

ISSN 2306-4269 (print)
ISSN 2520-2898 (online)

ЛВІВСЬКИЙ клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 4 (20) 2017

LVIV CLINICAL BULLETIN
Specialized Ukrainian Scientific Journal

Журнал внесено до Переліку
наукових фахових видань України
(Наказ Міністерства освіти і науки України
№ 793 від 04.07.2014)

Журнал зареєстровано в наукометричних
системах: Google Scholar, CrossRef, InfoBase Index,
Research Bible, Index Copernicus, Journal Factor (JF),
Directory of Research Journal Indexing (DRJI),
International Committee of Medical Journal Editors.

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних
«Україніка наукова», Національної бібліотеки
України імені В. І. Вернадського.

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело».



Львів 2017



Головний редактор

акад. АНВОУ, проф. **Абрагамович О. О.**
(Львів, Україна)

Заступники головного редактора:

член-кор. АМНУ, проф. **Маркін Л. Б.**
(Львів, Україна),
акад. АНВОУ, проф. **Кияк Ю. Г.**
(Львів, Україна)

Науковий редактор

проф. **Луцик О. Д.**
(Львів, Україна)

Відповідальний секретар
доц. **Абрагамович У. О.**

Керівник проекту
Стеців Я. Б.

Комерційний директор
Погребняк О. О.

Літературний редактор
Дячишин Л. В.

Модератори (ІТ)
Скакун Ю. Я., Фаюра О. П., Щербак Л. Ю.

Рекомендовано Вченою радою Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького
Протокол №11-ВР від 20.12.2017

Засновники:

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

Видавництво «Кирилиця»

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №18287-708Р від 11.10.2011
Видане

Державною реєстраційною службою України

Видавець: ТЗОВ «Видавництво «Кирилиця»
79010 Львів, вул. Акад. М. Кравчука 6/3
тел./факс: (032) 276-83-28

Підписано до друку 30.12.2017 р.
Формат 60х84/8. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 8,7.
Наклад 1000 прим. Зам. №4-4.

ЛКВ:

<http://lkv.biz>

e-mail: lkvisnyk@gmail.com

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал
№ 4 (20) 2017

Редакційна колегія:

проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)
проф. **Гіорґадзе Т. О.** (Мілуокі, США)
проф. **Дутка Р. Я.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Заремба Є. Х.** (Львів, Україна)
акад. АМНУ, проф. **Зербіно Д. Д.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Зіменковський А. Б.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Ільницький І. Г.** (Львів, Україна)
проф. **Корсантія Б.** (Тбілісі, Грузія)
проф. **Левандовіч М.** (Лодзь, Польща)
акад. АНВОУ, проф. **Надашкевич О. Н.** (Львів, Україна)
проф. **Надрага О. Б.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Новак В. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Радченко О. М.** (Львів, Україна)
проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)
проф. **Скрипник І. М.** (Полтава, Україна)
проф. **Фадєєнко Г. Д.** (Харків, Україна)
проф. **Шварц Р. А.** (Нью-Джерсі, США)

Редакційна рада:

д-р. Абрагамович М. (Відень, Австрія)	проф. Максимович В. (Вінніпег, Канада)
проф. Абрагамович М. О. (Львів, Україна)	д-р Саутнер Ю. (Відень, Австрія)
проф. Барна О. М. (Київ, Україна)	проф. Свінцицький А. С. (Київ, Україна)
проф. Ганич Т. М. (Ужгород, Україна)	проф. Середюк Н. М. (Івано-Франківськ, Україна)
акад. АНВОУ, проф. Гнатейко О. З. (Львів, Україна)	проф. Скляров Є. Я. (Львів, Україна)
проф. Денесюк В. І. (Вінниця, Україна)	проф. Смоляр Н. І. (Львів, Україна)
проф. Ельшлєґель Ф. (Берлін, Німеччина)	проф. Станіславчук М. А. (Вінниця, Україна)
проф. Жарінов О. Й. (Київ, Україна)	проф. Федоров Ю. В. (Львів, Україна)
проф. Журавльова Л. В. (Харків, Україна)	доц. Цапок А. А. (Львів, Україна)
проф. Зінчук О. М. (Львів, Україна)	проф. Чопей І. В. (Ужгород, Україна)
проф. Іванів Ю. А. (Львів, Україна)	проф. Чоп'як В. В. (Львів, Україна)
проф. Катеренчук І. П. (Полтава, Україна)	проф. Чуклін С. М. (Львів, Україна)
проф. Кіладзе Н. (Тбілісі, Грузія)	проф. Швед М. І. (Тернопіль, Україна)
акад. АМНУ, проф. Коркушко О. В. (Київ, Україна)	проф. Ягенський А. В. (Луцьк, Україна)
доц. Леб Б. (Відень, Австрія)	

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. За вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, відповідає автор. Передрук та інше відтворення в будь-якій формі загалом або частково статей, ілюстрацій чи інших матеріалів дозволяються тільки за попередньої письмової згоди редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.



Editor-in-chief

Prof. **O. Abrahamovych**
(Lviv, Ukraine)

Editors:

Prof. **L. Markin**
(Lviv, Ukraine),
Prof. **J. Kyiak**
(Lviv, Ukraine)

Scientific Editor

Prof. **A. Lutsyk**
(Lviv, Ukraine)

Secretary

Assoc. Prof. **U. Abrahamovych**

Project Manager

Y. Stetsiv

Manager

O. Pogrebnyak

Literary Editor

L. Dyachyshyn

Moderators (IT)

Y. Skakun, O. Fayura, L. Shcherbak

Recommended by the Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Protocol N 11 SC since 20.12.2017

Founded by:

Danylo Halytsky
Lviv National Medical University
Publishing House "Kyrlytsya"

The certificate of state registration
KB N 18287-708P since 11.10.2011
Issued by the State
Registration Service of Ukraine

Publisher:

LLC "Publishing House "Kyrlytsya"
79010 Lviv, Ac. Kravchuka St. 6/3
Tel./Fax: (032) 276-83-28

Signed for publishing 30.12.2017. Format
60x84/8. Circulation: 1000 items. Order N 4-4.

LCB:

http://lkb.biz

e-mail: lkbvisnyk@gmail.com

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company "Publishing House "Kyrlytsya"

LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

Nº 4 (20) 2017

Editorial Board:

Prof. **V. Andryushchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **R. Dutka** (Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Ilnytskyi** (Lviv, Ukraine)
Prof. **H. Fadeenko**, (Kharkiv, Ukraine)
Prof. **T. Giorgadze**, (Milwaukee, USA)
Prof. **B. Korsantia** (Tbilisi, Georgia)
Prof. **M. Lewandowicz**, (Lodz, Poland)
Prof. **O. Nadashkevich** (Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Nadraga** (Lviv, Ukraine)
Prof. **V. Novak** (Lviv, Ukraine)
Prof. **S. Nyankovskyy** (Lviv, Ukraine)
Prof. **O. Radchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **R. Schwartz**, (New Jersey, USA)
Prof. **O. Serhiyenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Skrypnyk** (Poltava, Ukraine)
Prof. **Y. Vares** (Lviv, Ukraine)
Prof. **E. Zarembo** (Lviv, Ukraine)
Prof. **D. Zerbino** (Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Zimenkovskyy** (Lviv, Ukraine)

Editorial Council:

Dr. M. Abrahamowicz (Wien, Austria)	Prof. W. Maksymowych (Winnipeg, Canada)
Prof. M. Abrahamovych (Lviv, Ukraine)	Prof. Dr. Dr. h. c. F. Oelschlegel (Berlin, Federal Republic of Germany)
Prof. O. Barna (Kyiv, Ukraine)	Dr. J. Sautner (Wien, Austria)
Prof. I. Chopey (Uzhgorod, Ukraine)	Prof. N. Seredyuk (Lv.-Frankivsk, Ukraine)
Prof. V. Chopyak (Lviv, Ukraine)	Prof. M. Shved (Ternopil, Ukraine)
Prof. S. Chooklin (Lviv, Ukraine)	Prof. E. Sklyarov (Lviv, Ukraine)
Prof. V. Denesiuk (Vinnytsa, Ukraine)	Prof. N. Smoljar (Lviv, Ukraine)
Prof. Y. Fedorov (Lviv, Ukraine)	Prof. M. Stanislavchuk (Vinnytsa, Ukraine)
Prof. T. Hanych (Uzhgorod, Ukraine)	Prof. A. Svintsitskyi (Kyiv, Ukraine)
Prof. O. Hnateyko (Lviv, Ukraine)	Assoc. Prof. A. Tsapok (Lviv, Ukraine)
Prof. Y. Ivaniv (Lviv, Ukraine)	Prof. A. Yagensky (Lutsk, Ukraine)
Prof. I. Katerenchuk (Poltava, Ukraine)	Prof. O. Zharinov (Kyiv, Ukraine)
Prof. N. Kiladze (Tbilisi, Georgia)	Prof. L. Zhuravlyova (Kharkiv, Ukraine)
Prof. O. Korkushko (Kyiv, Ukraine)	Prof. O. Zinchuk (Lviv, Ukraine)
Prim. Doz. Dr. B. Leeb (Wien, Austria)	

The Editorial Board does not always agree with the author of a publication. The author is responsible for the reliability of the facts, personal names and other information used in a publication. Whole or partial republishing and any other reproduction of articles, illustrations or other materials are permitted only on condition of a written consent of an Editorial board with the obligatory reference to the source. All rights are reserved.

6	СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
8	ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ Ковальова О. М., Ащеулова Т. В., Кисиленко К. В. Дисліпідемія і вміст інтерлейкіну-22 у плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу з супутніми надлишковою масою тіла або ожирінням
15	Синенький О. В. Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артрити і шляхи його корекції
25	Скрипник І. М., Маслова Г. С., Щербак О. В. Вплив патогенетичного лікування на процеси пероксидації у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом
30	Маркін Л. Б., Медведєва О. С. Рання і пізня преєклампсія: різні чинники ризику та перинатальні наслідки
35	Катеренчук О. І., Ждан В. М., Катеренчук І. П. Діагностичне і прогностичне значення психовегетативної дисфункції як чинника наростання важкості ішемічної серцевої недостатності
40	Абрагамович М. О., Абрагамович О. О., Фармага М. Л. Уміст деяких вазоактивних гуморально-метаболических чинників у хворих на цироз печінки та їх участь у патогенезі коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу
54	Маркін Л. Б., Беседін О. В., Ісаєва К. Ю. Особливості надання допомоги вагітним із лейоміомою матки
60	ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ОПИС КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І. Герпесвіруси у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічних випадків)

CONTENTS

7	EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE
ORIGINAL RESEARCH	
8	Kovalyova O., Ashcheulova T., Kysylenko K. Dislipidemia and Interleukin-22 Serum Level in Hypertensive Patients with Concomitant Excessive Body Weight or Obesity
15	Syrenkyi O. The Influence of Vitamin D Deficiency on the Rheumatoid Arthritis Activity and the Ways of Its Corrections
25	Skrypnyk I., Maslova G., Shcherbak O. The Influence of Pathogenetic Treatment on Peroxidation in Patients with Ischemic Heart Disease and Co-morbid Nonalcoholic Steatohepatitis
30	Markin L., Medvyedeva O. Early-Versus Late-Onset Preeclampsia: Differences in Risk Factors and Birth Outcomes
35	Katerenchuk O., Zhdan V., Katerenchuk I. Diagnostic and Prognostic Value of Psycho-Autonomic Dysfunction as Factor of Ischemic Heart Failure Progression
40	Abrahamovych M., Abrahamovych O., Farmaha M. The Content of Some Vasoactive Humoral-metabolic Factors in Patients with Cirrhosis and their Participation in Pathogenesis of Comorbid Syntropic Disorders of Cardiovascular System
54	Markin L., Besedin O., Isayeva K. Features of Giving Aid to Pregnant Women with Uterine Leiomyoma
LITERATURE REVIEW, CLINICAL CASES DESCRIPTION	
60	Abrahamovych U., Abrahamovych O., Guta S. Herpesviruses in Patients With Systemic Lupus Erythematosus (Literature Review and Clinical Cases Description)



СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги!

У 20-му числі «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізовувати наш задум, який передбачає сприяння можливості клініцистів різних фахів обмінятися інформацією, що допоможе інтегрувати їхні зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Оригінальні дослідження» опубліковано працю О. М. Ковальнової та співавторів «Дисліпідемія і вміст інтерлейкіну-22 у плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу з супутніми надлишковою масою тіла або ожирінням», в якій вони довели прогіпертензивну дію інтерлейкіну-22, а також те, що наявність щільних кореляційних зв'язків досліджуваного цитокину з показниками ліпідного спектра може свідчити про залучення його до наростання важкості порушень ліпідного обміну.

О. В. Синенький досліджував вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артриту й шляхи його корекції, що дало змогу впровадити в практику охорони

здоров'я алгоритм корекції та моніторингу дефіциту й недостатності вітаміну D з метою підвищити ефективність комплексного лікування захворювання.

Група дослідників, очолювана І. М. Скрипником, опублікувала статтю «Вплив патогенетичного лікування на процеси пероксидації у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом», у якій стверджується, що у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом додаткове включення до складу базисного лікування урсодезоксихолевої кислоти і L-карнітину є патогенетично обґрунтованим і дає змогу ефективно послабити прояви оксидативного стресу.

Л. Б. Маркін і О. С. Медведєва опублікували статтю «Рання і пізня прееклампсія: різні чинники ризику та перинатальні наслідки», в якій обґрунтовують, що рання прееклампсія – найважчий клінічний варіант перебігу захворювання, який асоціюється зі затримкою росту плода, часто завершується індукованими дочасними пологами й призводить до гірших перинатальних наслідків. Виникнення ранньої прееклампсії може бути зумовлене порушенням інвазії трофобласта, незавершеною трансформацією спіральних артерій, а також раннім виникненням дисфункції плаценти, внаслідок чого настає гіпоксія тканин плаценти і плода, немає компенсаторних механізмів, посилюється ендотеліальна дисфункція. Цей підтип прееклампсії дебютує в II – на початку III триместру) і призводить до гірших перинатальних наслідків. Пізня прееклампсія виникає в III триместрі вагітності й рідко спричинює перинатальні втрати.

О. І. Катеренчук зі співавторами опублікували статтю «Діагностичне і прогностичне значення психовегетативної дисфункції як чинника наростання важкості ішемічної серцевої недостатності», в якій констатують, що наявність комбінованого психовегетативного дисбалансу призводить до найбільшого відносного ризику наростання важкості хронічної серцевої недостатності впродовж 6 місяців зі значною тенденцією до зростання протягом усього цього періоду, незважаючи на рекомендації, що надаються пацієнтам для модифікації способу життя та дотримання медикаментозного лікування. Наявність ізольованої гіперсимпатикотонії (за відсутності психосоматичних розладів) призводить до підвищеного ризику виникнення ознак хронічної серцевої недостатності впродовж 3- і 6-місячних періодів, але не збільшує відносний ризик щодо шпиталізації. Наявність психосоматичних розладів за відсутності гіперсимпатикотонії супроводжується зниженням відносного ризику наростання важкості хронічної серцевої недостатності впродовж 6 місяців.

Дослідження вмісту деяких вазоактивних гуморально-метаболических чинників у хворих на цироз печінки та їх участі в патогенезі коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу висвітлене у статті М. О. Абрагамович і співавторів, які довели, що циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1, ренін, альдостерон і мозковий натрійуретичний пептид, патологічно впливаючи одне на одного, беруть участь у патогенезі синтропічних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки. У пацієнтів із цирозом печінки та кардіоміопатією ураження серця відбувається внаслідок токсичного ураження міокарда надмірним впливом реніну, ендотеліну-1 і мозкового натрійуретичного пептиду з виникненням систолічної та діастолічної дисфункції і перевантаженням серця об'ємом крові, а у пацієнтів із цирозом печінки та артеріальною гіпотонією – через виникнення ендотеліальної дисфункції та гіперальдостеронізм.

Л. Б. Маркін, О. В. Беседін, К. Ю. Ісаєва оприлюднили результати аналізу особливостей надання допомоги вагітним із лейоміомою матки, які підтверджують, що вагітність і лейоміома матки суттєво обтяжують перебіг одне одного. За ускладненого перебігу вагітності застосування патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів дає змогу поліпшити материнські та перинатальні наслідки. Лейоміомектомія має бути операцією вибору для вагітних жінок, що дасть змогу пролонгувати вагітність і зберегти репродуктивну функцію.

У рубриці «Огляд літератури, опис клінічних випадків» опублікована стаття «Герпесвіруси у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічних випадків) У. О. Абрагамович і співавторів. Вони припускають, що герпесвіруси, зокрема й насамперед цитомегаловірус і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр, можуть бути чинником ризику виникнення системного червоного вовчака, його причиною, «тригером», одним із патогенетичних механізмів, особливо у генетично схильних осіб, а також констатують, що подібність клінічних проявів значно ускладнює діагностично-лікувальну тактику, а це вимагає поглиблення знань про роль вірусів герпес'групи у хворих на системний червоний вовчак, зокрема, у виникненні коморбідних, виокремивши синтропічні, уражень внутрішніх органів.

До друку приймаються праці українською, англійською, німецькою, російською мовами. Наклад часопису дасть змогу донести інформацію до всіх, хто її потребує.

Запрошуємо до участі в нашому проекті. Будемо раді бачити Ваші праці на сторінках «Львівського клінічного вісника».

З найщирішими побажаннями успішної праці
головний редактор часопису
професор **Орест Абрагамович**

EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

Highly esteemed colleagues!

In the 20th issue of "Lviv Clinical Bulletin", we continue to implement our plan, which involves facilitating the ability of clinicians of different specialties to exchange the information that will help to integrate their efforts to solve the actual, often interdisciplinary problems of the modern medicine.

The section "Original Research" includes the work of O. Kovalyova et al. "Dislipidemia and Interleukin-22 Serum Level in Hypertensive Patients with Concomitant Excessive Body Weight or Obesity", in which they proved the presence of pro-hypertensive activity of interleukin-22, and also that the presence of dense correlation links between the studied cytokine and the indices of lipid spectrum which may indicate its involving in increasing the severity of lipid metabolism disorders.

O. Synenkyi investigated the influence of vitamin D deficiency on the course of rheumatoid arthritis and the ways of its correction, which made it possible to implement the algorithm of this correction and monitor the deficiency and insufficiency of vitamin D in healthcare practice in order to increase the efficiency of complex treatment of the disease.

The team of the researchers, led by I. Skrypnyk, published the article on the effect of pathogenetic treatment on peroxidation processes in patients with coronary artery disease with comorbid nonalcoholic steatohepatitis, which states that in such patients the additional inclusion of ursodeoxycholic acid and L-carnitine into the basic treatment plan is pathogenically substantiated and makes it possible to weaken the oxidative stress effectively.

L. Markin and O. Medvyedeva published the article "Early-Versus Late-Onset Preeclampsia: Differences in Risk Factors and Birth Outcomes", which substantiates that early preeclampsia is the most difficult clinical variant of the disease associated with the growth retardation of the fetus, it often ends with the induced premature childbirth and leads to worse perinatal consequences. Early preeclampsia may be caused by the disorders of trophoblast invasion, the incomplete transformation of the spiral arteries, and the early onset of placental dysfunction, resulting in hypoxia of the placenta and fetal tissues, with the absence of the compensatory mechanisms, increased endothelial dysfunction. This subtype of preeclampsia debuts in the second-at the beginning of the third trimester and leads to worse perinatal consequences. Late preeclampsia occurs in the third trimester of pregnancy and rarely causes perinatal loss.

O. Katerenchuk et al. published the article "Diagnostic and Prognostic Value of Psycho-Autonomic Dysfunction as Factor of Ischemic Heart Failure Progression" in which they argued that the presence of the combined psychoactive imbalance would lead to the greatest relative risk of the chronic heart failure severity increase within a period of 6 months with a significant tendency to increase throughout this period, in spite of the recommendations given to the patients on the modification of lifestyle and the adherence to medical treatment. The presence of isolated hypersympathicotonia (in case of the absence of psychosomatic disorders) leads to the increased risk of signs of chronic heart failure during the 3- and 6-month periods but does not increase the relative risk of hospitalization. The presence of psychosomatic disorders in the absence of hypersympathicotonia is accompanied by the decrease of the relative risk of the chronic heart failure severity increase within the 6 months.

The study of the content of some vasoactive humoral and metabolic factors in patients with liver cirrhosis and their participation in the pathogenesis of comorbid syntropic lesions of the cardiovascular system is disclosed in the article of M. A. Abrahamovych et al. who proved that cyclic guanosine monophosphate, endothelin-1, renin, aldosterone and brain natriuretic peptide, influencing each other pathologically, take part in the pathogenesis of syntropic lesions of the cardiovascular system in patients with liver cirrhosis. In patients with liver cirrhosis and cardiomyopathy, the disorders of the heart occur due to the toxic myocardial damage taking into account the excessive effects of renin, endothelin-1, and brain natriuretic peptide with the onset of systolic and diastolic dysfunction, cardiac overload with the blood volume, and in patients with liver cirrhosis and arterial hypotension - through the appearance of the endothelial dysfunction and hyperaldosteronism.

L. Markin, O. Besedin, K. Isayeva published the results of the analysis of the features of rendering assistance to pregnant women with leiomyoma of the uterus, which confirm that pregnancy and leiomyoma of the uterus significantly aggravate the course of each other. In case of the complicated course of pregnancy, the use of pathogenically substantiated therapeutic and prophylactic measures makes it possible to improve the maternal and perinatal outcomes. Leiomyomectomy should be the choice option for pregnant women, that will allow to prolong the pregnancy and maintain the reproductive function.

In the section "Literature Review, Clinical Cases Description", there is the article of U. Abrahamovych et al. "Herpesviruses in Patients With Systemic Lupus Erythematosus (Literature Review and Clinical Cases Description)", in which they assume that herpesviruses, in particular, and primarily cytomegalovirus and M. E. Epstein - I. Barr virus, can be the risk factors for systemic lupus erythematosus, its cause, trigger, one of the pathogenetic mechanisms, especially in the genetically predisposed individuals, and also argue that the similarity of clinical manifestations significantly complicates the diagnostic and therapeutic tactics, that requires deepening knowledge about the role of herpetic viruses in patients with systemic lupus erythematosus, in particular, in case of the appearance of comorbid, isolating the syntropic, lesions of the internal organs.

Works accepted for publication are in Ukrainian, Russian, English, German. The circulation of the journal will make it possible to convey the information to all who need it.

We invite everyone to participate in our project. Looking forward to seeing Your works on the pages of "Lviv Clinical Bulletin".

With best wishes for the successful work
editor-in-chief of the journal
professor **Orest Abrahamovych**



**О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова,
К. В. Кисиленко**

Харківський національний медичний університет

Дисліпідемія і вміст інтерлейкіну-22 у плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу з супутніми надлишковою масою тіла або ожирінням

Вступ. Гіпертонічна хвороба (ГХ) – найбільш поширене хронічне захворювання, на яке страждає 20,0–30,0 % дорослого населення планети. ГХ посідає перше місце серед чинників ризику виникнення серцево-судинних захворювань і призводить до 7,5 млн смертей щорічно, а також 51,0 % випадків смертей від інсульту та 45,0 % випадків смертей від ішемічної хвороби серця (ІХС) [2].

Наявність супутніх хвороб, зокрема ожиріння, значно погіршує перебіг і прогноз ГХ. Тому однією з актуальних проблем у всьому світі є ожиріння та асоційовані з ним захворювання. Статистичні показники свідчать, що надлишкову масу тіла мають близько 1,9 млрд людей на планеті, більш ніж у 600 млн реєструється ожиріння [2]. В Україні кількість людей із ожирінням віком понад 18 років склала 15,5 % серед чоловіків і 23,6 % серед жінок [2]. Результати Фремінгемського дослідження свідчать, що у людей із ожирінням імовірність виникнення ГХ на 50,0 % вища, ніж у осіб без ожиріння, а саме на кожні додаткові 4,5 кг маси тіла систолічний артеріальний тиск (САТ) підвищується на 4,4 мм рт. ст. у чоловіків і на 4,2 мм рт. ст. у жінок, причому у 78,0 % чоловіків і 65,0 % жінок виявлено ГХ в поєднанні з ожирінням [5].

Крім ожиріння важливим чинником ризику виникнення серцево-судинних подій є порушення ліпідного обміну. Як чинник ризику виникнення атеросклерозу судин визначено підвищення вмісту загального холестерину (ЗХС) і тригліцеридів (ТГ) натще [19]. Однак близько 30,0 % пацієнтів із клінічно вираженим атеросклерозом мають показники атерогенних фракцій ліпідів і ліпопротеїнів у межах норми [3]. Тому очевидно є потреба визначати ліпідний спектр крові в динаміці (натще та після жирового навантаження) з метою з'ясувати приховані порушення ліпідотранспортної системи [6, 7].

Останнім часом з'являються повідомлення про можливість залучення прозапальних цитокінів до регулювання метаболізму ліпідів [10]. Цитокін інтерлейкін-22 (ІЛ-22), як свідчать результати проведених раніше досліджень, має прямий позитивний зв'язок із багатьма чинниками кардіометаболічного ризику, зокрема, зі статтю, курінням та індексом маси тіла (ІМТ) [16]. Однак питання залучення ІЛ-22 у патогенез ожиріння, дисліпідемії, особливо у взаємозв'язку з екзогенною постпрандіальною гіперліпемією, недостатньо вивчене на клінічному рівні у хворих на ГХ з ожирінням.

Мета дослідження. З'ясувати параметри ліпідного метаболізму та вміст у плазмі крові прозапального цитокіну інтерлейкіну-22, а також взаємозв'язок між ними у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності надлишкової маси тіла або супутнього ожиріння.

Матеріали й методи дослідження. Обстежено 92 осіб (36 чоловіків і 56 жінок віком від 41 до 78 років), з них 80 хворих на ГХ і 12 практично здорових осіб, які проходили обстеження в терапевтичному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 11» – клінічної бази кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1, основ біоетики та біобезпеки ХНМУ.

Верифікацію діагнозу ГХ проводили на підставі переглянутих рекомендацій Європейського товариства гіпертензії (ESH) щодо діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2013). Наявність надмірної маси тіла або ожиріння визначали згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2006).

До дослідження не залучали хворих за наявності таких критеріїв: симптоматичний характер артеріальної гіпертензії; хвороби щитоподібної залози; аутоімунні захворювання; онкологічні хвороби; загострен-

ня хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань; гострий інфаркт міокарда чи інсульт, гостра ліво- чи правошлуночкова недостатність; травматичні ушкодження центральної нервової системи; супутні психічні захворювання, а також дифузні захворювання сполучної тканини.

Кров на біохімічні та імуноферментні дослідження забирали із кубітальної вени вранці натще. Показники ліпідного обміну – ЗХС, ТГ, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у плазмі крові натще – визначали ферментативним методом з використанням стандартних наборів із подальшим розрахунком холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) за формулою W.T. Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,2)$, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) – за формулою $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,2$, коефіцієнт атерогенності (КА) – за формулою $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ}$, ХС не-ЛПВЩ за формулою $\text{ХС не-ЛПВЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}$. У низці міжнародних рекомендацій з діагностики та лікування порушень ліпідного обміну [14, 10, 16] на додаток до визначення вмісту ХС ЛПНЩ пропонується альтернативний показник – ХС не-ЛПВЩ [10]. Цей параметр враховує усі атерогенні ліпопротеїди крові, в тому числі й частки, багаті на ТГ [9]. На думку експертів, цей показник краще відображає якість контролю, аніж лише вміст ХС ЛПНЩ [17].

Показники ліпідного обміну вивчали не тільки натще, а також постпрандіально через 6 год. після жирового навантаження (ЖН) за модифікованою методикою J. R. Patsch (1983) – уживання натщесерце 20,0 % вершків у середньому $644,58 \pm 16,25$ г (з розрахунку 65,0 г емульгованого жиру на 1,0 м² поверхні тіла) з 50,0 г білого хліба, калорійність близько 1300,0 ккал. Постпрандіальні показники визначали саме через 6 год., тому що цей період є найінформативнішим. Приріст ТГ, ХС ЛПНЩ у ранній постпрандіальній фазі є фізіологічним і супроводжується досить швидкою нормалізацією показників ліпідного спектра у здорових осіб [4].

Уміст аполіпопротеїну В (Апо В) визначали імуноферментним методом з використанням набору Assay Max® Human Apolipoprotein B ELISA Kit.

Дослідження ІЛ-22 у плазмі крові проводили імуноферментним методом із застосуванням набору Bender Medsystems® Human IL-22 Platinum ELISA.

Хворих на ГХ поділено на три групи залежно від наявності надмірної маси тіла або ожиріння. До першої групи увійшли 19 хворих (23,8 % загальної кількості обстежених) на ГХ з нормальною масою тіла, з яких 9 (47,4 %) чоловіків і 10 (52,6 %) жінок. Вік обстежених хворих цієї групи 42–78 років, медіана – 62 роки. До другої групи включено 30 хворих (37,5 %) на ГХ з надмірною масою тіла, із яких 10 (33,3 %) чоловіків і 20 (66,7 %) жінок. Вік обстежених хворих 43–78 років, медіана – 64,5 року. До третьої групи включено 31 хворого (38,8 %) на ГХ з ожирінням І–ІІІ ступенів. Вік обстежених хворих, із яких 13 (41,9 %) чоловіків і 18 (58,1 %) жінок, становить 42–78 років, медіана – 58 років.

До групи контролю увійшли 12 практично здорових осіб, із них 4 (33,3 %) чоловіки та 8 (66,7 %) жінок. Вік осіб у цій групі 41–60 років, медіана становить 52,5 року.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методами непараметричної статистики. У вибірках із непараметричним розподілом даних результати представлені у вигляді $\text{Me} (Q_{25}; Q_{75})$, де Me – медіана (50-й перцентиль), Q_{25} та Q_{75} – 25-й і 75-й перцентилі відповідно. Для порівняння результатів застосовували критерій Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні, критерій Ф. Вілкоксона, ранговий дисперсійний аналіз В. Краскала – В. Волліса. Міру залежності оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Ч. Е. Спірмена. Нульову гіпотезу відкидали за достовірності ($p < 0,05$).

Методи дослідження використовували з дотриманням прав людини, відповідно до чинного в Україні законодавства, міжнародних етичних вимог і етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення. Надмірна маса тіла та ожиріння вважаються важливими чинниками ризику виникнення ГХ. Наявність ожиріння тісно асоційована з формуванням дисліпідемії та активацією запального компонента імунної реакції у таких хворих [1]. Із огляду на це, проаналізовано антропометричні показники в групах пацієнтів, порівняльну характеристику яких наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика обстежених за антропометричними показниками, Me ($Q_{25}; Q_{75}$)

Показник	Пацієнти з ГХ і нормальною масою тіла, n = 19	Пацієнти з ГХ і надмірною масою тіла, n = 30	Пацієнти з ГХ і ожирінням І–ІІІ ступенів, n = 31	Група контролю, n = 12	p (W. Kruskal – W. Wallis ANOVA)
Маса тіла, кг	63 (62; 70)	75,5 (72; 80)	99 (88; 105)	67 (61,5; 74,5)	0,001
Зріст, см	170 (165; 173)	164,5 (161; 170)	165 (164; 170)	169 (164; 174)	0,001
ІМТ, кг/м ²	23,0 (21,5; 23,9)	27,7 (27,1; 28,6)	34,8 (31,9; 36,7)	24,3 (22,0; 24,8)	0,001
ОТ, см	74 (68; 83)	94 (89; 98)	103 (95; 113)	73,5 (70; 77)	0,001
ОС, см	93 (90; 103)	109,5 (103; 114)	114 (105; 117)	94 (92,5; 98)	0,001
ОТ/ОС	0,79 (0,75; 0,83)	0,84 (0,81; 0,88)	0,93 (0,87; 0,96)	0,77 (0,76; 0,79)	0,001

Примітки: ОТ – обвід талії; ОС – об’єм стегон; ОТ/ОС – індекс ОТ/ОС.

Зіставлення антропометричних показників у групах порівняння показало, що середні показники маси тіла, ІМТ, ОТ, ОС та індексу ОТ/ОС достовірно підвищуються з приєднанням надлишкової маси тіла й ожиріння.

Згідно з результатами різних досліджень, приблизно у половини хворих на ГХ та ожиріння спостерігаються порушення ліпідного обміну, часта асоціація яких може бути наслідком як випадкового поєднання цих поширених чинників ризику, так і з загальними для обох захворювань метаболічними порушеннями, що

лежать у основі їх виникнення [1]. Ожиріння характеризується не тільки надмірним збільшенням маси тіла, але й наявністю низки метаболічних порушень, які відображаються в змінах біохімічних показників крові. Це стосується показників ліпідного обміну (переважно холестеринового спектра), а також обміну глюкози і сечової кислоти. Результати порівняльної характеристики показників ліпідного обміну у хворих на ГХ залежно від наявності у них ожиріння наведено в табл. 2.

Згідно з отриманими результатами, у хворих на ГХ третьої групи максимально зростає вміст ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, ХС не-ЛПВЩ та Апо В. Мінімальний вміст ХС ЛПВЩ спостерігається у другій і третій групах хворих на ГХ. Порівняння показників ліпідного метаболізму в основних групах хворих на ГХ з групою контролю виявило достовірне підвищення усіх атерогенних показників (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, ХС не-ЛПВЩ та Апо В) в основних групах ($p < 0,001$). Ці показники дають змогу припустити, що дисліпідемія прямо чи опосередковано залучена до механізмів підвищення АТ й до виникнення ГХ. Так, гіперхолестеринемія та дисліпідемія можуть безпосередньо впливати на тонус периферійних судин і, відповідно, на показники АТ.

Проведені останніми роками епідеміологічні та клінічні дослідження довели, що екзогенна постпрандіальна гіперліпемія бере участь у виникненні й на-ростанні важкості атеросклерозу, а також ІХС [7]. Відомо, що після вживання жирної їжі навіть у здорових людей виникає постпрандіальна ліпемія, яка визначається як ступінь і тривалість збільшення головним чином вмісту ТГ у сироватці крові у відповідь на ЖН [6]. Результати досліджень [8] свідчать про найбільш несприятливий атерогенний вплив екзогенних жирів, що викликають феномен постпрандіальної гіперліпемії, у хворих на ІХС у поєднанні з метаболічним синдромом, який виявляється більш вираженим кількісним і часовим зсувами у ліпідному профілі крові. Атерогенність постпрандіальної гіперліпемії зумовлена підвищенням утворенням у кишці хіломікронів, багатих на ТГ, і накопиченням у крові після їх ліполізу ремнантів. Циркулюючи в крові залишки хіломікронів здатні проникати в артеріальну стінку, стимулюючи атерогенез [20]. Харчові жирові навантаження є важливою складовою повсякденного життя людини. Залежно від кількості та складу їжі постпрандіальна ліпемія відповість може тривати до 8 год., тому можна вважати, що людина безперервно перебуває у стані постпрандіальної ліпемії [7].

