05 – достовірна різниця між групами

Аналогічне порівняння було проведено поміж групами хворих з різними варіантами анемічного синдрому (табл. 5.4). Між групами з різними патогенетичними типами анемічного синдрому істотної різниці між групами встановлено не було. Практично усі рубрики мали найгірші показники серед хворих підгрупи з АХЗ окрім «Прийому їжі», яка була найгірша у хворих з АХЗ та дефіцитом заліза  $1,40 \pm 0,34$  бали, а також «Гігієни», найгірший показник якої був зафіксований у хворих з ЗДА  $1,88 \pm 0,13$  бали.

Таблиця 5.4

Показники функціональних здатності хворих з АС за шкалою НАQ з різними варіантами анемічного синдрому

Основні групи		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	$\Sigma$
1	ЗДА, n=8	1,25 $\pm 0,25$	1,00 $\pm 0,27$	0,75 $\pm 0,37$	1,25 $\pm 0,25$	1,88 $\pm 0,13$	1,88 $\pm 0,30$	1,50 $\pm 0,27$	2,00 $\pm 0,19$	1,44 $\pm 0,16$
2	АХЗ з дефіцитом заліза, n=10	1,50 $\pm 0,27$	1,30 $\pm 0,21$	1,40 $\pm 0,34$	1,30 $\pm 0,21$	1,60 $\pm 0,16$	2,00 $\pm 0,26$	1,20 $\pm 0,30$	1,70 $\pm 0,26$	1,50 $\pm 0,18$
3	АХЗ, n=15	1,73 $\pm 0,25$	1,47 $\pm 0,13$	0,87 $\pm 0,24$	1,47 $\pm 0,13$	1,67 $\pm 0,13$	2,33 $\pm 0,13$	1,27 $\pm 0,21$	1,93 $\pm 0,23$	1,59 $\pm 0,16$
	$p_{2,1}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	$p_{3,1}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	$p_{3,2}$	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка: I - Одягання і вранішній туалет, II – Вставання, III - Прийом їжі, IV – Прогулянка, V – Гігієна, VI – Досягання, VII – Стискання, VIII - Мобільність, активність,  $\Sigma$  - Середня оцінка функціональних розладів

$p_1$  – група хворих на АС з ЗДА;  $p_2$  – група хворих на АС з АХЗ та дефіцитом заліза;  $p_3$  – група хворих на АС з АХЗ;  $p < 0,05$  – достовірна різниця між групами

Порівняльний аналіз показника опитувальника НАQ у хворих на АС без та з анемічним синдромом (рис. 5.4) показав, що у хворих на АС без анемічного синдрому медіана становить 0,8125 [0; 2,9], а мінімальне та максимальне відхилення від середнього значення 0,3 та 1,5 бали відповідно, а у групі хворих з анемією медіана становить 1,375 [0,6; 2,4], а мінімальне та максимальне відхилення від середнього значення 1 та 2,1 бали.

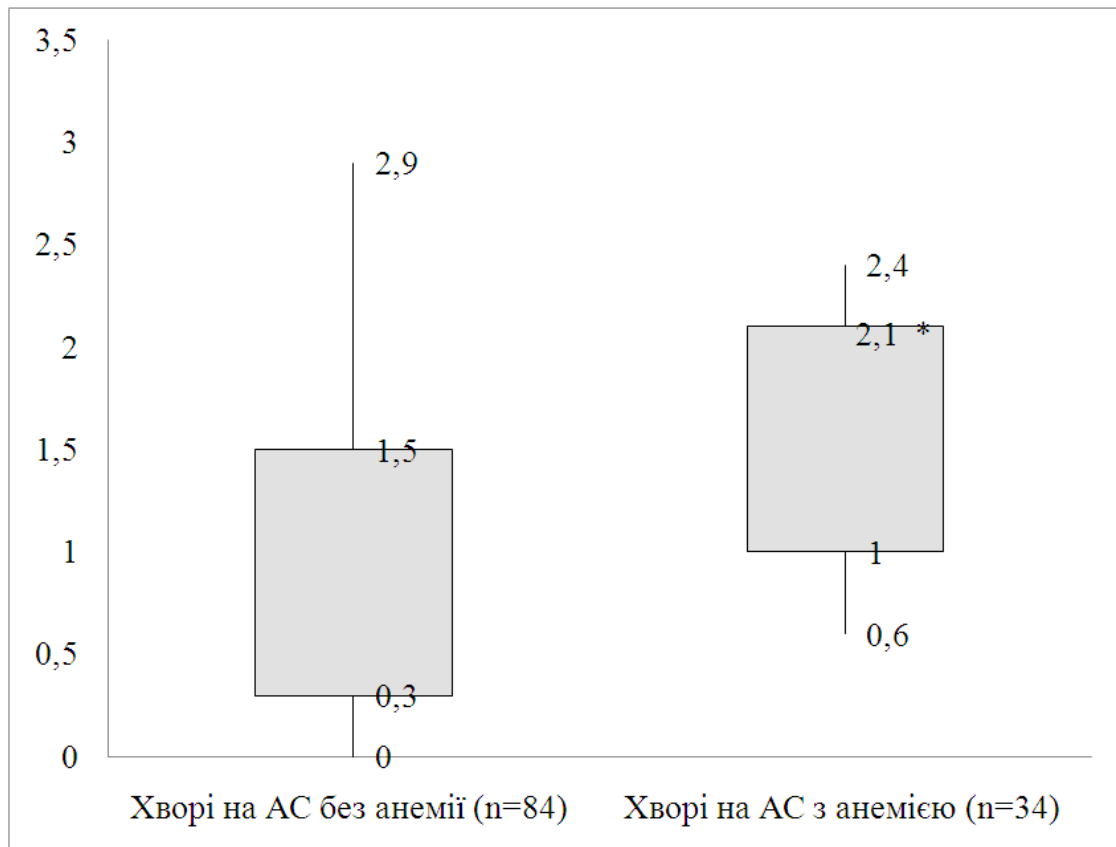


Рис. 5.4 Показники опитувальника НАQ у хворих на АС без та з анемічним синдромом.

Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають мініимальному та максимальному відхиленню від середнього значення, лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення показників НАQ. Знаком \* позначено достовірну різницю між показниками опитувальника НАQ у хворих на АС без та з анемічним синдромом,  $p < 0,05$

## 5.2 Зв'язок ЯЖ з віком, статтю, тривалістю захворювання, активністю захворювання та формою захворювання

Встановлено, що у жінок та чоловіків, хворих на АС, немає суттєвої різниці між показниками SF-36 (PSH) та SF-36 (MSH) (табл. 5.5). Так фізичний компонент SF-36 у жінок був  $28,50 \pm 3,72$  бали, а у чоловіків  $29,34 \pm 1,26$  бали, а психічний компонент SF-36 у жінок складав  $48,85 \pm 3,20$  проти  $49,76 \pm 1,35$  балів у чоловіків.

За результатами НАQ було встановлено достовірну відмінність між даними групами пацієнтів, а саме у жінок НАQ склав  $1,47 \pm 0,18$  бали, що на 32 % гірше, ніж у групі чоловіків, де цей показник був в межах  $1,00 \pm 0,06$  бали. За функціональним індексом BASFI гендерних відмінностей не зафіксовано  $6,33 \pm 0,58$  балів у групі жінок та  $5,88 \pm 0,23$  балів у групі чоловіків.

Таблиця 5.5

Показники опитувальників SF-36, НАQ та BASFI у хворих на АС та їх зв'язок з статтю (M $\pm$ m)

Групи хворих	SF-36, бали		НАQ	BASFI
	PSH	MSH		
Жінки на АС, n=16	$28,50 \pm 3,72$	$48,85 \pm 3,20$	$1,47 \pm 0,18$	$6,33 \pm 0,58$
Чоловіки на АС, n=102	$29,34 \pm 1,26$	$49,76 \pm 1,35$	$1,00 \pm 0,06\#$	$5,88 \pm 0,23$

Примітка: # - вірогідні відмінності щодо групи чоловіків,  $p < 0,05$

За віковим розподілом пацієнтів (табл. 5.6) достовірних відмінностей між групами не було. Описуючи зміни у ЯЖ за даними SF-36 (PSH), помітно, що зі збільшенням віку показник фізичного компоненту погіршується, а саме у групі віком 19-35 років даний показник у межах  $31,53 \pm 2,99$  бали, а у групі віком 56-75 років –  $25,88 \pm 2,78$  бали. Дані SF-36 (MSH) між групами практично не відрізняються. НАQ також демонструє погіршення функціональної здатності зі збільшенням віку пацієнтів  $0,94 \pm 0,11$  бали у групі віком 19-35 років та  $1,14 \pm 0,18$  бали у віковій групі

56-75 років. Така ж динаміка показана при аналізі BASFI, у групі 19-35 років –  $5,35 \pm 0,44$ , а у групі 56-75 років –  $6,32 \pm 0,42$  балів.

Погіршення ЯЖ зі збільшенням тривалості захворювання зареєстровано не було, хоча помітно, що дещо гірші показники ЯЖ за даними SF-36 (PSH) –  $30,54 \pm 2,03$  бали та HAQ –  $1,12 \pm 0,10$  балів відмічені у підгрупі хворих з тривалістю захворювання до 5 років, тобто в дебюті захворювання, коли спостерігаються найвищі показники активності АС.

Таблиця 5.6

Показники опитувальників SF-36, HAQ та BASFI у хворих на АС та їх зв'язок з віком та тривалістю захворювання ( $M \pm m$ )

Групи хворих	SF-36, бали		HAQ	BASFI
	PSH	MSH		
Зв'язок з віком				
19-35 років, n=29	$31,53 \pm 2,99$	$47,54 \pm 2,31$	$0,94 \pm 0,11$	$5,35 \pm 0,44$
36-55 років, n=74	$29,26 \pm 2,00$	$50,67 \pm 1,60$	$1,09 \pm 0,08$	$6,00 \pm 0,27$
56-75 років, n=15	$25,88 \pm 2,78$	$48,23 \pm 3,46$	$1,14 \pm 0,18$	$6,32 \pm 0,42$
Зв'язок з тривалістю захворювання				
До 5 років, n=52	$30,54 \pm 2,03$	$50,24 \pm 1,90$	$1,12 \pm 0,10$	$5,37 \pm 0,35$
5-10 років, n=45	$27,55 \pm 1,56$	$48,18 \pm 2,47$	$1,10 \pm 0,11$	$6,24 \pm 0,30$
>10 років, n=21	$29,87 \pm 4,97$	$51,06 \pm 2,63$	$0,89 \pm 0,12$	$6,38 \pm 0,45$

Порівнюючи групи за функціональним індексом BASFI, навпаки помітно, що у хворих з тривалістю захворювання >10 років показники гірші  $6,38 \pm 0,45$  бали, порівняно з підгрупами, де тривалість захворювання менша (у підгрупі з тривалістю 5-10 років –  $6,24 \pm 0,30$  бали та у підгрупі до 5 років –  $5,37 \pm 0,35$  бали).

Відносно форми захворювання АС (табл. 5.7) достовірних відмінностей між центральною та периферичною формами не зареєстровано. Спостерігається



незначне зниження за даними SF-36 (PSH) –  $29,92 \pm 2,00$  бали та MSH –  $50,53 \pm 2,42$  бали і HAQ –  $1,13 \pm 0,12$  бали у групі хворих з периферичною формою АС, відносно групи хворих з центральною формою, де відповідні показники склали  $31,52 \pm 1,26$  бали,  $54,23 \pm 1,58$  бали та  $1,03 \pm 0,07$  бали.

Таблиця 5.7

Показники опитувальників SF-36, HAQ та BASFI у хворих на АС та їх зв'язок з активністю та формою захворювання за даними BASDAI та ASDAS ( $M \pm m$ )

Групи хворих		SF-36, бали		HAQ	BASFI
		PSH	MSH		
Зв'язок з активністю захворювання					
BASDAI, бали	<4, n=20	$33,43 \pm 2,43$	$48,77 \pm 3,58$	$0,82 \pm 0,15$	$4,32 \pm 0,61$
	4-7, n=71	$32,74 \pm 1,43$	$56,18 \pm 1,68$	$1,03 \pm 0,08$	$5,69 \pm 0,24^*$
	>7, n=27	$25,90 \pm 1,67^*$	$50,22 \pm 2,37^*$	$1,37 \pm 0,13^*$	$7,63 \pm 0,27^*$
ASDAS, бали	<3,5, n=36	$34,96 \pm 1,96$	$57,40 \pm 2,23$	$0,64 \pm 0,09$	$4,42 \pm 0,32$
	>3,5, n=82	$29,35 \pm 1,23^{\&}$	$51,56 \pm 1,58^{\&}$	$1,24 \pm 0,07^{\&}$	$6,52 \pm 0,23^{\&}$
Зв'язок з формою захворювання					
Центральна форма, n=84		$31,52 \pm 1,26$	$54,23 \pm 1,58$	$1,03 \pm 0,07$	$6,07 \pm 0,24$
Периферична форма, n=34		$29,92 \pm 2,00$	$50,53 \pm 2,42$	$1,13 \pm 0,12$	$5,30 \pm 0,40$

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи хворих з активністю BASDAI <4,  $p < 0,05$ ; & - вірогідні відмінності щодо групи хворих з активністю ASDAS <3,5,  $p < 0,05$

За даними опитувальників BASDAI та ASDAS є тенденція до погіршення показників ЯЖ зі зростанням ступеня активності АС, а саме SF-36 (PSH) у підгрупі з BASDAI >7 балів склало  $25,90 \pm 1,67$  балів порівняно з  $33,43 \pm 2,43$  балами у підгрупі з активністю BASDAI <4 балів, тобто ЯЖ була нижче на 22,5 %. За даними опитувальника HAQ у підгрупі з дуже високою активністю BASDAI даний показник склав  $1,37 \pm 0,13$  бали та був гіршим на 40,1 % порівняно з підгрупою з помірною активністю, де даний показник був на рівні  $0,82 \pm 0,15$  бали. Аналогічні

закономірності були продемонстровані між підгрупами при аналізі BASFI. Так при порівнянні даних між групами з найвищою активністю до найнижчої активності основного захворювання різниця HAQ склала 48,4 %, а BASFI – 32,2 % .

Наступним кроком у нашій роботі було проведення кореляційного аналізу між показниками ЯЖ за даними SF-36 у хворих на АС з анемічним синдромом та такими характеристиками як активність за даними опитувальника BASDAI, тривалість основного захворювання, вік, рівень Hb та показником функціональної здатності HAQ, щоб оцінити вплив даних показників на ЯЖ (табл. 5.8)

Таблиця 5.8

Кореляційний зв'язок показників якості життя у хворих на АС з анемічним синдромом та активності хвороби за даними BASDAI, віком, тривалістю захворювання, рівнем Hb та показником HAQ (M±m; n=34)

Показники опитувальника SF-36	BASDAI, бали	Вік, роки	Тривалість захворювання, роки	Рівень Hb, г/л	HAQ, бали
PF	-0,14	0,23 <sup>#</sup>	-0,03	-0,05	-0,21 <sup>#</sup>
RP	-0,25 <sup>#</sup>	0,26 <sup>#</sup>	-0,22 <sup>#</sup>	-0,13	0,06
P	0,05	-0,18	0,26 <sup>#</sup>	-0,28 <sup>#</sup>	0,03
GH	-0,07	-0,01	0,07	-0,12	0,20 <sup>#</sup>
VT	-0,22 <sup>#</sup>	-0,01	-0,16	-0,21 <sup>#</sup>	0,20 <sup>#</sup>
SF	0,38*	-0,13	-0,13	-0,37*	0,00
RE	-0,33*	0,13	-0,20 <sup>#</sup>	0,01	0,05
MH	0,10	-0,39*	-0,09	-0,05	0,36*

Примітка: # - наявність слабого кореляційного зв'язку; \* - наявність помірного кореляційного зв'язку

Було зафіксовано наявність слабого кореляційного зв'язку між такими категоріями опитувальника SF-36 як «Рольове фізичне функціонування» (RP) та BASDAI, віком та тривалістю захворювання; «Фізичне функціонування» (PF) та

віком; «Інтенсивність болі» (P) та тривалістю захворювання і рівнем гемоглобіну; «Загальне здоров'я» (GH) та HAQ; «Життєздатність» (VT) та рівнем гемоглобіну і HAQ; «Вплив емоційного стану на функціонування» (RE) та тривалістю захворювання. А також було зафіксовано наявність помірної кореляційної зв'язку між «Соціальним функціонуванням» (SF) ( $r=0,38$ ,  $p>0,05$ ) і «Впливом емоційного стану на функціонування» (RE) ( $r=-0,33$ ,  $p>0,05$ ) та BASDAI; «Соціальним функціонуванням» (SF) і рівнем гемоглобіну ( $r=-0,37$ ,  $p=0,002$ ); «Психічного здоров'я» (MH) та віком ( $r=-0,39$ ,  $p=0,02$ ) і HAQ ( $r=0,36$ ,  $p=0,03$ ).

