

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, ІЛ-6, СРБ, гепсидин, якість життя.

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 HAQ 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)*