Таблиця 2

Характеристика обстежених за показниками ліпідного метаболізму та вмістом аполіпопротеїну В, Ме ($Q_{25}; Q_{75}$)

Показник	Група 1		Група 2		Група 3		Група контролю		p (W. Kruskal-W. Wallis ANOVA)
	Натще	Постпрандіально	Натще	Постпрандіально	Натще	Постпрандіально	Натще	Постпрандіально	
ЗХС, ммоль/л	3,3 (3,1; 3,4)	3,3 (3,1; 3,4)	4,8 (4,5; 5,4)	6,2 (5,7; 6,6)*	6,3 (5,4; 7,4)	7,4 (6,4; 8,0)**	3,8 (3,4; 4,1)	3,9 (3,3; 4,1)	0,0001
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,67; 1,84)	1,71 (1,7; 1,83)	2,02 (1,9; 2,1)	2,1 (2,0; 2,3)*	1,9 (1,8; 2,9)	2,6 (2,0; 3,0)**	1,8 (1,73; 1,81)	1,7 (1,65; 1,75)	0,0001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,72 (1,67; 1,8)	1,75 (1,71; 1,82)	0,9 (0,8; 1,0)	0,9 (0,8; 1,0)	0,9 (0,85; 1,0)	0,83 (0,8; 1,0)**	1,81 (1,8; 1,83)	1,9 (1,89; 1,9)	0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,72 (0,6; 0,9)	0,73 (0,5; 0,9)	3,0 (2,7; 3,6)	4,2 (3,8; 4,6)**	3,9 (3,7; 5,3)	5,2 (4,7; 5,7)**	1,2 (0,8; 1,6)	1,2 (0,7; 1,5)	0,0001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,8 (0,76; 0,84)	0,8 (0,77; 0,83)	0,9 (0,85; 1,0)	1,0 (0,9; 1,02)**	0,84 (0,82; 1,3)	1,2 (0,9; 1,4)**	0,8 (0,78; 0,82)	0,79 (0,75; 0,8)	0,0001
КА	0,9 (0,8; 1,0)	0,9 (0,73; 1,0)	4,4 (4,0; 4,7)	5,4 (5,2; 6,1)**	5,0 (3,1; 7,7)	7,0 (5,9; 8,2)**	1,1 (0,9; 1,4)	1,0 (0,8; 1,2)	0,0001
ХС не-ЛПВЩ	1,6 (1,3; 1,7)	1,5 (1,3; 1,7)	3,9 (3,6; 4,4)	5,2 (4,8; 5,6)**	4,7 (4,5; 6,6)	6,4 (5,6; 7,0)**	2,0 (1,6; 2,4)	2,0 (1,4; 2,3)	0,0001
Апо В, мкг/мл	117,63 (113,36; 119,76)		160,6 (143,8; 173,6)		172,3 (164,1; 178,3)		112,65 (110,90; 115,19)		0,0001

Примітки: * – $p < 0,001$ порівняно з показниками натще; ** – $p < 0,05$ порівняно з показниками натще.

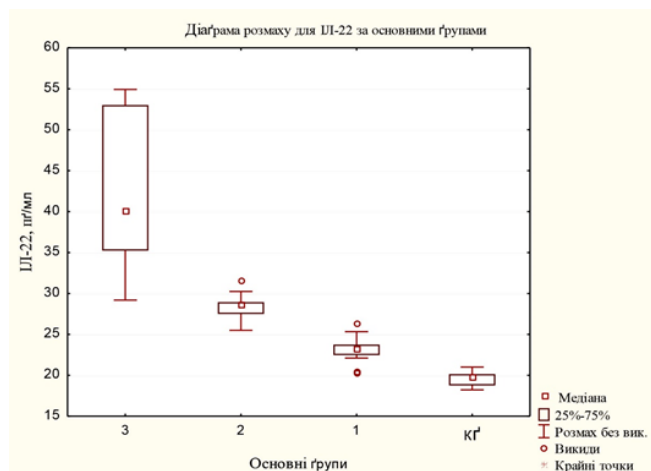
З'ясовано, що у хворих на ГХ другої і третьої груп достовірно збільшується вміст ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА та ХС не-ЛПВЩ у постпрандіальний період ($p < 0,05$), а також достовірно зменшується вміст ХС ЛПВЩ у хворих третьої групи ($p < 0,05$). Уміст ЗХС після ЖН у хворих третьої групи був достовірно більший за аналогічні показники хворих першої і другої груп та в осіб групи контролю. Уміст

ТГ у хворих третьої групи через 6 год. після тесту з ЖН майже удвічі перевищив показники у хворих натще ($p < 0,05$). Уміст ХС ЛПНЩ, КА та ХС не-ЛПВЩ у хворих третьої групи з ГХ, поєднаної з ожирінням, у постпрандіальний період достовірно був більшим, ніж у першій і другій групах та групі контролю ($p < 0,01$). Таким чином, атерогенний потенціал визначається не так показниками ліпідного спектра натщесерце, як

ступенем вираженості й тривалістю змін постпрандіальних показників атерогенних фракцій ліпідів.

Існують докази щодо ролі ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ у формуванні ендотеліальної дисфункції, окиснення яких призводить до вивільнення великої кількості активних субстанцій (фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкіни, фактори росту тощо). За умов ліпідного навантаження ці процеси набувають патологічного характеру, провокуючи виникнення ендотеліальної дисфункції, що у підсумку призводить до порушення синтезу NO, зростання продукції ендотеліну-1 та вазоконстрикції [13].

Ми дослідили одну з таких активних субстанцій, а саме вміст ІЛ-22 у гіпертензивних пацієнтів залежно від наявності у них надлишкової маси тіла або ожиріння (див. рисунок).



Уміст інтерлейкіну-22 в сироватці крові хворих досліджуваних груп та в групі контролю.

Отримані результати свідчать про достовірно більший вміст у плазмі крові ІЛ-22 у хворих на ГХ з ожирінням І–ІІІ ступенів третьої групи (40,05 (35,23; 53,02) пг/мл) порівняно з хворими на ГХ з надмірною масою тіла другої групи (28,64 (27,49; 28,94) пг/мл) та з хворими на ГХ з нормальною масою тіла першої групи (23,14 (22,47; 23,76) пг/мл); ($p < 0,001$). Констатовано, що вміст ІЛ-22 в основних групах хворих значно й достовірно перевищував уміст у групі контролю (19,81 (18,77; 20,15) пг/мл); ($p < 0,001$). Отримані результати підтверджують припущення, що підвищений уміст ІЛ-22 в сироватці крові асоціюється зі зростанням кардіоваскулярного ризику у хворих на ГХ з ожирінням [15].

ІЛ-22 є представником родини ІЛ-10, також відомий як інтерлейкін-10-подібний Т-клітинний індукційний фактор (ІЛ-ТІФ). Рецептор ІЛ-22 експресується переважно у підшлунковій залозі, меншою мірою в інших тканинах шлунково-кишкового каналу, нирок і шкіри. Був описаний розчинний рецептор – інтерлейкін-22-зв'язувальний білок (ІЛ-22ВР), який може діяти як ендогенний інгібітор активності цитокінів. ІЛ-22 продукується переважно активованими Т-хелперами та НК-клітинами [12, 18].

З'являється щораз більше доказів того, що системне запалення і метаболічні порушення, які неминучі у хворих із ожирінням, асоційовані зі зростанням ризику виникнення ІХС, хоча роль ІЛ-22 у запаленні судин і атеросклерозі майже не вивчена [15].

Уміст циркулюючого у крові ІЛ-22 підвищений за наявності ожиріння та дисліпідемії. Корелює з гіпертригліцеридемією, що визначалася натще, а також має зворотний зв'язок з умістом ХС ЛПВЩ [15]. У нашому дослідженні отримані такі результати: достовірні кореляційні зв'язки між ІЛ-22 та ЗХС натще ($R = 0,434$; $p < 0,05$), ТГ натще ($R = 0,393$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ натще ($R = 0,508$; $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ натще ($R = 0,393$; $p < 0,05$), КА натще ($R = 0,489$; $p < 0,05$), ХС не-ЛПВЩ натще ($R = 0,551$; $p < 0,05$). Крім цього, ІЛ-22 корелював з умістом аполіпопротеїну В ($R = 0,603$; $p < 0,05$) у групі хворих на ГХ в поєднанні з ожирінням І–ІІІ ступенів. У першій і другій групах і групі контролю кореляційні зв'язки між умістом ІЛ-22 та показниками ліпідного обміну виявились недостовірними.

За результатами дослідження виявлено значне зростання показників ІЛ-22 в обстежених пацієнтів порівняно зі здоровими особами, що може свідчити про наявність прогіпертензивної дії цитокіну. А наявність щільних кореляційних зв'язків досліджуваного цитокіну з показниками ліпідного спектра може свідчити про залучення його до наростання важкості порушень ліпідного обміну.

Висновки. У хворих на гіпертонічну хворобу в поєднанні з надмірною масою тіла та ожирінням зафіксовано базальну гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, гіпоальфахолестеринемію, підвищення вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, а також порушення толерантності метаболізму ліпідів у постпрандіальний період, що виявляється підвищенням умісту загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності та зменшенням умісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності.

Уміст інтерлейкіну-22 достовірно підвищується у хворих на гіпертонічну хворобу порівняно з групою контролю, що може свідчити про гіпертензивний ефект цього цитокіну. В разі надмірної маси тіла й ожиріння у хворих на гіпертонічну хворобу цей показник достовірно більший, ніж у хворих на гіпертонічну хворобу з нормальною масою тіла та осіб групи контролю.

Виявлено достовірний тісний взаємозв'язок між інтерлейкіном-22 та параметрами ліпідного метаболізму (загальним холестерином, тригліцеридами, холестерином ліпопротеїдів низької щільності, холестерином ліпопротеїдів високої щільності, холестерином, не зв'язаним із ліпопротеїдами високої щільності та коефіцієнтом атерогенності) у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням І–ІІІ ступенів.

Список літератури

1. Безродная ЛВ. Артериальная гипертензия и дислипидемия. Здоров'я України. 2007;8:28–29 (Bezrodnaya LV. Arterial hypertension and dislipidemia. Zdorovya Ukrainy. 2007;8:28–29).
2. Глобальные факторы риска для здоровья: смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска. Всемирная организация здравоохранения, 2015 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44203/8/9789244563878_rus.pdf. – название с экрана. (Global health risk factors: mortality and disease burden due to some underlying risk factors. World Health Organization, 2015 [Electronic Resource]. Mode of access: URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44203/8/9789244563878_rus.pdf. – Title from the screen).
3. Коваленко ВН, Талаева ТВ, Братусь ВВ. Воспаление и оксидативный стресс в кардиоваскулярной патологии. Журнал Национальной академии медицинских наук Украины. 2012;18(4):461–474 (Kovalenko VN, Talayeva TV, Bratus VV. Inflammation and oxidative stress in case cardiovascular pathology. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2012;18(4):461–474).
4. Кровякова ТВ, Лебедев ПА. Постпрандиальная гиперлипемия как фактор коронарного атеросклероза у больных с метаболическим синдромом, возможность коррекции розувастатином. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(8):23–28 (Krovyakova TV, Lebedev PA. Postprandial hyperlipemia as a factor of coronary atherosclerosis in patients with metabolic syndrome, the possibility of correction by rosuvastatin. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(8):23–28).
5. Мітченко ОІ, Лаврик АС, Романов ВЮ, Чулаєвська ІВ, Шкрюба АО. Чинники серцево-судинного ризику у хворих з морбідним ожирінням та шляхи їх медикаментозної, немедикаментозної і хірургічної корекції. Серце і судини. 2013;2:98–105 (Mitchenko OI, Lavryk AS, Romanov VY, Chulaevska IV, Shkreba AO. Factors of cardiovascular risk in patients with morbid obesity and ways for the medical, non-medical and surgical correction. Heart and Vessels. 2013;2:98–105).
6. Самойленко ЕЮ, Наумов ВГ, Творогова МГ. Влияние терапии аторвостатином на показатели постпрандиальной липемии и факторы воспаления у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2007;2:4–8 (Samoylenko EY, Naumov VG, Tvorogova MG. Effect of atorvastatin therapy on postprandial lipemia indicators and inflammatory factors in patients with ischemic heart disease. Cardiology. 2007;2:4–8).
7. Талаева ТВ, Малиновская ИЭ, Третьяк ИВ. Алиментарная перегрузка липидами и нарушение толерантности к ним как факторы атерогенеза, развития и прогрессирования ишемической болезни сердца. Український кардіологічний журнал. 2004;1:72–79 (Talayeva TV, Malinovskaya IE, Tretiyak IV. Alimentary lipid overload and impaired tolerance to them as factors of atherogenesis, development and progression of ischemic heart disease. Ukrainian Journal of Cardiology. 2004;1:72–79).
8. Тыренко ВВ, Богданов АН, Сысоева НН. Эффективность и безопасность различных комбинаций гипоплипидемической терапии у пациентов с метаболическим синдромом. Сердце. 2005;7(6):371–373 (Tyrenko VV, Bogdanov AN, Sysoeva NN. Efficiency and safety of various combinations of lipid-lowering therapy in patients with metabolic syndrome. Heart. 2005;7(6):371–373).
9. Alvim R, Mourao-Junior C, Magalhaes G, Oliveira C, Krieger J, Mill J et al. Non-HDL cholesterol is a good predictor of the risk of increased arterial stiffness in postmenopausal women in an urban Brazilian population. Clinics. 2017;72(2):106–110. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(02\)07](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(02)07)
10. Catapano A, Reiner Z, Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O et al. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. Eur Heart J. 2011;32:1769–1818.
11. Dalmás E, Donath MY. A role for interleukin-22 in the alleviation of metabolic syndrome. Nature Medicine. 2014;20:1379–1381. <https://doi.org/10.1038/nm.3748>
12. Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MRM. Interleukin-22: immunobiology and pathology. Annual Review Immunology. 2015;33:747–785. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112123>
13. Friedewald VE, Cather JC, Gelfand JM, Gordon KB, Gibbons GH, Grundy SM, Jarratt MT et al. AJC editor's consensus: psoriasis and coronary artery disease. Am J Cardiol. 2008;1:102–105. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.10.004>
14. Harari G, Green MS, Magid A, Shira Z. Non-HDL-C a better predictor of mortality than LDL-C. Am J Cardiol. 2017;119(8):1193–1198. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.01.008>
15. Herder C, Kannenberg M, Carstensen-Kirberg M, Huth C, Meisinger C, Koenig W et al. Serum levels of interleukin-22, cardiometabolic risk factors and incident type 2 diabetes: KORA F4/FF4 study. Cardiovasc. Diabetol. 2017;16:17–29. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0498-6>
16. Perk J, Backer G, Perk J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur J Prevent Cardiol. 2012;19(4):585–667. <https://doi.org/10.1177/2047487312450228>
17. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol. 2009;53:316–322. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.024>
18. Rutz S, Wang X, Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines - from host defence to tissue homeostasis. Nature Reviews Immunology. 2014;14:783–795. <https://doi.org/10.1038/nri3766>
19. Simone G, Devereux R, Chinali M, Roman M, Best L, Welty T. Risk Factors for Arterial Hypertension in Adult With Initial Optimal Blood Pressure. Hypertension. 2006;47:162–167. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000199103.40105.b5>
20. Zilversmit DV. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. Circulation. 1979;60(3):473–485. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.60.3.473>

Стаття надійшла до редакції журналу 1 листопада 2017 р.

Дисліпідемія і вміст інтерлейкіну-22 у плазмі крові хворих на гіпертонічну хворобу з супутніми надлишковою масою тіла або ожирінням

О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова, К. В. Кисиленко

Вступ. Гіпертонічна хвороба – найбільш поширене хронічне захворювання, на яке страждає 20,0–30,0 % дорослого населення планети. Наявність супутніх хвороб, зокрема ожиріння та порушення ліпідного обміну, значно погіршує перебіг і прогноз гіпертонічної хвороби. Останніми роками з'являються повідомлення щодо можливості залучення прозапальних цитокінів до регулювання метаболізму ліпідів.

Мета. Визначити параметри ліпідного метаболізму та вміст у плазмі крові прозапального цитокіну інтерлейкіну-22, а також взаємозв'язок між ними у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від наявності надлишкової маси тіла або супутнього ожиріння.

Матеріали й методи. Обстежено 80 хворих на гіпертонічну хворобу. Усіх хворих поділено на три групи залежно від наявності надмірної маси тіла або ожиріння. До групи контролю увійшли 12 практично здорових осіб. Усі хворі пройшли детальне лабораторне та інструментальне дослідження.

Результати. Виявлено підвищення циркулюючого вмісту інтерлейкіну-22 у хворих на гіпертонічну хворобу, що може вказувати на прогіпертензивний ефект цього цитокіну. З приєднанням надмірної маси тіла та ожиріння вміст інтерлейкіну-22 достовірно зростає. Зафіксовано тісний взаємозв'язок між інтерлейкіном-22 та параметрами ліпідного метаболізму (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ХС не-ЛПВЩ та КА) у хворих на ГХ з ожирінням I–III ступенів.

Висновки. Отримані результати підтверджують прогіпертензивну дію інтерлейкіну-22. Наявність тісного кореляційного зв'язку досліджуваного цитокіну з показниками ліпідного спектра може свідчити про залучення його до наростання важкості порушень ліпідного обміну.

Ключові слова: дисліпідемія, інтерлейкін-22, гіпертонічна хвороба, надмірна маса тіла, ожиріння.

Dislipidemia and Interleukin-22 Serum Level in Hypertensive Patients with Concomitant Excessive Body Weight or Obesity

O. Kovalyova, T. Ashcheulova, K. Kyslenko

Introduction. Hypertension is the most common chronic disease that is found in up to 20.0-30.0 % of the adult population of the planet. The presence of concomitant diseases, including obesity, worsens the course and prognosis of hypertension. Therefore, one of the pressing and studying problems at this time in the whole World is obesity and diseases associated with it. Along with obesity the lipid metabolism disorder is the important risk factor of the cardiovascular events. In recent years, the concept has been formulated, according to which in the pathogenesis of lipid metabolism disorder an important role is played by the inflammatory process, mediated by cytokines. Interleukin-22, as shown by the results of previous studies, has a direct positive relationship with many cardiometabolic risk factors, including gender, smoking status, and body mass index. However, the issue of interleukin-22 implication in the pathogenesis of obesity, dyslipidemia, especially in relation to exogenous postprandial hyperlipidemia, is not sufficiently clinically studied in hypertensive patients with obesity.

Aim. The study is devoted to determining the parameters of the lipid metabolism and the serum level of interleukin-22, as well as the relationship between them in patients with hypertension, depending on the presence of excess body weight or obesity.

Materials and methods. 80 patients with hypertension were examined. All patients were divided into three groups: group 1 ($n = 19$; 23.8 %) - patients with hypertension with normal body weight, group 2 ($n = 30$; 37.5 %) – hypertensive patients with excess body weight, group 3 ($n = 31$; 38.8 %) – hypertensive patients with obesity. The control group included 12 healthy individuals. Levels of serum interleukin-22 were studied by using set Bender Medsystems® Human IL-22 Platinum ELISA.

Results. According to the results of the study, in patients with hypertension of the third group, there is a maximum content of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, very low density lipoprotein cholesterol, higher atherogenic index, remnant cholesterol and apolipoprotein B. The minimum content of high-density lipoprotein cholesterol is observed in the second and third groups of patients with hypertension. When comparing the parameters of lipid metabolism in the main groups of patients with hypertension and the control group, a significant increase in all atherogenic parameters in the main groups was revealed ($p < 0.001$). These data suggest that dyslipidemia is directly or indirectly involved in the mechanism of increasing blood pressure and the development of hypertension.

Thus, hypercholesterolemia and dyslipidemia can directly affect the tone of peripheral vessels and, accordingly, the arterial pressure.

It was noted that in hypertensive patients with excessive body weight and obesity basal hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypoalphacholesterolemia, increased levels of low density lipoproteins and very low density lipoproteins, and also the disorders of lipid metabolism tolerance in the postprandial period were revealed, which is manifested by the increase of the content of total cholesterol, triglycerides, cholesterol of low density lipoproteins, cholesterol of very low density lipoproteins and decrease of the cholesterol of high density lipoproteins.

More significant positive correlations of interleukin-22 with lipid metabolism parameters (total cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins cholesterol, high density lipoproteins cholesterol, remnant cholesterol and atherogenic index) in patients with hypertension with concomitant obesity were found compared with a group of hypertensive patients without signs of excessive body weight or obesity.

Conclusions. Thus, the data obtained may indicate the interleukin-22 hypertensive effect. The presence of close correlation relations of the investigated cytokine with parameters of the lipid spectrum may indicate that it is involved in the increase of the lipid metabolism disorders severity.

Key words: dyslipidemia, interleukin-22, hypertension, excessive body weight, obesity.

**О. В. Синенький**

Львівська обласна клінічна лікарня

Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артрити і шляхи його корекції

Вступ. Дефіцит вітаміну D (ДВД) є глобальною проблемою людства. Його частота у США становить від 36,0 % серед здорових молодих осіб до 57,0 % серед пацієнтів лікарів сімейної медицини, а в Європі коливається від 30,0 до 65,0 % серед здорових осіб [4, 13, 20].

В Україні проведено лише одне епідеміологічне дослідження з визначенням частоти ДВД, згідно з яким він реєструється у 81,8 % дорослого населення [22]. Утім ДВД визначали за допомогою лише тест-систем для дослідження вмісту 25(ОН)D₃.

Аналіз показників поширеності ревматичних захворювань у Львівській області показав, що найбільш поширені група артрозів (1894,1 випадків на 100 тис. населення, що становить 77,78 % усіх ревматичних захворювань) та ревматоїдний артрит (РА) (409,7 випадків на 100 тис. населення і 16,42 % відповідно). Значно нижча частка подагричного артрити (5,58 % та 139,2 випадків на 100 тис. населення) й анкілозичного спондиліту (1,48 % та 36,9 випадків на 100 тис. населення). Поширеність РА, подагричних артропатій, системного червоного вовчака й анкілозичного спондиліту вища у Львівській області, ніж в Україні загалом, тоді як артрозів навпаки.

Серед усіх уперше виявлених ревматичних захворювань у 2015 р. більшість становили артрози зі значною часткою – 93,20 % у Львівській області (554,1 на 100 тис. населення) та 92,80 % (565,8 на 100 тис. населення) в Україні. На другому місці у Львівській області РА – 3,25 % (19,3 на 100 тис. населення), а загалом по Україні – подагричні артропатії – 3,74 % (22,8 на 100 тис. населення). Третє місце посідають ті ж захворювання, що й за показниками поширеності: у Львівській області – подагричні артропатії (2,51 % та 14,9 на 100 тис. населення відповідно), в Україні – РА (2,95 % та 18,0 на 100 тис. населення).

Щодо більшості ревматичних захворювань рівень охоплення диспансерним спостереженням у Львівській області упродовж трьох останніх років був ви-

соким (близько 90,0 % усіх хворих перебували на диспансерному спостереженні). Оцінюючи показники рівня шпиталізації пацієнтів із ревматичними хворобами, які підлягали стаціонарному лікуванню у Львівській області, зауважимо, що його частка найвища у випадку РА (показник становив 24,93 % в 2013 р., 25,18 % в 2014 р. та 23,77 % в 2015 р.).

Як засвідчує аналіз отриманої інформації, РА є найбільш поширеною хворобою серед ревматичних захворювань населення Львівської області, тому надзвичайно важливо вивчити частоту ДВД серед таких хворих і з'ясувати особливості перебігу РА за різного вмісту 25(ОН)D в сироватці крові.

РА – автоімунне захворювання зі складним каскадом патофізіологічних складових. У пацієнтів із РА зазвичай уражається синовіальна оболонка суглобів, яка інфільтрується нейтрофілами, макрофагами, Т- і В-лімфоцитами, дендритними клітинами, що призводить до поступового її руйнування [13, 15]. Вважають, що Т-лімфоцити відіграють важливу роль у виникненні та наростанні важкості РА. Захворювання розпочинається із активації антигензалежних Т-клітин, які запускають імунну відповідь за Th1-типом, спрямовану на індукування запального процесу в периферійних клітинах, та супроводжується посиленою проліферацією ендотеліальних і синовіальних клітин, залученням у патологічний процес і активацією прозапальних клітин, секрецією цитокінів і протеаз макрофагами та фібробластоподібними синовіальними клітинами, що своєю чергою індукує продукцію аутоантитіл [6].

Незважаючи на численні дослідження, досі не з'ясовано причини «спотвореної» імунної активації, однак доведено, що деякі чинники ризику відіграють важливу роль у цьому процесі [6, 28]. Зокрема, збільшується кількість публікацій, автори яких дотримуються думки, що гіповітаміноз D впливає на виникнення та перебіг РА [3, 8, 15]. У пацієнтів із РА виявлені рецептори вітаміну D у структурі фібробластів,

макрофагів, лімфоцитів та ендотеліальних клітин лише в уражених ділянках, проте у здоровій синовіальній оболонці експресія генів відсутня [14, 26]. Побутує думка, що кальцитріол пригнічує процеси руйнування хряща через IL-1 β -опосередковану продукцію металопротеїнази матриксу, тому DBD можна також розглядати як один із потенційних тригерів руйнування хрящової тканини у хворих на РА [9].

Як відомо, вітамін D проходить два етапи хімічного перетворення (у печінці та нирках) і досягає активної форми 1,25(OH)₂D, яка, власне, володіє плеотропною дією. Доведено, що вітамін D пригнічує запалення, впливаючи на обидві ланки імунної системи. 1,25(OH)₂D пригнічує експресію білків, які беруть участь у автоімунних процесах, ініційованих Т-хелперами субпопуляції 1 (Th1), а також інгібує продукцію антитіл, проліферацію лімфоцитів, диференціювання дендритних клітин і вивільнення таких цитокінів, як інтерлейкін-2, інтерлейкін-6, інтерферон- γ і фактор некрозу пухлин- α . Доведено, що у виникненні РА основна роль належить Th1 та цитокіновим розладам. Таким чином, вітамін D може скеровувати Т-клітинну відповідь у бік імуносупресії [11, 27, 29].

Тому вивчення частоти DBD і виокремлення чинників, які призводять до його виникнення серед практично здорових осіб і хворих на РА, є перспективним напрямом дослідження. Потребує докладнішого вивчення і питання впливу вмісту 25(OH)D у сироватці крові на показники активності РА, оскільки отримані результати досить суперечливі [2, 5, 10, 18, 19]. Також не верифіковано вплив ефективності лікування DBD на перебіг РА та не розроблено алгоритм лікування і профілактики вітамін D-дефіцитних станів у пацієнтів з РА.

Мета дослідження. Підвищити ефективність комплексного лікування ревматоїдного артриту на підставі вивчення впливу на перебіг захворювання дефіциту вітаміну D та шляхів його корекції.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження складалося з двох етапів: епідеміологічного та клінічного. В епідеміологічній частині роботи вивчали частоту DBD та недостатності вітаміну D (HBD) серед населення Львівської області й проводили аналіз чинників, які впливають на їх виникнення; досліджували стан фактичного харчування; особливості впливу DBD на показники структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) обстежених; а також аналізували структуру ревматичних захворювань серед населення Львівської області.

DBD та HBD діагностували відповідно до класифікації, прийнятої Міжнародним інститутом медицини та Комітетом ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики [12], а також згідно з методичними рекомендаціями щодо лікування та профілактики DBD у населення країн Центральної Європи [21], за якими DBD у дітей та дорослих розглядається як клінічний синдром, зумовлений низьким вмістом 25(OH)D в сироватці крові (менше 20,0 нг/мл); HBD діагностують за вмісту 25(OH)D в сироватці крові вище 20,0 нг/мл та нижче 30,0 нг/мл. Уміст 25(OH)D

в сироватці крові від 30,0 до 50,0 нг/мл є нормою. Інтоксикація вітаміном D виникає за рівня вище 200,0 нг/мл.

З метою дослідження частоти DBD та HBD серед практично здорових жителів Львівської області обстежено 227 практично здорових осіб віком 20–79 років. Серед обстежених більшість становили жінки (83,2 %). Середній вік чоловіків 52,79 $\pm$ 14,44 року, жінок – 51,12 $\pm$ 13,72 року ($p > 0,05$).

Дослідження проводили у трьох районах області: Буському (Буськ, Добротвір, Сторонибаби), Старосамбірському (Доброміль, Хирів, Нижанковичі) та Яворівському (Яворів, Новояворів). Для нівелювання впливу сезонного чинника на вміст 25(OH)D у сироватці крові обстежених дослідження проводили упродовж 2009–2011 рр. у червні.

З метою дослідження впливу DBD та HBD на показники ультразвукової денситометрії обстежено 208 жителів Львівської області.

Особливості харчування жителів Львівської області вивчали, оцінюючи фактичне харчування 227 обстежених осіб.

Для вивчення частоти DBD і HBD, а також дослідження зв'язку між вмістом 25(OH)D у сироватці крові та клінічним перебігом у хворих із РА обстежено 93 пацієнтів віком 25–75 років. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні ревматології Львівської обласної клінічної лікарні з приводу загострення РА. В усіх обстежених діагностовано суглобову форму РА, із залученням у процес більше трьох суглобів. Щоб уникнути сезонних коливань вмісту 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА, цей фрагмент роботи виконували з 01.10 по 01.12.2015 р.

Уміст 25(OH)D в сироватці крові коригували індивідуальним цільовим лікуванням DBD і HBD. Обстежено 40 хворих на РА. Серед них основну групу становили 20 пацієнтів (жінки, середній вік – 48,20 $\pm$ 8,15 року) та контрольну групу – 20 пацієнтів (жінки, середній вік – 48,95 $\pm$ 6,92 року). Щоб виключити вплив сезонного чинника на показник 25(OH)D у сироватці крові, обстеження проводили впродовж трьох місяців. Спостереження розпочали у вересні 2016 р. Хворих набирали впродовж місяця.

Діагноз РА ставили згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит» (2014), Адаптованою клінічною настановою, побудованою на доказах «Ревматоїдний артрит» (2014), і класифікаційними критеріями, Комітету Американської колегії ревматології та Європейської ліги проти ревматизму (2010). Активність РА оцінювали за шкалою DAS28-ШОЕ.

Хворим на РА проводили низку лабораторних досліджень. Визначали загальний аналіз крові на автоматичному гематологічному аналізаторі MYTHUS-18. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) вимірювали за допомогою методу А. Вестергрена. Біохімічний аналіз крові виконували на аналізаторі Cobas Integra

400 Plus тест-системами cobas (Roche Diagnostics, Німеччина). Вміст ревматоїдного фактора (РФ) і С-реактивного білка (СРБ) досліджували за допомогою імунотурбідиметричного методу за допомогою апарата Cobas Integra 400 Plus тест-системами cobas. Перелічені вище аналізи виконували на базі центральної клініко-діагностичної лабораторії Львівської обласної клінічної лікарні.

У пацієнтів з РА показники вітаміну D досліджували за вмістом $25(\text{OH})\text{D}_{\text{total}}$ у сироватці крові імунохімічним методом із хемілюмінесцентною детекцією за допомогою закритої системи Maglumi, Snaibe (Co, LTD). Anti-CCP визначали за допомогою проточної цитофлуориметрії на аналізаторі COBAS 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія) та однойменних тест-систем. Обстеження хворих проводили на базі лабораторії «Сінево» (м. Львів).

В епідеміологічній частині роботи вміст $25(\text{OH})\text{D}_{\text{total}}$ у сироватці крові досліджували електрохемілюмінесцентним методом на апараті Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) за допомогою тест-систем cobas. Обстеження проводили на базі лабораторії відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України».

Стан фактичного харчування вивчали за допомогою методики добового відтворення із застосуванням вагового методу. Нутрієнтний склад визначали із застосуванням комп'ютерної програми «Тест раціонального харчування TRP-D02», розробленої науково-технічним центром «Vіria».

В умовах епідеміологічних досліджень СФСКТ вивчали за допомогою методу ультразвукової денситометрії п'яркової кістки нижньої кінцівки, яка складається переважно з трабекулярної кісткової тканини (КТ). Застосовували ультразвуковий кістковий денситометр Sahara (Hologic Inc., модель 04874, 2008 р.). За допомогою приладу визначали такі параметри: швидкість поширення ультразвуку через КТ (ШПУ, м/с), що залежить від її щільності й еластичності; широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ, дБ/МГц), що відображає не тільки щільність кістки, а й кількість, розміри та просторову орієнтацію трабекул; індекс міцності КТ (ІМ, %), що обчислюється за допомогою комп'ютера на основі показників ШПУ та ШОУ й відображає стан губчастої КТ обстежуваного відносно категорії дорослих людей віком 20 років.

Мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у хворих РА досліджували за допомогою двофотонної абсорбціометрії з використанням двоенергетичного рентгенівського денситометра Hologic WBedford, США, серійний номер 86245. Дослідження проводили на базі Львівської комунальної 4-ї міської клінічної лікарні. Пацієнтам із РА робили сканування МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта, шийки стегнової кістки та проксимального відділу стегнової кістки.

У всіх випадках комплексне обстеження та лікування хворих проводили після отримання письмової згоди від них, відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідних законів України.

Статистичний аналіз здійснювали з визначенням параметричних і непараметричних критеріїв, використовуючи пакети програм Statistika 6.0 Copyright© Stat Soft, Inc. 1984–2001, Serialnumber 31415926535897 та SPSSStatistics 17.0 Copyright© SilverEggTechnology 2001.

Представлення результатів відповідало характеру їх розподілу: за умов нормального (за критерієм С. Шапіро – М. Вілка) – у вигляді середнього значення і середньостатистичної похибки ($M \pm SD$), за умов відмінного від нормального – у вигляді медіани (Me) і міжквартильного розмаху [$LQ-UQ$]. За нормального розподілу гіпотезу про рівність середніх значень двох груп змінної перевіряли за допомогою критерію Стюдента (t). Якщо розподіл змінної не відповідав нормальному, дві незалежні групи досліджуваної змінної порівнювали за допомогою тесту Ф. Вілкоксона – Г. Манна – Д. Вітні, для множинних порівнянь застосовували аналіз Д. Крускала – Д. Волліса. Зв'язок між змінними оцінювали за допомогою кореляційного аналізу К. Пірсона (r) і непараметричного кореляційного аналізу Ч. Спірмана (R).

Вплив декількох чинників, а також їх композицій на досліджуваний показник досліджували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з поправкою Г. Шеффе. Одновимірною й багатовимірною лінійною регресійною моделлю була обрана для дослідження зв'язку між вмістом $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові та показниками СФСКТ й активності РА без та з включенням поправки на вік, стать і ІМТ. Відносний ризик (ВР) обчислювали на основі таблиць кростабуляції за формулою: $BP = (a/A) / (c/B)$. Для кожного з цих показників окремо визначали довірчий інтервал (ДІ 95,0 %). Проводили ROC-аналіз із дослідженням індексу В. Йодена, що дало змогу виділити відрізок точки показника $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові для ідентифікації важкості перебігу РА. З метою попарного порівняння у динаміці обстеження використовували критерій Т. Вілкоксона для залежних вибірок. Порівняльну оцінку ефективності корекції дефіциту вітаміну D між групами проводили, застосовуючи критерій ефективності (Δ , %), який обчислювали за формулою: $\Delta (\%) = [(\text{показник після} - \text{показник до}) / \text{показник до}] \times 100$. Нульову гіпотезу відкидали за рівня $p \leq 0,05$ для кожного з використаних тестів.

Результати дослідження та їх обговорення. ДВД виявлено в 50,7 % обстежених, низький вміст вітаміну D (HBD) – у 33,0 %, нормальний вміст $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові – у 16,3 % жителів Львівської області. Слід зазначити, що важкий ДВД діагностували в 20,3 % осіб.

Порівняння отриманих результатів із показниками першого епідеміологічного спостереження в Україні показало, що частота ДВД у жителів Львівської області набагато нижча ніж такі ж загальноукраїнські показники (50,7 і 81,8 % відповідно) [12]. Така різниця зумовлена методикою дослідження, оскільки під час епідеміологічного спостереження ДВД діагностували лише за вмістом $25(\text{OH})\text{D}_3$, а у Львівській області – за $25(\text{OH})\text{D}_{\text{total}}$.

Визначення останнього показника більш чутливе (фактична похибка вимірювань – 2,0 %) та дає змогу визначити обидва метаболіти вітаміну D – 25(OH)D₂ та 25(OH)D₃.

Проведені в Івано-Франківській та Чернівецькій областях спостереження виявили ДВД в осіб від 30,8 (Косів) до 51,0 % (Вижниця), що майже збігається з отриманими результатами у Львівській області [23]. Проведено також аналіз середніх показників вмісту 25(OH)D в сироватці крові та частоти ДВД у сусідніх з Україною країнах, для дослідження яких використовували електрохемілюмінесцентний метод. У жителів Білорусі частота ДВД сягає 50,0 % і більше, залежно від періоду спостереження [25]. У Чехії середній вміст 25(OH)D в сироватці крові становив $25,0 \pm 4,0$ нг/мл, в Угорщині медіана показника становила $29,0$ ($25,0$ – $40,0$) нг/мл, у вагітних жінок Польщі – $23,0$ (17 – 57) нг/мл [20].