### 5.3 Характеристика ЯЖ у хворих на АС з різними формами анемії

Наступним етапом даної роботи було оцінити ЯЖ поміж підгрупами хворих на АС та його зв'язок з анемічним синдромом, типом та ступенем анемії (табл. 5.9). Хворі на АС з анемією за усіма характеристиками ЯЖ мали достовірно гірші показники, ніж хворі без анемії, а саме, за показником HAQ різниця між даними групами склала 41,7 %, за показниками SF-36 PSH та MSH – 25,9 % та 14,9 % відповідно, а за даними опитувальника BASFI – на 15,7 % нижча ЯЖ серед пацієнтів з анемією.

Хворі на АС з ЗДА характеризувалися вищими показниками ЯЖ та функціональної здатності за даними опитувальників SF-36, HAQ та BASFI. Найнижчі показники ЯЖ та функціональної здатності були зафіксовані у підгрупі хворих на АС з АХЗ. У порівнянні з хворими на АС з ЗДА їх показники були нижчими на 9,43 % за даними HAQ, за SF-36 PSH – на 17,7 % та за SF-36 MSH – на 18,5 %. Функціональний індекс істотно не відрізнявся у підгрупі з АХЗ та був на 2 % гіршим, ніж у хворих з ЗДА. Найгірший показник за даними BASFI був у підгрупі хворих на АС та АХЗ з дефіцитом заліза і складав  $6,86 \pm 0,61$  бали, що у порівнянні з хворими на АС та ЗДА був на 4 % гіршим. За ступенем важкості анемічного синдрому істотно підгрупи не відрізнялися, але дещо гірші показники ЯЖ та функціональної здатності були у підгрупі з анемією 1 ступеня, що пояснюється накопиченням переважної більшості пацієнтів з АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза, які

мають нижчі показники за даними опитувальника SF-36 та вищі бали за даними HAQ та BASFI.

Таблиця 5.9

Показники опитувальників HAQ, SF-36 PSH та MSH, BASFI у хворих на АС (M±m)

Групи		HAQ	SF-36 PSH	SF-36MSH	BASFI
1	Пацієнти без анемії, n=84	0,88±0,07	33,57±1,23	55,74±1,60	5,58±0,24
2	Пацієнти з анемією, n=34 p <sub>2,1</sub>	1,51±0,09 <0,05	24,86±1,71 <0,05	47,41±1,96 <0,05	6,62±0,40 <0,05
В тому числі:					
3	ЗДА, n=8	1,44±0,16	27,71±4,89	57,04±4,31	6,58±0,98
4	АХЗ з дефіцитом заліза, n=10 p <sub>4,3</sub>	1,50±0,18 >0,05	23,95±3,27 >0,05	40,05±2,98 <0,05	6,86±0,61 >0,05
5	АХЗ, n=15 p <sub>5,3</sub> p <sub>5,4</sub>	1,59±0,16 >0,05 >0,05	22,81±1,64 >0,05 >0,05	46,48±2,26 <0,05 >0,05	6,72±0,62 >0,05 >0,05
В тому числі:					
6	Анемія 1 ступеня, n=27	1,50±0,11	24,06±1,82	46,07±1,90	6,54±0,42
7	Анемія 2 ступеня, n=7 p <sub>7,6</sub>	1,57±0,22 >0,05	27,91±4,60 >0,05	52,57±6,05 >0,05	6,94±1,14 >0,05
В тому числі анемія:					
8	Мікроцитарна, n=9	1,42±0,17	29,71±4,41	56,82±3,65	5,91±0,88
9	Нормоцитарна, n=19 p <sub>9,8</sub>	1,55±0,13 >0,05	21,96±1,78 >0,05	44,93±2,22 <0,05	6,85±0,52 >0,05
10	Макроцитарна, n=6 p <sub>10,8</sub> p <sub>10,9</sub>	1,56±0,26 >0,05 >0,05	26,75±3,70 >0,05 >0,05	41,17±4,17 <0,05 >0,05	6,97±0,89 >0,05 >0,05
Коефіцієнт кореляції (рівень Нв, г/л)		r = -0,22	r = 0,13		r = -0,24

Примітка: p<sub>1</sub> – пацієнти з АС без анемії; p<sub>2</sub> – пацієнти з АС з анемією; p<sub>3</sub> – група хворих на АС з ЗДА; p<sub>4</sub> – група хворих на АС з АХЗ та функціональним дефіцитом заліза; p<sub>5</sub> – група хворих на АС з АХЗ; p<sub>6</sub> – група хворих з анемією 1 ст.; p<sub>7</sub> – група хворих з анемією 2 ст.; p<sub>8</sub> – група хворих з мікроцитарною анемією; p<sub>9</sub> – група хворих з нормоцитарною анемією, p<sub>10</sub> – група хворих з макроцитарною анемією, p<0,05 – достовірна різниця між групами

За цитометричними характеристиками анемічного синдрому група хворих з мікроцитарною анемією характеризувалася найвищими показниками ЯЖ, оскільки цю групу склали переважно хворі з ЗДА. Найнижчі показники зафіксовані у підгрупі хворих на АС з макроцитарними змінами еритроцитів, якщо порівнювати ці дві підгрупи між собою, то різниця між показниками становлять за даними НАQ – 9 %, за даними SF-36 PSH та MSH – 10 % та 27,5 %, відповідно, а різниця у функціональному індексі дорівнює 15,2 %.

За допомогою кореляційного аналізу було встановлено слабкий прямий взаємозв'язок між рівнем гемоглобіну та показниками SF-36 ( $r=0,13$ ), а також слабкий негативний взаємозв'язок між рівнем гемоглобіну та показниками НАQ та BASFI ( $r=-0,22$ ;  $r=-0,24$ ,  $p<0,05$ ).

#### **5.4 Характеристика показників гемопоезу та ферокінетики у хворих на АС з різним функціональним статусом за BASFI та НАQ**

Ще одним завданням нашої роботи було порівняти як змінюються показники гемопоезу та ферокінетики в залежності від показника BASFI (табл. 5.10). Оскільки значення BASFI  $>4$  вважаються, як виражені функціональні розлади, ми поділили групи хворих на АС з анемічним синдромом та без анемії на дві групи з значеннями BASFI  $<4$  балів та значеннями BASFI  $>4$  балів.

У групі хворих без анемічного синдрому між показниками гемопоезу та ферокінети та значеннями показника BASFI істотної залежності не спостерігалось. Нами зафіксована достовірною різниця за рівнем феритину, оскільки у групі хворих на АС зі значенням BASFI  $>4$  балів його рівень був на 18,4 % більшим, ніж у групі зі значенням BASFI  $<4$  балів.

Що ж стосується груп хворих з анемією, то показники гемопоезу та ферокінетики істотно різняться щодо групи хворих на АС без анемії. Групу хворих на АС з анемічним синдромом та BASFI  $>4$  балів склали майже в 6 разів більше пацієнтів, порівняно з групою зі значенням BASFI  $<4$  балів. Залежності щодо показника BASFI теж істотно не прослідковуються.

Таблиця 5.10

Показники гемопоезу та ферокінетики у хворих з АС з різною функціональною спроможністю за даними BASFI ( $M \pm m$ )

Показники	BASFI, бали	
	$\leq 4$	$>4$
Пацієнти з АС без анемії, n= 84		
Число спостережень (n, %)	17 (20,2 %)	67 (79,8 %)*
Вік, роки	40,94 $\pm$ 2,38	43,96 $\pm$ 1,25
Інтерлейкін-6, мкг/л	17,72 $\pm$ 2,14	18,43 $\pm$ 2,04
Гемоглобін, г/л	135,00 $\pm$ 2,84	131,54 $\pm$ 1,24
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,39 $\pm$ 0,13	4,34 $\pm$ 0,05
MCV, фл	82,30 $\pm$ 2,62	85,46 $\pm$ 1,07
Залізо, мкмоль/л	13,83 $\pm$ 0,61	13,33 $\pm$ 0,39
ЗЗЗС, мкмоль/л	56,55 $\pm$ 1,10	55,77 $\pm$ 0,80
КНТ, %	24,61 $\pm$ 1,23	23,94 $\pm$ 0,70
Феритин, мкг/л	20,30 $\pm$ 1,07	24,85 $\pm$ 1,58*
sTfR, мг/л	3,09 $\pm$ 0,20	3,22 $\pm$ 0,16
Гематокрит, %	0,36 $\pm$ 0,01	0,37 $\pm$ 0,00
Пацієнти з АС з анемією, n= 34		
Число спостережень (n, %)	5 (14,7 %)	29 (85,3 %)*
Вік, роки	33,40 $\pm$ 1,29#	46,38 $\pm$ 2,14*
Інтерлейкін-6, мкг/л	27,54 $\pm$ 2,06#	25,08 $\pm$ 1,65#
Гемоглобін, г/л	103,00 $\pm$ 4,77#	100,34 $\pm$ 2,16#
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	3,52 $\pm$ 0,19#	3,65 $\pm$ 0,08#
MCV, фл	87,12 $\pm$ 7,12	88,35 $\pm$ 2,24
Залізо, мкмоль/л	9,62 $\pm$ 0,56#	10,18 $\pm$ 0,29#
ЗЗЗС, мкмоль/л	59,84 $\pm$ 6,79	60,36 $\pm$ 1,63#
КНТ, %	17,68 $\pm$ 2,29#	17,33 $\pm$ 0,75#
Феритин, мкг/л	26,92 $\pm$ 5,96	29,78 $\pm$ 2,24
sTfR, мг/л	4,68 $\pm$ 0,93	5,30 $\pm$ 0,48#
Гематокрит, %	0,30 $\pm$ 0,03	0,32 $\pm$ 0,01#

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи хворих з BASFI  $\leq 4$ ,  $p < 0,05$ ; # - вірогідні відмінності щодо хворих без анемії,  $p < 0,05$

Аналогічну порівняльну таблицю було створено за показниками опитувальника HAQ (табл. 5.11). За кількісним розподілом хворих помітно різницю

за величиною НАQ 0-0,5, так у групі хворих без анемії з відсутніми функціональними розладами було 38,1 % пацієнтів, тоді як у групі хворих з анемією таких хворих не було взагалі. З вираженими змінами у групі хворих без анемії було 4,8 % хворих проти 23,55 % - у групі хворих з анемією. У обох групах є тенденція до погіршення показників гемопоезу та ферокінетики за динамікою зростання ступеню функціональних розладів. Рівень гемоглобіну у групі хворих без анемії змінюється з  $134,91 \pm 1,97$  г/л у хворих з відсутніми змінами до  $125,75 \pm 3,38$  г/л у групі з вираженими змінами. Так само спостерігається і у хворих з анемією: у групі хворих з мінімальними розладами рівень гемоглобіну складає  $103,13 \pm 3,72$  г/л проти  $94,75 \pm 4,07$  г/л у групі з вираженими змінами. За значеннями кількості еритроцитів присутня така ж динаміка показників.

За цитометричними характеристиками у обох групах є тенденція до збільшення розмірів еритроцитів зі збільшенням ступеню функціональних розладів. У групі хворих без анемії MCV змінюється з  $82,60 \pm 1,65$  фл у хворих з відсутніми змінами до  $95,46 \pm 4,62$  фл у групі з вираженими змінами. У хворих з анемією у групі хворих з мінімальними розладами значення MCV складає  $88,23 \pm 3,40$  фл проти  $93,64 \pm 3,63$  фл у групі з вираженими змінами.

Порівнюючи групи хворих за показниками ферокінетики, помітно, що у пацієнтів без анемії з відсутніми та вираженими змінами між собою видно, що рівень заліза зменшується на 16,8 %, рівень ЗЗЗС зростає на 8,9 %, КНТ зменшується на 23,2 %, феритин зменшується на 26,6 %, розчинні рецептори трансферину зростають на 18,3 % (що може пояснюватися неоднорідністю груп за кількісним показником). Між групами хворих з анемією з мінімальними та вираженими змінами рівень заліза та КНТ практично не змінюються, ЗЗЗС зменшується на 2,1 %, рівень феритину зростає на 16,9 % та розчинні рецептори трансферину практично не змінюються.

Таблиця 5.11

Показники гемопоезу та ферокінетики у хворих з АС з різною функціональною спроможністю за даними НАQ (M±m)

Показники	НАQ, бали			
	0-0,5	0,5-1	1-2	2-3
Пацієнти з АС без анемії, n= 84				
Число спостережень (n, %)	32 (38,1 %)	18 (21,4 %)	30 (35,7 %)	4 (4,8 %)#&
Інтерлейкін-6, мкг/л	17,03±2,90	16,53±3,21	18,58±2,66	24,40±1,05*
Гемоглобін, г/л	134,91±1,97	128,44±1,90#	132,53±1,98	125,75±3,38#
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	4,47±0,08	4,24±0,09	4,33±0,08	4,05±0,0,32
MCV, фл	82,60±1,65	85,36±1,66	85,45±1,75	95,46±4,62*
Залізо, мкмоль/л	13,61±0,62	12,81±0,70	14,08±0,42	11,33±0,64#&
ЗЗЗС, мкмоль/л	55,84±1,24	54,41±1,25	56,57±0,74	61,27±5,04
КНТ, %	24,42±1,07	23,46±1,08	25,11±1,020	18,75±1,83*
Феритин, мкг/л	23,84±2,36	29,50±3,59	22,24±1,77	17,50±0,30*
sTfR, мг/л	2,82±0,15	3,43±0,37#	3,41±0,22#	3,45±0,39#
Гематокрит, %	0,37±0,00	0,36±0,01	0,37±0,00	0,38±0,01
Пацієнти з АС з анемією, n= 34				
Число спостережень (n, %)	-	8 (23,55 %)	18 (52,9 %)	8 (23,55 %)
Інтерлейкін-6, мкг/л	-	26,16±3,01	23,72±1,95	28,61±3,01
Гемоглобін, г/л	-	103,13±3,72	102,33±2,68	94,75±4,07
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	-	3,73±0,14	3,67±0,11	3,45±0,12
MCV, фл	-	88,23±3,40	85,72±3,31	93,64±3,63
Залізо, мкмоль/л	-	10,61±0,50	9,67±0,30	10,53±0,68
ЗЗЗС, мкмоль/л	-	58,08±2,74	62,79±2,75	56,85±1,28
КНТ, %	-	18,64±1,31	16,26±1,02	18,64±1,32
Феритин, мкг/л	-	31,07±4,62	24,53±2,09	37,39±4,54&
sTfR, мг/л	-	4,51±1,35	5,62±0,60	4,85±0,43
Гематокрит, %	-	0,33±0,01	0,31±0,01	0,32±0,01

Примітка: \* - вірогідні відмінності щодо групи з НАQ 0-0,5, з НАQ 0,05-1, з НАQ 1-2, p< 0,05; # - вірогідні відмінності щодо групи з НАQ 0-0,5, p< 0,05; \$ - вірогідні відмінності щодо групи з НАQ 0,5-1, p< 0,05; & - вірогідні відмінності щодо групи з НАQ 1-2, p< 0,05



**Резюме до розділу 5.** Узагальнення результатів отриманих при аналізі ЯЖ у хворих на АС демонструє суттєве зниження ЯЖ за SF-36 (PSH та MSH) та функціональної здатності за HAQ, ніж в цілому в популяції практично здорових людей. Серед складових SF-36 в осіб на АС більше страждає сумарний фізичний компонент ЯЖ, ніж психічна складова. Сумарний фізичний та психічний компоненти ЯЖ за SF-36 не мають зв'язку з віком, тривалістю захворювання та формою АС. Сумарний фізичний та психічний компоненти ЯЖ за SF-36 асоціюються з активністю запального процесу BASDAI та ASDAS. За гендерним показником жінки хворі на АС мають гірші показники ЯЖ, ніж чоловіки. У хворих на АС з анемією достовірно нижча ЯЖ за даними SF-36 та нижча функціональна здатність за HAQ, ніж у хворих без анемії. Аналіз ЯЖ у хворих на АС з різними варіантами анемічного синдрому показав, що АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза характеризуються нижчими показниками ЯЖ, ніж пацієнти з ЗДА. У хворих на АС спостерігається тенденція до погіршення показників гемопоезу та ферокінетики за динамікою зростання ступеню функціональних розладів.

**Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в розділі 5 [15, 38, 41].**

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

АС є найбільш частим і найбільш важким підтипом серонегативних спондилоартритів [91]. Анемічний синдром, як прояв гематологічних порушень при АС, є частою коморбідною патологією. Частота анемічного синдрому у хворих на АС, за даними низки зарубіжних науковців, коливається у межах від 15 % до 45,8 % [10, 43, 47, 64, 66, 123, 151]. Формування анемічного синдрому у хворих на АС найчастіше пов'язують зі зростанням активності основного захворювання, рідше описують його виникнення внаслідок ускладнення медикаментозного лікування [123, 151].

Основними типами анемії у хворих на АС є АХЗ, ЗДА та поєднання АХЗ з функціональним дефіцитом заліза. Набагато рідше (одиночні випадки) зустрічаються ознаки фолієводефіцитної, гемолітичної, апластичної та мегалобластної анемії у пацієнтів з АС [43, 47, 123].

Запалення та вплив НПЗП на слизову оболонку ШКТ, з виникненням виразок та ерозій з мікрокровотечами, призводить до втрати заліза та є головною причиною виникнення ЗДА у хворих на АС [4, 105]. Також, на фоні медикаментозного лікування, окрім ульцерогенної дії, ряд лікарських препаратів є антагоністами фолієвої кислоти та викликають атрофію слизової шлунка, що теж сприяє анемізації пацієнтів з розвитком В<sub>12</sub>/фолієводефіцитної анемії.

Однак в структурі анемічного синдрому ЗДА є другою по частоті (21,28–66,7 %) після АХЗ (33,3–78,7 %) [43, 47, 123, 151]. Патогенетичні механізми формування АХЗ й досі залишаються нез'ясованими до кінця, але ключовими моментами є дисбаланс заліза через зменшення вивільнення заліза з мононуклеарної фагоцитарної системи, всмоктування заліза і зниження здатності еритропоєтину реагувати на анемію, усе це може сприяти розвитку АХЗ [166]. Більшість наукових досліджень стверджують про можливу роль інтерлейкінів і запальних цитокінів в якості медіаторів у патогенезі АХЗ [141]. ІЛ-6 є плейотропним цитокіном з різними

фізіологічними активностями, однак гіперпродукція ІЛ-6 може сприяти системним запальним процесам і індукувати вироблення цитокінів [166]. Феритин є біохімічним маркером анемії, однак, рівень феритину не є діагностично значущим маркером при верифікації діагнозу АХЗ, оскільки на його рівень впливають запаси заліза в клітинах макрофагально-моноцитарної системи, а також виразний запальний компонент, притаманний АС. У пацієнтів з АХЗ рівень феритину в сироватці може бути нормальним або підвищеним через затримку заліза ретикулоендотеліальною системою [167]. Не зважаючи на те, що виникнення порушень обміну заліза при АХЗ пов'язується з підвищенням вмісту прозапальних цитокінів, головним медіатором цього стану вважають гепсидин. Синтез гепсидину в гепатоцитах різко зростає в гостру фазу запалення, під дією мікробних ліпополісахаридів, прозапальних цитокінів та при перевантаженні залізом [64, 101, 197, 198, 200]. Гепсидин зменшує поглинання заліза з дванадцятипалої кишки і пригнічує його вивільнення з ретикулоендотеліальних макрофагів. Тому підвищення кількості гепсидину в організмі розглядається як провідна причина анемізації пацієнтів з запальними захворюваннями [207].

При АХЗ не завжди виявляються чіткі лабораторні ознаки дефіциту заліза, адже біля 20 % пацієнтів з АХЗ мають залізодефіцитний еритропоез (це розцінюється як функціональний дефіцит заліза), коли спостерігається дисбаланс між потребами червоного ростку кісткового мозку і доступністю активного заліза [51, 52, 101, 197].

Дослідження анемічного синдрому при АС привертає увагу багатьох дослідників, що знайшло своє відображення в літературі [10, 47, 64, 66, 123, 151,]. Публікації, щодо вивчення питань анемії у хворих на АС в Україні відсутні, тому, беручи до уваги вищенаведені дані, метою даної дисертаційної роботи є дослідити поширеність анемічного синдрому у хворих на АС серед жителів Подільського регіону, проаналізувати зв'язок з віком, статтю, тривалістю захворювання, а також формою та перебігом основного захворювання. Підвищити якість діагностики анемічного синдрому, шляхом диференційованого підходу до різних типів анемічного синдрому та особливостей їх гемопоезу та ферокінетики. Вивчити роль

гепсидину у формуванні анемічного синдрому у хворих на АС та його значення у диференціюванні АХЗ, ЗДА та їх поєднання. Оцінити ЯЖ у хворих на АС з анемічним синдромом.

В дослідженні взяли участь 118 пацієнтів (102 (86,4 %) чоловіки та 16 (13,6 %) жінок) у віці від 19 до 75 років, які хворіють на АС на протязі 1-25 років. Середній вік обстежених дорівнював  $43,67 \pm 0,97$  роки. Встановлення і верифікація раніше встановленого клінічного діагнозу АС проводилась відповідно до модифікованих Нью-Йоркських критеріїв 1984 р. [136], критеріїв ASAS [63] та відповідно уніфікованому клінічному протоколу Наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», додаток «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева) (АС)»[23].

Усі хворі були розподілені на три групи: хворі на АС без анемічного синдрому, хворі на АС з анемічним синдромом та контрольна група, що включала практично здорових людей без аутоімунних системних захворювань. Групу контролю склали 26 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю до основної групи. У 84 (71,2 %) реєструвалась центральна форма АС, у 34 (28,8 %) периферична.

У 27 (79,4 %) мали анемію легкого ступеня важкості, у 7 (20,6 %) – була анемія середнього ступеня. Анемія виставлялась пацієнтам при зниженні концентрації гемоглобіну менше 120 г/л, більш точно розподіл на патогенетичні варіанти анемічного синдрому був проведений на основі діагностичних критеріїв Weiss G., 2005 [196].

Було встановлено вперше в Подільській популяції, що анемія у хворих на АС виявляється у 28,8 % хворих. Серед 84 хворих на АС, в яких не було ознак анемії латентний дефіцит заліза реєструвався у 10 (11,9 %) осіб з рівнем гемоглобіну не нижче 120 г/л. Подібні результати отримані й іншими дослідниками [66, 123]. Зокрема, анемія виявлялась у 26,6 % хворих на АС з позасуглобовими проявами і лише 11,1 % хворих на АС без таких [10]. Існують дослідження, в яких анемія виявлялась і у 48,5 % хворих [47].

Серед наших хворих, анемія в переважній більшості 79,4 % була легкого ступеня, і 20,6 % середнього ступеня. Пацієнтів з важкою анемією не виявляли. В кількох зарубіжних дослідженнях також вказується, що у хворих на АС в переважній більшості виявляється анемія легкого ступеня [19, 47]. Зокрема, за даними Щербакова Г. И. [47], анемія I ступеня виявлялась у 95,7 %, помірна лише у 4,3 % осіб, причому середній рівень гемоглобіну у цих хворих з анемією дорівнював 123 г/л, у нашому дослідженні середній рівень був гемоглобіну у таких хворих становив  $100,74 \pm 1,95$  г/л. За даними інших дослідників, у групі хворих на АС з анемією рівень гемоглобіну дорівнював  $116 \pm 0,9$  г/л [123].

Аналізуючи гендерні особливості частоти анемії було встановлено, що вона виявлялась у 67,7 % жінок та у 22,5 % чоловіків. Тобто остання виявлялась у представників обох статей, але у відсотковому співвідношенні жінки частіше мали анемію, ніж чоловіки. За даними [123] у 27,9 % (6 чоловіків та 6 жінок) діагностовано анемію, серед яких у жінок вона була у 75 % випадків, чоловіків 17 % хворих.

Дослідженням не виявлялось різниці в частоті анемії зі збільшенням віку хворих. Однак встановлена різниця в рівнях гемоглобіну в залежності від тривалості захворювання. В перші роки захворювання практично кожен другий хворий мав анемічний синдром того чи іншого ступеня важкості, що було в 1,8 рази частіше, ніж в групі з тривалістю захворювання 5-10 років та в 3 рази, ніж в групі хворих з тривалістю захворювання більше 10 років. Ми вважаємо, що саме в дебюті захворювання реєструється найвища активність за такими маркерами як СРБ, ІЛ-6, які безпосередньо впливають на синтез гепсидину та сприяють анемізації пацієнтів. В наступних дослідженнях [10, 123] також було показано вплив тривалості захворювання (перших його років) на зростання частки осіб з анемією, зокрема в дослідженні Кі-Ю КІМ (2012) анемія частіше реєструвалася у осіб з тривалістю захворювання  $5,1 \pm 3,4$  роки.

Аналіз показників гемопоезу та ферокінетики в залежності від цитометричного варіанту анемії не виявив достовірних відмінностей за рівнем гемоглобіну, однак кількість еритроцитів найвищою була в групі хворих з

макроцитозом. Хворі з мікроцитарною анемією характеризувались з найвищим рівнем еритроцитів, ЗЗС та рецепторів до трансферину. Також для цієї анемії характерним було найнижчий вміст заліза, феритину та коефіцієнту насичення трансферину залізом. Хворі з нормоцитарними та макроцитарними варіантами анемії за цими показниками суттєво не відрізнялись.

Серед осіб з анемічним синдромом АХЗ виявлялась у 44,1% хворих, АХЗ з дефіцитом заліза – у 29,4 % хворих, ЗДА у 23,5 % осіб. За даними російських дослідників [47], серед хворих на АС АХЗ виявлялась у 78,72 %, а ЗДА – у 21,28 % хворих. За даними корейських авторів в популяції хворих на АС, перше місце (66,7% хворих) за частотою займала ЗДА, на другому – АХЗ (33,3 % хворих) [123]. Ще вдвічі нижчу (15 %) частоту АХЗ виявляли в італійській популяції хворих на АС [151]. На нашу думку, така різна частота анемії очевидно пов'язана з різним соціально-економічним станом населення, особливостями лікування, виразністю запального процесу, тощо. Не було знайдено достовірної залежності між частотою тих чи інших варіантів з віком пацієнтів. Не було виявлено вірогідної різниці і за тривалістю захворювання. Однак серед хворих з АХЗ переважали чоловіки над жінками, зі співвідношенням 4:1. Літературні дані вказують, що анемічний синдром у хворих на АС частіше спостерігається в дебюті хвороби [123]. Ще однією особливістю частини хворих на АХЗ є наявність виразного функціонального дефіциту заліза, що призводить до розвитку в периферичній крові частини хворих мікроцитозу ( $MCV < 80 \text{ мкм}^3$ ) і гіпохромії, що потребує визначення показників обміну заліза для диференціальної діагностики функціонального дефіциту заліза із абсолютним його дефіцитом і тому заперечення (ЗДА). Тому, згідно отриманих даних, АХЗ з дефіцитом заліза виявлялась у 29,4 % хворих.

Дослідженням не виявлено суттєвих відмінностей між групами хворих за вмістом гемоглобіну та числом еритроцитів. Однак, пацієнти вірогідно різнились за величиною  $MCV$ . За цитометричною характеристикою анемія у хворих на АС в переважній більшості була нормоцитарною, рідше мікроцитарною. Найбільший середній розмір еритроцитів був притаманний пацієнтам з АХЗ, вірогідно меншим він був у хворих з поєднанням АХЗ та дефіциту заліза, і найнижчі значення  $MCV$

були у хворих з ЗДА. За цитометричною характеристикою ЗДА у 75 % хворих була мікроцитарною, АХЗ з дефіцитом заліза у 60 % нормоцитарною, а АХЗ – у 73 % нормоцитарною. Подібність цитометричної картини була описана в дослідженні Щербакова [47].

Встановлено, що у 62,5 % хворих з ЗДА виявлялась анемія середнього ступеня важкості, тоді як у групах з АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза таких було лише 10 %. За даними Kim [123] серед хворих на АС пацієнти з АХЗ в переважній більшості мають легкий ступінь анемії, тоді як ЗДА частіше середнього чи важкого ступеня.

Результати нашої роботи показали, що основні показники ферокінетики суттєво залежали від патогенетичного варіанту анемії. Зокрема в осіб з ЗДА рівень сироваткового заліза був вірогідно нижчим, ніж у хворих з АХЗ. Саме при ЗДА залізовв'язуюча здатність сироватки крові була найвищою, коефіцієнт насичення трансферину залізом і рівень феритину були найнижчими, порівняно з хворими з АХЗ. Однак, в осіб з ЗДА виявлявся найвищий рівень розчинних рецепторів трансферину, а в осіб з АХЗ відповідно найнижчий. В той же час пацієнти з поєднанням АХЗ з дефіцитом заліза за цими показниками займали проміжне місце між хворими з ЗДА та АХЗ. Літературні дані чітко вказують, що рецептори трансферину в сироватці крові є важливим маркером дефіциту заліза [62]. У випадках його нестачі, кістковий мозок збільшує продукцію рецепторів трансферину, і тим самим спрямовує залізо вже з трансферином до клітин кісткового мозку для нормального еритропоезу [62, 105]. За даними Vulut [66] рівні рецепторів трансферину є найвищими в осіб з ЗДА, і вони є одними з найбільш чутливих диференційно діагностичних критеріїв дефіциту заліза в умовах високої активності захворювання.

Встановлено, що серед пацієнтів з периферичною формою виявлялось більше осіб з більш важкою (анемія II ступеня) анемією, а також більша частка осіб з АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза, ніж серед хворих з центральною формою. У дослідженні [10] також частіше анемія спостерігалася у пацієнтів з периферичною формою АС.

Показано, що анемія асоціювалася з більшою активністю запального процесу за опитувальниками BASDAI, ASDAS. Зокрема, індекс активності BASDAI та

ASDAS в осіб з анемією були вірогідно вищими, ніж у хворих без анемії. Дослідженням також встановлено, що наявність у хворих з АС ЗДА чітко асоціювалось з мінімальною активністю за індексами BASDAI та ASDAS, водночас наявність АХЗ чітко асоціювалась з більш високою активністю за цими опитувальниками. Зокрема, величина індексу BASDAI у хворих з АХЗ на 37 % перевищували такий у пацієнтів з ЗДА.

Хворі з анемією характеризувались вірогідно вищими значеннями маркерів активності запального процесу (СРБ, ШОЕ та ІЛ-6), ніж пацієнти без анемії. При цьому найнижчі показники запалення визначалась в осіб з ЗДА, тоді як пацієнти з АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза характеризувались більш високими рівнями цих показників.