Отже, отримані результати спостережень у Львівській області наближені до показників Польщі, Білорусі та значно нижчі ніж такі ж показники в Угорщині та Чехії.

Аналіз результатів дослідження вмісту 25(OH)D у сироватці крові в кожній віковій групі жителів Львівської області продемонстрував, що найнижчі його показники реєструються лише у пацієнтів вікової групи 70–79 років ($14,31 \pm 7,81$ нг/мл) та достовірно нижчі, ніж у пацієнтів вікових груп 20–29 років ($21,72 \pm 12,63$ нг/мл, $p < 0,05$), 30–39 років ($22,49 \pm 10,39$ нг/мл, $p < 0,001$), 50–59 років ($22,02 \pm 8,73$ нг/мл, $p < 0,0001$) та 60–69 років ($19,84 \pm 10,00$ нг/мл, $p < 0,05$). З'ясовано, що вміст 25(OH)D у сироватці крові достовірно знижується з віком ($r = -0,17$, $p = 0,01$), а тому саме вік є чинником ризику для виникнення ДВД.

Не виявлено змін вмісту 25(OH)D у сироватці крові залежно від статі ($19,40 \pm 9,61$ нг/мл у жінок порівняно з $22,77 \pm 10,92$ нг/мл у чоловіків ($p < 0,05$)).

Проаналізовано вплив індексу маси тіла (ІМТ) на вміст 25(OH)D у сироватці крові у жителів Львівської області. У осіб із нормальним ІМТ середній рівень 25(OH)D в сироватці крові становив $20,77 \pm 10,75$ нг/мл, у осіб із підвищеною масою тіла – $18,64 \pm 10,86$ нг/мл, осіб із помірним ожирінням – $20,56 \pm 7,35$ нг/мл, вираженим ожирінням – $19,95 \pm 9,68$ нг/мл ($F = 0,67$, $p = 0,57$). Частота ДВД та НВД вірогідно не відрізнялася в осіб із різним ІМТ. Також не виявлено кореляційного зв'язку між вмістом 25(OH)D у сироватці крові та ІМТ ($r = -0,02$, $p = 0,76$).

Згідно з результатами ультразвукового дослідження п'яткової кістки, остеопенічний синдром реєструється у 39,4 % жителів Львівської області, в 5,3 % з них – остеопороз. Виявлено достовірно вищі показники швидкості поширення ультразвукової хвилі в обстежених із вмістом 25(OH)D у сироватці крові в межах норми ($1552,87 \pm 37,66$ м/с), порівняно з особами, яким діагностовано ДВД ($1538,27 \pm 28,71$) ($p < 0,01$) та НВД ($1547,99 \pm 29,51$) ($p < 0,05$).

Аналіз результатів дослідження показав, що в обстежених віком 45–60 років із ДВД показники СФСКТ достовірно нижчі, ніж у осіб із НВД (зокрема, ІМ –

$88,57 \pm 14,78$ і $97,82 \pm 17,69$, % ($p = 0,02$), ШПУ – $1538,68 \pm 25,13$ і $1552,87 \pm 27,98$ м/с ($p = 0,03$), ШОУ – $69,29 \pm 13,32$ і $78,41 \pm 16,05$, дБ/МГц ($p = 0,006$)) та оптимальним вмістом 25(OH)D у сироватці крові (ІМ: $88,57 \pm 14,78$ і $100,55 \pm 22,17$, % ($p = 0,02$), еМЩКТ – $0,487 \pm 0,095$ і $0,559 \pm 0,140$, г/см² ($p = 0,02$), ШПУ – $1538,68 \pm 25,13$ і $1561,05 \pm 40,04$, м/с ($p = 0,009$)). Уміст 25(OH)D у сироватці крові лише в зазначеній групі має слабкий позитивний достовірний зв'язок із більшістю показників СФСКТ ($r = 0,15$ – $0,18$; $p < 0,05$ – $0,01$).

На основі використання багатфакторної лінійної регресійної моделі досліджено вплив вмісту 25(OH)D в сироватці крові та віку на показники ультразвукової денситометрії і з'ясовано, що вітамін D не є самостійним предиктором показників ультразвукової денситометрії. Лише підвищення віку можна розглядати як самостійний фактор ризику остеопенічного синдрому ($\beta = -0,23$, ДІ 95 %: $-0,50$; $-0,13$, $p < 0,000$) (табл. 1).

Таблиця 1

Результати багатфакторного лінійного регресійного аналізу щодо впливу показників 25(OH)D у сироватці крові та віку на показники структурно-функціонального стану кісткової тканини жителів Львівської області, β (ДІ 95,0 %)

Показник	β (ДІ)	p	R^2
Модель однофакторного лінійного регресійного аналізу із застосуванням показника 25(OH)D в сироватці крові			
ІМ, %	0,15 (0,23; 0,54)	0,03	0,02
еМЩКТ, г/см ²	0,15 (0,00; 0,003)	0,03	0,02
ШПУ, м/с	0,18 (0,16; 1,01)	0,01	0,03
Модель багатфакторного лінійного регресійного аналізу із застосуванням показника 25(OH)D в сироватці крові та з поправкою на вік			
ІМ, %	0,12 (-0,03; 0,48)	0,086	0,07
еМЩКТ, г/см ²	0,12 (0,00; 0,003)	0,086	0,07
ШПУ, м/с	0,15 (0,06; 0,89)	0,025	0,09
Модель однофакторного лінійного регресійного аналізу із застосуванням показника віку			
ІМ, %	-0,24 (-0,52; -0,15)	0,001	0,06
еМЩКТ, г/см ²	-0,24 (-0,003; 0,00)	0,001	0,06
ШПУ, м/с	-0,26 (-0,89; -0,29)	0,001	0,07
Модель багатфакторного лінійного регресійного аналізу із застосуванням показника віку з поправкою на вміст 25(OH)D в сироватці крові			
ІМ, %	-0,23 (-0,50; -0,13)	0,001	0,07
еМЩКТ, г/см ²	-0,23 (-0,003; 0,00)	0,001	0,07
ШПУ, м/с	-0,24 (-0,84; -0,25)	0,000	0,09

Аналіз добового вмісту нутрієнтів у харчовому раціоні жителів Львівської області показав, що 48,7 % обстежених уживали недостатню кількість вітаміну D, а його середня кількість становила лише 24,0 % добової норми. Подібні результати отримано й щодо вмісту кальцію в харчовому раціоні (60,0 % мінімального рекомендованого показника). Також зареєстровано дефіцит вітаміну А (35,0 %), вітаміну С (на 15,0 % нижче рекомендованої величини), фосфору (лише 76,0 % належного рівня), заліза та цинку (дефіцит становив 16,7 та 10,0 % відповідно). Також у добовому харчовому раціоні обстежених виявлено недостатність селену й марганцю (9,0 та 4,9 % відповідно).

У результаті проведеного дослідження 93 хворих на РА констатовано, що середній рівень 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА становив $19,18 \pm 9,18$ нг/мл. ДВД діагностували в 54,9 % хворих, а НВД – у 37,6 %. У 14,0 % хворих реєстрували важкий ДВД.

Порівнявши отримані результати з аналогічними показниками практично здорових жителів Львівської області (група порівняння – фрагмент епідеміологічного дослідження), з'ясували, що кількість хворих на РА з умістом 25(OH)D в сироватці крові в межах норми була достовірно меншою, ніж у групі порівняння (7,5 порівняно з 16,3 % відповідно, $p = 0,04$). Середній уміст 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА достовірно не відрізнявся від середніх величин, отриманих у результаті епідеміологічних досліджень ($19,18 \pm 9,18$ порівняно з $19,96 \pm 9,89$ нг/мл, $p > 0,05$). Ці результати суперечать інформації, отриманій із наукової літератури, де зазначається, що у хворих на РА уміст 25(OH)D в сироватці крові достовірно нижчий, а частота ДВД – вища порівняно з контрольною групою [1, 16, 17].

Згідно з інформацією з літературних джерел, на вміст 25(OH)D у сироватці крові здорових людей впливають вік, стать та ІМТ [21, 22, 24]. Проведені у Львівській області дослідження серед практично здорових людей показали, що лише вік достовірно впливає на показники 25(OH)D у сироватці крові. Результати власних досліджень і світових спостережень обґрунтували проведення аналізу впливу віку, статі й ІМТ на вміст 25(OH)D у сироватці крові хворих на РА.

У віковій групі пацієнтів 25–44 роки середній рівень 25(OH)D у сироватці крові становить $22,47 \pm 11,54$ нг/мл, у хворих віком 45–59 років – $18,78 \pm 8,4$ нг/мл, пацієнтів літнього віку – $17,32 \pm 8,12$ нг/мл. Таким чином, достовірної різниці між умістом 25(OH)D в сироватці крові та віком хворих на РА не виявлено ($p > 0,05$). Проте за результатами регресійного аналізу з'ясовано негативний достовірний вплив віку на вміст 25(OH)D у сироватці крові ($r = -0,26$; $p = 0,02$).

З метою дослідження середнього вмісту 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА залежно від статі з'ясовано, що в жінок середній вміст 25(OH)D у сироватці крові достовірно нижчий, ніж у чоловіків ($17,60 \pm 7,77$ проти $23,74 \pm 11,37$ нг/мл, $p < 0,01$). Обстежені не відрізнялися за ІМТ й віком ($p > 0,05$).

Констатовано, що жіноча стать впливає на вміст 25(OH)D у сироватці крові ($r = -0,23$, $p < 0,05$).

Аналіз середніх показників 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів із РА залежно від ІМТ показав, що пацієнти з ожирінням мають достовірно нижчі показники вітаміну D порівняно з обстеженими, у яких ІМТ в межах норми ($14,67 \pm 8,03$ проти $21,43 \pm 9,53$ нг/мл відповідно, $p = 0,02$). Середній вік обстежених залежно від ІМТ достовірно не відрізнявся ($F = 2,10$, $p = 0,13$). За допомогою регресійного аналізу доведено, що ІМТ має негативний слабкий достовірний вплив на вміст 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів з РА ($r = -0,26$; $p = 0,01$).

На наступному етапі дослідження вивчали вплив умісту 25(OH)D в сироватці крові на клінічний перебіг РА. З'ясовано, що у групі хворих із активністю РА III ступеня середній уміст 25(OH)D в сироватці крові був достовірно нижчим, ніж у пацієнтів з РА I ступеня активності ($16,55 \pm 9,26$ проти $22,59 \pm 9,74$ нг/мл) ($p < 0,05$) та вірогідно не відрізнявся від значення показника хворих на РА II ступеня активності ($19,4 \pm 8,6$ нг/мл) ($p > 0,05$) (рис. 1, а). Ризик виникнення РА високої активності достовірно збільшується за вмісту 25(OH)D в сироватці крові менше 20,0 нг/мл (ВР = 3,00 (ДІ 95 %: 1,01; 8,86); $p < 0,05$).

Таким чином, дослідження підтвердили результати, отримані іншими дослідниками, які вказували на залежність між умістом 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА та активністю захворювання [6, 17–19].

Порівняння вмісту 25(OH)D в сироватці крові залежно від рентген-стадії захворювання у хворих на РА показало, що найвищий уміст 25(OH)D в сироватці крові був у пацієнтів із I стадією захворювання ($25,73 \pm 8,29$ нг/мл), на 24,5 % вищий порівняно зі середнім показником – у хворих із II ($19,43 \pm 8,77$ нг/мл) та на 39,2 % – із III ($15,62 \pm 8,34$ нг/мл) стадією захворювання (рис. 1, б).

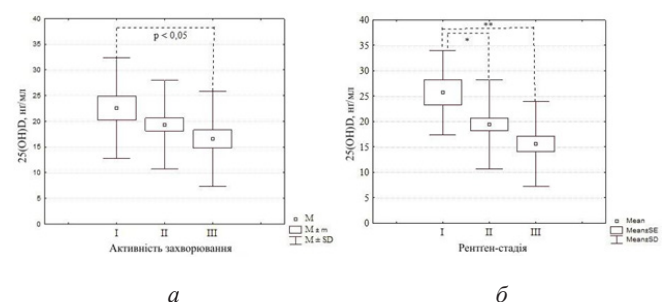


Рис. 1. Середній уміст 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів залежно від активності (а) та рентгенологічної стадії (б) захворювання.

Проведено аналіз суглобового синдрому залежно від умісту 25(OH)D в сироватці крові. Виявлено зв'язок між умістом 25(OH)D в сироватці крові та кількістю болючих суглобів у хворих на РА ($r = -0,21$, $p < 0,04$), проте такої залежності не виявлено щодо кількості набряклих суглобів ($r = -0,20$, $p > 0,06$).

Середній уміст 25(OH)D в сироватці крові у пацієнтів з РА, які мали ускладнення (анемію, остеопороз), становив $18,14 \pm 10,26$ нг/мл та достовірно не відрізнявся

від його середнього показника у тих хворих, у яких РА був без ускладнень ($20,24 \pm 8,13$ нг/мл ($p > 0,05$)).

Під час дослідження середнього вмісту 25(OH)D в сироватці крові у пацієнтів залежно від стану МЩКТ, не виявлено достовірних відмінностей. Так, у обстежених із нормальними показниками МЩКТ середній уміст 25(OH)D в сироватці крові становив $20,14 \pm 3,16$ нг/мл, у пацієнтів із остеопенією – $24,22 \pm 9,21$ нг/мл, а у хворих із остеопорозом – $18,33 \pm 11,23$ нг/мл ($p > 0,05$).

У хворих на РА із супутньою анемією показник 25(OH)D в сироватці крові був достовірно нижчим ($16,51 \pm 8,17$ нг/мл) порівняно з тими, в яких показник гемоглобіну (Hb) перебував у межах норми – ($20,86 \pm 9,44$ нг/мл; $p < 0,05$). У хворих на РА у випадку ДВД реєстрували достовірно нижчі показники Hb ($118,01 \pm 16,72$ г/л), ніж у обстежених із нормальним умістом 25(OH)D в сироватці крові ($133,57 \pm 18,97$ г/л; $p = 0,03$).

Дослідження впливу вмісту 25(OH)D в сироватці крові хворих на РА на маркери активності захворювання показало, що він впливає на деякі показники активності хвороби. Зокрема, виявлено негативний достовірний зв'язок між умістом 25(OH)D в сироватці крові та показниками DAS28-ШОЕ ($r = -0,36$, $p < 0,001$), ШОЕ ($r = -0,26$, $p < 0,05$) та СРБ ($r = -0,24$, $p < 0,05$) (рис. 2).

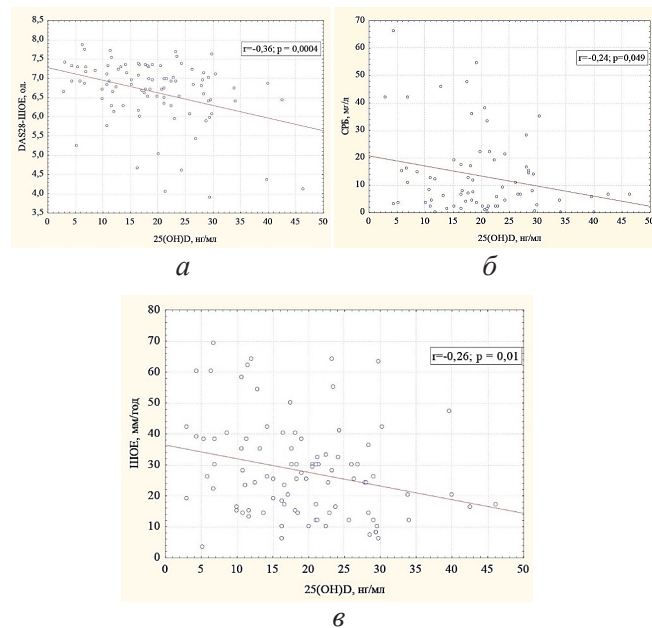


Рис. 2. Регресійна крива, яка описує зв'язок між умістом 25(OH)D в сироватці крові та показниками DAS28-ШОЕ (а, рівняння регресійної залежності: $y = 7,2765 - 0,0328 \cdot x$); СРБ (б, рівняння регресійної залежності: $y = 20,6709 - 0,3674 \cdot x$) та ШОЕ (в, рівняння регресійної залежності: $y = 36,3799 - 0,4409 \cdot x$) у хворих на РА.

Проте не зареєстровано такого зв'язку між показниками 25(OH)D в сироватці крові та вмістом РФ ($r = -0,07$, $p = 0,66$) і anti-CCP ($r = -0,04$, $p = 0,77$).

Позаяк на вміст 25(OH)D у сироватці крові впливають вік, стать, ІМТ обстежуваного, використано багатофакторну лінійну регресійну модель для дослідження впливу вмісту 25(OH)D в сироватці крові

на показники активності РА із поправкою зазначених вище показників. Аналіз засвідчив зростання сили зв'язку між умістом 25(OH)D у сироватці крові та DAS28-ШОЕ, СРБ, ШОЕ (табл. 2).

З метою дослідження оптимального порогового значення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, яке можна буде використовувати для прогнозування III ступеня активності РА, застосовано ROC-аналіз із визначенням індексу В. Йодена. Статистичний аналіз показав, що площа під ROC-кривою (AUROC) становить 0,67 (ДІ 95 %: 0,513; 0,83, $p = 0,05$). Згідно з отриманими результатами, індекс В. Йодена становить 19,66 нг/мл, тобто для хворих на РА вміст 25(OH)D у сироватці крові 19,66 нг/мл і нижче можна розглядати як вірогідний предиктор високої активності РА.

Таблиця 2

Зв'язок між умістом 25(OH)D в сироватці крові та клінічними й біохімічними показниками активності захворювання у пацієнтів із ревматоїдним артритом, β (ДІ 95 %)

Показник	Однофакторна лінійна регресійна модель		Багатофакторна лінійна регресійна модель*	
	β (ДІ 95 %)	p	β (ДІ 95 %)	p
Активність захворювання	-0,22 (-0,03; -0,00)	0,03	-0,23 (-0,03; 0,00)	0,05
Кількість болючих суглобів	-0,21 (-0,18; 0,00)	0,04	-0,27 (-0,21; -0,02)	0,01
Кількість набряклих суглобів	-0,20 (-0,28; +0,07)	0,06	-0,28 (-0,35; -0,04)	0,01
DAS28-ШОЕ, Од.	-0,33 (-0,05; -0,01)	0,001	-0,40 (-0,06; -0,02)	0,001
СРБ, мг/л	-0,23 (-0,72; 0,00)	0,05	-0,28 (-0,83; -0,03)	0,012
ШОЕ, мм/год.	-0,26 (-0,78; -0,10)	0,01	-0,27 (-0,84; -0,07)	0,021
Гемоглобін, г/л	0,28 (0,15; 0,90)	0,006	0,22 (0,02; 0,80)	0,04

Примітка: * – з поправкою на вік, стать, ІМТ обстежених.

На наступному етапі оцінювали вплив індивідуального цільового лікування ДВД на перебіг РА у жінок віком 30–60 років, які отримують стабільне базове лікування основного захворювання. Обстежено 40 пацієнтів, 20 із яких увійшли до контрольної групи та 20 – до основної. Усіх пацієнтів ушпиталено в ревматологічне відділення із загостренням РА. Групи не відрізнялися між собою за антропометричними показниками, віком, первинним умістом 25(OH)D в сироватці крові й тривалістю захворювання, не виявлено також вірогідних відмінностей у перебігу РА. Період спостереження тривав три місяці.

Через три місяці індивідуального цільового лікування констатовано, що середній уміст 25(OH)D в сироватці крові пацієнтів основної групи зріс на 113,0 % (із

16,46 [13,99; 19,51] до 33,66 [31,98; 38,54] нг/мл) та сягнув оптимальних значень. У контрольній групі спостерігалось зниження середнього вмісту 25(OH) D в сироватці крові на 7,4 % (із 19,13 [14,28; 22,67] до 15,94 [14,96; 19,23] нг/мл ($p < 0,05$)), що, ймовірно, пов'язано з впливом сезонного чинника.

З'ясовано, що в обох групах через три місяці достовірно знизилась кількість болючих і набряклих суглобів, показник DAS28-ШОЕ й активність РА, згідно з оцінкою лікаря. Проте в основній групі спостерігалось достовірне зменшення больового синдрому за ВАШ та показників ШОЕ і СРБ ($p < 0,001$).

З метою порівняння ефективності обох схем лікування РА використано критерій ефективності дельта (Δ , %). Отримані результати свідчать, що додаткове призначення вітаміну D до стандартного лікування позитивно впливає лише на інтенсивність больового синдрому та зумовлює достовірне його зниження на 33,1 % за показником ВАШ.

За результатами проведених досліджень розроблено алгоритм профілактики й лікування ДВД і НВД у хворих на РА (рис. 3).

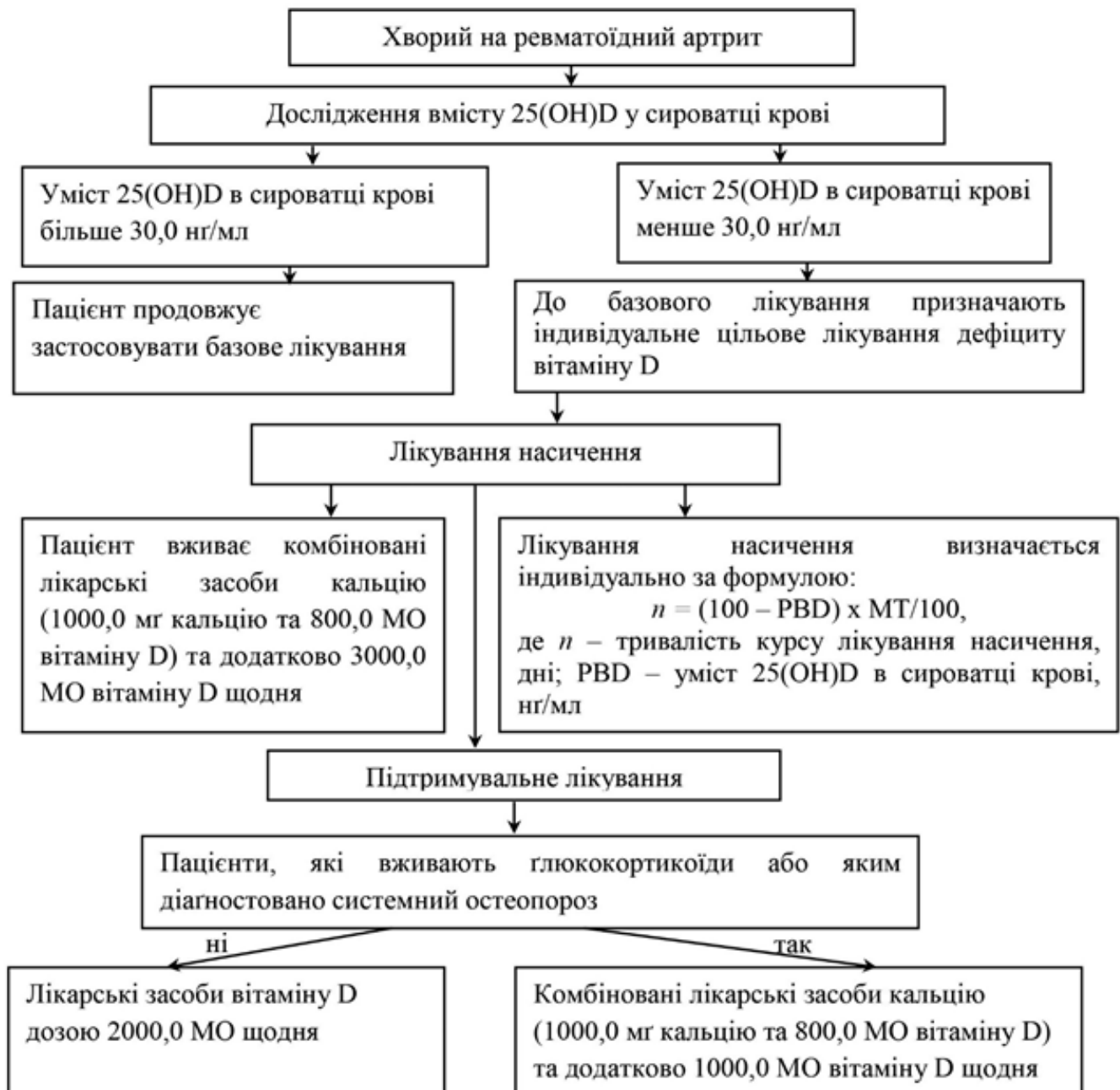


Рис. 3. Алгоритм профілактики та лікування дефіциту й недостатності вітаміну D у хворих на ревматоїдний артрит.

Зважаючи на високу частоту гіповітамінозу D у хворих на РА (92,5 %), переважно важкий перебіг захворювання у випадку ДБД, усім хворим на РА рекомендується визначати вміст 25(OH)D у сироватці крові. Якщо його значення менше 30,0 нг/мл, до базового лікування призначають індивідуальне цільове лікування ДБД, за якого тривалість лікування насичення визначають індивідуально та враховують показник первинного вмісту 25(OH)D в сироватці крові й масу тіла пацієнта. Після завершення лікування насичення хворого переводять на підтримувальне лікування, яке включає призначення препаратів вітаміну D дозою 2000,0 МО щодня, а за наявності системного остеопорозу чи вживання глюкокортикоїдів – комбіновані лікарські засоби кальцію (1000,0 мг кальцію та 800,0 МО вітаміну D) й додатково 1000,0 МО вітаміну D щодня.

Висновки. Вивчення частоти дефіциту й браку вітаміну D серед практично здорового дорослого населення Львівщини показало, що лише у 16,3 % жителів фіксується нормальний вміст 25(OH)D в сироватці крові, дефіцит вітаміну D реєструється у 50,7 % обстежених, а в 33,0 % – його недостатність. Вміст 25(OH)D в сироватці крові не є самостійним предиктором змін структурно-функціонального стану кісткової тканини. Лише вік є незалежним чинником виникнення остеопенічного синдрому ($\beta = -0,23$, (ДІ 95 %: -0,50; -0,13), $p < 0,001$). У структурі всіх ревматичних захворювань у Львівській області ревматоїдний артрит є однією з найбільш поширених нозологій (409,7 випадків на 100 тисяч населення), має один із найвищих показників первинної захворюваності (19,3 на 100 тис. населення) та найвищий відсоток шпиталізації.

Гіповітаміноз D у хворих на ревматоїдний артрит реєструється у 92,5 % випадків. На його виникнення впливають вік ($r = -0,26$; $p = 0,02$), жіноча стать ($r = -0,23$, $p < 0,05$), індекс маси тіла обстежених ($r = -0,26$; $p = 0,01$). У хворих із III ступенем активності ревматоїдного артриту середній вміст 25(OH)D у сироватці крові достовірно нижчий, ніж у тих, у кого хвороба перебігає з мінімальною активністю ($16,55 \pm 9,26$ проти $22,59 \pm 9,74$ нг/мл, $p < 0,05$). Ризик високої активності ревматоїдного артриту достовірно зростає за вмісту 25(OH)D в сироватці крові нижче 20,0 нг/мл (BP = 3,00 (ДІ 95 %: 1,01; 8,86); $p < 0,05$).

Доведено наявність зв'язку між вмістом 25(OH)D у сироватці крові хворих та показниками активності ревматоїдного артриту (DAS28-ШОЕ ($\beta = -0,33$; ДІ 95 % = -0,05; -0,01), С-реактивний білок ($\beta = -0,23$; ДІ 95 % = -0,72; 0,00), швидкість осідання еритроцитів ($\beta = -0,26$; ДІ 95 % = -0,78; -0,10)), сила якого зростає з урахуванням віку, статі й індексу маси тіла обстежених, що дає змогу розглядати дефіцит вітаміну D як важливий предиктор високої активності ревматоїдного артриту (AUROC = 0,67; ДІ 95 % = 0,513; 0,83, $p = 0,05$). Призначення індивідуального цільового лікування ДБД поряд із базовою схемою лікування РА сприяє підвищенню вмісту 25(OH)D у сироватці крові на 113,0 % та досягненню його оптимальних значень у всіх пацієнтів (із 16,46 [13,99; 19,51] до 33,66 [31,98; 38,54] нг/мл), ($p < 0,001$), а також зумовлює достовірне зниження больового синдрому за показником ВАШ на 33,1 %.

Розроблено та впроваджено в практику охорони здоров'я алгоритм корекції та моніторингу дефіциту й недостатності вітаміну D у хворих на ревматоїдний артрит, який спрямований на підвищення ефективності комплексного лікування захворювання.

Список літератури

1. Azzeh FS, Kensara OA. Vitamin D is a good marker for disease activity of rheumatoid arthritis disease. *Disease Markers*. 2015;2015:ID 260725.
2. Braun-Moscovici Y, Toledano K, Markovits D, Rozin A et al. Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? *Rheumatol Int*. 2011;31:493-499. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1251-6>
3. Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;223:230-233. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1373.2000.22333.x>
4. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033-1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
5. Craig SM, Yu F, Curtis JR, Alarcón GS, Conn DL, Jonas B et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(2):275-281. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090705>
6. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus*. 2008;17:6-10. <https://doi.org/10.1177/0961203307085879>
7. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
8. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):184-191. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835cfc16>
9. Gómez-Vaquero C, Fiter J, Enjuanes A, Nogués X, Díez-Pérez A, Nolla JM. Influence of the Bsm1 polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity. *J Rheumatol*. 2007;34(9):1823-1826.
10. Haque UJ, Bartlett SJ. Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:745-747.
11. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38:125-139. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.03.012>
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):191-193. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
13. Holick MF. High Prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353-373. <https://doi.org/10.4065/81.3.353>

14. Kim HR, Park MK, Cho ML, Kim KW, Oh HJ, Park JS et al. Induction of macrophage migration inhibitory factor in ConA-stimulated rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through the P38 map kinased ependent signaling pathway. *Korean J Intern Med.* 2010;25(3):317-326. <https://doi.org/10.3904/kjim.2010.25.3.317>
15. Kiran G, Debashish D. Vitamin D and rheumatoid arthritis: is there a link? *Int J Rheum Dis.* 2008;11:206–211. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2008.00385.x>
16. Kovalenko VM, Shuba NM, Kazimirko VK et al. National Textbook on Rheumatology. Kovalenko VM, Shuba NM, editors. Kyiv: MARION, 2013. 671 p.
17. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:827-833.
18. Lin J, Liu J, Davies M, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146351. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146351>
19. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2143-2149. <https://doi.org/10.1002/art.22722>
20. Pludowski P, Grant WB, Bhattoa HP, Bayer M, Povoroznyuk V et al. Vitamin D status in central Europe. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:ID 589587.
21. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Polska.* 2013;64(4):319-327. <https://doi.org/10.5603/EP.2013.0012>
22. Povoroznyuk VV, Balatska NI, Klymovitsky FV, Muts VY, Synenky OV. Level of 25(OH) vitamin D in adult population of different regions of Ukraine. *Problems Osteology.* 2011;14(4):3-8.
23. Povoroznyuk VV, Pankiv IV. Deficiency and vitamin D insufficiency in the people of Bukovyna and Prykarpattia. *International Endocrinology Journal.* 2016;76(4):22-25. (Ukrainian) <https://doi.org/10.22141/2224-0721.4.76.2016.77793>
24. Raposo L, Guimaraes JT, Martins S. The prevalence of hypovitaminosis D in Portugal – the PORMETS study. X Congresso Portues de Osteoporose, (Jun 21-22, 2016, Lisbon, Portugal): *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2016;11 (1 Suppl):11.
25. Rudenka E, Rudenka A, Kastrytskaya O. Vitamin D status in residents of Belarus: analysis of the three-years data. *Standarty Medycyny. Peditria.* 2015;5(12):859-864.
26. Tetlow LC, Smith SJ, Mawer EB, Woolley DE. Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:118-121. <https://doi.org/10.1136/ard.58.2.118>
27. Urruticoechea-Arana A, Martín-Martínez MA, Castañeda S, Sanchez Piedra CA, González-Juanatey C, Llorca J et al. Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [internet]. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:211. Access mode: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-015-0704-4>.
28. Wen H, Baker JF. Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumat.* 2011;17(2):102-107. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31820edd18>
29. Zold E, Barta Z, Bodolay E. Vitamin D deficiency and connective tissue disease. *Vitam Horm.* 2010;86:261-286. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386960-9.00011-3>

Стаття надійшла до редакції журналу 23 листопада 2017 р.

Вплив дефіциту вітаміну D на перебіг ревматоїдного артриту і шляхи його корекції

О. В. Синенький

Вступ. Дефіцит вітаміну D (ДВД) є глобальною проблемою людства. В Україні він реєструється у 81,8 % дорослого населення. Ревматоїдний артрит (РА) – найбільш поширена хвороба серед ревматичних захворювань населення Львівської області. Тому дуже важливо вивчити частоту ДВД серед таких хворих і з'ясувати особливості й перебіг РА за різного вмісту 25(OH)D в сироватці крові.

Мета. Підвищити ефективність комплексного лікування РА на підставі вивчення впливу ДВД на перебіг захворювання і шляхів його корекції.

Матеріали й методи. Дослідження складалося з двох етапів: епідеміологічного та клінічного. Пацієнтам, які взяли участь у дослідженні, проводили огляд і загальноклінічне обстеження, оцінку суглобового синдрому, антропометричне дослідження, анкетування (визначення рівня больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ)), оцінку активності захворювання лікарем і пацієнтом, DAS28, двофотонну рентгенівську абсорбціометрію, ультразвукову денситометрію п'яткової кістки, визначення вмісту загального 25(OH)D в сироватці крові (електрохімічнолюмінесцентний та імунохімічний із хемілюмінесцентною детекцією методи дослідження), визначення вмісту РФ і СРБ (імунотурбідиметричний метод), дослідження anti-CCP (проточна цитофлуориметрія), загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з визначенням активності йонізованого кальцію в сироватці крові. Застосовували анкетно-ваговий метод відтворення добового харчового раціону, математичні методи для статистичної обробки отриманих результатів.

Результати. У хворих на РА ДВД діагностується в 54,9 %, НВД – в 37,6 %. У групі хворих на РА III ступеня активності середній вміст 25(OH)D в сироватці крові достовірно нижчий, ніж у пацієнтів з РА I ступеня активності ($p < 0,05$). Показано, що ризик високої активності РА достовірно збільшується за рівня 25(OH)

D в сироватці крові менше 20,0 нг/мл (BP = 3,00 (ДІ 95 %: 1,01; 8,86); $p < 0,05$). Виявлено достовірний негативний зв'язок між умістом 25(OH)D в сироватці крові хворих та показниками активності РА (DAS28-ШОЕ, СРБ і ШОЕ), сила якого зростає з урахуванням віку, статі та ІМТ обстежених, що дає змогу розглядати ДВД як важливий предиктор високої активності РА (AUROC=0,67; (ДІ 95 % = 0,513; 0,83), $p = 0,05$). Корекція вмісту 25(OH)D в сироватці крові за допомогою розробленого індивідуального цільового лікування разом із базовим лікуванням РА сприяє зниженню активності захворювання та достовірному зменшенню інтенсивності больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою ($p < 0,05$).

Висновки. Розроблений і впроваджений у практику охорони здоров'я алгоритм корекції та моніторингу ДВД і НВД спрямований на підвищення ефективності комплексного лікування захворювання.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, активність захворювання, структурно-функціональний стан кісткової тканини, дефіцит вітаміну D, чинники ризику, діагностика, корекція, алгоритм.

The Influence of Vitamin D Deficiency on the Rheumatoid Arthritis Activity and the Ways of Its Corrections

O. Synenkyi

Introduction. Vitamin D deficiency (VDD) is a global problem of humanity. In Ukraine, it is registered in 81.8 % of the adult population. In its turn, rheumatoid arthritis (RA) is the most common disease among the rheumatic diseases in the population of the Lviv region, therefore, the study of the frequency of VDD among such patients and determination of the characteristics of RA in case of the different levels of 25 (OH) D in serum are particularly important.

Aim. To increase the efficiency of the comprehensive treatment of RA based on the study of the effect of VDD on the disease course and the ways of its corrections.