Встановлено, що ступінь важкості анемії у хворих на АС слабо асоціювалась з більшою активністю як за сумарними показниками активності BASDAI та ASDAS так і за лабораторними маркерами запалення – рівнями СРБ, ШОЕ та ІЛ-6. Не виявляли тісної залежності від активності захворювання морфологічні варіанти анемії. Підсумовуючи отримані результати слід відмітити, що анемія у хворих на АС формується частково через високу активність запального процесу, а з іншого боку до формування анемії можуть бути залучені процеси, пов'язані з мікрокровотечами чи іншими причинами втрати заліза в організмі.

Власні дані перекликаються і з результатами інших дослідників. Так, показано, що в осіб з периферичною формою частіше реєструється анемічний синдром, вищою є активність захворювання за BASDAI та СРБ, частіші випадки артриту, ентезиту та/або дактиліту [83].

За даними Kim (2012) [123], при використанні імунобіологічної (анти-ФНП- $\alpha$ ) терапії знижуються рівні ШОЕ, СРБ та активність за BASDAI при одночасному зростанні середнього рівня гемоглобіну. Анемія була вилікувана у всіх пацієнтів з АХЗ за винятком одного, тоді як у пацієнтів з ЗДА тільки у трьох нівелювались прояви анемії, решті для відновлення рівня гемоглобіну використовували препарати заліза. Навіть у неанемічних хворих спостерігалось збільшення рівня гемоглобіну



(з  $14,7 \pm 1,0$  г/дл до  $15,0 \pm 1,2$  г/дл). Поліпшення рівня гемоглобіну позитивно корелювало зі зміною ШОЕ і СРБ ( $r=0,608$ ,  $p<0,001$  і  $r=0,588$ ,  $p<0,001$ , відповідно).

Подібні результати були отримані і в інших дослідженнях [60, 64]. Зокрема, за даними Braun J., et al. (2009) нормалізація рівнів гемоглобіну відбулась у 70,3 % хворих, що отримували інфліксимаб і лише у 27,3 %, з групи «традиційне лікування». Слід відмітити, що в осіб з дуже високими рівнями СРБ та/чи ІЛ-6 на початковому етапі спостерігалось більш помітне відновлення рівнів гемоглобіну, ніж у пацієнтів з відносно нормальним рівнем цих показників [64].

Оцінка рівнів гепсидину у хворих на АС показала, що його рівень достовірно є вищим в осіб основної групи, ніж у практично здорових осіб. В групі хворих на АС у 41 пацієнта (54 %) виявлялись рівні гепсидину  $>P_{75}$ , у 16 (21 %) –  $<P_{25}$  та у 19 (25 %) в межах  $P_{25}$  –  $P_{75}$ . Отримані дані узгоджуються з результатами, отриманими в турецькій популяції хворих на АС [76], згідно яких сироваткові рівні гепсидину у хворих на АС були в 1,6 рази вищими, ніж в осіб контрольної групи ( $73,77 \pm 15,36$ , проти  $45,82 \pm 10,71$  мг/дл,  $p<0,05$ , відповідно).

Дослідженням не виявлено гендерних відмінностей в рівнях гепсидину, як і зв'язку з віком та тривалістю захворювання.

Одним з несприятливих патогенетичних чинників порушень синтезу гепсидину є системний запальний процес. Зростання рівнів гепсидину в сироватці крові у хворих на АС асоціюється з активністю запального процесу. Так, в осіб з високими значеннями ВАШ та ASDAS в групі з рівнями гепсидину  $>35$  нг/мл в порівнянні з значеннями у групі з  $<P_{25}$  була в 3,1 рази вищою.

Також було встановлено, що основна частка осіб з високими рівнями BASDAI та ASDAS накопичується саме в групах хворих з значеннями гепсидину  $>P_{75}$ . Наведені дані демонструють, що вміст СРБ, ІЛ-6 та ШОЕ в сироватці крові виявляють сильний прямий кореляційний зв'язок з рівнем гепсидину. Саме в групі з високими їх рівнями накопичувались особи з високими рівнями маркерів запального процесу.

Отримані дані узгоджуються з результатами окремих досліджень, у яких було продемонстровано зв'язок між рівнем прозапальних медіаторів та порушеннями синтезу гепсидину у хворих на АС [76, 185].

Рівні сироваткового гепсидину і прогепсидину є значно вищими в осіб з запальними захворюваннями кишечника [154] та у хворих з активним системним червоним вовчаком [99]. За даними [64] лікування інфліксімабом хворих на АС призводило не лише до зниження концентрації ІЛ-6, та ФНП- $\alpha$ , але й до зниження рівнів гепсидину в сироватці крові та нівелюванню симптомів анемії.

Встановлено, що в групі хворих з анемією рівні гепсидину виявились в 1,4 рази вищими ніж в осіб без анемії. Подібні результати були отримані в російській популяції хворих на АС, зокрема групі з анемією відзначався підвищений рівень гепсидину у 31,91 % осіб, а без анемії лише у 20 % обстежених [47].

При аналізі концентрації гепсидину в залежності від патогенетичних варіантів анемії нами встановлено, що хворі з ЗДА мали рівень гепсидину практично співставний з групою хворих без анемії та/чи контрольною групою. Хворі з АХЗ характеризувались найвищими рівнями гепсидину.

Літературні дані, теж чітко вказують на те, що пацієнти з ознаками АХЗ мають достовірно вищий рівень гепсидину, ніж пацієнти з ЗДА [9]. Зокрема, в хворих на РА з верифікованою ЗДА, не дивлячись на високу активність запального процесу, навпаки, виявлялось значне зниження концентрації гепсидину в сироватці крові, що цілком співставно з точки зору ролі гепсидину в метаболізмі заліза і прагнення організму заповнити його запаси для забезпечення нормального процесу синтезу гемоглобіну. Також встановлено, що концентрація гепсидину виявилась вищою у пацієнтів з нормо- та макроцитарною анемією, порівняно з групою з мікроцитарною анемією. Подібні результати отримані і в інших дослідженнях у хворих на РА та СЧВ [93, 99].

Щодо особливостей гемопоезу та ферокінетики, то в осіб з анемією чітко прослідковувався зв'язок гепсидину з сироватковим залізом, коефіцієнтом насичення трансферину залізом та феритином сироватки крові. Подібність результатів отримано в нещодавніх дослідженнях у хворих на РА [121], згідно яких встановлювався тісний позитивний асоціативний зв'язок гепсидину з феритином ( $P < 0,001$ ), в той час як гемоглобін, сироваткове залізо, і ЗЗЗС мали негативну кореляцію з рівнем гепсидину. Підсумовуючи вище викладене, слід вказати, що

визначення в сироватці крові гепсидину, синтез якого в гепатоцитах суттєво зростає в гостру фазу запалення, під дією прозапальних цитокінів та при перевантаженні залізом може розглядатися однією з провідних причин анемізації пацієнтів з запальними захворюваннями, до яких належить і АС. Тому, на нашу думку порушення обміну заліза при АХЗ пов'язується не лише з підвищенням вмісту прозапальних цитокінів, але й з головним медіатором цього стану – гепсидином.

Оцінка ЯЖ у хворих на АС показала суттєве її зниження як за фізичним так і психічним компонентами. В нашому дослідженні сумарний фізичний компонент здоров'я дорівнював  $31,06 \pm 1,06$  бали, а сумарний психічний компонент –  $53,34 \pm 1,31$  бали, тобто відмічалось більш суттєве зниження саме фізичної складової здоров'я. Детальний аналіз складових анкети SF-36 показав, що зниження ЯЖ на рівні PF дорівнювали  $43,98 \pm 2,23$  бали, RP –  $14,19 \pm 2,32$  бали, P –  $30,64 \pm 1,09$  бали, GH –  $35,38 \pm 1,05$  бали, VT –  $32,71 \pm 1,32$  бали, SF –  $54,25 \pm 1,54$  бали, RE –  $56,85 \pm 4,02$  бали, MH –  $69,53 \pm 1,01$  бали. За даними [203] норвезька популяція хворих на АС характеризувалась сумарним середнім балом фізичного компоненту здоров'я в межах 45,9 – 58,2 балів, психічного – 47,5 – 62,5 балів. Подібні дані виявленні в дослідженні [113], які констатують, що у хворих на АС виявляється саме зниження фізичного компоненту здоров'я за опитувальником SF-36.

Що стосується інших ревматичних захворювань, то у хворих на системний червоний вовчак показники SF-36 були в межах PF  $38,8 \pm 12,4$  бали, RP  $38,5 \pm 12,5$  бали, P  $41,8 \pm 11,3$  бали, GH  $37,7 \pm 11,3$  бали, VT  $43,1 \pm 11,6$  бали, SF  $40,7 \pm 12,7$  бали, RE  $41,0 \pm 14,9$  бали, MH  $45,3 \pm 13,5$  бали [120].

Що стосується показника HAQ, то в даному дослідженні він в середньому дорівнював  $1,06 \pm 0,06$  бали, тоді як за даними Піддубного Д. середнє значення його у хворих на АС дорівнювало  $1,35 \pm 0,55$  бали [27]. За даними Щербакова Г.И (2016) показник HAQ у хворих на АС суттєво не відрізнявся від осіб контрольної групи [47].

Встановлено, що група жінок з АС характеризувалась гіршими (на 32%) показниками HAQ, ніж група чоловіків. За даними анкети SF-36 вірогідної різниці

між чоловіками та жінками не виявлено. Водночас, за даними Younes M. et al [206], ЯЖ оцінена за SF-12 виявилась гіршою саме серед осіб чоловічої статі.

Дослідженням не виявлено зв'язку ЯЖ з віком та тривалістю захворювання, натомість складові життя асоціювались з активністю запального процесу. Зокрема, осіб з дуже високою активністю захворювання за даними BASDAI та ASDAS зустрічаються достовірно гірші складові ЯЖ, ніж в осіб з помірною чи низькою активністю. Що стосується літературних даних, то зовсім нещодавні дослідження у хворих на АС показали, що BASDAI та BASFI мали значні негативні кореляції з усіма субшкалами SF-36 ( $p < 0,01$ ). BASDAI мав найсильнішу кореляцію з болем у тілі ( $r = -0,616$ ,  $p < 0,001$ ), SF ( $r = -0,292$ ,  $p < 0,001$ ), RE ( $r = -0,315$ ,  $p < 0,001$ ) та RF ( $r = -0,345$ ,  $p < 0,001$ ), BASFI найбільше корелювало з субшкалою PF ( $r = -0,669$ ,  $p < 0,001$ ) та BP ( $r = -0,554$ ,  $p < 0,001$ ) [113]. За іншими даними, шкали BASDAI і BASFI мають значні негативні кореляції з усіма субшкалами SF-36, за винятком загального здоров'я, однак BASDAI найбільше корелював з SF (0,38), RE (-0,33) та RP (-0,25), а BASFI – з болем у тілі (-0,27) та VT (-0,26) [156].

Не встановлено зв'язку між показниками ЯЖ та формою АС. Однак, за даними, отриманими на турецькій когорті хворих на АС, в осіб з периферичною формою АС виявлялись значно нижчими показники у всіх підгрупах анкети SF36 та значно вищі показники BASFI, BASMI та ASQoL, а також рівні болю, втоми, ранкової скутості, фізичного, соціального та емоційного функціонування [205].

Встановлено зв'язок між наявністю анемічного синдрому з одного боку та погіршенням ЯЖ та функціонування за даними усіх досліджуваних опитувальників з іншого. По-перше пацієнти з більш тяжким (2 ступенем) анемічного синдрому, а також особи з мікроцитозом еритроцитів, характеризувались кращими показниками ЯЖ, ніж хворі з нормо- та макроцитозом, або особи з більш легким ступенем анемії. На нашу думку, такі дані можна пояснити накопиченням у групі з більш тяжким 2 ступенем анемічного синдрому та групі з мікроцитарною анемією осіб з ЗДА, які характеризуються кращими показниками ЯЖ та нижчою активністю захворювання. По друге, хворі з ознаками АХЗ мала найвищі середні показники за даними HAQ  $1,59 \pm 0,16$  бали, АХЗ з дефіцитом заліза – проміжні  $1,50 \pm 0,18$  бали, хворі з ЗДА

найнижчі  $1,44 \pm 0,16$  бали, натомість за даними опитувальника BASFI група хворих з ЗДА мала нижчі  $6,58 \pm 0,98$  бали, в порівнянні з групами АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза  $6,72 \pm 0,62$  та  $6,86 \pm 0,61$  бали, відповідно.

Не виявлено наукових публікацій, де б проводилась оцінка функціональної здатності в залежності від типу анемії, однак лише в дослідженні Щербакова Г.І. [44, 45, 46] показники опитувальника HAQ (категорій «Одягання і вранішній туалет» «Вставання» «Прийом їжі» «Прогулянка» та «Гігієна») в осіб з анемією були гіршими, ніж в осіб без такої.

Таким чином у хворих на АС має місце суттєве зниження сумарного фізичного та психічного компонентів ЯЖ за SF-36 (PSH та MSH), які не залежать від віку, статі, форми та тривалості захворювання, однак асоціюються з активністю запального процесу. У хворих з анемією, в порівнянні без такої, відмічається суттєве погіршення ЯЖ та функціонування, яке більше виражено в осіб з АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза і менше – у хворих з ЗДА.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуальної задачі сучасної ревматології, що полягає в підвищенні ефективності діагностики різних видів анемії у хворих на анкілозивний спондиліт на основі вивчення показників гемопоезу, ферокінетики, рівнів гепсидину та маркерів запального процесу, оцінки їх клініко-патогенетичної значимості, а також визначення якості життя у хворих на АС з різними типами анемії.

1. В когорті хворих на АС анемічний синдром виявляється у 28,8 % випадків, який в переважній більшості (79,4 %) має легкий ступінь. Анемія у хворих на АС представлена АХЗ (44,1 %), АХЗ з дефіцитом заліза (29,4 %) та ЗДА (23,5 %). Характерними особливостями показників гемопоезу та ферокінетики у хворих на АС з ЗДА є найнижчі рівні еритроцитів та гемоглобіну, найвищі рівні ЗЗЗС та sTfR, мікроцитоз та найнижчі рівні сироваткового заліза, КНТ та феритину. АХЗ характеризується нормоцитарними розмірами еритроцитів, помірним зниженням еритроцитів та гемоглобіну, а також найвищими значеннями феритину, сироваткового заліза та КНТ. Пацієнти з АХЗ з супутнім дефіцитом заліза за цими показниками займають проміжні позиції.

2. Анемія тісно асоціюється з високою активністю захворювання оціненою за індексом BASDAI, ASDAS, болем за ВАШ ( $r=-0,44$ ;  $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ), лабораторними маркерами запалення – ШОЕ, СРБ та ІЛ-6 в сироватці крові ( $r=-0,28$ ,  $r=-0,36$ ;  $r=-0,63$ , відповідно,  $p<0,05$ ). Для АХЗ характерні найвищі рівні показників активності захворювання, для ЗДА - найнижчі, хворі на АХЗ з дефіцитом заліза за показниками запального процесу займають проміжне місце. Не виявлено асоціативних зв'язків маркерів анемічного синдрому з віком та статтю хворих.

3. Показано, що в 54 % хворих на АС виявляються рівні гепсидину  $>P_{75}$ , у 21 % -  $<P_{25}$  і в 25 % - в межах  $P_{25} - P_{75}$ . Не знайдено залежності рівнів гепсидину з віком, статтю та тривалістю захворювання, натомість доведена асоціація рівня гормону з активністю системного запалення: рівні ШОЕ ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ); СРБ

( $r=0,30$ ,  $p<0,05$ ); ІІ-6 ( $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ); BASDAI ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ); та ASDAS ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ).

4. Рівні гепсидину у хворих з анемією є достовірно в 1,4 рази вищими, ніж в осіб без анемії, при цьому частка осіб з високими рівнями гепсидину у хворих з І ступенем анемії виявилась в 1,56 рази вищою, ніж у хворих з ІІ ступенем анемії. Сироваткова концентрація гепсидину залежить від типу анемічного синдрому: у хворих з ЗДА рівень гепсидину практично співставний з групою хворих без анемії, в осіб з АХЗ є достовірно в 1,7 рази вищим, по відношенню до ЗДА, пацієнти з АХЗ та дефіцитом заліза за рівнями гепсидину займають проміжне місце, що може вказувати на важливу роль в патогенезі АХЗ і може використовуватися в якості діагностичного маркера для диференційної діагностики АХЗ та ЗДА. В осіб з анемією виявлявся зв'язок гепсидину з сироватковим залізом, коефіцієнтом насичення трансферину залізом та феритином на що вказувало зростання (на 23 %, 24 % та 54 %, відповідно) вказаних показників в групі хворих з високим рівнем гепсидину в порівнянні з оптимальним його рівнем.

5. ЯЖ за даними опитувальника SF-36 у хворих на АС з анемією є достовірно нижчою, ніж в осіб без анемії ( $p<0,05$ ), причому серед складових SF-36 в осіб на АС більше знижений сумарний фізичний компонент ЯЖ, ніж психічна складова. АХЗ та АХЗ з дефіцитом заліза характеризуються нижчими показниками ЯЖ, ніж пацієнти з ЗДА. Показники ЯЖ не мають зв'язку з віком хворих, тривалістю захворювання та формою АС. За гендерною характеристикою жінки, хворі на АС, мають гірші показники ЯЖ, ніж чоловіки. Встановлений обернений кореляційний зв'язок між ЯЖ та ступенем активності запального процесу за ASDAS та BASDAI.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на АС з метою ранньої диференційної діагностики анемії (АХЗ, ЗДА та АХЗ з дефіцитом заліза) окрім традиційних методів (з визначенням рівнів сироваткового заліза, ЗЗЗП, рівнів феритину, sTfR) до комплексу лабораторних тестів варто включити визначення рівня гепсидину в сироватці крові.

2. У випадку наявності АХЗ слід очікувати більш тяжкий перебіг АС і суттєве погіршення ЯЖ та функціональної здатності пацієнтів.



**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Амирджанова, В. Н., Горячев, Д. В., Коршунов, Н. И., Ребров, А. П., & Сороцкая, В. Н. (2008). Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практическая ревматология*, (1), 36-48.
2. Балабанцева, А. П. (2015). Актуальные вопросы к диагностике и лечению НПВП-индуцированных поражений тонкой кишки. *Крымский терапевтический журнал*, (1 (24)), 17-24.
3. Бенца, Т. М. (2015). Особенности клинического течения анемии у пациентов с ревматоидным артритом. *Гематология. Трансфузиология Восточной Европа*, (3 (03)), 99-104.
4. Бойко, Т. Й. (2013). Анемія у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника з позицій гематологічного стресс-синдрому. *Сучасна гастроентерологія*, (3), 21-26.
5. Ватутін, М. Т., Смирнова, Г. С., & Комарова, О. Б. (2014). Вплив нормалізації рівня гемоглобіну на перебіг ревматоїдного артриту в пацієнтів із залізодефіцитною анемією. *Український ревматологічний журнал*, (1), 10-12.
6. Вірстюк, Н.Г., Лучко, О.Р., Вакалюк, І.І., & Мисліборська, З.З. (2016). Сучасні підходи до лікування анкілозуючого спондилоартриту з акцентом на біологічну терапію. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*, 3 (92), 20-25.
7. Воробьева, Л. Д., & Асеева, Е. А. (2017). Значение качества жизни, связанного со здоровьем, у больных системной красной волчанкой и современные инструменты его оценки. *Современная ревматология*, 11(4), 62-72.
8. Гайдукова, И. З., Ребров, А. П., Оттева, Э. Н., Бадочкин, В. В., Бочкова, А. Г., Бугрова, О. В., ... & Коротаева, Т. В. (2016). Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит, мониторинг эффективности и безопасности (проект рекомендаций группы экспертов по диагностике и лечению спондилоартритов). *Научно-практическая ревматология*, 54(S1), 67-74.

9. Галушко, Е.А. (2009). Анемия хронического заболевания. *Науч-практич. Ревматол*, 3, 70–78.
10. Годзенко, А. А., Румянцева, О. А., Бочкова, А. Г., Корсакова, Ю. О., Эрдес, Ш., & Бадочкин, В. В. (2018). Внескелетные проявления и показатели воспалительной активности и тяжести при анкилозирующем спондилите. *Современная ревматология*, 12(1), 13-19.
11. Губська, О. Ю., & Кузьмінець, А. А. (2018). НПЗП-ентеротоксичність: фокус на проблему. *Сучасна гастроентерологія*, 5 (103), 50-59.
12. Дзяк, Г. В., Перцева, Т. О., Потабашний, В. А., & Кузьміна, А. П. (2013). Анемія – коморбідний стан : монографія; ред. Г. В. Дзяк. – Дніпропетровськ : ІМА-прес. – 268.
13. Звягина, О. В. (2019). Влияние воспалительного компонента на развитие анемического синдрома у больных с анкилозивным спондилитом. *Материалы конференции 73-й Научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» с международным участием*, (4), 17-19.
14. Звягіна, О. В. (2019). Особливості різних патогенетичних варіантів анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт. *МАТЕРІАЛИ XVI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2019»* 4(18). – 439.
15. Звягіна, О. В. (2019). Оцінка якості життя за даними опитувальників SF-36 та HAQ у хворих на анкілозивний спондиліт асоційований з анемією. *Збірник матеріалів X Всеукраїнській науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології: «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини»*, 83-84.
16. Звягіна, О.В. & Шевчук, С.В. (2020). Значення гепсидину у розвитку анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт. *XVII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2020»*, 488-489.

17. Зубрихина, Г. Н., Блиндарь, В. Н., & Матвеева, И. И. (2016). Дифференциально-диагностические возможности в оценке железодефицитного состояния при анемиях. *Клиническая лабораторная диагностика*, 61(3), 144-150.
18. Іваніцька Л.М. (2018) Побічні ефекти нестероїдних протизапальних препаратів та місце диклофенаку. *Боль. Суставы. Позвоночник*, 8 (3) <http://www.mif-ua.com/archive/article/46659>
19. Карлова, О. Г., & Горяев, Ю. А. (2002). Прогнозирование течения анкилозирующего спондилоартрита. *ББК 54.191 С*, 40-43.
20. Кузнецова, Н. А., & Колотова, Г. Б. (2016). Взаимосвязь показателей качества жизни и психологических особенностей (алекситимия) у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*, 54(S1), 117-118.
21. Левина, А. А., Казюкова, Т. В., Цветаева, Н. В., Сергеева, А. И., Мамукова, Ю. И., Романова, Е. А., & Цибульская, М. М. (2008). Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*, 87(1), 67-74.
22. Левина, А. А., Мещерякова, Л. М., Цибульская, М. М., & Соколова, Т. В. (2015). Дифференциальная диагностика анемий. *Клиническая лабораторная диагностика*, 60(12), 26-30.
23. Наказ МОЗ України від 12.10.2006 року № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Ревматологія“, додаток «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із анкілозивним спондилоартритом (хворобою Бехтерева)» Електронний документ. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0676282-06#Text>
24. Наказ МОЗ України від 2.11.2015 року № 709 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії». Електронний документ. Режим доступу: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/MOZ25195.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ25195.html)
25. Нигматьянова, А. А., Фейсханова, Л. И., Абдракипов, Р. З., & Хасанов, Р. М. (2016). Случай тяжелого осложненного анкилозирующего спондилита. *Практическая медицина*, 2(4 (96)), 82-84.

26. Олексів, Н. М., Масик, О.М., & Надашкевич, О.Н. (2010) ВАЛІДИЗАЦІЯ українськомовної версії ШКАЛ BASDAI та BASFI. *Український ревматологічний журнал*, 2 (40), 51-56.
27. Поддубный, Д., & Ребров, А. П. (2006). Оценка качества жизни больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*, (2), 105.
28. Полуэктова, О. Ю., Токарев, Ю. Н., Кузнецов, В. И., & Стуров, Н. В. (2011). Важнейшие анемии в общей врачебной практике. Гипорегенеративные анемии. *Земский врач*, (4), 9-13.
29. Раскина, Т. А., Малышенко, О. С., Пирогова, О. А., & Волыкова, М. А. (2016). Эффективность противовоспалительной терапии у больных анкилозирующим спондилитом по результатам проспективного наблюдения. *Научно-практическая ревматология*, 54(S1), 49-54.
30. Рукавицын, О. А. (2012). Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*, 5(4), 37-46.
31. Сафарова, К.Н., Дорогойкина, К.Д., & Ребров, А.П. (2019). Является ли анемия клиническим маркером НПВП-индуцированного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со спондилоартритами? *Альманах клинической медицины*, 47(5): 410-418.
32. Трофименко, И. Н., Нашатырева, М. С., & Черняк, Б. А. (2017). Поражение легких при анкилозирующем спондилите. *Пульмонология*, 27(1), 97-102.
33. Уварова, Е. А. (2005). *Особенности анемического синдрома у больных системной красной волчанкой* (Doctoral dissertation, ГОУВПО" Оренбургская государственная медицинская академия").
34. Чепелева, С. Н., Сигидин, Я. А., & Лукина, Г. В. (2001). Контролируемая оценка эффективности сульфасалазина при анкилозирующем спондилоартрите. *Научно-практическая ревматология*, (4), 32-36.
35. Шевнина, Я. О., Афанасьева, М. А., Лапшина, С. А., Сухорукова, Е. В., Абдракипов, Р. З., Нуриахметова, Т. Ю., ... & Абдулганиева, Д. И. (2017).

Положительный опыт применения метотрексата при анкилозирующем спондилите. *Практическая медицина*, (8 (109)), 184-189.

36. Шевчук, О.В. Звягіна, О.В., Шевчук, С.В. (2019). Частота анемії, а також особливості гемопоезу та ферокінетики у хворих на анкілозивний спондиліт. *Збірник матеріалів конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів"* 4(11), 43-44.

37. Шевчук, С. В., Звягіна, О. В., & Шевчук, О. В. (2017). Роль запалення у формуванні анемії у хворих на анкілозивний спондиліт. *Матеріали VII національного конгресу ревматологів 18-20 жовтня 2017 р., Київ.* – 82-83.

38. Шевчук, С.В., & Звягіна, О.В. (2018). Зв'язок функціональних порушень за опитувальником HAQ з тяжкістю анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт. *Матеріали VIII національного конгресу ревматологів 28-29 листопада 2018 р.*, 93-94 .

39. Шевчук, С.В., & Звягіна, О.В. (2018). Зв'язок вікових та статевих чинників з важкістю перебігу та активністю захворювання у хворих на анкілозивний спондиліт. *Матеріали XV міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018»*, 335-336.

40. Шевчук, С.В., & Звягіна, О.В. (2019). Анемія у хворих на анкілозивний спондиліт, особливості гемопоезу та ферокінетики в залежності від патогенетичного її типу. *Український ревматологічний журнал*, 4 (78), 43-47. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.78.13002

41. Шевчук, С.В., & Звягіна, О.В. (2020). Якість життя у хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та наявністю анемічного синдрому. *Український ревматологічний журнал* № 1 (79), 76-82. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.79.14825

42. Щербаков Г. (2018.). Особенности психосоматических нарушений у пациентов с анемией при анкилозирующем спондилите. *Логос*, 31.

43. Щербаков, Г. И. (2018). Анемия хронического заболевания у больных анкилозирующим спондилитом. In *Молодежь-практическому здравоохранению* (pp. 1116-1119).

44. Щербаков, Г. И. (2018). Оценка функции у больных анкилозирующим спондилитом. Зависимость от наличия анемии. In *XX Давиденковские чтения* (pp. 452-453).
45. Щербаков, Г. И. (2019). Нарушения качества жизни у больных анкилозирующим спондилитом, имеющих и не имеющих анемию. *Вестник межнационального центра исследования качества жизни*, (33-34), 48-54.
46. Щербаков, Г. И., Павлова, В. Ю., & Фомина, Н. В. (2015). Оценка психосоматического статуса у больных анкилозирующим артритом в зависимости от активности заболевания и наличия анемии. In *Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины* (pp. 185-185).
47. Щербаков, Г. И., Фомина, Н. В., & Павлова, В. Ю. (2016). Виды анемии и их связь с активностью заболевания у больных с анкилозирующим спондилоартритом. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*, (S), 386-388.
48. Abdu-Allah, H. H., El-Shorbagi, A. N. A., Abdel-Moty, S. G., El-Awady, R., & Abdel-Alim, A. A. M. (2016). 5-Aminosalicylic acid (5-ASA): a unique anti-inflammatory salicylate. *Med Chem (Los Angeles)*, 6, 306-315. DOI: [10.4172 / 2161-0444.1000361](https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000361)
49. Agrawal, S., Misra, R., & Aggarwal, A. (2006). Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients. *Rheumatology international*, 26(12), 1091-1095.
50. Ahmadi, H., Jamshidi, A. R., Mahmoudi, M., Gharibdoost, F., Vojdanian, M., Fattahi, M. J., ... & Mirshafiey, A. (2017). Hematological improvement of patients with active rheumatoid arthritis by  $\beta$ -d-mannuronic acid (M2000) as a novel NSAID with immunosuppressive property. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 16(5), 433-442.
51. Arezes, J., & Nemeth, E. (2015). Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *International journal of laboratory hematology*, 37, 92-98.

52. Arezes, J., Jung, G., Gabayan, V., Valore, E., Ruchala, P., Gulig, P. A., ... & Bulut, Y. (2015). Heparin-induced hypoferrremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium *Vibrio vulnificus*. *Cell host & microbe*, *17*(1), 47-57.
53. Arlet, J. B., Huong, D. L. T., Marinho, A., Amoura, Z., Wechsler, B., Papo, T., & Piette, J. C. (2006). Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *65*(12), 1596-1601.
54. Askling, J., Fored, C. M., Baecklund, E., Brandt, L., Backlin, C., Ekbom, A., ... & Jacobsson, L. T. (2005). Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Annals of the rheumatic diseases*, *64*(10), 1414-1420.
55. Avau, A., Put, K., Wouters, C. H., & Matthys, P. (2015). Cytokine balance and cytokine-driven natural killer cell dysfunction in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Cytokine & growth factor reviews*, *26*(1), 35-45.
56. Barni, S., Glahn R.P., Lee, Srai S.K., Bomford, Shyla B., Bhaskar, Bai, J. C., Fried, M., ... & Catassi, C. (2016). Understanding anemia of chronic disease, 42.
57. Baset, M. A., Das, B. B., Sarkar, D. N., Ahmed, M., Hossain, M. I., Tanzin, M. S., ... & Rahman, M. (2015). Effectiveness of Methotrexate and Sulfasalazine Alone Versus Methotrexate and Sulfasalazine Combination in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Bangladesh Journal of Medicine*, *26*(2), 67-75.
58. Belisário, A. R., Nogueira, F. L., Rodrigues, R. S., Toledo, N. E., Cattabriga, A. L. M., Velloso-Rodrigues, C., ... & Viana, M. B. (2015). Association of alpha-thalassemia, TNF-alpha (-308G> A) and VCAM-1 (c. 1238G> C) gene polymorphisms with cerebrovascular disease in a newborn cohort of 411 children with sickle cell anemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, *54*(1), 44-50.
59. Bergamaschi, G., Di Sabatino, A., Albertini, R., Ardizzone, S., Biancheri, P., Bonetti, E., ... & Rosti, V. (2010). Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment. *Haematologica*, *95*(2), 199-205.