Materials and methods. The study consisted of two phases: epidemiological and clinical. Patients who participated in the study, depending on their needs, underwent a general clinical examination, joint syndrome assessment, anthropometric examination, questionnaires (visual analogue scale (VAS), assessment of the disease activity by the physician and patient, DAS28, two-photon X-ray absorptiometry, ultrasound densitometry of the heel bone, determination of total 25 (OH) D content in serum (electrochemiluminescent and immunochemical with chemiluminescent detection methods of research), determination of the levels of rheumatoid factor (RF) and C-reactive protein (CRP) (immunoturbidimetric method), anti-CCP (flowcytometry), complete blood count, biochemical blood test with determination of activity of ionized calcium in serum, questionnaire-weight method of reproduction of the daily diet, mathematical methods for statistical processing of the obtained results.

Results. It was determined that RA as the most common rheumatic disorder in Lviv region (409.7 cases per 100.000 population), has one of the highest incidence of primary morbidity (initial incidence of 19.3 per 100.000 population) and the highest rate of hospitalization.

Patients with RA have VDD in 54.9 % cases, vitamin D insufficiency in 37.6 %. Comparing the obtained results with epidemiological study held among the healthy population of Lviv region, it was shown that the number of patients with RA and optimal serum 25(OH)D level was significantly lower (7.5 vs. 16.3 %, respectively, $p = 0.04$). The frequency of VDD and vitamin D insufficiency was the same. Risk factors for VDD development in patients with RA was age, female gender, and body mass index.

It is proved that serum 25(OH)D level is not the independent predictor of deterioration of structural and functional state of bone tissue. Only age is the independent factor for osteopenic syndrome ($\beta = -0.23$, (DI 95 %: -0.50; -0.13), $p < 0.001$).

Patients with the third degree of the disease activity have mean serum 25(OH)D level significantly lower compared with those whose disease activity is minimal ($p < 0.05$). VDD increases the risk of the highest activity of RA three times (RR = 3.00; 95% CI: 1.01; 8.86, $p < 0.05$). Also, it is revealed that the patients with the first roentgen stage of RA have the highest serum 25(OH)D level and by 24.5 % higher level compared to the mean 25(OH)D level of the patients with II and by 39.2 % with III roentgen stage.

In patients with RA and anemia, the serum 25(OH)D level is significantly lower compared to those who do not have anemia ($p < 0,05$). Also, it was found that patients with RA and VDD had significantly lower hemoglobin level than subjects with normal 25(OH)D level ($p = 0.03$).

A significant negative correlation between the serum 25(OH)D level and markers of RA activity (DAS28-ESR, ESR, CRP) was determined. All this associations remained statistically significant after adjustment for gender, age and body mass index. VDD can be regarded as a significant predictor of the highest activity of RA (AUROC = 0.67; 95% CI = 0.513-0.83, $p = 0.05$).

Correction of vitamin D status by the developed individual targeted therapy of VDD in combination with basic treatment of RA reduces the markers of disease activity and significantly decreases the pain syndrome measured by VAS ($p < 0.05$).

Conclusions. The algorithm of correction and monitoring of vitamin D status that developed and implemented in health care system is aimed to improve the treatment and the life quality of the patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, disease activity, vitamin D deficiency, risk factors, the structural and functional state of bone tissue, diagnosis, correction, algorithm.



**І. М. Скрипник, Г. С. Маслова,
О. В. Щербак**

ВДНЗУ «Українська медична
стоматологічна академія», м. Полтава

Вплив патогенетичного лікування на процеси пероксидації у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом

Вступ. Упродовж останніх десятиліть досягнуто значних успіхів у вивченні провідних патогенетичних механізмів захворювань, асоційованих із атеросклерозом, насамперед ішемічної хвороби серця (ІХС). Доведено, що думка про локальний характер атеросклерозу, який призводить до оклюзійних змін артерій з ішемізацією органів і тканин, не відповідає повному розумінню проблеми. Ліпідну теорію доповнено численними даними про активацію прозапальних процесів у формуванні важкості атеросклерозу [2]. Етап інфільтрації інтими артерій вільними жирними кислотами супроводжується прозапальною активацією. Субінтимальне накопичення вільних жирних кислот супроводжується послабленням антиоксидантних можливостей ендотелію, що створює передумову для модифікації ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Останні відіграють роль індукторів запального процесу.

У відповідь на інфільтрацію інтими судин модифікованими ЛПНЩ зростає генерація хемоатрактних чинників із міграцією моноцитів у субендотелій судин, моноцитів, які під дією макрофагального колонієстимулювального чинника перетворюються на макрофаги, що активно поглинають модифіковані ЛПНЩ шляхом ендоцитозу. Цей процес лежить в основі конвертації макрофагів у піністі клітини. Саме утворення піністих клітин відображає перші етапи атерогенезу [2]. Одним із тригерів атеросклерозу є неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), патогенез якого тісно асоційований з активацією пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Крім цього, паралельно зі збільшенням ступеня активності стеатогепатиту підвищується продукція агресивних вільних радикалів, ступінь якої сягає стану оксидативного стресу [1].

Отже, вимагає подальшого вивчення активність системи ПОЛ у хворих на ІХС із коморбідним НАСГ, який можна вважати тригерним чинником генерації агресивних вільних радикалів. Із огляду на те що у тканинах серця за фізіологічних умов активність

ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) порівняно низька, тривалий перебіг оксидативного стресу може бути підставою для формування ушкоджень міокарда у хворих на ІХС. Недостатньо вивчено вплив гепатопротекторних лікарських засобів на прооксидантно-антиоксидантний статус пацієнтів із поєднанням ІХС та НАСГ.

Мета дослідження. Вивчити динаміку активності процесів пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом під впливом патогенетичного лікування.

Матеріали й методи дослідження. Із дотриманням наказів МОЗ України від 2 березня 2016 р. № 152 та від 6 листопада 2014 р. № 826 обстежено 59 хворих на ІХС (стабільна стенокардія навантаження II функціонального класу) з коморбідним НАСГ, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського, із них 11 жінок (18,6 %) і 48 чоловіків (81,4 %). Середній вік хворих $53,7 \pm 8,5$ року. Тривалість перебігу ІХС 2–20 років, НАСГ 3–10 років. У дослідження включено хворих із атерогенною дисліпідемією Іа та Ів типу за Д. Фредриксоном, які нерегулярно вживали статини. Групу практично здорових (ПЗ) склали 20 осіб віком 18–27 років.

Пацієнтів обстежували тричі: перед лікуванням, через 1 і 6 місяців. Досліджували показники функціонального стану печінки за активністю аланінової (АлАТ), аспарагінової (АсАТ) амінотрансфераз, лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), вмісту загального білірубину в сироватці крові. Активність вільнорадикального окиснення оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів [9], стан АОЗ – за активністю супероксиддисмутази (СОД) у сироватці крові [6]. Усі пацієнти отримували базове лікування ІХС: нітрати, β -адреноблокатори або блокатори кальцієвих каналів, антиагреганти.

Із огляду на роль НАСГ у активації процесів ПОЛ, які є важливою ланкою патогенезу атеросклерозу, з метою оптимізації гіполіпемічного лікування хворих на ІХС із коморбідним НАСГ запропоновано включити до складу лікувальних комплексів урсодезокси-холову кислоту (УДХК) у комбінації з L-карнітином. Залежно від призначеної схеми лікування хворих на ІХС із коморбідним НАСГ поділено на дві групи:

I ($n = 31$) – пацієнти, що крім базового лікування ІХС отримували розувастатин (20,0 мг/добу), УДХК (15,0 мг/кг/добу двічі на день; тривалість курсу 6 місяців) та L-карнітин (1,0 г двічі на день, за 30 хв до їди впродовж 3 місяців);

II ($n = 28$) – пацієнти, що крім базового лікування ІХС отримували розувастатин (20,0 мг/добу), УДХК (15,0 мг/кг/добу двічі на день, тривалість курсу 6 місяців).

Методи дослідження використовували з дотриманням прав людини, відповідно до чинного законодавства України, міжнародних етичних вимог, не порушуючи етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень.

Отримані результати опрацьовували методом варіаційної статистики Стюдента – Р. Фішера, визначали середнє значення для кожного варіаційного ряду (М), середньоквадратичного відхилення, середньої похибки (m). Статистичну обробку даних проводили на персональному комп'ютері Pentium 4 з використанням таблиць Microsoft Office Excel – 2007 (США). Статистично значущими вважали результати, якщо значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час обстеження до початку лікування у хворих на ІХС із коморбідним НАСГ I і II груп виявлено порушення функціонального стану печінки, зумовлені помірною активністю стеатогепатиту, яка сягала трьох верхніх меж норми (ВМН). У сироватці крові пацієнтів зростала активність АлАТ у 3,8 разу ($p < 0,001$), АсАТ – у 2,6 разу ($p < 0,01$), ГГТП – у 3,2 разу ($p < 0,001$) порівняно з ПЗ (табл. 1). Активність ЛФ і вміст загального білірубину не відрізнялись від показників норми. Паралельно зафіксовано активацію процесів ПОЛ, яка характеризувалася підвищенням концентрації реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів) у сироватці крові хворих I і II груп утричі порівняно з нормою ($p < 0,001$) (табл. 2), що відповідає активності НАСГ. Одночасно виявлено пригнічення системи АОЗ зі зниженням активності СОД у сироватці крові пацієнтів I і II груп у 2,3 разу ($p < 0,001$) (табл. 2) відносно показників ПЗ осіб. Отримані результати збігаються з результатами інших досліджень, які доводять важливу роль процесів пероксидації у формуванні й наростанні важкості як ІХС, так і НАСГ [5, 7, 8].

Після місяця комплексного лікування у хворих I і II груп констатовано достовірно значущу позитивну динаміку, а саме – активність трансаміназ обмежувалася 2 ВМН. За середніми показниками в I групі, пацієнти якої крім базового лікування ІХС отримували розувастатин (20,0 мг/добу), а також УДХК (15,0 мг/кг/добу двічі на день) та L-карнітин (1,0 г двічі на день, за 30 хв

до їди), активність АлАТ у сироватці крові знизилася у 1,8 разу ($p < 0,05$), АсАТ – удвічі ($p < 0,05$), ГГТП – у 2,8 разу ($p < 0,01$) порівняно з показниками до лікування (табл. 1). Проте порівняно з показниками ПЗ у пацієнтів I групи зберігалось підвищення активності АлАТ у 25 (80,6 %) хворих, АсАТ – у 7 (22,6 %). Активність ГГТП у всіх хворих цієї групи після місяця лікування перебувала в межах норми.

У II групі, пацієнти якої крім базового лікування ІХС отримували розувастатин (20,0 мг/добу) та УДХК (15,0 мг/кг/добу двічі на день), знижувалася активність АлАТ у сироватці крові в 1,5 разу ($p < 0,05$), ГГТП – в 1,8 разу ($p < 0,02$) із тенденцією до зниження активності АсАТ крові в 1,7 разу ($p > 0,05$) порівняно з показниками до лікування (табл. 1). Серед хворих II групи після місяця лікування підвищення активності АлАТ фіксували у 26 (92,9 %), АсАТ – в 11 (39,3 %), ГГТП – у 3 (10,7 %).

Після 6 місяців лікування збереглася тенденція до нормалізації активності трансаміназ. Так, у пацієнтів I групи активність АлАТ в сироватці крові знизилася у 2,3 разу ($p < 0,02$), АсАТ – у 2,4 разу ($p < 0,05$), ГГТП – у 2,9 разу ($p < 0,001$) порівняно з показниками до лікування (табл. 1). Підвищення активності АлАТ у діапазоні до 2 ВМН виявлено в 11 (35,5 %) хворих, АсАТ – у 4 (12,9 %), а показники ГГТП, ЛФ, білірубину не відрізнялись від ПЗ.

Таблиця 1

Показники функціонального стану печінки у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом у динаміці лікування, $M \pm m$

Група пацієнтів	АлАТ, Од/л	АсАТ, Од/л	ЛФ, Од/л	Заг. білірубін, мкмоль/л	ГГТП, Од/л
ПЗ ($n = 20$)	23,3 $\pm$ 4,2	21,2 $\pm$ 6,3	58,5 $\pm$ 5,1	12,2 $\pm$ 1,9	23,8 $\pm$ 4,7
I ($n = 31$)	До лік.	88,0 $\pm$ 16,7*	55,9 $\pm$ 9,6*	72,9 $\pm$ 12,9	15,1 $\pm$ 3,2
	1 міс.	47,9 $\pm$ 11,1 [†]	27,8 $\pm$ 10,2 [†]	63,1 $\pm$ 9,2	14,6 $\pm$ 2,0
	6 міс.	38,9 $\pm$ 10,3 [#]	23,3 $\pm$ 9,8 [#]	59,2 $\pm$ 8,6	14,3 $\pm$ 2,2
II ($n = 28$)	До лік.	87,8 $\pm$ 11,2*	54,6 $\pm$ 10,1*	71,4 $\pm$ 11,2	14,8 $\pm$ 4,1
	1 міс.	57,5 $\pm$ 10,2 [†]	32,9 $\pm$ 9,1	65,6 $\pm$ 8,7	13,5 $\pm$ 1,9
	6 міс.	50,2 $\pm$ 9,0 [#]	26,7 $\pm$ 8,9 [#]	61,3 $\pm$ 6,9	13,9 $\pm$ 2,4

Примітки: у цій і наступних таблицях достовірні відмінності ($p < 0,05$): * – між показниками у хворих до лікування і ПЗ; [†] – між показниками у хворих цієї ж групи до і після місяця лікування; [#] – між показниками у хворих цієї ж групи до і після 6 місяців лікування.

У хворих II групи після 6 місяців лікування знизилася активність АлАТ в 1,7 разу ($p < 0,02$), АсАТ – удвічі ($p < 0,05$), ГГТП – у 2,2 разу ($p < 0,01$) в сироватці крові порівняно з показниками до лікування (табл. 1). Підвищення активності АлАТ спостерігалось у 19 (67,9 %) хворих, АсАТ – у 6 (21,4 %), ГГТП – в 1 (3,6 %).

Таким чином, за поєднання ІХС і НАСГ до складу комплексного лікування доцільно включати комбінацію УДХК і L-карнітину, внаслідок чого за умов дотримання доз і тривалості їх уживання ефективно поліпшуються показники функціонального стану печінки, що сприятиме зменшенню стеатозу й від-

повідно впливатиме на провідні ланки патогенезу як ІХС, так і НАСГ [3, 5, 12, 15].

У динаміці диференційованого призначення лікувальних комплексів у всіх хворих І і II групи зафіксовано поліпшення показників прооксидантно-антиоксидантного статусу (табл. 2).

У хворих I групи, які крім базового лікування ІХС отримували розувастатин (20,0 мг/добу), а також УДХК (15,0 мг/кг/добу двічі на день) та L-карнітин (1,0 г двічі на день, за 30 хв до їди), після місяця лікування вміст ТБК-реактивних в сироватці крові зменшувався у 1,9 разу ($p < 0,02$), а після 6 місяців – у 2,8 разу ($p < 0,001$) порівняно з показниками до лікування. Одночасно активність СОД у сироватці крові хворих зростала у 1,9 разу після місяця лікування ($p < 0,05$) та у 2,2 разу – після 6 місяців ($p < 0,05$) порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 2

Показники пероксидного окиснення ліпідів і активності антиоксидантної системи за концентрацією реактивних тіобарбітурової кислоти й активності супероксиддисмутази крові у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом у динаміці лікування, $M \pm m$

Група пацієнтів		ТБК-реактанти, мкмоль/л	СОД, УО/мл
ПЗ ($n = 20$)		$7,99 \pm 0,56$	$0,94 \pm 0,03$
I ($n = 31$)	До лікування	$23,46 \pm 2,30^*$	$0,41 \pm 0,14^*$
	Через 1 міс.	$12,20 \pm 3,50^{\downarrow}$	$0,78 \pm 0,12^{\downarrow}$
	Через 6 міс.	$8,47 \pm 2,60^{\#}$	$0,91 \pm 0,17^{\#}$
II ($n = 28$)	До лікування	$24,43 \pm 3,40^*$	$0,40 \pm 0,13^*$
	Через 1 міс.	$14,42 \pm 3,65^{\downarrow}$	$0,58 \pm 0,16$
	Через 6 міс.	$8,55 \pm 2,10^{\#}$	$0,76 \pm 0,11^{\#}$

У хворих II групи, пацієнти якої крім базового лікування ІХС отримували розувастатин (20,0 мг/добу) та УДХК (15,0 мг/кг/добу двічі на день), зменшувався вміст ТБК-реактивних у сироватці крові хворих після місяця лікування в 1,7 разу ($p < 0,05$), а після 6 місяців – у 2,9 разу ($p < 0,001$) порівняно з показниками до лікування (табл. 2). Проте через місяць спостерігали тенденцію до посилення активності СОД у сироватці крові в 1,5 разу порівняно з показниками до лікування ($p > 0,05$). Після 6 місяців патогенетичного лікування активність СОД посилювалась в 1,9 разу відповідно ($p < 0,05$). Отже, у хворих із поєднанням ІХС і НАСГ за умов ефективного проведення гіполіпідемічного

лікування розувастатином у середніх терапевтичних дозах та гепатопротекторного лікування УДХК і L-карнітином паралельно з поліпшенням функціональних показників печінки зникав прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс. Отже, застосування лікарських засобів, які володіють антиоксидантним ефектом, може потенціювати ефект базової терапії.

Отримані результати збігаються з результатами інших досліджень. Так, гістологічним дослідженням доведена доцільність застосування для лікування хворих на НАСГ УДХК дозою 13,0–15,0 мг/кг/добу, що дає змогу знизити активність трансаміназ сироватки крові й зменшити вираженість стеатозу [4]. За умов порушень ліпідного спектра крові у хворих на НАСГ вважають виправданим застосування одночасно зі статинами УДХК [10]. Численними дослідженнями щодо первинної і вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (CARE, LIPID, FLARE, MERCURY, REVERSAL, ESTABLISH) доведена ефективність комбінованого застосування статинів із лікарськими засобами, які потенціюють їх дію [3, 14], в тому числі й УДХК [15]. Патогенетично обґрунтована доцільність включення L-карнітину до складу комплексного лікування хворих на гострий інфаркт міокарда [16] і хворих на НАСГ [11].

Таким чином, у хворих на ІХС з коморбідним НАСГ з метою оптимізації гіполіпідемічної терапії може бути запропонована комбінація УДХК і L-карнітину, що зумовлює нормалізацію функціонального стану печінки, а також впливає на провідні ланки формування синтропії, а саме, пригнічує активність процесів ПОЛ за одночасного відновлення активності системи АОЗ [12, 13].

Висновки. За поєднання ішемічної хвороби серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом у сироватці крові хворих одночасно з посиленням активності трансаміназ підвищується вміст реактивних тіобарбітурової кислоти у тричі, а також зменшується активність супероксиддисмутази в 2,3 разу порівняно з нормою. Завдяки додатковому призначенню патогенетичного лікування хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом комбінації урсодезоксихолевої кислоти і L-карнітину впродовж 6 місяців зменшився вміст реактивних тіобарбітурової кислоти у 2,8 разу й посилювалась активність супероксиддисмутази – у 2,2 разу.

Список літератури

- Анікеєва ДО. Показники системи антиоксидантного захисту у хворих на постінфарктний кардіосклероз, сполучений з неалкогольним стеатогепатитом в динаміці загальноприйнятого лікування. Український медичний альманах. 2012;4:27–29 (Anikeeva DO. Indicators of antioxidant system in the patients with postinfarction cardiosclerosis combined with nonalcoholic steatohepatitis in dynamics of the standard treatment. Ukrainian Medical Almanac. 2012;4:27–29).
- Визир ВА, Березин АЕ. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска. Український медичний часопис. 2010;2(76):76–83 (Vizir VA, Berezin AE. Immunopathology of atherosclerosis. The value of biological markers for cardiovascular risk assessment. Ukrainiskij Medichnij Chasopis. 2010;2(76):76–83).

3. Долженко ММ, Базилевич АЯ, Носенко НМ. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на перебіг ішемічної хвороби серця за даними дворічного спостереження. Український кардіологічний журнал. 2011;2:67–70 (Dolzhenko MM, Bazylevich AY, Nosenko NM. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on the ischemic heart disease course according to the data of biennial observation. Ukrainian Journal of Cardiology. 2011;2:67–70).
4. Журавлева ЛВ, Кривоносова ЕМ. Сравнительная характеристика гепатопротекторных средств: ключ к рациональному применению. Сучасна гастроентерологія. 2013;4(72):35–41 (Zhuravleva LV, Krivonosova EM. Comparative characteristics of hepatoprotective drugs: a key to the rational use. Modern Gastroenterology. 2013;4(72):35–41).
5. Звягинцева ТД, Глущенко СВ. Липотоксический стресс и провоспалительные цитокины как факторы развития неалкогольного стеатогепатита. Фармация. 2014;18(189):46–49 (Zvyagintseva TD, Glushchenko SV. Lipotoxic stress and proinflammatory cytokines as factors in the development of nonalcoholic steatohepatitis. Pharmacy. 2014;18(189):46–49).
6. Кайдашев ІП. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Полтава: Полімет, 2003. С. 96–99. (Kaydashev IP. Methods of clinical and experimental studies in medicine. Poltava: Polimet, 2003. P. 96–99).
7. Рагино ЮИ, Чернявский АМ, Полонская ЯВ, Волков АМ, Каштанова ЕВ, Тихонов АВ и др. Окислительные и эндотелиально-дисфункциональные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек. Исследования сосудистой стенки и крови. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012;3:308–312 (Ragino YI, Chernjavski AM, Polonskaya YV, Volkov AM, Kashtanova EV, Tikhonov AV et al. Oxidation and endothelial-dysfunctional biomarkers of the atherosclerotic plaques instability. Investigation of the vascular wall and blood. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012;3:308–312).
8. Свінціцький АС, Соловійова ГА, Кваченюк КЛ, Долгая НЕ. Неалкогольный стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології. Сучасна гастроентерологія. 2008;4(42):38–43 (Svintitzkiy AS, Solovyova GA, Kvanchuk KL, Dolgaya NE. Nonalcoholic steatohepatitis: the treatment considering pathophysiology. Modern Gastroenterology. 2008;4(42):38–43).
9. Стальная ИД, Гаришвили ТГ. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С. 66–68 (Stalnaia ID, Garishvili TG. A method for malondialdehyde determination with the use of thiobarbituric acid. Modern Methods in Biochemistry. M.: Medicine, 1977. P. 66–68).
10. Фадєєнко ГД, Чернишов ВА. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих. Український терапевтичний журнал. 2014;2:10–20 (Fadicienko GD, Chernyshov VA. Comorbid pathology that affect the cardiovascular risk in patients after myocardial infarction. Ukrainian Therapeutical Journal. 2014;2:10–20).
11. Харченко НВ, Анохина ГА, Харченко ВВ, Опанасюк НД, Лопух ІЯ. Патогенетическое обоснование применения препарата «Гепадиф» у больных неалкогольным стеатогепатитом. Сучасна гастроентерологія. 2011;6(62):66–71 (Kharchenko NV, Anokhina GA, Kharchenko VV, Opanasiuk ND, Lopukh IY. Pathogenetic substantiation of the use of Hepadif in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Modern Gastroenterology. 2011;6(62):66–71).
12. Щербак ОВ, Маслова ГС. Оптимізація лікування хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Сучасна гастроентерологія. 2016;5(91):76–83 (Shcherbak OV, Maslova GS. The optimization of treatment of patients with ischemic heart disease and concomitant nonalcoholic steatohepatitis. Modern Gastroenterology. 2016;5(91):76–83).
13. Щербак ОВ, Маслова ГС, Скрипник ІМ. Особливості патогенезу атерогенної дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Вісник проблем біології і медицини. 2017;2:199–203 (Shcherbak OV, Maslova GS, Skrypyuk IM. Peculiarities of the atherogenic dyslipidemia pathogenesis in patients with ischemic heart disease combined with nonalcoholic steatohepatitis. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2017;2:199–203).
14. Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, Nul D, Stein EA, Theroux P et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY) II. Am Heart J. 2006;151(5):975. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.12.013>
15. Cabezas GR. Efecto del acido ursodesoxicólico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clinico prospectivo. Rev Clin Esp. 2004;1:632–635.
16. Di Nicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O’Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2013;88:544–551. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.02.007>

Стаття надійшла до редакції журналу 13 листопада 2017 р.

Вплив патогенетичного лікування на процеси пероксидації у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом

І. М. Скрипник, Г. С. Маслова, О. В. Щербак

Вступ. Процеси пероксидації мають важливе значення в патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

Мета. Дослідити динаміку активності процесів пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом під впливом патогенетичного лікування.

Матеріали й методи. Обстежено 59 хворих на ІХС із коморбідним НАСГ. Ефективність лікування оцінювали через 1 і 6 місяців. Пацієнтів поділено на дві групи: I ($n = 31$) – розувастатин (20,0 мг/добу), урсодезоксихо-

лева кислота (УДХК) (15,0 мг/кг/добу двічі на день, 6 місяців) і L-карнітин (1,0 г двічі на день, 3 місяці); II ($n = 28$) – розувастатин (20,0 мг/добу), УДХК (15,0 мг/кг/добу двічі за день, 6 місяців).

Результати. У результаті призначення розувастатину (20,0 мг/добу) комбінації УДХК і L-карнітину через місяць активність аланінової, аспарагінової амінотрансфераз і гамма-глутамілтранспептидази в сироватці крові знизилася в 1,8 разу, удвічі, в 2,8 разу відповідно, а через 6 місяців – у 2,3 разу, в 2,4 разу, в 2,9 разу відповідно порівняно з показниками до лікування. Паралельно через 1 і 6 місяців лікування у сироватці крові зменшувався вміст реактантів тіобарбітурової кислоти у 1,9 разу та у 2,8 разу відповідно за одночасного зростання активності супероксиддисмутази у 1,9 та 2,2 разу відповідно порівняно з первинним обстеженням.

Висновки. У хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом додаткове включення до складу базового лікування урсодезоксихолевої кислоти і L-карнітину є патогенетично обґрунтованим і дає змогу ефективно зменшити прояви оксидативного стресу.

Ключові слова: оксидативний стрес, неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, урсодезоксихолева кислота, L-карнітин.

The Influence of Pathogenetic Treatment on Peroxidation in Patients with Ischemic Heart Disease and Comorbid Nonalcoholic Steatohepatitis

I. Skrypnyk, G. Maslova, O. Shcherbak

Introduction. An excessive activation of lipid peroxidation (LP) plays a significant role in pathogenesis of either ischemic heart disease (IHD) or nonalcoholic steatohepatitis (NASH) that in chronic conditions leads to depletion of antioxidant protection (AOP) enzymes with increased risk of cell damage resulted from the influence of aggressive free radicals.

Aim. To investigate the dynamics of lipid peroxidation and antioxidant protection activity in patients with ischemic heart disease and comorbid nonalcoholic steatohepatitis under the pathogenetic treatment.

Materials and methods. 59 patients with IHD associated with NASH were examined, 11 (18.6 %) of them were women and 48 (81.4 %) - men. The average age was 53.7 ± 8.5 years. An efficiency of treatment was assessed in 1-month and 6-month periods. Activity of alanine (ALT) and aspartate (AST) transaminases, alkaline phosphatase (AP), gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP) and total bilirubin content were analyzed in blood serum. Serum thiobarbituric acid-active (TBA-active) products, activity of superoxidedismutase (SOD) were evaluated. Depending on the prescribed therapeutic scheme patients were divided into two groups:

I ($n = 31$) - rosuvastatin 20.0 mg per day, ursodeoxycholic acid (UDCA) 15.0 mg/kg/day for 6 months, and L-carnitine 1.0 g bid for 3 months;

II ($n = 28$) - rosuvastatin 20.0 mg per day and UDCA 15.0 mg/kg/day, 6 months.

Results. A month after the treatment with rosuvastatin 20.0 mg per day in combination with UDCA and L-carnitine in patients of the group I, ALT activity decreased 1.8 fold, AST - 2 fold, GGTP - 2.8 fold in comparison with the indices before the treatment. Among the patients of the group II, who received treatment with rosuvastatin 20.0 mg per day in combination with UDCA, serum ALT decreased 1.5 fold, GGTP - 1.8 fold. In 6-month period, serum ALT activity decreased 2.3 fold, AST - 2.4 fold, GGTP - 2.9 fold in patients of the group I in comparison with the indices before the treatment. GGTP, AP and bilirubin levels were normal. In patients of the group II ALT activity decreased 1.7 fold, AST - 2 fold, GGTP - 2.2 fold in comparison with the indices before the treatment.

In patients of the group I serum TBA-reactants decreased 1.9 fold and 2.8 fold respectively with simultaneous SOD activity rise 1.9 and 2.2 fold, respectively, in 1-month and 6-month periods of treatment in comparison with primary evaluation. In patients of the group II in 1-month treatment period the content of TBA-reactants decreased 1.7 fold and in 6-month period – 2.9 fold in comparison with the indices before the treatment. Yet, SOD activity increased 1.9 fold only in 6 months after the treatment.

Conclusion. Combination of ischemic heart disease and nonalcoholic steatohepatitis is accompanied by thiobarbituric acid reactants 3-fold increase and superoxide dismutase 2.3-fold decrease in blood serum in comparison with the norms on the background of elevated transaminases. Additional prescription of ursodeoxycholic acid and L-carnitine combination for 6 months on the background of pathogenetic therapy allows to decrease thiobarbituric acid reactants 2.8 fold and to increase superoxide dismutase - 2.2 fold.

Key words: oxidative stress, nonalcoholic steatohepatitis, ischemic heart disease, ursodeoxycholic acid, L-carnitine.

**L. Markin, O. Medvyedeva**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Early-Versus Late-Onset Preeclampsia: Differences in Risk Factors and Birth Outcomes

Introduction. Preeclampsia (PE) continues to be the leading cause of maternal and fetal morbidity and mortality worldwide with an incidence of 3.0–5.0 % [1, 6, 8, 10]. It is responsible for approximately 76,000 maternal deaths and 500,000 infant deaths per year worldwide [7, 4].

PE represents one of the most common causes of maternal mortality and severe maternal morbidity including eclampsia, placental abruption, pulmonary edema, and acute renal failure. Infants of mothers with preeclampsia are at approximately 2-fold higher risk of neonatal death and at increased risk of neonatal morbidity including low V. Apgar scores, seizures, neonatal encephalopathy, and neonatal intensive care admission [5, 7].

In the past 30 years, a large amount of research has been performed to investigate the pathogenesis and pathophysiology of preeclampsia. Despite that, understanding of these processes has increased strikingly, the ability to manage PE has not improved accordingly. Proof of this is the fact that the diagnostic criteria of PE are still based on unspecific clinical, ultrasound and laboratory findings, rather than on their pathogenic origin, and such diagnostic criteria have scarcely been modified over the past decades [4, 10].

As a paradigm, the current gold standard of PE diagnosis relies on the demonstration of new-onset of hypertension and proteinuria in the second half of pregnancy, whose presence does not always precede the onset of complications and has no predictive ability of PE-related adverse outcomes.

Recently evidence suggests that PE can be subdivided into early-onset PE (EOP), requiring delivery before 34 weeks gestation and late-onset PE (LOP), with delivery at or after 34 weeks, because the former is associated with a higher incidence of adverse outcome [2, 3, 5–7, 9]. They are associated with different maternal and fetal outcomes, biochemical markers, heritability, and clinical features. Although the diagnostic criteria are the same in each of these phenotypic variants of preeclampsia, they are characterized by different clinical features and are associated with different maternal and fetal outcomes [5–9].

Within the context of personalized medicine, future lines for investigations dealing with the prediction and prevention of PE should be based on the identification of the PE subtypes with regard to the maternal characteristics and clinical factors.

We carried out a case-control study to describe the gestational age specific incidence of preeclampsia onset among women with singleton pregnancies and to examine risk factors and birth outcomes associated with early-onset and late-onset disease. Therefore, our objective was to evaluate similarities and differences on clinical findings in patients with EOP and LOP.

The aim of this study was to study the incidence of early-onset and late-onset preeclampsia at a tertiary care center (at obstetrical department of L'viv Regional Clinical Hospital) and to find the difference in risk factors and birth outcomes associated with early-onset and late-onset preeclampsia.

Materials and methods. A case-control study was performed at obstetric department of L'viv Regional Clinical Hospital over a 3-year period (June 2015 - June 2017). Clinical and anamnestic data were analyzed for 300 pregnant women aged 16–43 years old with singleton pregnancies divided into 3 groups: group I consisted of 100 patients with EOP, group II – 100 patients with LOP; group III (control) consisted of 100 normotensive pregnant women who delivered consecutively after preeclamptic pregnant women.

PE was defined according to the criteria of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy [4]. EOP was defined as onset of disease from 20 weeks 0 days to 33 weeks 6 days, whereas LOP was regarded as PE after 34 weeks' gestation. Gestational age was determined by the last normal menstrual period, or ultrasound when performed at 11 weeks 0 days to 13 weeks 6 days weeks' gestation.

Hospitalization records with the diagnosis of PE were linked to birth records to obtain information about gestational age at delivery, maternal characteristics, clinical risk factors, and birth outcomes.

Maternal and clinical risk factors include maternal age, parity, previous PE, body mass index (BMI) more than 25kg/m², smoking during pregnancy, infertility treatment, congenital anomalies and pre-existing medical conditions such as chronic hypertension, diabetes mellitus.

Perinatal characteristics and birth outcomes including small-for-gestational-age (SGA) fetus, gestational age at delivery in weeks, preterm delivery, birthweight (g), Cesarean delivery, V. Apgar scores at 1 min <7, V. Apgar scores at 5 min <7, neonatal intensive care unit (NICU) admission, severe neonatal morbidity, fetal, neonatal, perinatal death. SGA infants were defined as those weighing less than the 10th percentile of the gestational age. Severe neonatal morbidity included any of the following: neonatal seizures, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage grade III and IV, periventricular leukomalacia, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis, and neonatal sepsis. Fetal death was defined as in utero or intrapartum death of a fetus delivered at 22 weeks' gestation or later, neonatal death was defined as a death of an infant within 28 days after birth, and perinatal death included fetal and early neonatal death (death of an infant within 7 days after birth).

Statistical data were processed using Statistica 8.0 suite. Differences between the compared values were considered significant at $p < 0.05$.

This investigation conforms to the principles outlined in the Declaration of Helsinki.

Results of the investigation and their discussion. The study included 300 women who delivered a singleton live birth or stillbirth at obstetric department of L'viv Regional Clinical Hospital during the 3-year period (June 2014 - June 2017).

Comparison of maternal characteristics and clinical factors associated with EOP and LOP is shown in Table 1.

Table 1

Maternal characteristics and clinical factors in early-onset and late-onset preeclampsia and no preeclampsia groups

Maternal characteristics/clinical factors	I group (EOP) (n = 100)	II group (LOP) (n = 100)	III group (Control) (n = 100)
Age, year			
<20	6	16	6
20-34	74	68	90
≥35	20	16	4
Number of prior live births			
0	48	74	40
≥1	52	26	60
Previous preeclamptic pregnancy	2	4	2
Smoking during pregnancy	10	10	2
Infertility treatment	4	6	2
Pre-pregnancy BMI greater than			
Diabetes mellitus	2	12	2
Chronic hypertension	20	10	1
Congenital anomalies	4	0	0

Several risk factors were associated with PE, without the significant difference for early and late-onset disease. Maternal age more than 35 years (20.0 %, 16.0 %, and 4.0 % in the EOP, LOP and no preeclampsia groups, respectively, $p < 0.0001$), smoking during pregnancy (10.0 %, 10.0 %, and 2.0 %, $p < 0.02$), pregestational BMI greater than 25 kg/m² (24.0 %, 12.0 %, and 4.0 %, $p < 0.008$), chronic hypertension (20.0 %, 10.0 %, and 1.0 %, $p < 0.001$), were significantly associated with the increased risk of both early and late onset preeclampsia.

Several risk factors differed significantly in their association with EOP vs LOP. Women with diabetes mellitus (2.0 % vs 12.0 % in the EOP vs LOP groups, $p < 0.001$), nulliparity (48.0 % vs 74.0 %, $p < 0.001$), young women (younger than 20 years) (6.0 % vs 16.0 %, $p < 0.02$) were significantly associated with the increased risk of LOP. Chronic hypertension (20.0 % vs 10.0 % in the EOP vs LOP groups, respectively, $p < 0.01$), and congenital anomalies (4.0 % vs 0.0 %, $p < 0.04$), were more strongly associated with EOP. No statistically significant differences were seen on admission between the groups in the rate of the prior pregnancy with hypertension, and infertility treatment. Perinatal characteristics are shown in Table 2.

Table 2

Perinatal characteristics and birth outcomes in early-onset and late-onset preeclampsia and no preeclampsia groups

Perinatal characteristics and birth outcomes	I group (EOP) (n = 100)	II group (LOP) (n = 100)	III group (Control) (n = 100)
SGA (<10th percentile)	32	16	6
Gestational age at delivery (weeks)	30.5 ± 3.3	37.0 ± 2.2	37.6 ± 3.7
Preterm delivery	100	22	8
Birthweight (g)	1569.6 ± 537.2	2689.8 ± 597.3	2981.2 ± 742.1
Cesarean delivery	90	48	8
V. Apgar scores at 1 min <7	36	6	4
V. Apgar scores at 5 min <7	10	2	0
NICU admission	68	12	4
Fetal death	6	0	0
Neonatal death	8	2	0
Severe neonatal morbidity	22	2	2
Perinatal death	12	0	0

The proportion of preterm deliveries (100.0 %, 22.0 %, and 8.0 % in the EOP, LOP and no preeclampsia groups, respectively, $p < 0.0001$) and cesarean sections (90.0 %, 48.0 %, and 8.0 %, respectively, $p < 0.0001$) were significantly higher in both the EOP and LOP groups than in controls. Mean gestational age at delivery were earlier in the EOP group than in the LOP group ($p < 0.05$). Rates of SGA, were significantly elevated among mothers

with PE (32.0 %, 16.0 %, and 6.0 % in the EOP, LOP and no preeclampsia groups, respectively, $p < 0.0001$) and were more strongly associated with EOP (32.0 % vs 16.0 % in the EOP vs LOP groups, $p < 0.004$). The proportion of V. Apgar scores below 7 at 1 and 5 min were higher and neonatal birthweight was less in the EOP group than in LOP and control group.

The rates of all adverse birth outcomes, were higher among women with EOP. For example, the rates of fetal (3.0 % vs 0.0 %), neonatal (4.0 % vs 1.0 %), and perinatal death (6.0 % vs 0.0 %) were significantly higher in the EOP group than in LOP group ($p < 0.05$).

The rates of NICU admission (68.0 % vs 12.0 %, $p < 0.0001$) and severe neonatal morbidity (22.0 % vs 2.0 %, $p < 0.0001$) were significantly higher among the infants born to mothers with EOP.

Although the causes of preeclampsia are unclear, both maternal and placental factors contribute to the pathogenesis of this disease.

EOP is characterized by the inadequate and incomplete trophoblast invasion, abnormal placentation and spiral artery remodeling, tissue hypoxia in the placenta and fetus, the absence of compensatory mechanisms, and increased endothelial dysfunction factors. Early PE starts prior to week 34; it makes the most severe clinical manifestations, is associated with SGA, intrauterine growth restriction, abnormal blood circulation, early induced premature delivery, impossibility of prolonged pregnancy maintenance. On the contrary, late PE has a maternal etiology and is associated largely with somatic history. It develops after 34 weeks, has more favorable prognosis and the possibility of a more extended pregnancy prolongation.

Our study shows that effect of risk factors such nulliparity, chronic hypertension, and diabetes varies according

to the subtype of preeclampsia. For example, women, who were young (younger than 20), nulliparous, had diabetes mellitus were significantly associated with increased risk of LOP, whereas women who had chronic hypertension, congenital anomalies had higher rates of EOP. Several risk factors were associated with preeclampsia, without a significant difference for early and late-onset disease. Maternal age more than 35 years, pregestational BMI more than 25 kg/m², smoking during pregnancy were significantly associated with increased risk of both EOP and LOP.

EOP had far greater adverse effects on the fetus and infant compared with LOP. We observed a stronger association between EOP and SGA (as compared with LOP and SGA). The rates of fetal, neonatal, and perinatal death, NICU admission, and severe neonatal morbidity were significantly higher in the EOP group than in LOP group.

Conclusions. Our research revealed that EOP is a distinct and a more severe clinical entity, associated with intrauterine growth restriction, high rates of adverse birth outcomes, a much earlier gestational age at onset and delivery. EOP starts with a failure to transform the maternal spiral arteries, subsequently followed by alterations of the villous trophoblast, and leads to severe placental lesion (early placental dysfunction), hypoxia of the placenta and fetus, the failure of compensatory mechanisms, an increase of endothelial dysfunction factors. Therefore, this subtype of preeclampsia debuted early (in midtrimester) and leads to worse perinatal outcomes. In comparison, LOP develops in the third trimester of pregnancy, rarely leads to perinatal loss. Our study confirms the heterogeneity of preeclampsia and shows that gestational age at the onset of the disease should be considered as an important indicator of disease severity and possibly of disease etiology.

References

1. Воднева ДН, Романова ВВ, Дубова ЕА, Павлов КА, Шмаков РГ, Щеголев АИ. Клинико-морфологические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2014;2:35–40 (Vodneva D, Romanova V, Dubova E, Pavlov K, Shmakov R, Schegolev A. Clinical-morphological features of early and late preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;2: 35-40). (Russian)
2. Ходжаева ЗС, Холин АМ, Вихляева ЕМ. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015;1:4–11 (Khodzhaeva Z, Kholin A, Vikhlyayeva E. Clinical and pathogenetic features of early and late onset preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;1:4-11). (Russian)
3. Aksornphusitaphong A, Phupong V. Risk factors of early and late onset pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(3):627-631. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.02010.x>
4. Elsevier BV. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) *Preg Hyper: An Int J Women's Card Health*. 2014;4:97-104.
5. Kucukgoz Gulec U, Ozgunen FT, Buyukkurt S, Guzel AB, Urunsak IF, Demir SC et al. Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(12):1228-1233. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.776533>
6. Li XL, Guo PL, Xue Y, Gou WL, Tong M, Chen Q. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension. *Preg Hyper: An Int J Women's Card Health*. 2016;6(1):47-52. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.12.003>
7. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early - versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1-544.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.019>
8. Merwe JL, Hall DR, Wright C, Schubert P, Grové D. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease-what does the placenta reveal? *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(4):457-467. <https://doi.org/10.3109/10641950903572282>
9. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66(8):497-506. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e3182331028>
10. Snydal S. Major changes in diagnosis and management of preeclampsia. *J Midwifery Womens Health*. 2014;59(6):596-605. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12260>

Стаття надійшла до редакції журналу 27 вересня 2017 р.

Early-Versus Late-Onset Preeclampsia: Differences in Risk Factors and Birth Outcomes

L. Markin, O. Medvyedeva

Introduction. Preeclampsia (PE) continues to be the leading cause of maternal and fetal morbidity and mortality worldwide with an incidence of 3.0-5.0 %. Recently evidence suggests that PE can be subdivided into early-onset PE (EOP), requiring delivery before 34 weeks' gestation and late-onset PE (LOP), with delivery at or after 34 weeks. They are associated with different maternal and fetal outcomes, biochemical markers, heritability, and clinical features. Although the diagnostic criteria are the same in each of these phenotypic variants of preeclampsia, they are characterized by different clinical features and are associated with different maternal and fetal outcomes. Within the context of personalized medicine, future lines for investigations dealing with the prediction and prevention of PE should be based on the identification of the PE subtypes with regard to the maternal characteristics and clinical factors.

Aim. The aim of this study was to study the incidence of early-onset and late-onset preeclampsia at a tertiary care center (at obstetrical department of L'viv Regional Clinical Hospital) and to find the difference in risk factors and birth outcomes associated with early-onset and late-onset preeclampsia.

Materials and methods. Clinical and anamnestic data were analyzed for 300 pregnant women aged 16-43 years old with singleton pregnancies divided into 3 groups: group I consisted of 100 patients with early-onset preeclampsia, group II-100 patients with late-onset preeclampsia; group III (control) consisted of 100 normotensive pregnant women who delivered consecutively after preeclamptic pregnant women. Preeclampsia was defined according to the criteria of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. EOP was defined as onset of disease from 20 weeks 0 days to 33 weeks 6 days, whereas LOP was regarded as PE after 34 weeks' gestation.

Results. Our study shows that effect of risk factors such nulliparity, chronic hypertension, and diabetes varies according to the subtype of preeclampsia. For example, women who were young (younger than 20), nulliparous, had diabetes mellitus were significantly associated with the increased risk of LOP, whereas women who had chronic hypertension, congenital anomalies had higher rates of EOP. Several risk factors were associated with preeclampsia, without a significant difference for early and late-onset disease. Maternal age more than 35 years, pregestational BMI more than 25, smoking during pregnancy were significantly associated with increased risk of both EOP and LOP. The rates of all adverse birth outcomes were higher among women with EOP. For example, the rates of fetal, neonatal and perinatal death were significantly higher in the EOP group than in LOP group. The rates of NICU admission and severe neonatal morbidity were significantly higher among the infants born to mothers with EOP.

Conclusions. Our research revealed that EOP is a distinct and more severe clinical entity, associated with intrauterine growth restriction, with high rates of adverse birth outcomes, with a much earlier gestational age at onset and delivery. EOP starts with a failure to transform the maternal spiral arteries, subsequently followed by alterations of the villous trophoblast, lead to severe placental lesion (early placental dysfunction), hypoxia of the placenta and fetus, the failure of compensatory mechanisms, an increase endothelial dysfunction markers. Therefore, this subtype of preeclampsia debuted early (in the midtrimester) and leads to worse perinatal outcomes. In comparison, LOP develops in the third trimester of pregnancy, rarely leads to perinatal loss.

Keywords: preeclampsia, early onset of preeclampsia, late onset of preeclampsia, risk factors, birth outcomes.

Рання і пізня пreeклampсія: різні чинники ризику та перинатальні наслідки

Л. Б. Маркін, О. С. Медведєва

Вступ. Пreeклampсія (ПЕ) – основна причина материнської і перинатальної захворюваності й смертності. За останні десятиріччя розширилися уявлення про гетерогенну природу ПЕ. Згідно з сучасними дослідженнями, ПЕ може виявлятися у двох фенотипічних варіантах: із ранньою (до 34 тижнів вагітності) та пізньою (після 34 тижнів вагітності) маніфестацією. Хоча діагностичні критерії однакові в кожному з цих варіантів, вони характеризуються різними клінічними ознаками, мають різні перинатальні наслідки та ускладнення материнського організму. В межах концепції персоналізованої медицини майбутні напрями досліджень прогнозування та профілактики ПЕ мають ґрунтуватися на виявленні й уточненні підтипів ПЕ з урахуванням материнських характеристик та клінічного перебігу вагітності.

Мета. Визначення частоти ПЕ з ранньою (до 34 тижнів вагітності) та пізньою (після 34 тижнів вагітності) маніфестацією у пацієнток пологового відділення Львівської обласної клінічної лікарні й аналіз чинників ризику та перинатальних наслідків, характерних для різних підтипів ПЕ.

Матеріали й методи. У дослідження включено 300 вагітних віком 16–43 роки з одноплідною вагітністю. Їх було поділено на три групи: вагітні з раннім початком прееклампсії, вагітні з пізнім початком прееклампсії та контрольна група. Діагноз прееклампсії ставили відповідно до критеріїв International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. Маніфестацію ознак прееклампсії від 20 тижнів 0 днів до 33 тижнів 6 днів визначали як ранній початок прееклампсії, пізнім початком вважали появу характерних симптомів після 34 тижнів вагітності.

Результати. Виявлено, що такі чинники ризику, як вік понад 35 років, прегестаційний індекс маси тіла більше 25, куріння під час вагітності суттєво збільшують ризик виникнення прееклампсії. Деякі чинники ризику – перша вагітність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет – мають виражену асоціацію з певними підтипами ПЕ. Наприклад, пізній початок ПЕ характерний для молодих жінок (віком до 20 років) з першою вагітністю, а також вагітних із цукровим діабетом, тоді як, пацієнтки із артеріальною гіпертензією, природженими аномаліями розвитку плода мали більш високий ризик виникнення раннього початку ПЕ.

Негативні перинатальні наслідки частіше спостерігались у групі з раннім початком ПЕ. Так, показники антенатальної, неонатальної та перинатальної смертності були значно вищими у групі з раннім початком ПЕ, ніж у групі із пізнім початком ПЕ.

Частота шпиталізації у відділення реанімації новонароджених і важкої захворюваності новонароджених була значно вищою у дітей, народжених матерями з ранньою маніфестацією ПЕ.

Висновки. Рання прееклампсія – найважчий клінічний варіант перебігу захворювання, який асоціюється із затримкою росту плода, часто завершується індукованими передчасними пологамі і призводить до гірших перинатальних наслідків. Виникнення ранньої прееклампсії може бути зумовлене порушенням інвазії трофобласта, незавершеною трансформацією спіральних артерій, а також раннім виникненням дисфункції плаценти, що призводить до гіпоксії тканин плаценти і плода, відсутності компенсаторних механізмів, посилення ендотеліальної дисфункції. Цей підтип прееклампсії дебютує рано (в II – на початку III триместру) і призводить до гірших перинатальних наслідків. Пізня прееклампсія виникає у III триместрі вагітності й рідко спричинює перинатальні втрати.

Ключові слова: прееклампсія, рання прееклампсія, пізня прееклампсія, чинники ризику, перинатальні наслідки.



**O. Katerenchuk, V. Zhdan,
I. Katerenchuk**

The Higher State Educational Institution of Ukraine
"Ukrainian Medical Stomatological Academy"

Diagnostic and Prognostic Value of Psycho-Autonomic Dysfunction as Factor of Ischemic Heart Failure Progression

Introduction. Cardiovascular diseases are the main cause of premature death in the structure of overall mortality in Ukraine. Coronary arteries disease (CAD) or, as it still usually named, ischemic heart disease is responsible as for the premature death in acute conditions (occurrence of acute coronary syndromes) as for premature death caused by progression of chronic heart failure (CHF). CHF reduces quality of life, provoking physical disability and mental disturbances (for example, depression and/or anxiety), requiring repetitive hospitalizations and permanent out-of-hospital medical care and so formatting needs in high financial expenses. The solution of this problem lays in adequate primary and secondary prophylaxis of heart function deterioration in patients with CAD by taking into account psycho-autonomic disturbances as markers of increased risk for CHF decompensating.

The pathophysiological mechanisms that lead to the occurrence and progression of psychosomatic disorders (in particular, depression) in patients with CHF coincide with the mechanisms of progression of the CHF syndrome per se. It's reasonable to classify them into somatic components (neuro-humoral systems deregulation, immune system dysfunction, systemic inflammation, cytokines toxicity, etc.), behavioral factors (semi-attitude to own health, level of education, social atmosphere) and mechanisms of genetic predisposition [4, 5].

Several studies showed that the prevalence of depressive disorders among patients with CHF is in range of 14.0-60.0% [3, 6]. In the Heart Failure Adherence and Retention Trial (HART) depression was detected in one third of patients from the total number of participants; its presence was associated with lack of motivation to follow the recommendations of CHF treatment [8]. Also, psychosomatic disturbances are independent contributions to reducing quality of life [2, 7, 11]. It is important to note that the high prevalence of symptoms of depression was found not only among patients with clear clinical symptoms of

CHF, but also among the patients with asymptomatic left ventricular dysfunction [9, 10].

There are no doubt that psychosomatic disturbances significantly alter the natural course of ischemic CHF making clinical signs and symptoms less clear, the definition of diagnosis more difficult, complicating treatment and rehabilitation processes. So we need deep understanding of lying desadaptation processes in CHF. Usually it requires fundamentally complex approaches based on simultaneous correction of psycho-autonomic dysfunction, neuro-humoral desadaptation, fluid balance normalization and so on. We have to focus our scientific interest on estimation of psycho-autonomic dysfunction as factor of CHF progression with further implementation of achieved results into clinical practice.

The aim of the study. To evaluate the diagnostic and predictive value of psycho-autonomic dysfunction as factor of chronic heart failure progression in patients with coronary arteries disease.

Material and methods. 151 patients (60 males, 91 females; average age - 60 ± 9.39 years) were enrolled to the study after they previously signed an Informed consent for the complex diagnostic evaluation in accordance with the principles of Helsinki Declaration of Human Rights, The Convention on Human Rights and Biomedicine of Council of Europe and with the relevant laws of Ukraine.

The symptoms of anxiety and depression were evaluated by using Hospital Anxiety and Depression Scale. Result of ≥ 8 points on each sub-scale was decided as clinically significant presentation of psychosomatic misbalance.

The evaluation of the state of tonic autonomic regulation was performed using Fazagraf® device and Fazagraf-M® software based on heart rate variability analysis. The methodology for recording and interpreting the results of heart rate variability was based on the "Special Report of the Working Group of the European

Cardiology Society and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. The Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use" [1].

All participants were divided into 4 experimental groups. The first group ($n = 35$) was presented by the patients with excessive sympathetic tone and psychosomatic disorders (depression and/or anxiety); the second group ($n = 18$) was presented by patients having excessive sympathetic tone but without psychosomatic deteriorations; third group ($n = 35$) was presented with patients with the presence of psychosomatic disorders and normal autonomic tonic regulation; the fourth group ($n = 63$) named "control group" was formed of patients with normal autonomic tonic regulation and absence of anxiety and depression.

Studied groups did not differ from the control over the gender, age distribution, comorbid conditions and concomitant therapy (Table 1).

Table 1

The comparison of study groups with control group by gender, age and comorbid conditions

Parameter	Studied groups			
	I - psycho - autonomic dysfunctions ($n = 35$)	II - solid autonomic dysfunction ($n = 18$)	III - solid psychosomatic dysfunction ($n = 35$)	IV - control ($n = 63$)
Age, years	61.74 ± 9.07 $t = 0.73$; $p > 0.05$	61.11 ± 9.31 $t = 0.31$; $p > 0.05$	59.66 ± 9.55 $t = 0.33$; $p > 0.05$	60.32 ± 9.69
Gender, m/f	12 / 23 $p = 0.394$	9 / 9 $p = 0.790$	14 / 21 $p = 0.832$	28 / 35
Hypertension	34 (97.14 %) $p = 0.416$	16 (88.89 %) $p = 1.000$	30 (85.71 %) $p = 0.487$	58 (92.06 %)
Myocardial infarction in the past	14 (40.00 %) $p = 0.665$	8 (44.44 %) $p = 0.581$	13 (37.14 %) $p = 1.000$	22 (34.92 %)
Stroke in the past	3 (8.57 %) $p = 0.741$	1 (5.56 %) $p = 0.676$	3 (8.57 %) $p = 0.741$	8 (12.70 %)
Heart valves dysfunction	9 (25.71 %) $p = 0.618$	4 (22.22 %) $p = 1.000$	17 (48.57 %) $p = 0.006$	13 (20.63 %)
Diabetes mellitus	9 (25.71 %) $p = 0.162$	2 (11.11 %) $p = 1.000$	2 (5.71 %) $p = 0.486$	8 (12.70 %)

At the same time, all the study groups, compared with the control group, were characterized by the greater number of patients with more pronounced level of functional incapability and congestive form of CHF. But the groups I, II and III did not differ in functional class of angina ($\chi^2 = 0.540$; $p = 0.763$), in functional class of CHF ($\chi^2 = 0.100$; $p = 0.950$), and in the stage of CHF ($\chi^2 = 0.01$; $p = 0.995$). At the same time, the groups I, II and III were significantly different from the control group on functional class of angina ($\chi^2 = 14.54$; $p < 0.0001$), functional class of CHF ($\chi^2 = 14.14$; $p < 0.0001$) and on the stage of CHF ($\chi^2 = 15.01$; $p < 0.0001$). The obtained result indicates that the presence of autonomic and/or psychosomatic dysfunction is

more typical for patients with significantly more severe forms of CHF (Table 2).

Table 2

The comparison of study groups with control group depending on the functional class of angina, functional class and stage of chronic heart failure

Parameter	Studied groups			
	I - psycho - autonomic dysfunctions ($n = 35$)	II - solid autonomic dysfunction ($n = 18$)	III - solid psychosomatic dysfunction ($n = 35$)	IV - control ($n = 63$)
Angina class: I-II III-IV	12 (34.29 %) 23 (65.71 %)	7 (38.89 %) 11 (61.11 %)	15 (42.86 %) 20 (57.14 %)	45 (71.43 %) 18 (28.57 %) $\chi^2 = 16.34$; $p < 0.0001$
CHF class: I-II III-IV	17 (48.57 %) 18 (51.43 %)	9 (50.00 %) 9 (50.00 %)	16 (45.71 %) 19 (54.29 %)	50 (79.37 %) 13 (20.63 %) $\chi^2 = 15.55$; $p < 0.0001$
CHF stage I IIA-IIIB	14 (40.00 %) 21 (60.00 %)	7 (38.89 %) 11 (61.11 %)	14 (40.00 %) 21 (60.00 %)	46 (73.02 %) 17 (26.98 %) $\chi^2 = 16.32$; $p < 0.0001$

The general clinical and laboratory-instrumental examinations were performed in accordance with the European Society of Cardiologists recommendations and local clinical protocols. Exertional stress-tests (6-minutes walking test, treadmill) were performed to evaluate the functional class of CHF. Bicycle ergometry was performed using "Corival" (Lode, Netherlands) device, R. Bruce protocol.

The criteria of CHF progression were analyzed in 3- and 6-month follow-up period:

1. Death due to the progression of CHF;
2. Hospitalization to the hospital or needs to refer to the hospital for medical treatment of heart failure decompensation, manifested by the appearance or increasing typical signs (worsening of NYHA class for CHF, worsening in shortness of breathing, the appearance of dyspnea in the rest, reduced tolerance to physical exertions, the occurrence of cardiac asthma episodes or signs of cardiogenic shock, the occurrence of arrhythmic events) that required parenteral drug administration;
3. Progression of dyspnea with deterioration of NYHA class;
4. Occurrence or increasing of clinical signs of congestion (edema, pleural effusion);
5. Changes in body weight due to the fluid retention (> 2.0 kg per month);
6. Needs in initiation or intensification of medication therapy by using loop diuretics and/or vasodilators and/or cardiac glycosides.

Statistical analysis was performed using Statistica 6.0 version with the calculation of the mean arithmetic values and standard deviation, share (%) with the average error of the relative index. The verification of the presence of normal distribution was carried out by using the A. Kolmogorov - N. Smirnov test. The comparison of two samples containing continuous variables was performed by applying the Student's t-test.

Comparison of samples containing relative values was carried out by constructing the relative tables and calculating the χ^2 K. Pearson index. In the case of constructing tables of 2x2, the calculation of the χ^2 index was supplemented by applying of the F. Yates correction for continuity. Due to the impossibility of applying the criterion χ^2 (inadmissible values of expected numbers), the calculation was performed using the exact R. Fisher test (p).

All patients who participated in the study were monitored throughout the 6-months period. The calculation of relative risk and its standard error was performed by constructing a quadruple table based on the number of cases (patients) that have certain factors and occurrence of clinical outcome events. In order to determine the statistical significance of the relative risk value 95 % confidence interval [IC 95 %] was calculated. The results were considered statistically significant at the obtained value of $p < 0,05$.

Results. The presence of combined psycho-autonomic imbalance was characterized by the statistically significant increased relative risk for occurrence of all signs of CHF progression (exception only for hospitalizations) compared with the control group in 3-months period of observation. No deaths were reported during the observational period. Thus, the relative risk for progression of shortness of breath and NYHA class worsening was evaluated as 2,472 [1.553-3.935; IC 95 %], progression of edema with an increase in the stage of CHF and increase in body weight due to congestion - 2.328 [1.412-3.837; IC 95 %], initiation of more aggressive medical therapy - 1.778 [1.051-3.007; IC 95 %]. The presence of isolated tonic hypersympathetic exertion resulted in a relative risk of edema progression at the level of 4.269 [2.262-8.059; IC 95 %], increase in body weight due to congestion - 4.066 [2.059-8.030; IC 95 %], for dyspnea progression and NYHA class worsening - 3.040 [1.303-7.093; IC 95 %]. The presence of isolated psychosomatic imbalances led to a statistically significant greater relative risk for the progression of edema and the stage of CHF - 2.328 [1.412-3.837; IC 95 %] as well as for progression of breathing shortness with the increase of CHF NYHA class - 2.328 [1.412-3.837; IC 95 %] (Table 3).

During the 6-months observational period the following data were obtained. In the group with solid psychosomatic disorders the relative risk did not have statistically significant differences compared to the control group. In the group of patients with solid tonic sympathetic exertion the relative risk was higher for progression of shortness of breath and CHF NYHA class, edema and CHF stage worsening and for the increasing needs for more aggressive therapy. At the same time related risk for the signs of CHF progression in 6-months period was lower in comparison to the relative risk in 3-months period. It possibly can be explained by better patient compliance to the recommendations for regular aerobic exercise. At the same time, the presence of combined psycho-autonomic imbalance during the 6-months period of observation resulted in statistically significant increased relative

risk for all parameters of CHF progression, even with the slight increase compared to the relative risk in the 3-months period (Table 4).

Table 3

The relative risk for signs of chronic heart failure progression in studied group during 3 months-period of observation.

Sign of CHF progression	Studied groups		
	I - psycho - autonomic dysfunctions (n = 35)	II - solid autonomic dysfunction (n = 18)	III - solid psychosomatic dysfunction (n = 35)
Shortness of breath and NYHA class worsening	2.472 ± 0.237 [1.553-3.935]	3.040 ± 0.432 [1.303-7.093]	2.328 ± 0.255 [1.412-3.837]
Edema and CHF stage worsening	2.328 ± 0.255 [1.412-3.837]	4.269 ± 0.324 [2.262-8.059]	2.472 ± 0.237 [1.553-3.935]
Congestion resulted in body weight increase	2.328 ± 0.255 [1.412-3.837]	4.066 ± 0.347 [2.059-8.030]	1.424 ± 0.519 [0.515-3.941]
Initiation of more aggressive therapy	1.778 ± 1.778 [1.051-3.007]	1.273 ± 0.543 [0.439-3.689]	1.090 ± 0.380 [0.517-2.296]
Hospitalization or referral to hospital	1.467 ± 0.349 [0.740-2.908]	1.321 ± 0.637 [0.637-0.379]	1.055 ± 0.478 [0.413-2.692]

Table 4

The relative risk for signs of chronic heart failure progression in studied groups during 6 months-period of observation

Sign of CHF progression	Studied groups		
	I - psycho - autonomic dysfunctions (n = 35)	II - solid autonomic dysfunction (n = 18)	III - solid psychosomatic dysfunction (n = 35)
Shortness of breath and NYHA class worsening	3.658 ± 0.274 [2.137-6.261]	2.585 ± 0.395 [1.192-5.605]	1.663 ± 0.273 [0.973-2.842]
Edema and CHF stage worsening	3.118 ± 0.227 [2.000-4.863]	3.550 ± 0.369 [1.724-7.312]	1.452 ± 0.382 [0.686-3.071]
Initiation of more aggressive therapy	3.800 ± 0.388 [1.931-7.478]	3.500 ± 0.388 [1.635-7.492]	1.663 ± 0.273 [0.973-2.842]
Congestion resulted in body weight increase	2.925 ± 0.232 [1.856-4.609]	1.825 ± 0.511 [0.670-4.970]	1.055 ± 0.478 [0.413-2.692]
Hospitalization or referral to hospital	1.778 ± 0.274 [1.039-3.041]	1.360 ± 0.415 [0.603-3.066]	0.955 ± 0.300 [0.530-1.720]

Conclusions:

1. The presence of combined psycho-autonomic imbalance is associated with the highest relative risk of progression of chronic heart failure in the 6-months period with the strong tendency to increase over the time, despite the given recommendations to patients to follow life mode modification and pharmacological treatment.

2. The presence of isolated tonic hypersympathetic exertion in the absence of psychosomatic disorders

leads to the increased risk of signs of chronic heart failure progression in 3- and 6-months periods but not increases the relative risk of hospitalizations.

3. The presence of psychosomatic disorders in the absence of hypersympathetic exertion is associated with

decreasing relative risk of chronic heart failure progression in 6-months period possibly due to better compliance for life mode modification (especially for regular aerobic exercise) and optimal pharmacological treatment of chronic heart failure.

References

1. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-1065. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
2. Faller H, Steinbüchel T, Störk S, Schowalter M, Ertl G, Angermann CE. Impact of depression on quality of life assessment in heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;142(2):133-137. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.12.093>
3. Lossnitzer N, Herzog W, Störk S, Wild B, Müller-Tasch T, Lehmkuhl E et al. Incidence rates and predictors of major and minor depression in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):502-507. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.01.062>
4. Jiang W, Krishnan RR, O'Connor CM. Depression and heart disease: evidence of a link, and its therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2002;16(2):111-127. <https://doi.org/10.2165/00023210-200216020-00004>
5. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Why is depression bad for the failing heart? A review of the mechanistic relationship between depression and heart failure. *J Card Fail*. 2004;10(3):258-271. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2003.09.008>
6. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med*. 2006;21(1):30-38. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.00269.x>
7. Jaarsma T, Johansson P, Agren S, Strömberg A. Quality of life and symptoms of depression in advanced heart failure patients and their partners. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010;4(4):233-237. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e31819a0266>
8. de Leon CF, Grady KL, Eaton C, Rucker-Whitaker C, Janssen I, Calvin J et al. Quality of life in a diverse population of patients with heart failure: Baseline findings from the heart failure adherence and retention trial (HART). *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009;29(3):171-178. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e31819a0266>
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
10. Kim YH, Kim SH, Lim SY, Cho GY, Baik IK, Lim HE et al. Relationship between depression and subclinical left ventricular changes in the general population. *Heart*. 2012; Sep;98(18):1378-1383. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302180>
11. Szygula-Jurkiewicz B., Duszańska A., Poloński L. Is depression a problem in patients with chronic heart failure? *Pol. Arch. Med. Wewn*. 2008;118(1-2):52-56.

Стаття надійшла до редакції журналу 1 листопада 2017 р.

Діагностичне і прогностичне значення психовегетативної дисфункції як чинника наростання важкості ішемічної серцевої недостатності

О. І. Катеренчук, В. М. Ждан, І. П. Катеренчук

Вступ. Патофізіологічні механізми, що призводять до виникнення вегетативного дисбалансу та психосоматичних порушень (зокрема, депресії) у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), поєднуються з механізмами наростання важкості власне синдрому ХСН та зумовлюють зростання ризику виникнення епізодів декомпенсації.

Результати новітніх досліджень у галузі базових наук підтверджують важливу роль вегетативної та психосоматичної дисфункції (зокрема, депресивних і тривожних порушень) не лише як маркерів важкості ХСН та коморбідних станів, але й як незалежних чинників наростання цього синдрому, що зумовлено наявністю спільних патофізіологічних (гемоциркулярних, нейрогуморальних, імунзапальних, цитотоксичних) механізмів розвитку. Морфофункціональні порушення в структурах центральної нервової системи (лімбіко-ретикулярний комплекс, довгастий мозок, префронтальна ділянка кори) є патофізіологічною основою формування причинно-наслідкового поєднання вегетативних і психосоматичних дисфункцій з власне прогресуванням ішемічної хвороби серця та ХСН.

Мета. З'ясувати діагностичну та прогностичну роль поєднаної психовегетативної дисфункції щодо наростання важкості ХСН у хворих на ішемічну хворобу серця.

Матеріали й методи. Оцінюючи варіабельність серцевого ритму діагностичним комплексом «Фазаграф», з'ясовували стан вегетативної тонічної активності. Психосоматичний дисбаланс вивчали, заповнюючи Шпитальну шкалу депресії і тривожності. Відносний ризик визначали за допомогою побудови чотирипольних таблиць.

Результати. У дослідження включено 151 хворого (60 чоловіків, 91 жінка; середній вік – $60 \pm 9,31$ року). Пацієнтів поділено на чотири групи залежно від наявності ізольованих або поєднаних вегетативних і психосоматичних порушень. У 3- і 6-місячний період оцінювали поширення виникнення ознак декомпенсації серцевої недостатності. Виявлено, що наявність вегетативної і/або психосоматичної дисфункції асоціюється

з вищим функціональним класом стенокардії навантаження, вищим функціональним класом і стадією серцевої недостатності. Вивчення відносного ризику наростання важкості серцевої недостатності в 3- і 6-місячний період показало, що найгірший прогностичний профіль є в разі поєднаної вегетативної та поєднаної психовегетативної дисфункції, в 6-місячний період – поєднаної психовегетативної дисфункції з істотним зростанням відносного ризику в часі.

Висновки. За наявності комбінованого психовегетативного дисбалансу існує найбільший відносний ризик наростання важкості хронічної серцевої недостатності упродовж 6 місяців із потужною тенденцією до збільшення протягом усього цього періоду, незважаючи на рекомендації, що надаються пацієнтам для модифікації способу життя і дотримання медикаментозного лікування. За наявності ізольованої гіперсимпатикотонії (за відсутності психосоматичних розладів) підвищується ризик виникнення ознак хронічної серцевої недостатності впродовж 3- і 6-місячного періоду, але не зростає відносний ризик щодо шпиталізації. Психосоматичні розлади за відсутності гіперсимпатикотонії супроводжуються зниженням відносного ризику наростання важкості хронічної серцевої недостатності впродовж 6 місяців.

Ключові слова: серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, вегетативна дисфункція, психосоматична дисфункція, відносний ризик.

Diagnostic and Prognostic Value of Psycho-Autonomic Dysfunction as Factor of Ischemic Heart Failure Progression

O. Katerenchuk, V. Zhdan, I. Katerenchuk

Introduction. Coronary arteries disease or, as it still often named, ischemic heart disease is responsible as for premature death in acute conditions (occurrence of acute coronary syndromes) as for premature death caused by progression of chronic heart failure (CHF) of ischemic etiology.

The pathophysiological mechanisms that lead to the occurrence and progression of psychosomatic and autonomic disorders (in particular, depression) in patients with CHF coincide with the mechanisms of progression of the syndrome of CHF per se.

The solution of this problem lays in adequate primary and secondary prophylaxis of heart function deterioration in patients with coronary arteries disease by taking into account psycho-autonomic disturbances that should be used as markers of increased risk for heart failure decompensation.

Aim. To evaluate the diagnostic and predictive value of psycho-autonomic dysfunction as factor of CHF progression in patients with coronary arteries disease.

Materials and methods. The state of autonomic tonic activity was evaluated by analyzing the heart rate variability using the diagnostic complex Fasagraf. Psychosomatic misbalance was estimated by filling the Hospital Anxiety and Depression Scale. The calculation of relative risk was carried out by constructing four-squared tables.

Results. The study included 151 patients, divided into 4 groups, depending on the presence of isolated or combined vegetative and psychosomatic disorders. In 3 and 6-month periods, the occurrence of signs of decompensation of heart failure was assessed.

The presence of the combined psycho-autonomic imbalance was characterized by the statistically significant increase in relative risk for occurrence of all signs of CHF progression (exception only for hospitalizations) compared with the control group in 3-months period of observation.

The presence of isolated tonic hypersympathetic exertion resulted in elevated relative risk of edema progression, increasing body weight due to congestion, for dyspnea progression and NYHA class worsening. The presence of isolated psychosomatic imbalances led to the statistically significant greater relative risk for the progression of edema and the stage of CHF and for progression of shortness of breathing with the increase of CHF NYHA class.

The presence of combined psycho-autonomic imbalance during the 6-month period of observation resulted in statistically significant increased relative risk for all parameters of CHF progression, even with the slight increase of it compared to the relative risk in the 3-months period.

In the group with solid psychosomatic disorders, the relative risk did not have statistically significant differences compared to the control group. In the group of patients with solid tonic sympathetic exertion tone the relative risk was higher for progression of shortness of breathing and CHF NYHA class, edema and CHF stage worsening and for the increasing needs for the more aggressive therapeutic tactic.