60. Bes, C., Yazici, A., & Soy, M. (2013). Monoclonal anti-TNF antibodies can elevate hemoglobin level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*, *33*(6), 1415-1418.
61. Bhagwat, S. N., Sharma, J. H., & Patale, D. S. (2016). A rare combination of autoimmune hemolytic anemia and primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus. *Global Journal of Transfusion Medicine*, *1*(2), 88.
62. Braga, F., Infusino, I., Dolci, A., & Panteghini, M. (2014). Soluble transferrin receptor in complicated anemia. *Clinica chimica acta*, *431*, 143-147.
63. Braun, J. V., Van Den Berg, R., Baraliakos, X., Boehm, H., Burgos-Vargas, R., Collantes-Estevez, E., ... & Geher, P. (2011). 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, *70*(6), 896-904.
64. Braun, J., Van Der Heijde, D., Doyle, M. K., Han, C., Deodhar, A., Inman, R., ... & Visvanathan, S. (2009). Improvement in hemoglobin levels in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Arthritis Care & Research*, *61*(8), 1032-1036.
65. Bruce, B., & Fries, J. F. (2003). The Stanford health assessment questionnaire: dimensions and practical applications. *Health and quality of life outcomes*, *1*(1), 20.
66. Bulut, Y., Tas, D. A., Ozturk, O. G., & Karaogullarindan, U. (2017). SAT0396 Investigation of iron deficiency anemia in ankylosing spondylitis patients, 921-922.
67. Busbridge, M., Griffiths, C., Ashby, D., Gale, D., Jayantha, A., Sanwaiya, A., & Chapman, R. S. (2009). Development of a novel immunoassay for the iron regulatory peptide hepcidin. *British journal of biomedical science*, *66*(3), 150-157.
68. Busti, F., Marchi, G., Ugolini, S., Castagna, A., & Girelli, D. (2018). Anemia and iron deficiency in cancer patients: role of iron replacement therapy. *Pharmaceuticals*, *11*(4), 94.
69. Camaschella, C. (2015). Iron-deficiency anemia. *New England journal of medicine*, *372*(19), 1832-1843.



70. Camp, C. L., Conti, M. S., Sgroi, T., Cammisa, F. P., & Dines, J. S. (2016). Epidemiology, treatment, and prevention of lumbar spine injuries in major league baseball players. *Am J. Orthop*, 137-43.
71. Cappellini, M. D., Musallam, K. M., & Taher, A. T. (2020). Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of internal medicine*, 287(2), 153-170.
72. Cecchi, F., Pancani, S., Vannetti, F., Boni, R., Castagnoli, C., Paperini, A., ... & Mugello Study Working Group. (2017). Hemoglobin concentration is associated with self-reported disability and reduced physical performance in a community dwelling population of nonagenarians: the Mugello Study. *Internal and emergency medicine*, 12(8), 1167-1173.
73. Coffey, R., & Ganz, T. (2017). Iron homeostasis: an anthropocentric perspective. *Journal of Biological Chemistry*, 292(31), 12727-12734.
74. Cox, H. D., Miller, G. D., Lai, A., Cushman, D., Ganz, T., & Eichner, D. (2018). Evaluation of serum markers for improved detection of autologous blood transfusions. *haematologica*, 103(10), e443.
75. Cronin, O., Ryan, D., & Amft, N. (2018). 005 Idiopathic hypereosinophilic syndrome as a cause for digital ischaemia in a patient with Raynaud's phenomenon and ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 57(suppl\_3), key075-229.
76. Dagli, M., Yilmaz, S., Sivrikaya, A., & Ozturk, B. (2013). Serum prohepcidin and hepcidin levels in patients with ankylosing spondylitis: a prospective study. *World Appl Sci J*, 28, 1281-1285.
77. Danve, A., & Deodhar, A. (2019). Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities. *Clinical rheumatology*, 38(3), 625-634.
78. Das Gupta, A., & Abbi, A. (2003). High serum transferrin receptor level in anemia of chronic disorders indicates coexistent iron deficiency. *American journal of hematology*, 72(3), 158-161.
79. Davis, J. C., van der Heijde, D., Dougados, M., & Woolley, J. M. (2005). Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 53(4), 494-501.

80. de Alvarenga Antunes, C. V., de Alvarenga Nascimento, C. R., Campanha da Rocha Ribeiro, T., de Alvarenga Antunes, P., de Andrade Chebli, L., Martins Gonçalves Fava, L., ... & Maria Fonseca Chebli, J. (2020). Treatment of iron deficiency anemia with liposomal iron in inflammatory bowel disease: efficacy and impact on quality of life. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 1-8.
81. De Benoist, B., Cogswell, M., Egli, I., & McLean, E. (2008). Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005; WHO Global Database of anaemia, 40.
82. De Mast, Q., Van Dongen-Lases, E. C., Swinkels, D. W., Nieman, A. E., Roestenberg, M., Druilhe, P., ... & Van Der Ven, A. J. (2009). Mild increases in serum hepcidin and interleukin-6 concentrations impair iron incorporation in haemoglobin during an experimental human malaria infection. *British journal of haematology*, 145(5), 657-664.
83. de Winter, J. J., Paramarta, J. E., de Jong, H. M., van de Sande, M. G., & Baeten, D. L. (2019). Peripheral disease contributes significantly to the level of disease activity in axial spondyloarthritis. *RMD open*, 5(1).
84. Dean, L. E., Macfarlane, G. J., & Jones, G. T. (2018). Five potentially modifiable factors predict poor quality of life in ankylosing spondylitis: results from the Scotland Registry for ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology*, 45(1), 62-69.
85. Demirag, M. D., Haznedaroglu, S., Sancak, B., Konca, C., Gulbahar, O., Ozturk, M. A., & Goker, B. (2009). Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Internal medicine*, 48(6), 421-426.
86. Demirci, H., & KAYKISIZ, E. K. (2018). Clinical and laboratory evaluation of response to biological agents in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Bitlis Eren University Journal of Science and Technology*, 8(2), 54-59.
87. Dinkla, S., van Eijk, L. T., Fuchs, B., Schiller, J., Joosten, I., Brock, R., ... & Bosman, G. J. (2016). Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane. *BBA clinical*, 5, 186-192.
88. Dougados, M., Paternotte, S., Braun, J., Burgos-Vargas, R., Maksymowych, W. P., Sieper, J., & van der Heijde, D. (2011). ASAS recommendations for collecting,

analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(2), 249-251.

89. Du, J., Wang, Y., Li, Y. C., Wang, T. T., Zhou, Y. L., & Ying, Z. H. (2018). Acute diffuse alveolar haemorrhage accompanied by gastrointestinal bleeding in a patient with serious systemic lupus erythematosus: A case report. *Journal of International Medical Research*, 46(5), 2046-2053.

90. Durán, S., Apte, M., Alarcón, G. S., Marion, M. C., Edberg, J. C., Kimberly, R. P., ... & Reveille, J. D. (2008). Features associated with, and the impact of, hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: LX, results from a multiethnic cohort. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 59(9), 1332-1340.

91. El Maghraoui, A. (2011). Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *European Journal of Internal Medicine*, 22(6), 554-560.

92. Emamifar, A., & Hansen, I. M. J. (2018). The influence of thyroid diseases, diabetes mellitus, primary hyperparathyroidism, vitamin B12 deficiency and other comorbid autoimmune diseases on treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: An exploratory cohort study. *Medicine*, 97(21).

93. Emerah, A., Abbas, S. F., & Pasha, H. F. (2014). Serum prohepcidin concentrations in rheumatoid arthritis and its relation to disease activity. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 41(3), 130.

94. Farag, Y. M., Keithi-Reddy, S. R., Mittal, B. V., Surana, S. P., Addabbo, F., Goligorsky, M. S., & Singh, A. K. (2011). Anemia, inflammation and health-related quality of life in chronic kidney disease patients. *Clinical nephrology*, 75(6), 524-533.

95. Fayyaz, A., Igoe, A., Kurien, B. T., Danda, D., James, J. A., Stafford, H. A., & Scofield, R. H. (2015). Haematological manifestations of lupus. *Lupus science & medicine*, 2(1), 1-18.

96. Fellay, J., Thompson, A. J., Ge, D., Gumbs, C. E., Urban, T. J., Shianna, K. V., ... & Warner, A. (2010). ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature*, 464(7287), 405-408.

97. Ferrari, M., Manea, L., Anton, K., Bruzzone, P., Meneghello, M., Zamboni, F., ... & Testi, R. (2015). Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC pulmonary medicine*, 15(1), 58.
98. Fraenkel, P. G. (2015). Understanding anemia of chronic disease. *Hematology*, 2015(1), 14-18.
99. Ganeb, S. S., Hamad, G. A., El-Tanawy, R. M., Hashaad, N. I., Ahmed, I. A., Gomah, D. K., & Amer, A. S. (2016). Correlations between Serum prohepcidin level disease activity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 43(3), 102-107.
100. Ganna, S. (2014). The prevalence of anemia in rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 54(4), 257-259.
101. Ganz, T. (2019). Anemia of inflammation. *New England Journal of Medicine*, 381(12), 1148-1157.
102. Garber, A. J., Abrahamson, M. J., Barzilay, J. I., Blonde, L., Bloomgarden, Z. T., Bush, M. A., ... & Garber, J. R. (2016). Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2016 executive summary. *Endocrine Practice*, 22(1), 84-113.
103. Gemici, A. I., Sevindik, Ö. G., Akar, S., & Tunca, M. (2013). Vitamin B12 levels in familial Mediterranean fever patients treated with colchicine. *Clin Exp Rheumatol*, 31(3 Suppl 77), 57-59.
104. Gergianaki, I., & Bertsias, G. (2018). Systemic lupus erythematosus in primary care: an update and practical messages for the general practitioner. *Frontiers in medicine*, 5, 161.
105. Gökşenoğlu, G., Buğdaycı, D., Paker, N., Yıldırım, M. A., & Etlı, Ö. (2019). The prevalence of comorbidity and predictors in ankylosing spondylitis. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 65(2), 132.

106. Gupta, L., Ahmed, S., Choudhury, G. D., Misra, D. P., & Agarwal, V. (2018). Poor quality of life in indian ankylosing spondylitis patients. *Indian Journal of Rheumatology*, *13*(2), 101-101
107. Han, S. V., Park, M., Kwon, Y. M., Yoon, H. J., Chang, Y., Kim, H., ... & Ko, A. (2019). Mild Anemia and Risk for All-Cause, Cardiovascular and Cancer Deaths in Apparently Healthy Elderly Koreans. *Korean journal of family medicine*, *40*(3), 151.
108. Hashimoto, M., Fujii, T., Hamaguchi, M., Furu, M., Ito, H., Terao, C., ... & Ohmura, K. (2014). Increase of hemoglobin levels by anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis. *PloS one*, *9*(5), e98202.
109. Heidari, R., Esmailie, N., Azarpira, N., Najibi, A., & Niknahad, H. (2016). Effect of thiol-reducing agents and antioxidants on sulfasalazine-induced hepatic injury in normotermic recirculating isolated perfused rat liver. *Toxicological Research*, *32*(2), 133-140.
110. Hershko, C., Hoffbrand, A. V., Keret, D., Souroujon, M., Maschler, I., Monselise, Y., & Lahad, A. (2005). Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *haematologica*, *90*(5), 585-595.
111. Higuchi, K., Umegaki, E., Watanabe, T., Yoda, Y., Morita, E., Murano, M., ... & Arakawa, T. (2009). Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *Journal of gastroenterology*, *44*(9), 879-888.
112. Hosokawa, K., Muranski, P., Feng, X., Townsley, D. M., Liu, B., Knickelbein, J., ... & Taylor, J. G. (2016). Memory stem T cells in autoimmune disease: high frequency of circulating CD8+ memory stem cells in acquired aplastic anemia. *The Journal of Immunology*, *196*(4), 1568-1578.
113. Huang, J. C., Qian, B. P., Qiu, Y., Wang, B., Yu, Y., Zhu, Z. Z., ... & Qu, Z. (2017). Quality of life and correlation with clinical and radiographic variables in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective case series study. *BMC musculoskeletal disorders*, *18*(1), 352.

114. Hur, M., Kim, Y. C., Lee, K. M., & Kim, K. N. (2005). Macrophage activation syndrome in a child with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of Korean Medical Science*, *20*(4), 695-698.
115. Jaworski, J., Maslinski, W., Pazdur, J., Sliwinska-Stanczyk, P., Kaminska-Tchorzewska, E., Jung, L., & Lacki, J. K. (2008). Decreased expression of integrins by hematopoietic cells in patients with rheumatoid arthritis and anemia: relationship with bone marrow cytokine levels. *Journal Of Investigational Allergology And Clinical Immunology*, *18*(1), 17.
116. Jiang, P., Bian, M., Ma, W., Liu, C., Yang, P., Zhu, B., ... & Zhou, X. (2016). Eryptosis as an underlying mechanism in systemic lupus erythematosus-related anemia. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *40*(6), 1391-1400.
117. Johnson-Wimbley, T. D., & Graham, D. Y. (2011). Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therapeutic advances in Gastroenterology*, *4*(3), 177-184.
118. Kanuri, G., Sawhney, R., Varghese, J., Britto, M., & Shet, A. (2016). Iron deficiency anemia coexists with cancer related anemia and adversely impacts quality of life. *PloS one*, *11*(9), e0163817, 1-11.
119. Karateev, A., Tsurgan, A., & Gontarenko, N. (2016). AB0987 Recurrence of Nsaid-Induced Ulcers: Has The Situation Changed in Recent Years?, 1238-1239.
120. Kearse, C. L., Campbell, R., Oates, J., Gilkeson, G. S., & Kamen, D. L. (2019). 154 Impact of diagnosis age on quality of life among patients with systemic lupus erythematosus, 111-112.
121. Khalaf, W., Al-Rubaie, H. A., & Shihab, S. (2019). Studying anemia of chronic disease and iron deficiency in patients with rheumatoid arthritis by iron status and circulating hepcidin. *Hematology reports*, *11*(1), 16-19.
122. Khaled, S. A., & Seifeldein, G. S. (2016). Splenomegaly in Patients With Sideropenic Anemias: Clinical and Hematologic Significance. *Middle East Journal of Internal Medicine*, *63*(3710), 1-12.
123. Kim, K. J., & Cho, C. S. (2012). Anemia of Chronic Disease in Ankylosing Spondylitis: Improvement Following Anti-TNF Therapy/Ankilozan Spondilitte Kronik

Anemi Hastaligi: Anti-TNF Tedavisini Takiben Iyilesme. *Turkish Journal of Rheumatology*, 27(2), 90.

124. Kim, S. C., Lee, Y. G., Park, S. B., Kim, T. H., & Lee, K. H. (2017). Muscle Mass, Strength, mobility, quality of life, and disease severity in ankylosing spondylitis patients: a preliminary study. *Annals of rehabilitation medicine*, 41(6), 990.

125. Kraai, I. H., Luttik, M. L. A., Johansson, P., De Jong, R. M., Van Veldhuisen, D. J., Hillege, H. L., & Jaarsma, T. (2012). Health-related quality of life and anemia in hospitalized patients with heart failure. *International journal of cardiology*, 161(3), 151-155.

126. Kroon, F. P., Van Der Burg, L. R., Ramiro, S., Landewé, R. B., Buchbinder, R., Falzon, L., & Van Der Heijde, D. (2016). Nonsteroidal antiinflammatory drugs for axial spondyloarthritis: a Cochrane review. *The Journal of rheumatology*, 43(3), 607-617.

127. Kroot, J. J., Kemna, E. H., Bansal, S. S., Busbridge, M., Campostrini, N., Girelli, D., ... & Tomosugi, N. (2009). Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization. *haematologica*, 94(12), 1748-1752.

128. Kumar, B., Das, M. P., & Misra, A. K. (2017). A cross-sectional study of association of Rheumatoid arthritis with sero-positivity and anaemia in a tertiary care teaching hospital. *The Journal of Medical Research*, 3(6), 280-283.

129. Kunireddy, N., Jacob, R., Khan, S. A., Yadagiri, B., Baba, K. S., Prasad, I. R. V., & Mohan, I. K. (2018). Heparin and ferritin: important mediators in inflammation associated anemia in systemic lupus erythematosus patients. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 33(4), 406-413.