Conclusions. The presence of combined psycho-autonomic disorders or tonic isolated hypersympathetic state causes the increased risk of CHF progression in 3- and 6-months periods. The presence of isolated psychosomatic disorders is characterized by the decrease in the relative risk of progression of dyspnea, edematous syndrome, NYHA functional class and the stage of heart failure during 6-months follow-up period due to the regular aerobic exercises and optimal pharmacological treatment.

Keywords: heart failure, ischemic heart disease, autonomic dysfunction, psychosomatic dysfunction, relative risk.



**М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович,
М. Л. Фармага**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Уміст деяких вазоактивних гуморально-метаболических чинників у хворих на цироз печінки та їх участь у патогенезі коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу

Вступ. Цироз печінки (ЦП) – хронічне поліетіологічне захворювання, що виявляється ураженням паренхіматозної та інтерстиціальної тканини з некрозом і дистрофією гепатоцитів, вузловою регенерацією, дифузним розростанням сполучної тканини, порушенням архітекτονіки органа й виникненням печінкової недостатності [10].

ЦП належить до шести основних причин смерті пацієнтів у віці 35–60 років, що становить 14–30 випадків на 100 000 населення [8]. Зазвичай причинами смерті, а також чинниками, що визначають тактику лікування і прогноз для таких хворих, стають синтропічні поліморбідні ураження інших органів і систем, серед яких ураження системи кровообігу – кардіоміопатія (КМП) та артеріальна гіпотонія – є одними з найбільш частих [1, 2, 3].

Поліпшення діагностики та лікування хворих на ЦП з синтропічними ураженнями серцево-судинної системи передбачає насамперед вивчення їх патогенезу. Результати низки вітчизняних і зарубіжних клінічних досліджень, присвячених цьому питанню, є неоднозначними, а інколи й суперечливими [2, 3, 7, 12, 13, 15, 16, 21, 24, 26]. Доведено, що стан кардіоваскулярної системи у хворих на ЦП залежить від наявності й важкості портальної гіпертензії [17]. Але які саме чинники призводять до ураження системи кровообігу, зокрема, виникнення КМП й артеріальної гіпотонії, у хворих на ЦП досі остаточно не з'ясовано. Серед найбільш імовірних патогенетичних ланок розглядають ендотеліальну дисфункцію, дисбаланс у ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС), а також надпродукування мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) [7, 11, 15, 24].

Мета дослідження. Визначити вміст вазоактивних гуморально-метаболических чинників, а саме: ендоте-

лійзалежних (циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1), показників ренін-альдостеронові системи (ренін, альдостерон) і мозкового натрійуретичного гормону в плазмі крові хворих на цироз печінки, та з'ясувати їх участь у патогенезі коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП у дослідження залучено 603 хворих (445 чоловіків (73,8 %) і 158 жінок (26,2 %) віком від 19 до 80 років (середній вік $49,2 \pm 10,6$ років)), які лікувалися в 2012–2015 рр. у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні.

Пацієнтам проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем до початку лікування відповідно до наказів Міністерства охорони здоров'я України від 13.06.2005 № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»», № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»».

Серед 603 пацієнтів із ЦП виокремлено 490 (81,3 %) хворих на ЦП з позапечінковими ураженнями системи кровообігу (дослідна група – ДГ). Їх стратифіковано на три підгрупи: за наявністю лише синтропічної КМП

(103 пацієнти) – ДГ А, лише синтропічної артеріальної гіпотонії (89 пацієнти) – ДГ Б, інші (306 пацієнтів). Ті хворі, що не мали ураження системи кровообігу (113; 18,7 %), увійшли до групи порівняння (ГП).

Рандомізованим способом для досягнення мети у частини пацієнтів із кожної групи (у 30 хворих з ДГ А, у 27 з ДГ Б та у 25 з ГП) досліджено вміст вазоактивних гуморально-метаболических чинників, а саме: ендотеліальних (цГМФ, Е-1), показників РААС (ренін, альдостерон) та МНП в плазмі крові. Контрольну групу (КГ) склали 17 практично здорових добровольців аналогічних статі й віку.

Дослідження виконано за два етапи. На першому виявляли ендотеліальну дисфункцію, вивчаючи вміст у крові цГМФ, який утворюється у міоцитах стінки периферійних судин під впливом вазодилатора NO [14] та достовірно свідчить про його кількість [4, 6], вміст найпотужнішого місцевого вазоконстриктора – Е-1, оцінюючи стан РААС за вмістом її компонентів – реніну, як одного з найпотужніших вазопресорів, та альдостерону, як регулятора обміну натрію та калію в організмі, а отже, й об'єму крові, що циркулює, а також вивчаючи вміст МНП. На другому етапі досліджували взаємозв'язки між цими ендотеліальними вазоактивними речовинами, що дають змогу комплексно оцінити їх вплив на патогенез коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу.

Уміст цГМФ досліджували за допомогою тестового набору Assay Designs Correlate-EIA cyclic GMP (Сполучені Штати Америки), Е-1 – за допомогою тестового набору Assay Designs Correlate-EIA Е-1 (Сполучені Штати Америки), альдостерону – набором DRG International Inc. ЕІА-4128 (Сполучені Штати Америки), реніну – набором DRG International Inc. ЕІА-5125 (Сполучені Штати Америки) та вміст МНП – набором BioTek Instruments (Сполучені Штати Америки). Усі вазоактивні сполуки визначали методом імуноферментного аналізу.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі EView із використанням описової статистики, дисперсійного аналізу ANOVA, перцентильного аналізу та методу лінійної регресії. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати вивчення вмісту гуморально-метаболических речовин у вибірках і визначення статистично достовірної різниці між дослідними групами, ГП та КГ, наведено в табл. 1–10.

Уміст цГМФ у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією найвищий і становить 90,20 нмоль/мл. Менша кількість метаболіту зафіксована у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП (65,19 нмоль/мл). У пацієнтів ГП з ЦП без синтропічного ураження системи кровообігу вміст цГМФ дорівнює 52,69 нмоль/мл, а у практично здорових добровольців КГ вміст цГМФ найнижчий – 39,70 нмоль/мл (див. табл. 1).

Порівняння кількості цГМФ методом дисперсійного аналізу ANOVA у хворих на ЦП з КГ показало статистично достовірну різницю між КГ та ДГ А (Anova F-statistic = 19,71; $p = 0,00$) і КГ та ДГ Б (Anova F-statistic = 56,81;

$p = 0,00$); між КГ та ГП її немає (Anova F-statistic = 3,99; $p = 0,05$). Під час попарного порівняння кількості цГМФ у групах хворих на ЦП виявлено статистично значущу різницю у кожній парі: між ГП і ДГ А (Anova F-statistic = 11,64; $p = 0,00$), між ГП і ДГ Б (Anova F-statistic = 62,26; $p = 0,00$) та між ДГ А і ДГ Б (Anova F-statistic = 36,20; $p = 0,00$).

Таблиця 1

Уміст циклічного гуанозинмонофосфату в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу й у контрольній групі

№ з/п	Показники вмісту цГМФ	Дослідні групи		ГП, $n = 23$	КГ, $n = 17$
		ДГ А $n = 26$	ДГ Б $n = 27$		
1	Середнє арифметичне, нмоль/мл	65,19 ^{*#}	90,17 ^{*#^}	52,69	39,70
2	Максимальна кількість, нмоль/мл	82,61	128,21	81,49	87,50
3	Мінімальна кількість, нмоль/мл	39,35	62,25	27,19	12,30
4	Стандартне відхилення, нмоль/мл	10,86	18,29	14,70	26,16
5	Нижня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, нмоль/мл	60,80	82,93	46,33	26,25
6	Верхня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, нмоль/мл	69,57	97,41	59,04	53,15

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ ($p < 0,05$);

– статистично достовірна різниця порівняно з ГП ($p < 0,05$);

^ – статистично достовірна різниця порівняно з ДГ А ($p < 0,05$).

Найвища максимальна кількість цГМФ зафіксована у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією. У пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП, пацієнтів ГП з ЦП, але без синтропічного ураження органів системи кровообігу та пацієнтів КГ він майже однаковий і становить 82,61, 81,49 і 87,50 нмоль/мл відповідно. Мінімальна кількість цГМФ також найвища у пацієнтів ДГ Б (62,25 нмоль/мл). Нижчий мінімальний вміст метаболіту виявлено у пацієнтів ДГ А (39,35 нмоль/мл) та ГП (27,19 нмоль/мл). Найнижча мінімальна кількість цГМФ спостерігається у пацієнтів КГ (12,30 нмоль/мл). Волатильність цГМФ у пацієнтів ДГ А становить 10,86 нмоль/мл, що є найнижчим результатом серед усіх вибірок. У ДГ Б волатильність метаболіту становить 18,29 нмоль/мл, у пацієнтів ГП – 14,70 нмоль/мл, а у пацієнтів КГ – 26,15 нмоль/мл, що найбільше серед усіх груп (див. табл. 1).

Додатково визначено 95%-ні довірчі інтервали цГМФ у кожній групі (рис. 1).

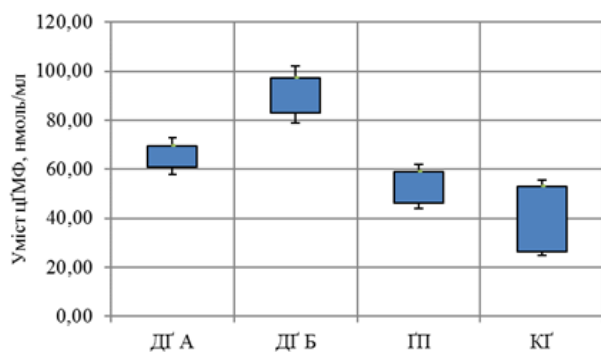


Рис. 1. Уміст циклічного гуанозинмонофосфату у крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та в контрольній групі.

А саме, 95%-й довірчий інтервал цГМФ у пацієнтів ДГ Б найвищий і становить від 82,93 до 97,41 нмоль/мл. У пацієнтів ДГ А межі довірчого інтервалу цГМФ містяться між 60,80 і 69,57 нмоль/мл, ІП – між 46,33 і 59,04 нмоль/мл, а у пацієнтів КГ – між 26,25 та 53,15 нмоль/мл.

Для оцінки частоти розподілу результатів вивчення вмісту цГМФ у кожного пацієнта з ЦП використано перцентильний аналіз, який, незалежно від характеру розподілу досліджуваних ознак, дає змогу виділити осіб із середніми, високими та низькими показниками. Оцінювання здійснюється за таблицями перцентильного типу. Нормальними, середніми вважаємо результати, які властиві половині контингенту (25–75 перцентилів). Повною мірою перцентильна шкала подана п'ятьма цифрами, що відображає значення ознак: 5, 25, 50, 75, 95. Простір між цифрами (коридори) відображають діапазон або різноманітність величини ознаки: 5 % (ділянка від 0 до 5 центилів або від 95 до 100 центилів), або 20 % (ділянка від 5 до 25 або від 75 до 95 центилів), або 50 % (ділянка від 25 до 75 центилів). Кожна вимірювана ознака може бути відповідно розміщена в своєму «коридорі». На основі перцентильних шкал визначено п'ять рівнів: 0–5 – дуже низькі, 5–25 – низькі, 25–75 – середні, 75–95 – високі, 95–100 – дуже високі величини.

Перцентильний розподіл вмісту цГМФ у кожній групі пацієнтів із ЦП наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Перцентильний розподіл величин циклічного гуанозинмонофосфату у крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу

Група хворих	Перцентильний розподіл величин цГМФ, нмоль/мл				
	5	25	50 (медіана)	75	95
ДГ А, n = 26	52,26	58,48	62,60	73,42	81,49
ДГ Б, n = 27	63,34	77,00	87,38	103,43	121,35
ІП, n = 23	30,86	44,47	52,65	61,92	75,11

Для зручнішого проведення аналізу перцентилі зображено графічно (рис. 2).

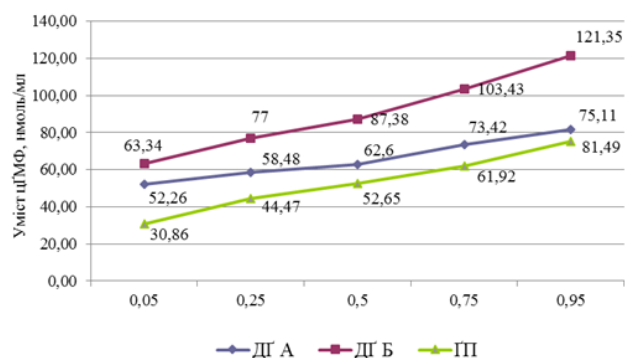


Рис. 2. Перцентильний розподіл величин циклічного гуанозинмонофосфату у крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу.

Як бачимо, у кожній вибірці величини цГМФ, що відповідають певним перцентильям, різні. Вони найвищі у хворих ДГ Б, де дуже низьким (5 перцентилів) є вміст цГМФ близько 63,34 нмоль/мл. У хворих ДГ А така кількість метаболіту відповідає середнім (25–75 перцентилів – від 58,48 до 73,42 нмоль/мл, 50 перцентилів – 62,60 нмоль/мл), а у хворих ІП – високим (75 перцентилів – від 61,92 до 75,11 нмоль/мл) величинам. Коридор низьких показників (5–25 перцентилів) у хворих ДГ Б не перевищує 77,00 нмоль/мл. Відповідно така ж кількість цГМФ у хворих ДГ А потрапляє у високу кількість (75 перцентилів – від 73,42 до 81,49 нмоль/мл), а у ІП – у дуже високу (95 перцентилів – від 75,11 нмоль/мл і більше). Межі середніх величин (25–75 перцентилів) цГМФ у вибірці пацієнтів ДГ Б становлять 77,00 і 103,43 нмоль/мл із медіаною (50 перцентилів) 87,38 нмоль/мл. Такі показники у пацієнтів ДГ А є високими (75–95 перцентилів – від 73,42 до 81,49 нмоль/мл) і дуже високими (95 перцентилів – від 81,49 нмоль/мл і більше), а у пацієнтів ІП – лише дуже високими (95 перцентилів – від 75,11 нмоль/мл і більше). Дуже високі величини цГМФ (95 перцентилів) у пацієнтів ДГ Б 121,35 нмоль/мл. У пацієнтів ДГ А дуже низькі (5 перцентилів) – величини до 52,26 нмоль/мл, а низькі (5–25 перцентилів) – від 52,26 до 58,48 нмоль/мл. Така кількість цГМФ у ІП є середньою (25–75 перцентилів – від 44,47 до 61,92 нмоль/мл, із медіаною 52,65 нмоль/мл). Дуже низькі величини (5 перцентилів) у ІП не перевищують 30,86 нмоль/мл.

Отже, отримані нами результати свідчать, що достовірно найбільша кількість цГМФ зафіксована у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією, дещо нижча – у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП і найнижча – у пацієнтів ІП з ЦП без коморбідного синтропічного ураження системи кровообігу та у КГ, які між собою статистично значуще не відрізняються. Це підтверджує участь NO, вміст якого відображає цГМФ, у формуванні ендотеліальної дисфункції із надпродукуванням вазодилатора і, як наслідок, у виникненні системної вазодилатації, що безпосередньо призводить до артеріальної гіпотонії та опосередковано, через перевантаження серця об'ємом, до – КМП.

Середнє арифметичне Е-1 у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП – найвище і дорівнює 16,10 пг/мл. У пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією середній уміст Е-1 трохи нижчий, ніж у ДГ А (5,39 пг/мл). Найменша кількість Е-1 у пацієнтів ГП з ЦП без коморбідних синтропічних уражень (0,58 пг/мл). У практично здорових добровольців КГ вміст Е-1 становить 0,78 пг/мл.

Методом дисперсійного аналізу ANOVA підтверджено статистично достовірну різницю між кількістю Е-1 у парах ДГ А і КГ (Anova F-statistic = 30,50; $p = 0,00$), ДГ Б і КГ (Anova F-statistic = 4,24; $p = 0,04$), ДГ А і ГП (Anova F-statistic = 42,16; $p = 0,00$), ДГ Б і ГП (Anova F-statistic = 6,16; $p = 0,02$) та ДГ А і ДГ Б (Anova F-statistic = 12,41; $p = 0,00$). Статистично значущої різниці між ГП та КГ не зафіксовано (Anova F-statistic = 0,21; $p = 0,65$).

Таблиця 3

Уміст ендотеліну-1 у крові пацієнтів дослідних груп з цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та в контрольній групі

№ з/п	Показники вмісту Е-1	Дослідні групи		ГП $n=23$	КГ $n=17$
		ДГ А $n=30$	ДГ Б $n=20$		
1	Середнє арифметичне, пг/мл	16,10 * #	5,39 * # ^	0,58	0,78
2	Максимальна кількість, пг/мл	25,00	25,00	7,25	2,80
3	Мінімальна кількість, пг/мл	0,10	0,04	0,04	0,04
4	Стандартне відхилення, пг/мл	11,35	9,14	1,59	1,06
5	Нижня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	11,86	1,11	0,08	0,24
6	Верхня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	20,34	9,67	1,25	1,33

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ ($p < 0,05$); # – статистично достовірна різниця порівняно з ГП ($p < 0,05$); ^ – статистично достовірна різниця порівняно з ДГ А ($p < 0,05$).

Максимальна кількість Е-1 у пацієнтів обох ДГ становить 25,00 пг/мл, тоді як у ГП вона не перевищує 7,25 пг/мл, а в КГ – 2,80 пг/мл. Мінімальна кількість Е-1 у пацієнтів ДГ А найвища (0,10 пг/мл). У всіх інших групах пацієнтів (ДГ Б, ГП та КГ) мінімальний вміст Е-1 становить 0,04 пг/мл. Для пацієнтів ДГ А характерна найнижча волатильність Е-1 (стандартне відхилення 11,35 пг/мл). У пацієнтів ДГ Б мінливість Е-1 становить 9,14 пг/мл. У пацієнтів ГП та КГ волатильність вазоактивної сполуки найнижча – 1,59 і 1,06 пг/мл відповідно.

Окрім цього, були розраховані 95%-ні довірчі інтервали Е-1 для вибірок пацієнтів із ЦП. На рис. 3 довірчі інтервали зображено графічно.

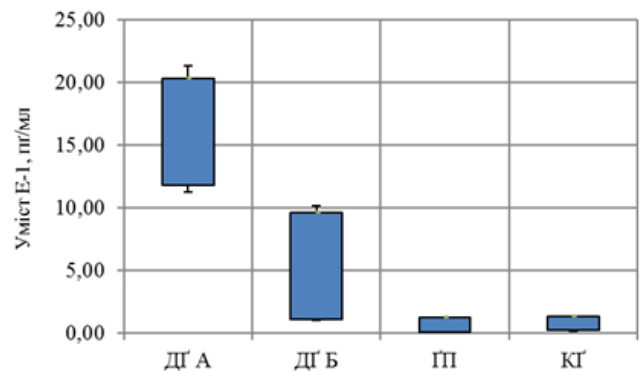


Рис. 3. Уміст ендотеліну-1 у крові пацієнтів дослідних груп з цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та в контрольній групі.

Уміст Е-1 у пацієнтів ДГ А з 95%-ю імовірністю коливається у межах 11,86–20,34 пг/мл, що найвище серед усіх груп пацієнтів. У ДГ Б кількість Е-1 становить 1,11–9,67 пг/мл, у ГП – 0,08–1,25 пг/мл, у КГ – 0,24–1,33 пг/мл.

Розподіл величин Е-1, визначений перцентильним методом, у кожній із вибірок пацієнтів із ЦП наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Перцентильний розподіл величин ендотеліну-1 у крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу

Група хворих	Перцентильний розподіл величин Е-1, пг/мл				
	5	25	50 (медіана)	75	95
ДГ А, $n=30$	0,12	0,94	25,00	25,00	25,00
ДГ Б, $n=20$	0,04	0,06	0,55	4,86	25,00
ГП, $n=23$	0,04	0,04	0,07	0,21	2,25

Для зручнішого проведення аналізу перцентилі зображено графічно (рис. 4).

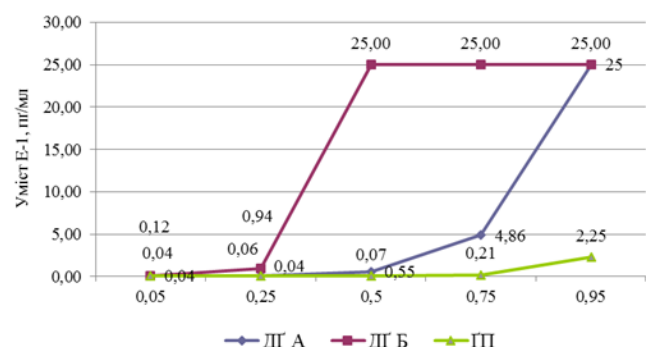


Рис. 4. Перцентильний розподіл величин ендотеліну-1 у крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу.

Результати перцентильного аналізу підтверджують, що у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП зафіксовано найвищий уміст Е-1. Дуже низькі показники Е-1 (5 перцентилів) у пацієнтів ДГ А не перевищують 0,12 пг/мл. Така ж кількість

Е-1 у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією вважається дуже низькою, низькою і середньою, оскільки дуже низькі (5 перцентилів) величини Е-1 менші або дорівнюють 0,04 пг/мл, низькі (5–25 перцентилів) містяться у межах 0,04–0,06 пг/мл і середні (25–75 перцентилів) – від 0,06 до 4,86 пг/мл з медіаною 0,55 пг/мл. У пацієнтів ГП ці величини Е-1 також потрапляють у «коридори» дуже низьких (5 перцентилів – 0,04 пг/мл), низьких (5–25 перцентилів – 0,04 пг/мл) та середніх (25–75 перцентилів – від 0,04 до 0,21 пг/мл з медіаною на рівні 0,07 пг/мл). Низькі показники Е-1 (5–25 перцентилів) у пацієнтів ДГ А перебувають у межах від 0,12 до 0,94 пг/мл, середні (25–75 перцентилів) – від 0,94 до 25,00 пг/мл і відповідно всі значення, що дорівнюють 25,00 пг/мл потрапляють у групи «високих» і «дуже високих». У пацієнтів ДГ Б високі (75–95 перцентилів) величини Е-1 – і від 4,86 до 25,00 пг/мл, а дуже високі (95 перцентилів) – усі результати, що дорівнюють 25,00 пг/мл. У пацієнтів ГП високі (75–95 перцентилів) показники Е-1 – результати від 0,21 до 2,25 пг/мл, а дуже високі (95 перцентилів) – від 2,25 пг/мл і більше.

Отже, достовірно найвищий уміст Е-1 зафіксовано у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП, трохи нижчий – у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією і найнижчий – у пацієнтів ГП та КГ, без статистично значущої різниці між останніми. Це свідчить про участь Е-1 у виникненні передусім КМП через формування дисфункції лівого шлуночка зі залученням Ca^{2+} -залежних механізмів, надмірну проліферацію кардіоміоцитів із формуванням ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка (мітогенна активність Е-1), а також безпосередню токсичну дію на серцевий м'яз [18, 20]. Е-1, впливаючи на кров'яне русло, провокує виникнення артеріальної гіпотонії зокрема, через надмірний вплив метаболіту на ендотеліальні рецептори $\text{E}_{\text{в}}$, що потенціюють синтез NO та інших вазорелаксантів [23].

Уміст реніну в досліджуваних групах наведено в табл. 5. У пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП найвищий серед усіх вибірок і становить 301,46 пг/мл. У пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією майже удвічі нижчий, ніж у ДГ А і дорівнює 161,40 пг/мл. У пацієнтів ГП (без коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу) середнє арифметичне реніну значно нижче, ніж у досліджуваних групах (40,83 пг/мл). У пацієнтів КГ вміст реніну найнижчий (21,55 пг/мл).

Методом дисперсійного аналізу ANOVA визначено статистично значущу різницю між умістом реніну в КГ й у всіх групах пацієнтів із ЦП: між КГ і ДГ А (Anova F-statistic = 28,48; $p = 0,00$), між КГ і ДГ Б (Anova F-statistic = 12,97; $p = 0,00$), між ГП і ДГ А (Anova F-statistic = 34,68; $p = 0,00$), між ГП і ДГ Б (Anova F-statistic = 12,95; $p = 0,00$) та між ДГ А і ДГ

Б (Anova F-statistic = 7,48; $p = 0,01$). Між КГ і ГП статистично значущих відмінностей немає (Anova F-statistic = 2,18; $p = 0,15$).

Таблиця 5

Уміст реніну в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та в контрольній групі

№ з/п	Показники вмісту реніну	Дослідні групи		ГП $n = 25$	КГ $n = 17$
		ДГ А $n = 28$	ДГ Б $n = 27$		
1	Середнє арифметичне, пг/мл	301,46 ^{*#}	161,40 ^{*#^}	40,83	21,55
2	Максимальна кількість, пг/мл	584,33	586,26	227,79	34,40
3	Мінімальна кількість, пг/мл	17,83	26,97	1,78	14,30
4	Стандартне відхилення, пг/мл	215,22	159,35	53,46	6,01
5	Нижня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	218,00	98,35	18,77	18,46
6	Верхня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	384,92	224,45	62,90	24,64

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ ($p < 0,05$); # – статистично достовірна різниця порівняно з ГП ($p < 0,05$); ^ – статистично достовірна різниця порівняно з ДГ А ($p < 0,05$).

Найвищу максимальну кількість реніну зафіксовано у пацієнтів із ЦП та синтропічними коморбідними ураженнями системи кровообігу – ДГ А (584,33 пг/мл) і ДГ Б (586,26 пг/мл). У пацієнтів ГП з ЦП, але без синтропічного ураження органів системи кровообігу, максимальна кількість реніну вдвічі менша, ніж у ДГ і становить 227,79 пг/мл. У практично здорових добровольців КГ максимальна кількість реніну становить 34,40 пг/мл. Мінімальна кількість метаболіту найбільша у пацієнтів ДГ Б, трохи менша у пацієнтів ДГ А (17,83 пг/мл). У ГП мінімальна кількість реніну становить 1,78 пг/мл, у КГ – 14,30 пг/мл. У хворих ДГ А зафіксовано найвищу волатильність реніну (215,22 пг/мл), у хворих ДГ Б вона на третину нижча ніж у ДГ А (159,35 пг/мл), у хворих ГП – майже в чотири рази нижча, ніж у ДГ А (53,46 пг/мл). У пацієнтів КГ мінливість реніну найнижча і дорівнює 6,01 пг/мл.

Визначено також 95%-ні довірчі інтервали показника реніну в кожній групі (рис. 5).

У пацієнтів ДГ А 95%-й довірчий інтервал реніну перебуває в межах 218,00–384,92 пг/мл, що є найвищим показником серед усіх груп. У пацієнтів ДГ Б величини реніну коливаються у нижчих межах – від 98,35 до 224,45 пг/мл, у пацієнтів ГП – від 18,77 до 62,90 пг/мл, а у пацієнтів КГ – у найнижчих – від 18,46 до 24,64 пг/мл.

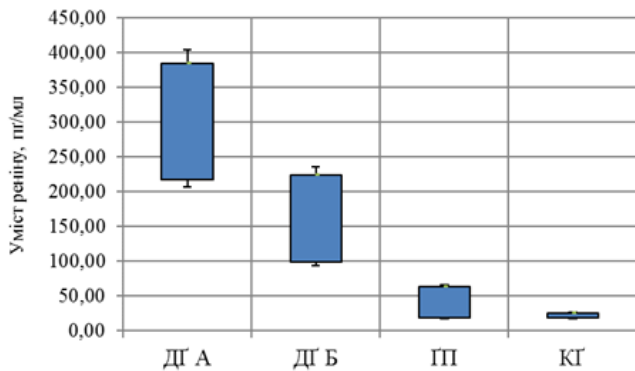


Рис. 5. Уміст реніну в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та в контрольній групі.

Для оцінки частоти розподілу кожної окремої величини у вибірках використовували перцентильний аналіз (табл. 6, рис. 6).

Таблиця 6

Перцентильний розподіл величин реніну в крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу

Група хворих	Перцентильний розподіл величин реніну, пг/мл				
	5	25	50 (медіана)	75	95
ДГ А, n = 28	32,84	128,05	231,07	569,88	582,96
ДГ Б, n = 27	35,64	62,31	100,04	173,93	569,00
ГП, n = 25	3,35	6,67	20,74	40,09	148,71

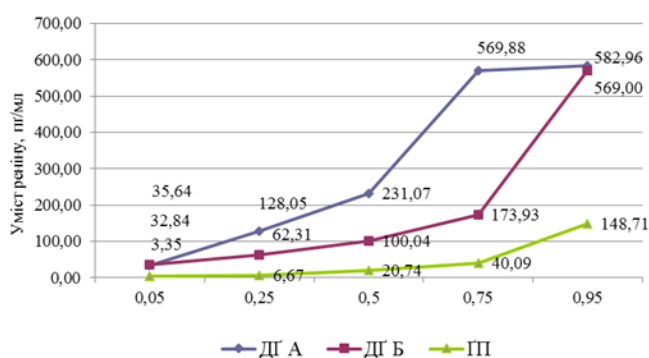


Рис. 6. Перцентильний розподіл величин реніну в крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу.

Як бачимо з табл. 6 і рис. 6, дуже низькі показники, що відповідають 5-му перцентилу, у пацієнтів ДГ А і ДГ Б майже однакові й не перевищують 32,84 і 35,64 пг/мл відповідно. Такі ж величини метаболіту у пацієнтів ГП потрапляють у «коридори» дуже низьких (5-й перцентиль – до 3,35 пг/мл), низьких (5–25-й перцентилі – від 3,35 до 6,67 пг/мл) та частково середніх (25–75-й перцентилі – від 6,67 до 40,09 пг/мл із медіаною 20,74 пг/мл). Низькі показники (5–25-й

перцентилі) реніну у пацієнтів ДГ А – це 32,84–128,05 пг/мл. Така ж кількість реніну в ДГ Б належить до низьких (5–25-й перцентилі – від 35,64 до 62,31 пг/мл) і середніх (25–75-й перцентилі – від 62,31 до 173,93 пг/мл із медіаною 100,04 пг/мл), а у пацієнтів ГП – до високих (75–95-й перцентилі – від 40,09 до 148,71 пг/мл) та дуже високих (95-й перцентиль – понад 148,71 пг/мл) величин. Середні показники (25–75-й перцентилі) реніну в ДГ А коливаються у межах 128,05–569,88 пг/мл із медіаною 231,07 пг/мл. Така кількість сполуки у пацієнтів ДГ Б належать до середніх, високих (75–95-й перцентилі – 173,93–569,00 пг/мл) і дуже високих (95-й перцентиль – понад 569,0 пг/мл) показників.

Отже, достовірно найвища кількість реніну зафіксована у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП, трохи нижча – у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією. Показники вмісту реніну у пацієнтів із ЦП та серцево-судинними синтропічними ураженнями достовірно відрізняються і між собою, і порівняно з ГП та КГ. Статистично значущих відмінностей між останніми не виявлено. Отримана нами інформація підтверджує участь РААС у патогенезі КМП й артеріальної гіпотонії, а саме – основними наслідками впливу надмірної кількості реніну є фіброз серцевого м'яза, що призводить до периваскулярної компресії, зменшення коронарного резерву, ремоделювання і зниження еластичності міокарда та, як наслідок, систолічної і діастолічної дисфункції [22]. Певну роль відіграє ренін у виникненні артеріальної гіпотонії, зокрема, через формування асцитів і патологічний венозний застій. Активування РААС найімовірніше є безпосереднім наслідком порушеної внутрішньопечінкової гемодинаміки та стимулювання барорецепторів нирок унаслідок їх гіперперфузії [5, 9].

Аналіз умісту альдостерону показав, що у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією вміст гормону найвищий і становить 655,54 пг/мл. Трохи нижчий уміст сполуки у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП (448,25 пг/мл). У пацієнтів ГП з ЦП і без синтропічного ураження системи кровообігу та у пацієнтів КГ кількість альдостерону практично однакова (140,86 та 96,24 пг/мл відповідно).

Методом дисперсійного аналізу ANOVA визначено різницю між кожною парою значень. Виявлено статистично значущу різницю між ДГ А і КГ (Anova F-statistic = 18,432; $p = 0,00$), між ДГ Б і КГ (Anova F-statistic = 38,49; $p = 0,00$), між ГП і ДГ А (Anova F-statistic = 19,55; $p = 0,00$), між ГП і ДГ Б (Anova F-statistic = 45,75; $p = 0,00$) та між ДГ А і ДГ Б (Anova F-statistic = 4,78; $p = 0,03$). Проте статистично достовірної різниці не зафіксовано між ГП та КГ (Anova F-statistic = 3,04; $p = 0,09$).

Таблиця 7

Уміст альдостерону в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та контрольної групи

№ з/п	Показники вмісту реніну	Дослідні групи		ГП n = 25	КГ n = 17
		ДГ А n = 28	ДГ Б n = 27		
1	Середнє арифметичне, пг/мл	448,25 ^{*#}	655,54 ^{*#^}	140,84	96,24
2	Максимальна кількість, пг/мл	1379,00	1346,00	430,07	178,90
3	Мінімальна кількість, пг/мл	106,08	165,47	33,41	32,60
4	Стандартне відхилення, пг/мл	334,68	368,32	98,17	45,80
5	Нижня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	318,47	509,81	100,32	72,69
6	Верхня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	578,04	801,28	181,37	119,79

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ ($p < 0,05$); # – статистично достовірна різниця порівняно з ГП ($p < 0,05$); ^ – статистично достовірна різниця порівняно з ДГ А ($p < 0,05$).

У пацієнтів ДГ А і ДГ Б виявлено найвищі показники максимальної кількості альдостерону – 1379,00 і 1346,00 пг/мл відповідно. У пацієнтів ГП максимальна кількість альдостерону становить 430,07 пг/мл, а у пацієнтів КГ – 96,24 пг/мл. Найвищу мінімальну кількість альдостерону зафіксовано у пацієнтів ДГ Б (165,47 пг/мл), нижчу – у пацієнтів ДГ А (106,08 пг/мл). У пацієнтів ГП та КГ мінімальна кількість гормону найнижча (33,41 і 32,60 пг/мл відповідно). Волатильність показників альдостерону найвища у пацієнтів ДГ А та ДГ Б (334,68 і 368,32 пг/мл відповідно). У пацієнтів ГП виявлена утричі нижча мінливість альдостерону (98,17 пг/мл), а у пацієнтів КГ – більш ніж у шість разів нижча (45,80 пг/мл).

95%-ні довірчі інтервали значень альдостерону в кожній групі зображено на рис. 7.

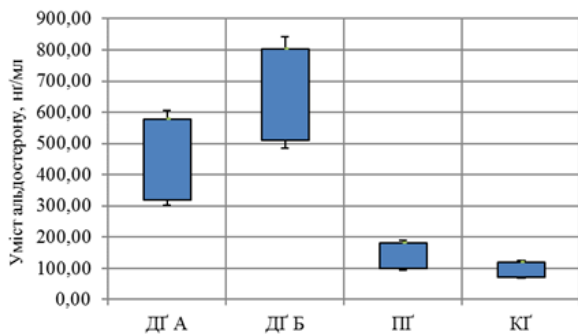


Рис. 7. Уміст альдостерону в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та контрольної групи.

Як бачимо з табл. 7 і рис. 7, 95%-й довірчий інтервал умісту альдостерону в пацієнтів ДГ Б найвищий і становить 509,81–801,28 пг/мл, у пацієнтів ДГ А – 318,47–578,04 пг/мл, у пацієнтів ГП – 100,32–181,37 пг/мл, а у пацієнтів КГ найнижчий – 72,69–119,79 пг/мл.

У табл. 8 наведено результати перцентильного аналізу частоти розподілу величин альдостерону.

Таблиця 8

Перцентильний розподіл величин альдостерону в крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу

Група хворих	Перцентильний розподіл величин альдостерону, пг/мл				
	5	25	50 (медіана)	75	95
ДГ А, n = 28	133,94	195,27	347,78	634,28	1186,63
ДГ Б, n = 27	175,81	346,30	651,49	821,95	1290,10
ГП, n = 25	46,15	78,02	113,00	173,00	369,97

Результати, наведені в табл. 8, графічно зображено на рис. 8.

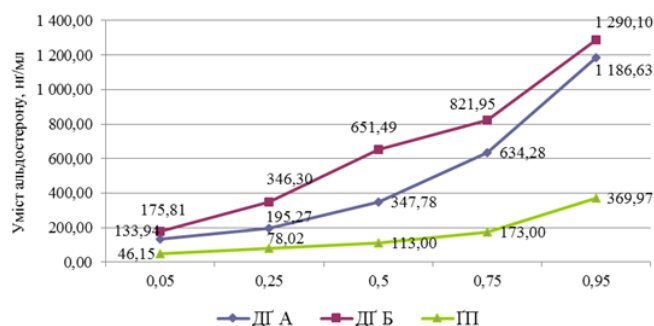


Рис. 8. Перцентильний розподіл величин альдостерону в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу.

Згідно з результатами перцентильного аналізу, у пацієнтів ДГ Б виявлено найбільшу кількість альдостерону. Дуже низькі (5 перцентилів) величини гормону в ДГ Б – до 175,81 пг/мл. Таку ж кількість альдостерону зафіксовано у пацієнтів ДГ А, що належать до дуже низьких (5 перцентилів – до 133,94 пг/мл) та низьких (5–25 перцентилів – від 133,94 до 195,27 пг/мл), а у ГП – до дуже низьких (5 перцентилів – до 46,15 пг/мл), низьких (5–25 перцентилів – від 46,15 до 78,02 пг/мл) і середніх (25–75 перцентилів – від 78,02 до 173,00 пг/мл з медіаною 113,00 пг/мл) величин. Низькі показники (5–25 перцентилів) альдостерону в ДГ Б перебувають у межах 175,81–346,30 пг/мл. Такі ж величини альдостерону у пацієнтів ДГ А перебувають у «коридорах» середніх (25–75 перцентилів – від 195,27 до 634,28 пг/мл із медіаною 347,78 пг/мл), а в ГП – високих (75–95 перцентилів – від 173,00 до 369,97 пг/мл) показників. Середній (25–75 перцентилів) уміст альдостерону в ДГ Б – це кількість

сполуки від 346,30 до 821,95 пг/мл з медіаною 651,49 пг/мл, високий (75–95 перцентилів) – від 821,95 до 1290,10 пг/мл, а дуже високий (95 перцентилів) – понад 1290,10 пг/мл. У ДГ А високі (75–95 перцентилів) показники перебувають у межах 634,28 і 1186,63 пг/мл, а дуже високий (95 перцентилів) перевищують 1186,63 пг/мл. У ГП дуже високий (95 перцентилів) уміст альдостерону перевищує 369,97 пг/мл.

Отримані результати свідчать, що достовірно найбільша кількість альдостерону виявлена у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією, трохи нижча – у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП. Уміст альдостерону у пацієнтів ГП з ЦП без синтропічного ураження системи кровообігу майже такий, як КГ. Це віддзеркалює ключову роль вторинного гіперальдостеронізму у виникненні патологічної гемодинаміки за умов ЦП, що призводить до гіпернатріємії, гіпокаліємії, підвищення об'єму крові, значна частина якої депонується в судинах черевної порожнини, внаслідок чого різко знижується ефективний об'єм крові, виникає гіпоксія життєво важливих органів, зокрема нирок, та, як наслідок, реактивується РААС і замикається «хибне коло». Ураження серця в цьому випадку найімовірніше зумовлене перевантаженням його об'ємом.

У пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП уміст МНП становить 1115,23 пг/мл, що є найвищим результатом серед усіх груп пацієнтів. Удвічі менший уміст зафіксовано в пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією (592,67 пг/мл), майже в шість разів менший – у ГП з ЦП без коморбідного синтропічного ураження системи кровообігу (251,14 пг/мл). У пацієнтів КГ кількість МНП становить 170,09 пг/мл (табл. 9).

Таблиця 9

Уміст мозкового натрійуретичного пептиду в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та контрольної групи

№ з/п	Показники вмісту МНП	Дослідні групи		ГП n = 25	КГ n = 17
		ДГ А n = 28	ДГ Б n = 27		
1	Середнє арифметичне, пг/мл	1115,23 ^{*#}	592,67 ^{*#^}	251,14	170,09
2	Максимальна кількість, пг/мл	3921,00	3017,00	928,79	576,70
3	Мінімальна кількість, пг/мл	85,23	7,59	34,60	33,20
4	Стандартне відхилення, пг/мл	914,40	601,98	245,17	162,01
5	Нижня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	760,63	354,48	149,94	86,79
6	Верхня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього значення, пг/мл	1469,83	830,86	352,36	253,39

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ ($p < 0,05$); # – статистично достовірна різниця порівняно з ГП ($p < 0,05$); ^ – статистично достовірна різниця порівняно з ДГ А ($p < 0,05$).

Вибірки значень МНП пацієнтів із ЦП достовірно відрізняються між собою: ГП і ДГ А (Anova F-statistic = 20,94; $p = 0,00$), ГП і ДГ Б (Anova F-statistic = 6,97; $p = 0,01$) та ДГ А і ДГ Б (Anova F-statistic = 6,22; $p = 0,02$). У порівнянні з КГ отримано такі результати: статистично значущої різниці немає між КГ і ГП (Anova F-statistic = 1,43; $p = 0,24$), але є між КГ і ДГ А (Anova F-statistic = 17,67; $p = 0,00$) та між КГ і ДГ Б (Anova F-statistic = 7,95; $p = 0,01$).

У пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП максимальна кількість МНП найвища і становить 3921,00 пг/мл, у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією вона трохи нижча (3017,00 пг/мл). Приблизно в чотири рази нижча максимальна кількість гормону в ГП (928,79 пг/мл) та приблизно у вісім разів нижча максимальна кількість МНП у практично здорових добровольців КГ (576,70 пг/мл). У пацієнтів ДГ А також найвища мінімальна кількість сполуки (85,23 пг/мл). У пацієнтів ГП і КГ мінімальна кількість МНП майже однакова й становить 34,60 і 33,20 пг/мл відповідно. У пацієнтів ДГ Б мінімальна кількість гормону найнижча (7,59 пг/мл). Волатильність показників МНП найвища у хворих ДГ А (914,4 пг/мл), нижча – у ДГ Б (601,98 пг/мл) та найнижча – у ГП (245,17 пг/мл) і КГ (162,01 пг/мл).

95%-ні довірчі інтервали значень альдостерону в кожній групі зображено на рис. 9.

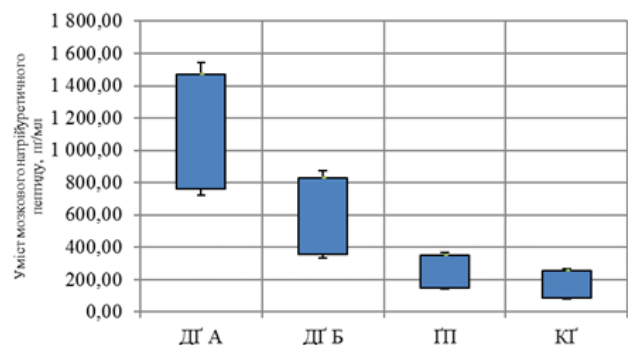


Рис. 9. Уміст мозкового натрійуретичного пептиду в крові пацієнтів дослідних груп із цирозом печінки й синтропічними захворюваннями системи кровообігу та контрольної групи.

Наведена в табл. 9 і на рис. 9 інформація свідчить, що з 95%-ю імовірністю найвищий діапазон величин МНП є у пацієнтів ДГ А з ЦП та КМП (від 760,63 до 1469,83 пг/мл), нижчий – у пацієнтів ДГ Б з ЦП й артеріальною гіпотонією (від 354,48 до 830,86 пг/мл) і найнижчий – у пацієнтів ГП без синтропічних захворювань системи кровообігу (від 149,94 до 352,36 пг/мл) та пацієнтів КГ (від 86,79 до 253,39 пг/мл).

У табл. 10 і на рис. 10 подано результати перцентильного аналізу частоти розподілу величин МНП у вибірках.

Згідно з результатами перцентильного аналізу, у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП виявлені найвищі величини МНП. До дуже низьких показників (5 перцентилів) у пацієнтів ДГ А належать величини МНП, які не перевищують 250,34 пг/мл. Така ж кількість МНП у пацієнтів ДГ Б належить до дуже низьких (5 перцентилів – до 97,55 пг/мл) і низьких (5–25 пер-

центилів – від 97,55 до 243,99 пг/мл), а у пацієнтів ІП – до дуже низьких (5 перцентилів – до 45,07 пг/мл), низьких (5–25 перцентилів – від 45,07 до 86,92 пг/мл) та частково середніх (25–75 перцентилів – від 86,92 до 322,20 пг/мл з медіаною 169,62 пг/мл) величин.

Таблиця 10

Перцентильний розподіл величин мозкового натрійуретичного пептиду в крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу

Група хворих	Перцентильний розподіл величин МНП, пг/мл				
	5	25	50 (медіана)	75	95
ДГ А, n = 28	250,34	439,82	845,62	1571,75	2943,40
ДГ Б, n = 27	97,55	43,99	418,74	761,47	1405,70
ІП, n = 25	45,07	86,92	169,62	322,20	840,73

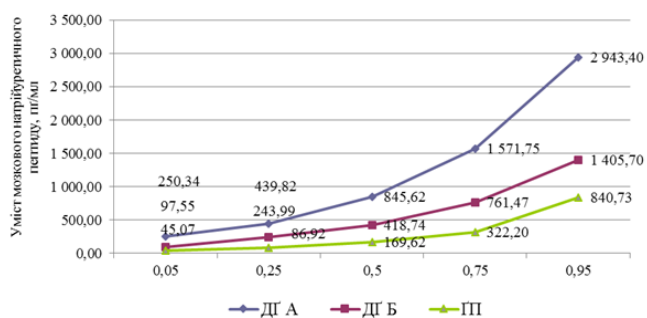


Рис. 10. Перцентильний розподіл величин мозкового натрійуретичного пептиду в крові пацієнтів із цирозом печінки та синтропічними захворюваннями системи кровообігу.

У пацієнтів ДГ А низькі показники (5–25 перцентилів) – це величини в межах від 250,34 до 439,82 пг/мл, середні (25–75 перцентилів) – від 439,82 до 1571,75 пг/мл з медіаною 845,62 пг/мл. Такий же вміст МНП у пацієнтів ДГ Б є як середніми (25–75 перцентилів – від 243,99 до 761,47 пг/мл з медіаною 418,74 пг/мл), так і високими (75–95 перцентилів – від 761,47 до 1405,70 пг/мл) та дуже високими (95 перцентилів – понад 1405,70 пг/мл) величинами, а у пацієнтів ІП – лише високими (75–95 перцентилів – від 322,20 до 840,73 пг/мл) та дуже високими (95 перцентилів – понад 840,73 пг/мл). Високі (75–95 перцентилів) показники МНП у пацієнтів ДГ А – це величини від 1571,75 до 2943,40 пг/мл, а дуже високі (95 перцентилів) – понад 2943,40 пг/мл.

Достовірно найбільша кількість МНП у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП, нижча – у пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією зі статистично значущою різницею між собою та порівняно з ІП і КГ. Уміст МНП у пацієнтів ІП з ЦП й без синтропічного ураження системи кровообігу достовірно не відрізняється від показників КГ. У пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП МНП є не лише причиною, а й наслідком серцевого ураження.

Оскільки, згідно з результатами клінічних досліджень [19, 25, 26], МНП продукує лівий шлуночок у відповідь на міокардіальний стрес, щоб зменшити ефективний об'єм крові (збільшити судинну проникність), пригнічує викид катехоламінів, та безпосередньо впливає на стінку судин, спричинюючи їх вазодилатацію. Вказані ефекти за умов ЦП поглиблюють уже порушену гемодинаміку, знову ж таки замикаючи «хибне коло» з ураженням серця.

Отже, цГМФ, Е-1, ренін, альдостерон та МНП беруть участь у патогенезі коморбідних синтропічних уражень системи кровообігу у хворих на ЦП. Зокрема, у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП переважає вплив Е-1, реніну та МНП, що зумовлюють систолічну та діастолічну дисфункцію безпосереднім токсичним впливом на міокард чи опосередковано – через перевантаження серця об'ємом. У пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією основними чинниками є цГМФ й альдостерон, які зумовлюють зниження артеріального тиску завдяки вазодилатації периферійних судин унаслідок дії місцевих вазодилаторів і вторинного гіперальдостеронізму, а також патологічного перерозподілу венозної крові.

Використовуючи метод лінійної регресії, ми проаналізували залежність між вибірками, що було другим кроком дослідження (табл. 11–13).

Таблиця 11

Залежність між вазоактивними речовинами у пацієнтів із цирозом печінки та синтропічною кардіоміопатією

№ з/п	Ендотеліязалежні вазоактивні речовини	цГМФ	Е-1	Ренін	Альдостерон	МНП
1	цГМФ		2,86*	5,16*	7,49*	0,03*
2	Е-1			-0,04*	-0,02*	0,01*
3	Ренін				0,40*	0,17*
4	Альдостерон					1,83*
5	МНП					

Примітка. * – статистично достовірна залежність ($p < 0,05$).

У пацієнтів ДГ А виявлено статистично значущу залежність між усіма парами величин. Коефіцієнт регресії між МНП і цГМФ дорівнює 0,03 ($p = 0,00$), між МНП та Е-1 – 0,01 ($p = 0,00$), а МНП та реніном – 0,17 ($p = 0,00$), що відображає наростання МНП на 1,0 нмоль/мл паралельно зі зростанням цГМФ на 0,03 пг/мл, Е-1 – на 0,01 пг/мл, альдостерону – на 0,17 пг/мл відповідно. Коефіцієнт залежності між реніном і цГМФ й альдостероном та цГМФ становить 5,16 ($p = 0,00$) і 7,49 ($p = 0,00$) відповідно, що свідчить про збільшення реніну на 5,16 пг/мл і альдостерону на 7,49 пг/мл під час зростання цГМФ на 1,0 нмоль/мл. Коефіцієнт залежності між альдостероном та Е-1 становить – 0,02 ($p = 0,01$), між альдостероном і реніном – 0,40 ($p = 0,00$), між альдостероном і МНП – 1,83 ($p = 0,00$), а отже, збільшення альдостерону на 1,0 пг/мл супроводжується наростанням умісту реніну на 0,40 пг/моль і МНП

– на 1,83 пг/мл та зменшенням умісту Е-1 на 0,02 пг/мл. β -коефіцієнт між кількістю реніну й Е-1 дорівнює – 0,04 ($p = 0,00$), що відображає зменшення рівня Е-1 на 0,04 пг/мл під час наростання реніну на 1,0 пг/мл. Коефіцієнт залежності між кількістю Е-1 та цГМФ дорівнює 2,86 ($p = 0,00$), тобто наростання цГМФ на 2,86 нмоль/мл супроводжується паралельним збільшенням Е-1 на 1,0 пг/мл.

У пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП усі місцеві вазоактивні сполуки взаємозв'язані. Для виділення альдостерону у пацієнтів ДГ А потрібна висока концентрація реніну, як і для виділення 1,0 пг/мл цГМФ. Продування останнього відбувається також через надмір альдостерону, що свідчить про гіперактивність РААС у пацієнтів ДГ А. Окрім цього, у пацієнтів цієї групи виявлено й опосередковане – через МНП – активування цГМФ РААС. Своєю чергою активування РААС призводить до одночасного, але незначного зменшення концентрації Е-1. У пацієнтів ДГ А зафіксовано також ендотеліальну дисфункцію, що виявляється одночасним паралельним наростанням кількості вазоконстриктора Е-1 і вазодилатора цГМФ. Отже, у пацієнтів ДГ А з ЦП та синтропічною КМП спостерігається гіперактивність РААС, зокрема реніну, та ендотеліальна дисфункція з одночасним наростанням умісту як вазоконстриктора Е-1, так і вазодилатора цГМФ, що підтверджує їх ключову участь у патогенезі синтропічної КМП за умов ЦП.

У пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією виявлено особливі зв'язки між місцевими вазоактивними речовинами (табл. 12).

Таблиця 12

Залежність між вазоактивними речовинами у пацієнтів із цирозом печінки та синтропічною артеріальною гіпотонією

№ з/п	Ендотеліальні вазоактивні речовини	цГМФ	Е-1	Ренін	Альдостерон	МНП
1	цГМФ		4,45*	0,28*	7,38*	0,01*
2	Е-1			-0,01	-7,00	-0,01
3	Ренін				0,19*	1,96*
4	Альдостерон					0,26*
5	МНП					

Примітка. * – статистично достовірна залежність ($p < 0,05$).

У пацієнтів ДГ Б спостерігається достовірна залежність між такими парами: вмістом Е-1 і цГМФ, реніну та цГМФ, альдостерону та цГМФ, МНП та цГМФ, реніну й альдостерону, реніну та МНП й альдостерону та МНП. Між рівнями МНП та цГМФ і МНП й альдостероном коефіцієнт регресії становить 0,01 ($p = 0,02$) і 0,26 ($p = 0,03$) відповідно, що вказує на збільшення концентрації цГМФ на 0,01 нмоль/мл і альдостерону на 0,26 пг/мл паралельно зі зростанням МНП на 1,0 пг/мл. β -коефіцієнти між кількістю Е-1 і цГМФ та кількістю реніну й цГМФ дорівнює 4,45 ($p = 0,02$) та 0,28 ($p = 0,00$) відповідно, що відображає наростання цГМФ на 4,45 нмоль/мл під час зростання Е-1 на 1,0 пг/мл та на 0,28 нмоль/мл під час зростання реніну на 1,0 пг/мл. Коефіцієнт залежності між альдостероном та реніном і між МНП та реніном дорівнює 0,19 ($p = 0,02$) і 1,96

($p = 0,00$) відповідно, а отже, зростання альдостерону на 1,0 пг/мл призводить до зростання кількості реніну 0,19 пг/мл, а зростання кількості реніну на 1,0 пг/мл – до зростання МНП на 1,96 пг/мл. Між іншими парами значень статистично значущої залежності не виявлено: β -коефіцієнт між реніном та Е-1 дорівнює -0,01 ($p = 0,39$), між альдостероном та Е-1 – -7,00 ($p = 0,49$), між МНП та Е-1 – -0,01 ($p = 0,18$), що вказує на зворотну залежність між змінними.

У пацієнтів ДГ Б з ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією зафіксовано ендотеліальну дисфункцію з одночасним наростанням кількості вазоактивних сполук, функції яких протилежні – Е-1 та цГМФ, зокрема, з виділенням удвічі більшої кількості цГМФ, ніж у ДГ А. Виділенню цГМФ сприяє також активування РААС, як самостійно, так і опосередковано – через МНП. Проте для зростання цГМФ у пацієнтів ДГ Б потрібна нижча кількість реніну, ніж у ДГ А, а також така ж кількість альдостерону як ДГ А. Вплив МНП на цГМФ у пацієнтів ДГ Б такий же, як і у пацієнтів ДГ А. Особливостей у зв'язку між реніном і альдостероном у пацієнтів ДГ Б не зафіксовано. Як бачимо з отриманих результатів, ключову роль у пацієнтів із ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією відіграє ендотеліальна дисфункція з надпродукуванням цГМФ.

У табл. 13 наведено залежність між вазоактивними сполуками у пацієнтів ПГ з ЦП, але без коморбідного синтропічного ураження системи кровообігу.

Таблиця 13

Залежність між вазоактивними речовинами у пацієнтів із цирозом печінки без синтропічного ураження органів кровообігу

№ з/п	Ендотеліальні вазоактивні речовини	цГМФ	Е-1	Ренін	Альдостерон	МНП
1	цГМФ		-1,43*	0,60*	2,40*	4,78*
2	Е-1			11,12*	0,58	-25,07
3	Ренін				0,22*	-1,28
4	Альдостерон					-0,56
5	МНП					

Примітка. * – статистично достовірна залежність ($p < 0,05$).

Як бачимо з табл. 13, у пацієнтів ПГ статистично достовірну залежність виявлено між такими парами: реніном і цГМФ, реніном і Е-1, альдостероном і цГМФ, альдостероном і реніном і МНП та цГМФ. Коефіцієнт регресії між реніном і цГМФ дорівнює 0,60 ($p = 0,00$), а отже, в разі збільшення вмісту цГМФ на 1,0 нмоль/мл кількість реніну зростає на 0,60 пг/мл. β -коефіцієнт між реніном та Е-1 дорівнює 11,12 ($p = 0,03$), що відображає зростання реніну на 11,12 пг/мл паралельно зі збільшенням Е-1 на 1,0 пг/мл. Коефіцієнт залежності між альдостероном і цГМФ дорівнює 2,40 ($p = 0,00$), що відображає збільшення альдостерону на 2,40 пг/мл паралельно з наростанням цГМФ на 1,0 нмоль/мл. Залежність між альдостероном і реніном становить 0,22 ($p = 0,04$), а отже, збільшення

альдостерону на 1,0 пг/мл супроводжується збільшенням реніну на 0,22 пг/мл. β -коефіцієнт між МНП та цГМФ дорівнює 4,78 ($p = 0,00$), що свідчить про зростання МНП на 4,78 пг/мл паралельно зі зростанням цГМФ на 1,0 нмоль/мл. Усі інші коефіцієнти залежності не є статистично значущими, проте за значенням ми можемо судити про напрямок зв'язку між ними: між цГМФ та Е-1 спостерігається обернена залежність ($-1,43$, $p = 0,52$), як і між МНП та Е-1 ($-25,07$, $p = 0,48$), між МНП та реніном ($-1,28$, $p = 0,18$) і між МНП та альдостероном ($-0,56$, $p = 0,28$), а між альдостероном та Е-1 – пряма ($0,58$, $p = 0,97$).

Отже, ренін, як перша ланка РААС, потенціює помірне виділення альдостерону, який своєю чергою унаслідок затримки електролітів та рідини зумовлює розширення судин (наростання цГМФ під впливом альдостерону і відповідно реніну). Виділення цГМФ також урівноважується МНП, який і сам володіє незначними вазодилатативними властивостями. Водночас для врівноваження системи вазодилатації – вазоконстрикції незначною мірою зростає вміст вазоконстриктора Е-1 під впливом реніну. Усе це захищає від надмірного розширення судин і виникнення артеріальної гіпотонії, а також токсичного впливу на міокард високих концентрацій метаболітів.

Аналізуючи отримані результати, доходимо **висновку**, що такі гуморально-метаболічні сполуки, як циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1, ренін, альдостерон і мозковий натрійуретичний пептид, утворюючи патологічні взаємозв'язки, беруть участь у патогенезі синдропа уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки. У пацієнтів із цирозом печінки та синдропом кардіоміопатією спостерігається гіперактивність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з надмірною кількістю реніну, розбалансування у системі місцевих ендотеліальних сполук із надвиробництвом ендотеліну-1, а також надпродукування мозкового натрійуретичного пептиду. Усе це в комплексі зумовлює токсичне ураження серця з виникненням систолічної і діастолічної дисфункції та перевантаження серця об'ємом крові. У пацієнтів із цирозом печінки та синдропом артеріальної гіпотонії основними патогенетичними чинниками виступають ендотеліальна дисфункція з надміром циклічного гуанозинмонофосфату, що відображає гіперпродукування найпотужнішого місцевого вазодилатора NO, та гіперальдостеронізм, що призводить до розширення периферійних судин, депонування надмірної кількості крові в органах черевної порожнини і, як наслідок, зниження ефективного об'єму крові, що циркулює, до артеріальної гіпотонії.

Список літератури

1. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фармага МЛ, Толопко СІ. Характеристика синдропа поліморбідних уражень у хворих на цироз печінки та залежність їх частоти від тяжкості хвороби. Сучасна гастроентерологія. 2013;4:23–30 (Abrahamovych MO, Abrahamovych OO, Farmaha ML, Tolopko SI. Characteristics of syndromic polymorbid lesions in patients with the liver cirrhosis and their dependence on the severity of the disease. Modern Gastroenterology. 2013;4:23–30) (Ukrainian).
2. Бабак ОЯ, Колесникова ЕВ, Дубров КЮ. Современные представления о цирротической кардиомиопатии. Український терапевтичний журнал. 2009;2:102–108 (Babak OY, Kolesnykova EV, Dubrov KY. Modern ideas about cirrhotic cardiomyopathy. Ukrainian Therapeutic Journal. 2009;2:102–108) (Ukrainian).
3. Волошин ОІ, Присяжнюк ВП, Присяжнюк ПВ. Ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки невірусного походження. Клінічна та експериментальна патологія. 2009;8:106–110 (Voloshyn OI, Prisyazhnyuk VI, Prisyazhnyuk PV. Defeat of the cardiovascular system in patients with cirrhosis of the liver not of viral origin. Clinical and Experimental Pathology. 2009;8:106–110) (Ukrainian).
4. Ивашкин ВТ, Морозова МА, Маевская МВ. Гепатопульмональный синдром. Трансплантология. 2009;2:5–8 (Ivashkin VT, Morozova MA, Maevskaya MV. Hepatopulmonary syndrome. Transplantation. 2009;2:5–8) (Russian).
5. Коваленко ВН, Талаева ТВ, Братусь ВВ. Ренин-ангиотензиновая система в кардиальной патологии. Ч. 1. Український кардіологічний журнал. 2012;3:105–129 (Kovalenko VN, Talaeva TV, Bratus' VV. Renin-angiotensin system in cardiac pathology. Part 1. Ukrainian Journal of Cardiology. 2012;3:105–129) (Russian).
6. Курсов СВ, Михневич КГ, Лизогуб НВ, Скороплет СН. Гепатопульмональный синдром. Медицина неотложных состояний. 2009;24:75–82 (Kursov SB, Myhnevych KH, Lyhosub NV, Skoroplet SN. Hepatopulmonary syndrome. Emergency Medicine. 2009;24:75–82) (Russian).
7. Пентюк НО, Харченко НВ. Роль ендотоксину та вазоактивных метаболитів у розвитку декомпенсації цирозу печінки. Гепатологія. 2010;3:32–40 (Pentyuk NO, Harchenko NV. The role of endotoxin and vasoactive metabolites in the development of decompensatory cirrhosis of the liver. Hepatology. 2010;3:32–40) (Ukrainian).
8. Сергієні ОВ, Паніна СС, Войтчак ТГ та ін. Епідеміологічні аспекти та причини інвалідності внаслідок хронічного гепатиту. Гастроентерологія: міжвід. зб. 2007;38:26–32 (Serhienko OV, Panina SS, Voytchak TH et al. Epidemiological aspects and causes of disability due to chronic hepatitis. Gastroenterology: interagency collection. 2007;38:26–32) (Ukrainian).
9. Талаева ТВ, Братусь ВВ. Ренин-ангиотензиновая система в кардиоваскулярной патологии: возможности фармакологической коррекции. Український медичний часопис. 2012;1(87):115–122 (Talaeva TV, Bratus' VV. Renin-angiotensin system in cardiovascular pathology: the possibility of pharmacological correction. Ukrainij Medichnij Chasopis. 2012;1(87):115–122) (Ukrainian).
10. Шипулін ВП. Цироз печінки: питання терапії. Лікарська справа = Врачебное дело. 2007;1–2:36–40 (Shypulin VP. Liver Cirrhosis: Therapy Issues. Likars'ka Sprava. 2007;1–2:36–40) (Ukrainian).
11. Щекотова АП, Туев АВ, Щекотов ВВ и др. Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и синдромов, возникающих при хронических диффузных заболеваниях печени. Казанский медицинский журнал. 2010;91(2):143–

- 148 (Shchekotova AP, Tuev AV, Shchekotov VV et al. Interconnection between the indices of endothelial dysfunction and syndromes caused by chronic diffuse liver diseases. *Kazan Medical Journal*. 2010;91(2):143-148) (Russian).
12. Baik SK, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: causes and consequences. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(1 Suppl):185-190. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2004.03639.x>
13. Hu LS, George J, Wang JH. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2013;19(11):1707-1717. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i11.1707>
14. Iwakiri Y, Kim MY. Nitric oxide in liver diseases. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(8):524-536. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.05.001>
15. Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. *Clin Mol Hepatol*. 2015;21(4):319-325. <https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.4.319>
16. Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, Lemasters JJ, Uflacker R, Reuben A. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):516-523. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1905-6>
17. Micano C, Garcia-Tsao G. Portal hypertension. *Gastroenterol Clin. North Am*. 2010;39(3):681-695. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.08.015>
18. Munter K, Kirchengast M. The role of endothelin receptor antagonists in cardiovascular pharmacotherapy. *Exp Opin Emerg Drugs*. 2001;6:3-11. <https://doi.org/10.1517/14728214.6.1.3>
19. Radvan M, Svoboda P, Radvanová J. Brain natriuretic peptide in decompensation of liver cirrhosis in non-cardiac patients. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(89):181-185.
20. Rothermund L, Pinto YM, Hoher B, Vetter R, Leggewie S, Kobetamehl P et al. Cardiac endothelin system impairs left ventricular function in renin-dependent hypertension via sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} uptake. *Circulation*. 2000;102(3):1582-1588. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.13.1582>
21. Torregrosa M, Aguadé S, Dos L, Segura R, González A, Evangelista A et al. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*. 2005;42(1):68-74. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.09.008>
22. Unger T, Li J. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2004;5(1 Suppl):S7-10. <https://doi.org/10.3317/jraas.2004.024>
23. Vatter H, Zimmermann M, Tesanovic V, Raabe A, Schilling L, Seifert V. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm. Part I: inhibitory effect on endothelin(A) receptor-mediated contraction. *J Neurosurg*. 2005;102(6):1101-1107. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.6.1101>
24. Wereszczynka-Siemiatkowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiatkowski A, Bondyra Z, Wasilica-Berger J, Mroczo B et al. Endothelin 1 and transforming growth factor- β 1 correlate with liver function and portal pressure in cirrhotic patients. *Cytokine*. 2015;76(2):144-151. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.025>
25. Wong F, Siu S, Liu P, Blendis LM. Brain natriuretic peptide: is it a predictor of cardiomyopathy in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(6):621-628. <https://doi.org/10.1042/cs1010621>
26. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoglu M, Harputluoglu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(7):1115-1120. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03906.x>

Стаття надійшла до редакції журналу 17 жовтня 2017 р.

Уміст деяких вазоактивних гуморально-метаболических чинників у хворих на цироз печінки та їх участь у патогенезі коморбідних синдропрічних уражень системи кровообігу

М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, М. Л. Фармага

Вступ. Цироз печінки – хронічне поліетіологічне захворювання, що належить до шести основних причин летальності пацієнтів у віці 35–60 років. Тактику лікування і прогноз хворих на цироз печінки визначають передусім синдропрічні поліморбідні ураження інших органів та систем, серед яких ураження системи кровообігу – кардіоміопатія й артеріальна гіпотонія – є одними з найбільш частих. Поліпшення діагностики та лікування таких хворих передбачає насамперед вивчення їх патогенезу. Серед найбільш імовірних патогенетичних ланок розглядають ендотеліальну дисфункцію, дисбаланс у ренін-ангіотензин-альдостероновій системі, а також надпродукування мозкового натрійуретичного пептиду.

Мета. Дослідити вміст вазоактивних гуморально-метаболических чинників, а саме: ендотеліальних (циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1), показників ренін-альдостеронові системи (ренін, альдостерон) і мозкового натрійуретичного гормону в плазмі крові хворих на цироз печінки та з'ясувати їх участь у патогенезі коморбідних синдропрічних уражень системи кровообігу.

Матеріали й методи. У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю цирозу печінки у дослідження залучено 603 хворих (445 чоловіків (73,8 %) та 158 жінок (26,2 %), віком 19–80 років (середній вік $49,2 \pm 10,6$ року)), які лікувалися в 2012–2015 рр. у Львівському обласному гепатологічному

центрі, і яким проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем до початку лікування відповідно до наказів Міністерства охорони здоров'я України. На основі отриманих результатів виокремлено 490 (81,3 %) хворих на цироз печінки з позапечінковими ураженнями системи кровообігу (дослідна група, яку поділено на три підгрупи: за наявності тільки синтропічної КМП (103 пацієнти) – дослідна група А, тільки синтропічної артеріальної гіпотонії (89 пацієнти) – дослідна група Б та інші (306 пацієнтів). Тих, як не мали ураження системи кровообігу (113 хворих; 18,7 %), віднесено до групи порівняння. Рандомізованим способом для досягнення мети у частини пацієнтів із кожної підгрупи (у 30 хворих дослідної групи А, у 27 – із дослідної групи Б та у 25 із групи порівняння) досліджено вміст вазоактивних гуморально-метаболических чинників. Контрольну групу склали 17 практично здорових добровольців аналогічних статі й віку.

Результати. У пацієнтів обох дослідних груп зафіксовано вищу кількість вазоактивних гуморально-метаболических чинників. Зокрема, у пацієнтів із ЦП та синтропічною КМП переважає вплив ендотеліну-1, реніну та мозкового натрійуретичного пептиду, а у пацієнтів із ЦП та синтропічною артеріальною гіпотонією основними чинниками є циклічний гуанозинмонофосфат і альдостерон. Окрім цього, зафіксовано патологічний вплив одних вазоактивних речовин на інші. На відміну від групи порівняння, у пацієнтів із ЦП та синтропічною КМП місцеві вазоактивні сполуки перебувають у таких взаємозв'язках один з одним, що призводять до гіперактивності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та ендотеліальної дисфункції з одночасним значним наростанням вмісту як вазоконстриктора ендотеліну-1, так і вазодилататора NO, а у пацієнтів із ЦП й артеріальною гіпотонією – до вираженої ендотеліальної дисфункції з надпродукуванням NO.

Висновки. Циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1, ренін, альдостерон і мозковий натрійуретичний пептид, патологічно впливаючи один на одного, беруть участь у патогенезі синтропічних уражень системи кровообігу у хворих на цироз печінки. У пацієнтів із цирозом печінки та кардіоміопатією ураження серця відбувається через токсичне ураження міокарда надмірним впливом реніну, ендотеліну-1 і мозкового натрійуретичного пептиду з виникненням систолічної та діастолічної дисфункції і перевантаженням серця об'ємом крові, у пацієнтів із цирозом печінки й артеріальною гіпотонією – через виникнення ендотеліальної дисфункції та гіперальдостеронізму.

Ключові слова: цироз печінки, циклічний гуанозинмонофосфат, ендотелін-1, ренін, альдостерон, мозковий натрійуретичний пептид.

The Content of Some Vasoactive Humoral-metabolic Factors in Patients with Cirrhosis and their Participation in Pathogenesis of Comorbid Syntropic Disorders of Cardiovascular System

M. Abrahamovych, O. Abrahamovych, M. Farmaha

Introduction. Liver cirrhosis is an inveterate polyetiological disease that regards to the 6 main reasons of patients' mortality at the age of 35-60. The management of treatment and prediction for patients with cirrhosis particularly are defined by syntropic polymorbid damages of other organs and systems among which are circulatory system diseases – cardiomyopathy and arterial hypotension - the most frequent ones. First of all, the improvement of diagnostics and treatment of those patients supposes studying their pathogenesis. For the time being, the most probable pathogenetic chains are endothelial dysfunction, imbalance in renin-angiotensin-aldosterone system, and also overproduction of brain natriuretic peptide.

Aim. To examine the content of vasoactive humoral-metabolic factors, i.e. endothelium-dependent (cyclic guanosine monophosphate, endothelin-1), indices of renin-aldosterone system (renin, aldosterone) and brain natriuretic hormone in blood plasma in patients with cirrhosis and find out their participation in pathogenesis of comorbid syntropic damages of the cardiovascular system.

Materials and methods. Randomly, with the previous stratification on the presence of cirrhosis, 603 patients were involved (445 men (73.8 %) and 158 women (26.2 %) at the age of 19-80 (average age 49.2 ± 10.6)) who were treated in the Lviv Regional Hepatological Centre, with conducting the complex clinical-laboratory and instrumental investigations of all organs and systems before the treatment due to the orders of the Ministry of Health of Ukraine. Using these results, we have separated 490 (81.3 %) cirrhotic patients with extrahepatic damages of cardiovascular system (an investigational group which was stratified into 3 subgroups, i.e. those who have only syntropic cardiomyopathy (103 patients) – group A, only syntropic hypotension (89 patients) - group B and others (306 patients)), and also

those who did not have damages of the cardiovascular system (113 patients; 18.7 %) - a comparison group). Randomly, to achieve the aim, the part of the patients from every subgroup (30 patients from A-group, 27 – from B-group and 25 from group of comparison) were screened for the content of the vasoactive humoral-metabolic factors. Also, there were 17 almost healthy volunteers of the same gender and age in the control group.