130. Lanás, Á., Carrera-Lasfuentes, P., Arguedas, Y., García, S., Bujanda, L., Calvet, X., ... & Sostres, C. (2015). Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(5), 906-912.

131. Lang, E., & Lang, F. (2015). Triggers, inhibitors, mechanisms, and significance of eryptosis: the suicidal erythrocyte death. *BioMed research international*, 2015, 16.

132. Law, L., Rehnman, J. B., Deminger, A., Klingberg, E., Jacobsson, L. T., & Forsblad-d'Elia, H. (2018). Factors related to health-related quality of life in ankylosing spondylitis, overall and stratified by sex. *Arthritis research & therapy*, 20(1), 284.
133. Lee, S. J. (2019). Differential Diagnosis between Iron Deficiency Anemia and Anemia of Chronic Disease by Understanding Laboratory Results. *Journal of Health Informatics and Statistics*, 44(4), 331-338.
134. Leung, Y. Y., Lee, W., Lui, N. L., Rouse, M., McKenna, S. P., & Thumboo, J. (2017). Adaptation of Chinese and English versions of the Ankylosing Spondylitis quality of life (ASQoL) scale for use in Singapore. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18(1), 353.
135. Levine, A. B., & Erkan, D. (2011). Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. *Current rheumatology reports*, 13(4), 291-299.
136. Linden, S. V. D., Valkenburg, H. A., & Cats, A. (1984). Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism*, 27(4), 361-368.
137. López-Medina, C., Garrido-Castro, J. L., Castro-Jiménez, J., González-Navas, C., Calvo-Gutiérrez, J., Castro-Villegas, M. C., ... & Collantes-Estévez, E. (2018). Evaluation of quality of life in patients with axial spondyloarthritis and its association with disease activity, functionality, mobility, and structural damage. *Clinical rheumatology*, 37(6), 1581-1588.
138. Ludwiczek, S., Aigner, E., Theurl, I., & Weiss, G. (2003). Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*, 101(10), 4148-4154.
139. Lukas, C., Landewé, R., Sieper, J., Dougados, M., Davis, J., Braun, J., ... & Assessment of SpondyloArthritis international Society. (2009). Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(1), 18-24.
140. Macdougall, I. C., Malyszko, J., Hider, R. C., & Bansal, S. S. (2010). Current status of the measurement of blood hepcidin levels in chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(9), 1681-1689.
141. Madu, A. J., & Ughasoro, M. D. (2017). Anaemia of chronic disease: an in-depth review. *Medical Principles and Practice*, 26(1), 1-9.



142. Mahajan, G., Sharma, S., Chandra, J., & Nangia, A. (2017). Heparin and iron parameters in children with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia. *Blood research*, 52(3), 212-217.
143. Marzetti, V., Breda, L., Miulli, E., Filippetti, F., Mancini, C., Chiarelli, F., & Altobelli, E. (2017). Clinical characteristics of juvenile idiopathic arthritis in an area of central Italy: a population-based study. *Ann Ig Med Prev E Comunita*, 29(4), 281.
144. McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 365(23), 2205-2219.
145. Mellins, E. D., Macaubas, C., & Grom, A. A. (2011). Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(7), 416.
146. Mirza, A. S., Chen, L., Amirzadeh, S., Majethia, S., Joppen, J., Mirza, S., ... & Ashraf, N. (2019). Health disparities and chronic disease associated with anemia in free clinics: A retrospective study of uninsured patients in Tampa Bay. *Postgraduate Medicine*, 131(8), 612-618.
147. Mitlyng, B. L., Singh, J. A., Furne, J. K., Ruddy, J., & Levitt, M. D. (2006). Use of breath carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic diseases. *American journal of hematology*, 81(6), 432-438.
148. Möller, B., Scholz, G., Dougados, M., Huizinga, T., Villiger, P. M., & Finckh, A. (2017). FRI0225 Anemia is a better predictor for radiographic damage in rheumatoid arthritis than das28 when determined before start of tocilizumab-treatment—a secondary analysis from the act-ray trial, 569.
149. Morales-Mantilla, D. E., & King, K. Y. (2018). The role of interferon-gamma in hematopoietic stem cell development, homeostasis, and disease. *Current stem cell reports*, 4(3), 264-271.
150. Nairz, M., Theurl, I., Wolf, D., & Weiss, G. (2016). Iron deficiency or anemia of inflammation?. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 166(13-14), 411-423.
151. Niccoli, L., Nannini, C., Cassara, E., Kaloudi, O., & Cantini, F. (2012). Frequency of anemia of inflammation in patients with ankylosing spondylitis requiring

anti-TNF $\alpha$  drugs and therapy-induced changes. *International journal of rheumatic diseases*, 15(1), 56-61.

152. Nikolaisen, C., Figenschau, Y., & Nossent, J. C. (2008). Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *The Journal of rheumatology*, 35(3), 380-386.

153. Öncülokur, N., Keskin, D., Garip, Y., Bodur, H., & Köse, K. (2018). Turkish Version of Evaluation of Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Validation and Reliability Study. *Archives of rheumatology*, 33(4), 443.

154. Oustamanolakis, P., Koutroubakis, I. E., Messaritakis, I., Malliaraki, N., Sfiridaki, A., & Kouroumalis, E. A. (2011). Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 23(3), 262-268.

155. Ozaslan, E., Eroglu, E., Gok, K., Senel, S., Baldane, S., Akyol, L., & Ozkan, M. (2015). Drug induced lupus erythematosus due to capecitabine and bevacizumab treatment presenting with prolonged thrombocytopenia. *Romanian Journal of Internal Medicine*, 53(3), 282-285.

156. Özdemir, O. (2011). Quality of life in patients with ankylosing spondylitis: relationships with spinal mobility, disease activity and functional status. *Rheumatology international*, 31(5), 605-610.

157. Padjen, I., Radner, H., Öhler, L., Smolen, J., & Aletaha, D. (2016). FRI0133 Understanding Anemia in Rheumatoid Arthritis: The Association of Hemoglobin and Hepcidin Levels with Clinical Disease Activity and Acute Phase Response, 476.

158. Papadaki, H. A., Kritikos, H. D., Valatas, V., Boumpas, D. T., & Eliopoulos, G. D. (2002). Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody therapy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 100(2), 474-482.

159. Papanikolaou, G., & Pantopoulos, K. (2017). Systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *IUBMB life*, 69(6), 399-413.
160. Pedersen, J. K., Kjær, N. K., Svendsen, A. J., & Hørslev-Petersen, K. (2009). Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources. *Rheumatology international*, 29(4), 411-415.
161. Penninx, B. W., Pluijm, S. M., Lips, P., Woodman, R., Miedema, K., Guralnik, J. M., & Deeg, D. J. (2005). Late-life anemia is associated with increased risk of recurrent falls. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(12), 2106-2111.
162. Perlstein, T. S., Pande, R., Berliner, N., & Vanasse, G. J. (2011). Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 117(10), 2800-2806.
163. Petry, N., Olofin, I., Hurrell, R. F., Boy, E., Wirth, J. P., Moursi, M., ... & Rohner, F. (2016). The proportion of anemia associated with iron deficiency in low, medium, and high human development index countries: a systematic analysis of national surveys. *Nutrients*, 8(11), 693.
164. Petryk, A., Kanakatti Shankar, R., Giri, N., Hollenberg, A. N., Rutter, M. M., Nathan, B., ... & Rose, S. R. (2015). Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(3), 803-811.
165. Pigeon, C., Ilyin, G., Courselaud, B., Leroyer, P., Turlin, B., Brissot, P., & Loréal, O. (2001). A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *Journal of biological chemistry*, 276(11), 7811-7819.
166. Poggiali, E., De Amicis, M. M., & Motta, I. (2014). Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *European journal of internal medicine*, 25(1), 12-17.
167. Przybyszewska, J., Zekanowska, E., Kedziora-Kornatowska, K., Boinska, J., Cichon, R., & Porzych, K. (2013). Serum prohepcidin and other iron metabolism

parameters in elderly patients with anemia of chronic disease and with iron deficiency anemia. *Pol Arch Med Wewn*, 123(3), 105-110.

168. Randi, M. L., Bertozzi, I., Santarossa, C., Cosi, E., Lucente, F., Bogoni, G., ... & Fabris, F. (2020). Prevalence and Causes of Anemia in Hospitalized Patients: Impact on Diseases Outcome. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 950.

169. Röhrig, G. (2016). Anemia in the frail, elderly patient. *Clinical interventions in aging*, 11, 319.

170. Rosenbaum, J. T., Pimenti, L., Park, Y., & Howard, R. A. (2019). Insight into the quality of life of patients with ankylosing spondylitis: real-world data from a US-based life impact survey. *Rheumatology and therapy*, 6(3), 353-367.

171. Roth, S. H. (2012). Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs*, 72(7), 873-879.

172. Roubinian, N. H., Murphy, E. L., Mark, D. G., Triulzi, D. J., Carson, J. L., Lee, C., ... & Escobar, G. J. (2019). Long-term outcomes among patients discharged from the hospital with moderate anemia: a retrospective cohort study. *Annals of internal medicine*, 170(2), 81-89.

173. Roy, C. N. (2010). Anemia of inflammation. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2010(1), 276-280.

174. Sağ, S., Nas, K., Sağ, M. S., Tekeoğlu, İ., & Kamanlı, A. (2018). Relationship of work disability between the disease activity, depression and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 31(3), 499-505.

175. Sahebari, M., Rezaieyazdi, Z., Hashemy, S. I., Khorasani, S., Shahgordi, S., Alizadeh, M. K., ... & Khodashahi, M. (2019). Serum hepcidin level and rheumatoid arthritis disease activity. *European Journal of Rheumatology*, 6(2), 76.

176. Salaffi, F., Carotti, M., Gasparini, S., Intorcia, M., & Grassi, W. (2009). The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health and quality of life outcomes*, 7(1), 25. doi:10.1186/1477-7525-7-25

177. Samohvalov, E., & Samohvalov, S. (2018). The Pattern of Anemia in Lupus. *Current Topics in Anemia*, 165.
178. Sharma, S., Nemeth, E., Chen, Y. H., Goodnough, J., Huston, A., Roodman, G. D., ... & Lichtenstein, A. (2008). Involvement of hepcidin in the anemia of multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*, 14(11), 3262-3267.
179. Shevchuk, S., Zviahina, O., Kuvikova, I., & Segeda, I. (2020). Level of hepcidine in patients with ankylosing spondylitis, association with anemia and the severity of the disease. *Wiadomości Lekarskie* 77(8), 1700-1706 DOI: 10.36740/WLek202004117
180. Shevchuk, S., & Zviahina, O. (2019). AB0157B Frequency and spectrum of anemic syndrome in patients with ankylosing spondylitis, peculiarities of cytometric characteristics and hemopoiesis, 1536-1537.
181. Sieper, J., & Poddubnyy, D. (2017). Axial spondyloarthritis. *The Lancet*, 390(10089), 73-84.
182. Singla, V., Batra, Y. K., Bharti, N., Goni, V. G., & Marwaha, N. (2017). Steroid vs. platelet-rich plasma in ultrasound-guided sacroiliac joint injection for chronic low back pain. *Pain Practice*, 17(6), 782-791.
183. Tamura, M. K., Vittinghoff, E., Yang, J., Go, A. S., Seliger, S. L., Kusek, J. W., ... & Ordonez, J. (2016). Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. *BMC nephrology*, 17(1), 13.
184. Tan, Y., Shang, B., Zhao, Y., & Liu, X. (2017). Changes in serum inflammatory cytokines, erythropoietin, vascular endothelial growth factor and orexins predict early depression after ischemic stroke. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 10(1), 1259-1266.
185. Theurl, I., Aigner, E., Theurl, M., Nairz, M., Seifert, M., Schroll, A., ... & Wroblewski, V. J. (2009). Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113(21), 5277-5286.
186. Turner, G., Gibson, O. R., Watt, P. W., Pringle, J. S. M., Richardson, A. J., & Maxwell, N. S. (2017). The time course of endogenous erythropoietin, IL-6, and TNF  $\alpha$  in

response to acute hypoxic exposures. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 27(7), 714-723.

187. Urazlina, S. E., Zhdanova, T. V., Nazarov, A. V., & Zueva, T. V. (2018). Influence of anemia on quality of life in patients with chronic kidney disease on renal replacement therapy. *Medical News of North Caucasus*, 13(3), 458.

188. van Assendelft, O. W., Bakes-Martin, R. C., Bern, C., Bowman, B. A., Clark, L. D., Grummer-Strawn, L., ... & Perry, G. S. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States, 36.

189. Van Santen, S., van Dongen-Lases, E. C., de Vegt, F., Laarakkers, C. M., van Riel, P. L., van Ede, A. E., & Swinkels, D. W. (2011). Hepcidin and hemoglobin content parameters in the diagnosis of iron deficiency in rheumatoid arthritis patients with anemia. *Arthritis & Rheumatism*, 63(12), 3672-3680.

190. Wadelius, M., Eriksson, N., Kreutz, R., Bondon-Guitton, E., Ibañez, L., Carvajal, A., ... & Axelsson, T. (2018). Sulfasalazine-induced agranulocytosis is associated with the human leukocyte antigen locus. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 103(5), 843-853.

191. Wallace, D. F., McDonald, C. J., Ostini, L., Iser, D., Tuckfield, A., & Subramaniam, V. N. (2017). The dynamics of hepcidin-ferroportin internalization and consequences of a novel ferroportin disease mutation. *American Journal of Hematology*, 92(10), 1052-1061.

192. Wang, R., Dasgupta, A., & Ward, M. M. (2016). Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(6), 1152-1160.

193. Ware J. E., Jr (2000). SF-36 health survey update. *Spine*, 25(24), 3130–3139. <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00008>

194. Wasada, I., Eguchi, H., Kurita, M., Kudo, S., Shishida, T., Mishima, Y., ... & MORITA, S. (2013). Anemia affects the quality of life of Japanese cancer patients. *Tokai J Exp Clin Med*, 38(1), 7-11.

195. Weiss, G. (2010). Genetic mechanisms and modifying factors in hereditary hemochromatosis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 7(1), 50-58.

196. Weiss, G., & Goodnough, L. T. (2005). Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*, 352(10), 1011-1023.
197. Weiss, G., & Schett, G. (2013). Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(4), 205.
198. Weiss, G., Ganz, T., & Goodnough, L. T. (2019). Anemia of inflammation. *Blood*, 133(1), 40-50.
199. Wincup, C., Richards, T., & Rahman, A. (2018). PS8: 155 The prevalence of heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in patients with systemic lupus erythematosus (sle), 113.
200. Wolff, F., de Verneuil, H., Rucheton, B., Lefebvre, T., Vialaret, J., Ropert-Bouchet, M., ... & Delaby, C. (2018, November). L'hepcidine: caractéristiques immunoanalytiques. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 76, No. 6, pp. 705-715).
201. Wouters, H. J., van der Klauw, M. M., de Witte, T., Stauder, R., Swinkels, D. W., Wolffenbuttel, B. H., & Huls, G. (2019). Association of anemia with health-related quality of life and survival: a large population-based cohort study. *haematologica*, 104(3), 468-476.
202. Wu, D., Potluri, N., Lu, J., Kim, Y., & Rastinejad, F. (2015). Structural integration in hypoxia-inducible factors. *Nature*, 524(7565), 303-308.
203. Yang, X., Fan, D., Xia, Q., Wang, M., Zhang, X., Li, X., ... & Pan, F. (2016). The health-related quality of life of ankylosing spondylitis patients assessed by SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Quality of Life Research*, 25(11), 2711-2723.
204. Yenigun, E. C., Bayrakci, N., Cevher, S. K., Ozkayar, N., & Dede, F. (2016). Systemic lupus erythematosus as a rare cause of anemia resistant to erythropoiesis-stimulating agents, 97-99.
205. Yılmaz, Ö., Tutoğlu, A., Garip, Y., Özcan, E., & Bodur, H. (2013). Health-related quality of life in Turkish patients with ankylosing spondylitis: impact of peripheral involvement on quality of life in terms of disease activity, functional status, severity of pain, and social and emotional functioning. *Rheumatology international*, 33(5), 1159-1163.

206. Younes, M., Jalled, A., Aydi, Z., Younes, K., Jguirim, M., Zrour, S., ... & Bergaoui, N. (2011). Quality of life in ankylosing spondylitis. *La Tunisie Medicale*, 89(4), 374-378.
207. Zekanowska, E., Boinska, J., Kwapisz, J., Kedziora-Kornatowska, K., Porzych, K., & Ratajczak, M. (2011). Serum prohepcidin and other iron metabolism parameters in healthy adults. *Przegląd lekarski*, 68(2), 82.
208. Zochling, J. (2011). Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis care & research*, 63(S11), S47-S58.
209. Zviahina, O. V., Shevchuk, S. V., & Shevchuk, O. V. (2019). Prevalence of anemia in patients with ankylosing spondylitis and peculiarities of hemopoiesis and ferrokinetics, depending on the degree of anemia. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 23(2), 227-233. [https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2019-23\(2\)-08](https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2019-23(2)-08)
210. Zviahina, O. V., Shevchuk, S. V., Kuvikova I.P., & Iuliia S. Segeda I.S. (2020) Anemia in patients with ankylosing spondylitis, association with the activity of the inflammatory process and the severity of the disease. *Wiadomości Lekarskie*, 73(4), 715-721 DOI: 10.36740/WLek202004117



## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Звягіна О. В., Шевчук С. В., Шевчук О. В. Поширеність анемії у хворих на анкілозивний спондиліт та особливості гемопоезу і ферокінетики в залежності від ступеня анемії / О. В. Звягіна, С. В. Шевчук, О. В. Шевчук. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2019. – С. 227 –233. *(Особистий внесок – здобувач провів обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів)*
2. Шевчук С. В., Звягіна О. В. Анемія у хворих на анкілозивний спондиліт, особливості гемопоезу та ферокінетики в залежності від патогенетичного її типу . / С. В. Шевчук, О. В. Звягіна. // Український ревматологічний журнал. – 2019. – №4. – С. 43–47. *(Особистий внесок – здобувач провів обстеження пацієнтів, статистичний аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)*
3. Shevchuk S. V., Zviahina O. V., Kuvikova I. P., Segeda I. S. Anemia in patients with ankylosing spondylitis, association with the activity of the inflammatory process and the severity of the disease. / S. V. Shevchuk, O. V. Zviahina, I. P. Kuvikova, I. S. Segeda. // Wiadomości Lekarskie. – 2020. – № 73(4). – С. 715-721. *(Особистий внесок – здобувач провів інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, обстеження хворих, статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)*
4. Shevchuk S. V., Zviahina O. V., Kuvikova I. P., Segeda I. S. Level of hepcidine in patients with ankylosing spondylitis, association with anemia and the severity of the disease. / S. V. Shevchuk, O. V. Zviahina, I. P. Kuvikova, I. S. Segeda. // Wiadomości Lekarskie. – 2020. – № 77(8). – С. 1700-1706. *(Особистий внесок – здобувач провів інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми,*

*обстеження хворих, статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)*

5. Шевчук С. В., Звягіна О. В. Якість життя у хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з перебігом захворювання та наявністю анемічного синдрому. / С. В. Шевчук, О. В. Звягіна. // Український ревматологічний журнал. – 2020. - № 1 (79). – С. 76-82. *(Особистий внесок – здобувач провів інформаційний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми, обстеження хворих, статистичну обробку та узагальнення отриманих результатів, підготовлено статтю до друку)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Шевчук С. В., Звягіна О. В., Шевчук О. В. Роль запалення у формуванні анемії у хворих на анкілозивний спондиліт / С. В. Шевчук, О. В. Звягіна, О. В. Шевчук // Збірник тез наукових робіт учасників VII національного конгресу ревматологів (18-20 жовтня 2017 р., Київ). – Київ, 2017. – С. 82-83. *(Особистий внесок – здобувач провів клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез)*

7. Шевчук С. В., Звягіна О. В. Зв'язок вікових та статевих чинників з важкістю перебігу та активністю захворювання у хворих на анкілозивний спондиліт. / С. В. Шевчук, О. В. Звягіна // Збірник тез наукових робіт учасників XV міжнародної конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (18-20 квітня 2018р., м. Вінниця). – Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2018. – С. 335-336. *(Особистий внесок – здобувач провів клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез)*

8. Шевчук С. В., Звягіна О.В. Зв'язок функціональних порушень за опитувальником НАQ з тяжкістю анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт. / С. В. Шевчук, О. В. Звягіна // Збірник тез наукових робіт учасників VIII національного конгресу ревматологів (28-29 листопада 2018 р., Київ). – Київ, 2018. – С. 93-94. *(Особистий внесок – здобувач провів клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез)*

9. Звягіна О. В. Особливості різних патогенетичних варіантів анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт. / О. В. Звягіна // Збірник тез

наукових робіт учасників XVI Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2019» (18 квітня 2019 р., Вінниця). – Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2019. – С. 439. *(Особистий внесок – здобувач провів клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез)*

10. Шевчук О. В., Звягіна О. В., Шевчук С. В. Частота анемії, а також особливості гемопоезу та ферокінетики у хворих на анкілозивний спондиліт. / О. В. Шевчук, О. В. Звягіна, С. В. Шевчук // Збірник тез наукових робіт учасників конференції з міжнародною участю "Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів" (11 квітня 2019 р., Івано-Франківськ). – Івано-Франківськ, 2019. – С. 43-44. *(Особистий внесок – здобувач провів клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез)*

11. Звягіна О. В. Влияние воспалительного компонента на развитие анемического синдрома у больных с анкилозивным спондилитом. / О. В. Звягіна // Сборник тез научных работ конференции 73-й Научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» с международным участием, (17-19 квітня 2019 г., Минск). – Минск, 2019. – С. 229. *(Особистий внесок – здобувач провів клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез)*

12. Shevchuk S. V., Zviahina O. V. AB0157B Frequency and spectrum of anemic syndrome in patients with ankylosing spondylitis, peculiarities of cytometric characteristics and hemopoiesis. / S. V. Shevchuk, O. V. Zviahina // Collection of abstracts of scientific works of participants of the international scientific-practical conference Annual European Congress of Rheumatology (EULAR-2019), (12 – 15 June, 2019, Madrid, Spain). Annals of the Rheumatic Diseases. – 2019. – Madrid, 2019. – P. 1536 – 1537. *(Особистий внесок – здобувач провів клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез)*

13. Звягіна О. В. Оцінка якості життя за даними опитувальників SF-36 та HAQ у хворих на анкілозивний спондиліт асоційований з анемією. / О. В. Звягіна // Збірник тез наукових робіт учасників X Всеукраїнської науково-практичної

конференції за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології: «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини». (7-8 листопада 2019 р., Вінниця). – Вінниця, 2019. – С. 83-84. *(Особистий внесок – здобувач провів клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез)*

14. Звягіна О. В., Шевчук С. В. Значення гепсидину у розвитку анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт. / О. В. Звягіна, С. В. Шевчук // Збірник тез наукових робіт учасників XVII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2020». (8-10 квітня 2020 р., Вінниця). – Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2020. – С. 488-489. *(Особистий внесок – здобувач провів клінічні дослідження, статистичний аналіз та узагальнення матеріалу, написання тез)*

## Додаток Б

**АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. VII Національний конгрес ревматологів України (Київ, 18-20 жовтня 2017 р, форма участі – публікація тез).
2. XV міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку – 2018» (Вінниця, 18-20 квітня 2018 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез).
3. Науково-практична конференція Асоціації ревматологів України «Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування» (Київ, 28-29 листопада 2018 р., форма участі форма участі – публікація тез).
4. XVI Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2019» (Вінниця, 18 квітня 2019, форма участі – усна доповідь, публікація тез).
5. Конференція з міжнародною участю "Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів" (Івано-Франківськ, 11 квітня 2019, форма участі – публікація тез).
6. 73-я Научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» с международным участием, (Минск, 17-19 квітня 2019, форма участі – публікація тез).
7. Annual European Congress of Rheumatology EULAR-2017 (Madrid, Spain, 12-15 June 2019, форма участі – публікація тез).
8. X Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології: «Сучасна клінічна фармакологія в фармакотерапії та профілактиці захворювань з позицій доказової медицини» (Вінниця, 7-8 листопада 2019, форма участі – усна доповідь, публікація тез).
9. XVII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Перший крок в науку—2020» (Вінниця, 8-10 квітня 2020, форма участі – публікація тез).

## Додаток В

## Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор  
 Комунального некомерційного підприємства  
 «Вінницька обласна клінічна лікарня  
 імені М.І. Пирогова Вінницької обласної Ради»  
 Жупанов О.Б.

“04” 10 2020



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** «Рівень гепсидину у хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з анемією та тяжкістю захворювання».
- Установа-розробник:** “Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю навчально-науковий лікувальний комплекс Вінницького національного медичного університету”, кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Звягіна Оксана Володимирівна
- Джерело інформації:** стаття  
Shevchuk S.V. Level of hepcidine in patients with ankylosing spondylitis, association with anemia and the severity of the disease. / S. V. Shevchuk, O. V. Zviahina, I. P. Kuvikova, I. S. Segeda. // Wiadomości Lekarskie. – 2020. – № 77(8). – С. 1700-1706
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Високоспеціалізований Центр ревматології, остеопорозу та біологічної терапії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова.
- Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі Високоспеціалізованого Центру ревматології, остеопорозу та біологічної терапії.
- Строк впровадження:** 2020-2021 навчальні роки.
- Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі Високоспеціалізованого клінічного Центру ревматології, остеопорозу та біологічної терапії дозволяє покращити діагностику анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт.
- Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботу Високоспеціалізованого клінічного Центру ревматології, остеопорозу та біологічної терапії.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка  
 Високоспеціалізованого клінічного  
 центру ревматології,  
 остеопорозу та біологічної терапії

Н.В. Школіна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Науково-дослідного інституту  
реабілітації осіб з інвалідністю нплк

ВНМУ ім. М. І. Пирогова

Куриленко І. В.

2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Рівень гепсидину у хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з анемією та тяжкістю захворювання».
2. **Установа-розробник:** "Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю навчально-науковий лікувальний комплекс Вінницького національного медичного університету", кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Звягіна Оксана Володимирівна
3. **Джерело інформації:** стаття  
Shevchuk S V. Level of hepcidine in patients with ankylosing spondylitis, association with anemia and the severity of the disease. / S. V.Shevchuk, O. V. Zviahina, I. P. Kuvikova, I. S. Segeda. // Wiadomości Lekarskie. – 2020. – № 77(8). – С. 1700-1706
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ревматологічне відділення Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю навчально-наукового лікувального комплексу Вінницького національного медичного університету.
5. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі ревматологічного відділення.
6. **Строк впровадження:** 2020-2021 навчальні роки.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі ревматологічного відділення дозволяє покращити діагностику анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботу ревматологічного відділення.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач ревматологічного відділення  
Науково-дослідного інституту  
реабілітації осіб з інвалідністю нплк  
ВНМУ ім. М. І. Пирогова



О. Ю. Галотіна



1. **Пропозиція для впровадження:** «Рівень гепсидину у хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з анемією та тяжкістю захворювання».
2. **Установа-розробник:** "Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю навчально-науковий лікувальний комплекс Вінницького національного медичного університету", кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Звягіна Оксана Володимирівна
3. **Джерело інформації:** стаття  
Shevchuk S V. Level of hepcidine in patients with ankylosing spondylitis, association with anemia and the severity of the disease. / S. V. Shevchuk, O. V. Zviahina, I. P. Kuvikova, I. S. Segeda. // Wiadomości Lekarskie. – 2020. – № 77(8). – С. 1700-1706
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1
5. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №1.
6. **Строк впровадження:** 2020-2021 навчальні роки.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей діагностики анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботу кафедри внутрішньої медицини №1.
9. Затверджено на засіданні кафедри від 22.10.2020 (протокол № 4)

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1  
Вінницького національного  
медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
доктор медичних наук, професор

М. А. Станіславчук



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи  
 Вінницького національного медичного  
 університету ім. М.І. Пирогова  
 д.м.н. проф. О.В. Власенко  
 10 \_\_\_\_\_ 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Рівень гепсидину у хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з анемією та тяжкістю захворювання».
2. **Установа-розробник:** "Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю навчально-науковий лікувальний комплекс Вінницького національного медичного університету", кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
 Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Звягіна Оксана Володимирівна
3. **Джерело інформації:** стаття  
 Shevchuk S V. Level of hepcidine in patients with ankylosing spondylitis, association with anemia and the severity of the disease. / S. V. Shevchuk, O. V. Zviahina, I. P. Kuvikova, I. S. Segeda. // Wiadomości Lekarskie. – 2020. – № 77(8). – С. 1700-1706
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №2
5. **Результати застосування пропозицій.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №2.
6. **Строк впровадження:** 2020-2021 навчальні роки.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей діагностики анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт.
8. **Зауваження, пропозицій:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини №2.
9. Затверджено на засіданні кафедри від 10.10.2020 (протокол № 3 )

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2  
 Вінницького національного  
 медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
 доктор медичних наук, професор

С.В. Шевчук

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з наукової роботи  
 Вінницького національного медичного  
 університету ім. М.І. Пирогова  
 д.м.н. проф. О.В. Власенко  
 29 10 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Пропозиція для впровадження:** «Рівень гепсидину у хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з анемією та тяжкістю захворювання».
- Установа-розробник:** "Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю навчально-науковий лікувальний комплекс Вінницького національного медичного університету", кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Звягіна Оксана Володимирівна
- Джерело інформації:** стаття  
Shevchuk S V. Level of hepcidine in patients with ankylosing spondylitis, association with anemia and the severity of the disease. / S. V. Shevchuk, O. V. Zviahina, I. P. Kuvikova, I. S. Segeda. // Wiadomości Lekarskie. – 2020. – № 77(8). – С. 1700-1706
- Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №3
- Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини №3.
- Строк впровадження:** 2020-2021 навчальні роки.
- Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей діагностики анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт.
- Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботу кафедри внутрішньої медицини №3.
- Затверджено на засіданні кафедри від 29.10.2020 (протокол № 4)

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3  
 Вінницького національного  
 медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
 доктор медичних наук, професор

  
 В. П. Іванов

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова

д.м.н. проф. О.В. Власенко

« 23 » 10 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Пропозиція для впровадження:** «Рівень гепсидину у хворих на анкілозивний спондиліт, зв'язок з анемією та тяжкістю захворювання».
2. **Установа-розробник:** "Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю навчально-науковий лікувальний комплекс Вінницького національного медичного університету", кафедра внутрішньої медицини №2, Хмельницьке шосе, 104, Вінниця, Вінницька область, 21000, Україна  
Розроблювач: Шевчук Сергій Вікторович, Звягіна Оксана Володимирівна
3. **Джерело інформації:** стаття  
Shevchuk S V. Level of hepcidine in patients with ankylosing spondylitis, association with anemia and the severity of the disease. / S. V. Shevchuk, O. V. Zviahina, I. P. Kuvikova, I. S. Segeda. // Wiadomości Lekarskie. – 2020. – № 77(8). – С. 1700-1706
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини медичного факультету №2.
5. **Результати застосування пропозиції.** Матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2.
6. **Строк впровадження:** 2020-2021 навчальні роки.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо особливостей діагностики анемічного синдрому у хворих на анкілозивний спондиліт.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в науково-педагогічну та лікувальну роботи кафедри внутрішньої медицини медичного факультету №2.
9. Затверджено на засіданні кафедри від 23.10.2020 (протокол № 4)

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри внутрішньої медицини  
медичного факультету №2  
Вінницького національного  
медичного університету ім. М.І. Пирогова,  
доктор медичних наук, професор

В. М. Жебель