Results and discussion. The patients of both experimental groups have reasonably higher number of vasoactive humoral-metabolic factors. In particular, the effects of endothelin-1, renin and brain natriuretic peptide dominated in patients with cirrhosis and syntropic cardiomyopathy, the effects of cyclic guanosine monophosphate and aldosterone - in patients with cirrhosis and syntropic arterial hypotension. Additionally, we recorded the pathological interaction among the vasoactive substances. In patients with liver cirrhosis and syntropic cardiomyopathy, unlike the results of the comparison group, the local vasoactive compounds are in such interactions that result in hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone system and endothelial dysfunction with a significant increase of both - vasoconstrictor endothelin-1 and vasodilator NO, and in patients with liver cirrhosis and arterial hypotension - to severe endothelial dysfunction with overproduction of NO.

Conclusions. Cyclic guanosine monophosphate, endothelin-1, renin, aldosterone, and brain natriuretic peptide have a pathological effect on each other and are involved in the pathogenesis of syntropic damages of the circulatory system in patients with liver cirrhosis. In patients with cirrhosis and syntropic cardiomyopathy, heart damage occurs through toxic myocardial damage due to excessive effects of renin, endothelin-1, and brain natriuretic peptide with the onset of systolic and diastolic dysfunction and overload of the heart with blood volume. Also in patients with cirrhosis and syntropic arterial hypotension, the damage occurs due to the endothelial dysfunction with higher cyclic guanosine monophosphate level and hyperaldosteronism, which lead to the expansion of peripheral vessels, the depositing of excess blood in the organs and, consequently, the decrease of the circulation blood effective volume.

Key words: liver cirrhosis, cyclic guanosine monophosphate, endothelin-1, renin, aldosterone, brain natriuretic peptide.

**L. Markin, O. Besedin, K. Isayeva**

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Features of Giving Aid to Pregnant Women with Uterine Leiomyoma

Introduction. In recent years, one of the most current issues of modern obstetric and gynecological practice remains the problem of uterine leiomyoma in women of reproductive age. Nowadays, it occurs in 40.0-60.0 % of cases [8, 12, 13]. Consequently, the combination of pregnancy and this pathology has been increased by 20.0 %. The number of elderly primigravidas aged over 30 years has also a tendency to increase.

According to numerous studies, the presence of uterine leiomyoma is associated with the high risk of obstetric and perinatal complications [4, 6-10]. A series of studies, both national and foreign authors, are dedicated to the search for modern treatment methods of this condition in pregnant women. Unfortunately, many issues remain unsolved and controversial, especially regarding the surgical treatment of pregnant women with the presence of indicated pathology; there are no generally accepted standards for pregnancy and delivery of these patients.

Different degrees of developmental risk of obstetric and perinatal complications are determined by women's age exacerbated by hereditary, obstetric, gynecological and somatic anamnesis; localization, tumor size; severity of pathological changes in the uterus and systemic changes in the body caused by the development of tumor process [1, 2, 4, 11].

The complicated course of pregnancy in women with uterine leiomyoma occurs in approximately 10.0 to 40.0 % of cases [5, 12]. Obstetric complications as threatened miscarriage, preterm labor, premature detachment of a normally located placenta, late gestosis, breech presentation and malposition may occur during pregnancy. There are also possible fetal complications: fetal growth retardation syndrome (FGRS), antenatal death, distress.

The incidence of premature detachment of the normally located placenta and breech presentation in pregnant women with leiomyoma in the uterus is 4 times higher, bleeding in the first trimester of pregnancy is 2 times higher, the risk of Cesarean section is higher in 6 times, and the risk of antenatal fetal death increases in 2 times

according to systematic examinations and retrospective analyzes [4, 8, 10].

As the influence is mutual, complications regarding to leiomyomatous nodes can include rapid tumor growth, torsion of the pedunculated node, node necrosis and prolongation of the acute stage of the necrotic process, foci contamination, rupture of the vessels nourishing uterine leiomyoma, pinching uterine fibroids in small pelvis. Large sizes of leiomyomatous nodes may also violate further development of pregnancy and the fetus, cause functional disturbances of adjacent organs and thrombosis (in continuous compression) of pelvic veins.

Obstetricians and gynecologists are faced with lots of issues diagnosing pregnancy in the background of uterine leiomyoma. Thus, the question is to interrupt or to prolong pregnancy? May conservative treatment versus surgery be conducted in case of complications? Is it expedient to conduct an elective operative intervention or just in case of urgent indications?

Currently, the problem of uterine leiomyoma and pregnancy is often solved to maintain the latter, considering the success of surgical treatment in obstetrics and the presence of modern drugs.

Leiomyomectomy should be the operation of choice due to complications regarding leiomyomatous nodes in modern obstetrics. Views on this issue remain controversial even today. A number of researchers point out that leiomyomectomy is the most often contraindicated in pregnancy, excluding special cases: enucleation of interstitial nodes of large sizes may cause uncontrolled bleeding, trauma of the amniotic membranes, inevitable miscarriage and preterm labor, interstitial hematoma formation, purulent septic complications; hysterectomy [1, 6, 9, 12, 13].

In general, complicated uterine leiomyoma and the presence of large leiomyoma or its rapid growth which impedes further development of the fetus and disrupts functions of vital organs except acute necrotic changes in the node are indications for leiomyomectomy during pregnancy. Previously, necrosis of the leiomyomatous

nodes was considered as an absolute indication for surgical intervention. Nowadays, the tactic is conservative and requirement for surgery is in 6.0-7.0 % of cases [5, 9, 10, 12].

Data, conducting enucleation of leiomyomatous nodes in atypical and interstitial their localization with favorable completion of pregnancy, have been described in scientific studies of recent years. Many prospective and retrospective studies point out that planned leiomyectomy is considered to be a safe option during pregnancy performed at the beginning of carefully selected patients as preventive procedure prior to acute complications [9, 10, 12, 13]. In such cases the purpose of surgery is to preserve the uterus and the fetus. In urgent cases, surgical intervention is conducted at any gestation period in order to save woman's life. Nowadays, there are data about successful leiomyectomy of huge, symptomatic leiomyomas with subserous and intramural location of nodes as alternative to abortion in the first trimester of pregnancy [5, 10].

Thus, solution to the issue of giving aid to pregnant women with uterine leiomyoma is the priority task in obstetric and gynecological practice.

The aim of the study. To improve methods of conservative and surgical treatment of pregnant women with uterine leiomyoma in case of the complicated pregnancy course due to accomplish maternal and perinatal consequences.

Materials and methods of research. 47 pregnant women with uterine leiomyoma underwent inpatient treatment due to complicated course of pregnancy at Lviv Regional Clinical Hospital during 2011-2017 and were under observation. The age of pregnant women was from 24 to 44 (32.6 ± 1.5). Elderly primiparae constituted 51.1 %. In general, the complicated premorbid background was defined in 91.5 % of pregnant women. The duration of the disease of the uterine leiomyoma was from 1 to 10 years. The term of pregnancy was in the range from 7 to 36 weeks (20.3 ± 1.2). Surgery was conducted in 20 (42.6 %) of these patients.

The analysis of complaints, anamnestic data, peculiarities of the course of pregnancy and its complications, indications for operation, the course of operation and postoperative period, pathological and anatomical conclusions, the condition of intrauterine fetus and a newborn were conducted to solve the tasks.

All women were subjected to dynamic clinical laboratory and instrumental examination. Particular attention was paid to palpation, indicators of general clinical blood tests, coagulogram, C-reactive protein (CRP) and ultrasound with dopplerometry in order to detect complications regarding leiomyomatous nodes. The condition of the fetus and a newborn was evaluated due to ultrasonography, dopplerometry, cardiotocography, biophysical profile and Apgar score.

Etiopathogenetic complex treatment including preventive and curative measures and surgical interventions aimed at reducing maternal and perinatal complications, preservation of pregnancy and reproductive function was conducted to pregnant women with uterine leiomyoma, considering pathogenetic aspects of pregnancy complications. Duration

of treatment, the method of drugs administration, and their dosage were determined individually due to the clinical picture.

Destructive changes in the leiomyomatous nodes may occur in any period of pregnancy. These complications are associated with significant changes of local hormonal homeostasis, increased tone of hypertrophic smooth muscle fibers of contact myometrium, the imbalance between the size of the node and features of its blood supply, disorders of hemostasis. The main role in the occurrence of threatened miscarriage plays identical factors – the increased tone of hypertrophic smooth muscle fibers of contact myometrium with the subsequent development of spontaneous contractile activity, especially with progesterone deficiency in addition to premorbid background accompanying pregnancy. Nevertheless, alternative changes in leiomyomatous nodes, especially endothelial vessels damage, are the significant pathogenetic mechanism in the development of hypertension syndrome and hypercoagulation in the form of DIC syndrome in gestosis [1, 2, 11, 13].

Thus, the requirement to influence the tone of the myometrium, its significant relaxation and the improvement of microcirculation in the node becomes obvious. Therefore, spasmolytic, tocolytic, antiplatelet drugs, venotonics, and metabolic drugs were administered. Antibacterial drugs (cephalosporin group) were used in case of tachycardia, increased body temperature, and leukocytosis. The use of micronized progesterone was highly effective giving the opportunity to eliminate pain syndrome quickly, to transform the acute stage of necrosis into a subacute stage with its elimination in 10-12 days.

As it would subsequently cause the development of septic state and peritonitis, surgery was performed in the absence of the effect of conservative therapy for 3-5 days: increased pain syndrome, leukocytosis, and significant increase of fibrinogen level, CRP, ESR and evident clinical signs of prolongation of the acute stage of necrosis or foci contamination.

Prevention of respiratory distress of the fetus was carried out according to the term of pregnancy.

The treatment was identical as rapid growth factors of the node are the same as the occurrence of necrotic changes. Surgery was performed in cases of rapid node growth, the presence of leiomyomatous nodes of large and huge sizes, the existence of abnormalities in the function of adjacent organs, or a threat to further development of pregnancy. According to literature data, large nodes are considered to be 5.0 cm in diameter; one group of authors call nodes more than 10 cm as huge ones, another - 15.0-20.0 cm in diameter [1, 4].

Urgent surgery was performed due to the clinical picture of "acute abdomen".

It should be noted that leiomyectomy has its own peculiarities during pregnancy. It is related to the presence of extended vascularisation, high risk of increased blood loss, and thorough scar formation on the uterus.

Therapy (tocolytic drugs, metabolic drugs, micronized progesterone), aimed at prolonging pregnancy and improving fetoplacental flow, was administered preparing for surgery.

Tocolytic drugs also improve fetoplacental flow, and micronized progesterone enables to reduce their doses and the period of application [3].

Leiomyomectomy in pregnant women was conducted under endotracheal anesthesia, which provides the best relaxation, minimal traumatic and optimal oxygenation for the fetus. Certain conditions of surgical tactics were adhered. The operation was started as the lower median laparotomy, the incision was of sufficient length for careful removal of the uterus in order to provide the most favorable conditions for the fetus, and to optimize access to atypically located leiomyomatous nodes. The uterus was carefully (if necessary) taken from the wound, did not fix, and enclosed with gauze wipes moistened in warm isotonic solution of sodium chloride. The incision on the uterus was selected considering the further abdominal delivery. Leiomyomatous nodes were removed by a sharp and dull way with the simultaneous application of clamps to all vessels in myometrium. Removing only large nodes, which hindered further development of pregnancy, was considered significant. Removing all nodes creates unfavorable conditions for postoperative period.

The choice of suture material and the method of applying sutures to the uterus play an essential role in creating favorable conditions for the formation of a complete scar and prevention of severe postoperative complications. Advantages were given to synthetic suture material with slow absorption characteristics (vikryl N 0, N 1). Continuous stitches were overlapped in two or three rows. Thorough hemostasis, sanitation and drainage of the abdominal cavity were conducted for 2-3 days. Modern antifibrinolytic drug (tranexamic acid) was used to reduce blood loss and reliable hemostasis.

Infusion therapy, aimed at restoring the volume of circulating blood, improving the microcirculation and the function of the intestine, was administered for 2-3 days after surgical intervention. Antibacterial therapy (cephalosporins) was given in order to prevent septic complications. The therapy, aimed at prolonging pregnancy, was continued. Metabolic and antiaggregant therapy with iron supplements was administered both to improve fetoplacental flow and to prevent thromboembolic complications.

Pregnant women, who had had leiomyomectomy during pregnancy, were subjected to dynamic monitoring with thorough control of postoperative scar on the uterus and the fetus. Planned hospitalization took place in the term of 35-36 weeks of pregnancy with the aim to prepare for delivery by Caesarean section.

The treatment was administered in accordance with the existing protocols of orders of the Ministry of Health of Ukraine in case of other pregnancy complications (FGRS, late gestosis, threatened miscarriage and preterm labor, breech presentation and malposition, etc.).

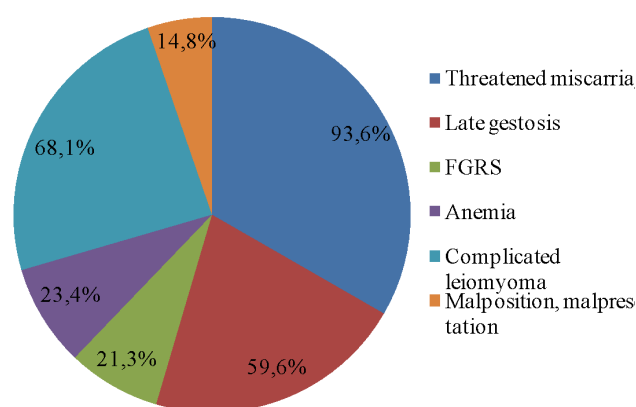
Delivery was conducted both through natural birth canal and by Cesarean section. Woman's age, obstetric and somatic anamnesis, the nature and localization of leiomyomatous nodes, the course of pregnancy, and the condition of the fetus were considered in solving the issue

of delivery. Newborns' condition was evaluated at birth (by the Apgar score), during hospital stay and before discharge home. All women are given recommendations for further follow-up.

Statistical analysis was done using standard programs STATISTICA 6.0 and Microsoft Excel.

Results of the study and their discussion. Disorders of the reproductive function were observed in 78.7 % of pregnant women. Primary infertility was in 14 women (29.8 %), secondary - in 7 women (14.8 %). The total number of pregnancies was 46 cases, 19 pregnancies (41.3 %) completed by spontaneous abortions. Missed miscarriages happened in 6 cases (13.0 %), ectopic pregnancies - in 5 cases (10.9 %). Deliveries occurred in 16 cases (34.8 %).

All examined women had various pregnancy complications. Threatened miscarriage and preterm labor were the most frequent complications and observed in 44 cases (93.6 %). Threatened miscarriage occurred more often in elderly primiparae (54.5 %). First half of pregnancy was accompanied by threatened miscarriage in 45.5 %, both first and second halves – in 54.5 %. Late gestosis occurred in 28 women (59.6 %), moderate course was in 7 women (25.0 %) and severe course had 2 women (7.1 %). Dystrophic changes combined with alternative hemorrhagic changes in 39.2 % of cases (necrosis, hemorrhages, vascular thrombosis, and inflammation) were revealed in further morphological study of leiomyomatous nodes in women. FGRS was diagnosed in 10 pregnant women (21.3 %); I degree of FGRS was found in 7 cases; II degree - in 3 patients. Abnormal positions and breech presentation occurred in 7 pregnant women (14.8 %). Transverse position of the fetus on the background of multiple uterine leiomyoma in combination with placenta previa was found in one patient. Anemia of pregnant women was diagnosed in 11 patients (23.4 %) as complications of the pregnancy course (fig.).



Main complications of pregnancy in patients with presence of uterine leiomyoma.

Following complications mainly happened on the background of subserous interstitial and interstitial leiomyomatous nodes (76.6 %) of large and huge sizes (68.2 %), and multiple uterine leiomyomas (68.2 %).

Complications regarded to leiomyomatous nodes were marked in 32 (68.1 %) of pregnant women, corresponding to the diagnosis of complicated uterine leiomyoma during hospitalization to obstetric inpatient department. The presence of pain syndrome and elevated uterine tone was observed in 17 (53.1 %) of patients. Subfebrile body temperature (28.1 %) and slight tachycardia (31.2 %) were also present. Ultrasound showed an increase of leiomyomatous nodes and the presence of destructive secondary changes. Changes in laboratory parameters were determined by the increased ESR, total number of leukocytes and rod nuclear cells, fibrinogen level and CRP. Surgery was conducted due to prolongation of acute stage of necrotic process in large leiomyomatous nodes in 5 cases.

Another 12 (37.5 %) of pregnant women were referred to the hospital with signs of "acute abdomen"; one woman had signs of intra-abdominal bleeding. Thus, the urgent operation was conducted; necrosis of leiomyomatous nodes of huge and large sizes was diagnosed in 7 women, torsion of pedunculated subserosal nodes with their necrotizing was revealed in 4 cases, and the rupture of omental vessels which formed splicing to the secondary changed leiomyomatous node of huge sizes happened in one case.

Another surgery was performed to the pregnant woman with elevated signs of intestinal obstruction and compression of internal organs due to huge sizes of leiomyomatous nodes. In two cases surgery was conducted due to subserous interstitial, interstitial nodes of large and huge sizes hindering further development of the fetus and pregnancy (table).

Main indications for surgical treatment in pregnant women with leiomyoma of the uterus

Indications	n = 20	n = 20
Prolonged acute stage of necrotic process in large leiomyomatous nodes	12	60.0 %
Intraperitoneal bleeding	1	5.0 %
Torsion of pedunculated leiomyoma with their necrotizing	4	20.0 %
Enlarging leiomyoma that obstruct further fetal development and pregnancy	3	15.0 %

Leiomyomatous nodes were large and huge in sizes from 5.0 to 18.0 cm in 32 pregnant women. Uterine leiomyoma was multiple with subserous, interstitial and subserous interstitial localization of nodes in 75.0 % of cases. Surgery was conducted in 20 (42.6 %) of pregnant women. The term of pregnancy ranged from 15 to 28 weeks (20.3 ± 1.2). First pregnancy was in 10 women (50.0 %).

Consequently, pregnant women with uterine leiomyoma are at high risk group of obstetric and perinatal complications. Prognostically unfavorable course of pregnancy was on the background of large and huge leiomyomatous nodes, multiple uterine leiomyomas particularly of the interstitial and subserous interstitial localization. Pregnancy had been prolonged using pathogenetically-based schemes

of treatment in 26 (55.3 %) of pregnant women with uterine leiomyoma and complicated course of pregnancy; subsequent parturition through natural birth happened in 12 (25.5 %) of cases and Caesarean section was conducted in 14 (29.8 %) of cases due to atypical location of leiomyomatous nodes, large and huge sized nodes with secondary changes and combined signs. Premature deliveries occurred in two pregnant women in the term 32 and 33 weeks; premature rupture of membranes was observed in the term of 28 weeks. Unfortunately, spontaneous abortion occurred in one pregnant woman in the term of 18-weeks.

Leiomyomectomy of large and huge nodes was usually conducted to pregnant women in all cases. The duration of operation constituted 80.21 ± 10.02 minutes in average; blood loss was 450.25 ± 30.24 ml. Such complications as uncontrolled bleeding, trauma of the amniotic membranes during the operation and formation of interstitial hematoma, purulent septic conditions in the postoperative period were not noted at any case. Threatened miscarriage and threatened preterm labor symptoms were observed in 85.0 % of cases during postoperative period and were therapeutically corrected. In one case the postoperative period was complicated by preterm labor in the term of 23 weeks and postoperative paresis of the intestine was observed in one pregnant woman operated due to the compression of the internal organs. Parturition of 14 women was conducted by Caesarean section in the term of 35-38 weeks and another 5 pregnant women are under observation.

In two cases, hysterectomy was conducted during Cesarean section due to uterine atony – in elderly primipara who was operated during pregnancy due to the increased signs of intestinal obstruction and compression of internal organs by huge-sized nodes and in elderly primipara in combination of multiple uterine leiomyomas and placenta previa. There were no surgical and postoperative complications in other cases.

Apparently, the relevant operating techniques, tactics, post-operative care, preventive and therapeutic measures allow avoiding many intra- and postoperative complications.

Pregnancies have been completed by the birth of living newborns in 40 (95.2 %) of cases out of 42 women. Satisfactory condition was marked in 26 (65.0 %) of newborns by the V. Apgar score. Newborns with mild asphyxia constituted 10 (25.0 %) cases, infants with moderate severity - 3 (7.5 %) cases and there was an infant with a severe condition due to prematurity.

Conclusions. Apparently, many pregnant women with uterine leiomyoma have the only chance to accomplish reproductive function. As pregnancy and uterine leiomyoma significantly aggravate the course of each other; medical aid should be directed to pre-gravida training and prevention of possible complications. The use of pathogenetically substantiated therapeutic and preventive measures allows improving maternal and perinatal consequences in the complicated course of pregnancy. Positive results were observed in the course of urgent

surgery subjected to certain conditions when the risk of complications is always higher. So, it is essential to use elective surgical treatment. Leiomyectomy should be a choice option for pregnant women, which allows prolonging pregnancy and maintaining the reproductive function.

This problem remains relevant and requires further randomized controlled trials to provide the most reliable data and to create regulatory framework with the aim to optimize the tactics of conducting pregnant women with this pathology despite the significant progress in improving diagnostic and treatment methods of uterine leiomyoma.

References

1. Кулаков ВИ, Шмаков ГС. Миомэктомия и беременность. М.: МЕДпресс-информ; 2001. 344 с. (Kulakov VI, Shmakov GS. Myomectomy and Pregnancy. M., 2001. 344 p.) (Russian).
2. Савицкий ГА, Савицкий АГ. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). СПб: ЭЛБИ-СПб; 2000. 236 с. (Savytsky GA, Savytsky AG. Uterine myoma (problems of pathogenesis and pathogenetic therapy). StP, 2000. 236 p.) (Russian).
3. Шнайдер А, Марченко ЛА, Давидова ЮВ. Утрожестан: эффективное и безопасное сохранение беременности на ранних и поздних сроках. 3 турботою про жінку. 2012;1(31):4–5 (Shneider A, Marchenko LA, Davidova YuV. Z Turbotoyu pro Zhinku. 2012;1(31):4–5) (Russian).
4. Ciavatinni A, Clemente N, Delli Carpini G, Giuseppe Di. Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 201528(4):484–488.
5. De Carolis S, Fatigante G, Ferrazzani S, Trivellini C, De Santis L, Mancuso S et al. Uterine Myomectomy in Pregnant Women. Fetal Diagn Ther. 2001;16(2):116–19. <https://doi.org/10.1159/000053893>
6. Ezzedine D, Norwitz ER. Are Women With Uterine Fibroids at Increased Risk for Adverse Pregnancy Outcome. Clin Obstet Gynecol. 2016;59(1):119–127. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000169>
7. Fujii S. Uterine leiomyoma: pathogenesis and treatment. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. 1992;44(8):994–999.
8. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. Am J Obstet Gynecol. 2008198(4):357–366. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.12.039>
9. Li TC, Mortimer R, Cooke LD. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. Hum Reprod. 1999;14:1735–1740. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.7.1735>
10. Mollica G, Pittini L, Minganti E, Perri G, Pansini F. Elective uterine myomectomy in pregnant women. Clin Exp Obstet Gynecol. 1996;23(3):168–172.
11. Pritts AE, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertil Steril. 2009;91(4):1215–1223. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.051>
12. Rothmund R, Taran FA, Boer B, Wallwiner M, Abele Y, Campro R et al. Conservative Management of Symptomatic Leiomyomas during Pregnancy: a Retrospective Pilot Study. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013;73(4):330–334. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328437>
13. Vitale SG, Tropea A., Rosetti D, Carnelli M. Management of uterine leiomyomas in pregnancy: review of literature. Updates Surg. 2013;5(3):179–182. <https://doi.org/10.1007/s13304-013-0198-z>

Стаття надійшла до редакції журналу 7 жовтня 2017 р.

Особливості надання допомоги вагітним із лейоміомою матки

Л. Б. Маркін, О. В. Беседін, К. Ю. Ісаєва

Вступ. Упродовж останніх років однією з найактуальніших проблем сучасної акушерсько-гінекологічної практики є проблема лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку, що трапляється у 40,0–60,0 % випадків. Відповідно поєднання вагітності й цієї патології зросло до 20,0 %.

Згідно з результатами численних досліджень, наявність лейоміоми матки асоціюється з високим ризиком акушерських і перинатальних ускладнень. Пошуку сучасних методів лікування цього захворювання у вагітних присвячена лівова частка досліджень. Попри це, не з'ясовано багато питань, особливо щодо хірургічного лікування вагітних із цією патологією, немає загальновизнаних стандартів ведення вагітності та пологів у цього контингенту пацієнток.

Мета. Удосконалити методи консервативного та хірургічного лікування вагітних із лейоміомою матки при ускладненому перебігу вагітності з метою поліпшення материнських і перинатальних наслідків.

Матеріали й методи. Спостереженню підлягали 47 вагітних жінок із лейоміомою матки, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ускладненого перебігу вагітності у Львівській обласній клінічній лікарні впродовж 2011–2017 рр. Із них 20 (42,6 %) пацієнткам проведено оперативне лікування.

Проаналізовано скарги, анамнестичні показники, особливості перебігу вагітності та її ускладнень, показання до оперативного лікування, перебіг операцій та післяопераційний період, патологоанатомічні висновки, стан внутрішньоутробних плодів і новонароджених.

Вагітним із лейоміомою матки, із огляду на патогенетичні аспекти ускладнень вагітності, проводили етіопатогенетичне комплексне лікування (профілактично-лікувальні заходи та оперативне втручання, спрямоване на зниження материнських і перинатальних ускладнень, збереження вагітності та репродуктивної функції). Тривалість лікування, спосіб застосування препаратів, їх дозування визначали індивідуально, зважаючи на клінічну картину.

Результати. З'ясовано, що ускладнення вагітності виникли у всіх обстежуваних жінок без винятку. ЗПВ спостерігалась у 93,6 % випадків, пізній гестоз – у 59,6 %, СЗРП – у 21,3 %, неправильне положення і тазове передлежання плода – у 14,8 %. Ускладнення з боку лейоміоматозних вузлів діагностовано у 68,1 % випадків.

Прогностично несприятливий перебіг вагітності зафіксовано на тлі великих і гігантських лейоміоматозних вузлів, множинної лейоміоми матки, особливо з субсерозно-інтерстиціальною та інтерстиціальною локалізацією. За умови застосування патогенетичнообґрунтованих схем лікування у 26 (55,3 %) вагітних із лейоміомою матки та ускладненим перебігом вагітності вдалося пролонгувати вагітність із подальшим розродженням через природні пологові шляхи у 12 (25,5 %) випадках та операцією кесарського розтину в 14 (29,8 %) випадках через атипове розташування лейоміоматозних вузлів, великих і гігантських розмірів вузлів із вторинними змінами, поєднаних показань. У однієї вагітної стався самовільний викидень у термін 18 тижнів.

Вагітним, які підлягали оперативному лікуванню, в усіх випадках проведено лейоміомектомію. У післяопераційному періоді спостерігались явища ЗПВ вагітності в 85,0 % випадків, що було медикаментозно кориговано, лише в одному випадку післяопераційний період ускладнився передчасними пологами в термін 23 тижні. Розродження проводили операцією кесарського розтину в термін 35–38 тижнів у 15 жінок, ще 5 вагітних перебувають під спостереженням. Двом жінкам під час операції кесарського розтину проведено гістеректомію з приводу атонії матки. Зі 42 жінок вагітність завершилася народженням живих дітей у 40 (95,2 %) випадках. Задовільний стан за шкалою Апгар у 26 (65,0 %) новонароджених.

Висновки. Вагітність і лейоміома матки суттєво обтяжують перебіг одна одної. За ускладненого перебігу вагітності застосування патогенетично обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів дає змогу поліпшити материнські та перинатальні наслідки. Лейоміомектомія має бути операцією вибору у вагітних жінок, що дає змогу пролонгувати вагітність та зберегти репродуктивну функцію.

Незважаючи на значний прогрес в удосконаленні методів діагностики та лікування лейоміоми матки, ця проблема актуальна і вимагає подальшого проведення рандомізованих контрольованих випробувань з метою забезпечити найбільш достовірні дані та створення нормативної бази з метою оптимізації тактики ведення цього контингенту вагітних.

Ключові слова: вагітність, лейоміома матки, ускладнення, профілактично-лікувальні заходи, лейоміомектомія.

Features of Giving Aid to Pregnant Women with Uterine Leiomyoma

L. Markin, O. Besedin, K. Isayeva

Introduction. Nowadays, the combination of pregnancy and uterine leiomyoma has been increased by 20.0 %. The presence of uterine leiomyoma is associated with the high risk of obstetric and perinatal complications. A lot of studies are dedicated to the search for modern treatment methods. But many issues remain unsolved and controversial, especially regarding the surgical treatment of pregnant women with leiomyoma.

Aim. To improve the methods of conservative and surgical treatment of pregnant women with uterine leiomyoma in case of the complicated course of pregnancy due to accomplish maternal and perinatal consequences.

Materials and methods. 47 pregnant women with uterine leiomyoma underwent inpatient treatment due to the complicated course of pregnancy and were under observation. Surgery was conducted in 20 (42.6 %) among these patients. The analysis of complaints, anamnestic data, peculiarities of the pregnancy course and its complications, indications for operation, the course of operation and postoperative period, pathological and anatomical conclusions, the condition of the intrauterine fetus and a newborn were conducted to solve the tasks.

Results. Previous violation of reproductive function was observed in 78.7 % of pregnant women. The term of pregnancy was in the range from 7 to 36 weeks. All examined women had various pregnancy complications. Threatened miscarriage and threatened preterm labor were in 93.6 % of cases, late gestosis – in 59.6 %, FGRS – in 21.3 %, malposition, malpresentation – in 14.8 %, anemia of pregnant women – in 23.4 % of cases. Complications regarded to leiomyomatous nodes were marked in 32 (68.1 %) of pregnant women, corresponding to the diagnosis of complicated uterine leiomyoma. Prognostically unfavorable course of pregnancy was in the background of large and huge leiomyomatous nodes, multiple uterine leiomyomas, particularly with interstitial and subserous interstitial localization.

Pregnancies were prolonged using pathogenetically-based schemes of treatment and surgical treatment in 45 of pregnant women with uterine leiomyoma and complicated course of pregnancy; subsequent parturition through natural birth happened in 12 (25.5 %) of cases and Caesarean section was conducted in 28 (59.5 %) of cases. Another 5 pregnant women are under observation. Pregnancies have been completed by the birth of living newborns in 40 (95.2 %) of cases.

Conclusions. Apparently, the relevant operating techniques, tactics, post-operative care, preventive and therapeutic measures allow avoiding many intra- and postoperative complications. Leiomyomectomy should be a choice option for pregnant women, which allows prolonging pregnancy and maintaining the reproductive function.

This problem remains relevant and requires further randomized controlled trials to provide the most reliable data and to create regulatory framework with the aim to optimize tactics of conducting pregnant women with this pathology despite the significant progress in improving diagnostic and treatment methods of uterine leiomyoma.

Keywords: pregnancy, uterine leiomyoma, complications, preventive and curative measures, leiomyomectomy.



**У. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович,
С. І. Гута**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Герпесвіруси у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічних випадків)

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – аутоімунне захворювання, яке спричиняє дія багатьох поліклональних аутоантител [4, 82]. Частота захворювання становить 6–35 нових випадків на 100 000 населення за рік, зазвичай переважає у жінок репродуктивного віку (90,0 % випадків) [82, 37, 97], часто призводить до інвалідизації та втричі частіше, ніж у загальній популяції, до смерті [14, 59].

Етіологія і патогенез СЧВ залишаються досі недостатньо зрозумілі [55, 63, 95]. Досліджується роль генетичних чинників, ультрафіолетового випромінювання, деяких лікарських засобів (ЛЗ) і хімічних речовин, а також впливу куріння, вакцинації та інших чинників навколишнього середовища, зокрема, різноманітних інфекційних агентів у виникненні та загостренні СЧВ [7, 37, 38, 74, 89, 95, 117].

За інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), значна частина населення інфікована одним або кількома сероваріантами герпесвірусів [13]. У хворих на СЧВ інфікованість цитомегаловірусом (ЦМВ) становить понад 90,0 % [33, 83], вірусом М. Е. Епштейна – І. Барр (ЕБВ) близько 99,5 % [39, 54]. Тому сьогодні увага дослідників прикута, й не безпідставно, до з'ясування їх ролі у виникненні, патогенезі, здатності впливати на клінічно-лабораторні ознаки, перебіг і наслідки захворювання.

Мета дослідження. Зробити огляд сучасної літератури стосовно ролі герпесвірусів у хворих на системний червоний вовчак та описати клінічні випадки інфікованих пацієнтів із власної практики.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно ролі герпесвірусів у хворих на СЧВ. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, ResearchGate за ключовими словами: «герпесвіруси», «системний червоний вовчак», «вірус простого герпесу»,

«вірус вітряної віспи», «цитомегаловірус», «Епштейна – Барр вірус», «вірус герпесу 6-го типу», «вірус герпесу 7-го типу», «вірус герпесу 8-го типу» (англ. herpesviruses, systemic lupus erythematosus, herpes simplex, herpes zoster, cytomegalovirus, Epstein - Barr virus, herpesvirus type 6, herpesvirus type 7, herpesvirus type 8). Усього проаналізовано 118 джерел англійською та українською мовами. Відібрано джерела, в яких висвітлена роль герпесвірусів у хворих на СЧВ. Критеріями виключення були публікації іншими іноземними мовами, дослідження на тваринах.

Результати дослідження та описи клінічних випадків.

Огляд літератури. Як відомо, герпесвірусні інфекції належать до найбільш поширених у людини [6, 11]. За спектром клінічних проявів захворювання, спричинених цими вірусами, не поступаються жодному іншому захворюванню і стійко утримують друге місце в структурі летальності від інфекційних хвороб, що й визначає не лише медичне, а й соціальне їх значення [11]. Герпесвіруси можуть ушкоджувати практично всі органи та системи в організмі людини. Розрізняють гостру (первинна інфекція) та хронічну форми герпесвірусних інфекцій, яка своєю чергою, поділяється на латентну (наявність вірусного геному в тканинах організму без утворення елементів вірусу), персистивну (в інфікованій клітині відбуваються звичайні процеси обміну та одночасно підтримується відтворення збудника), і реактивацію вірусу (реплікація вірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та інтенсивне утворення нових віріонів після латентної чи персистивної форм) [10, 62]. До групи герпесвірусів належать близько 100 представників, із яких лише вісім є патогенними для людини [6, 11, 13]. Виокремлюють три підродини: α -герпесвіруси (вірус простого герпесу (ВПГ) 1-го та 2-го типу, вірус вітряної віспи (ВВВ)), β -герпесвіруси (ЦМВ, або вірус герпесу 5-го типу, вірус герпесу 6-го типу, вірус герпесу 7-го типу), гамма-герпесвіруси (лімфотропні – ЕБВ та вірус герпесу 8-го типу) [13, 62].

Інфікованість герпесвірусами становить близько 90,0 % населення і не має тенденції до зниження [5, 6]. Роль герпесвірусів у виникненні хвороб людини почали вивчати у першій чверті нашого століття. У 1912 р. W. Grutter уперше знайшов вірусні включення у рідині герпесних везикул, таким чином довівши герпесвірусну природу кератиту [2, 12]. У 1920 р. отримано першу культуру ВПГ *in vitro*. Відтоді відкрито вісім антигенних серотипів вірусу герпесу та доведено їх роль у етіології понад 40 хвороб людини [12].

ВПГ – один із ДНК-вмісних представників родини герпесвірусів. Розрізняють два серотипи: ВПГ 1-го типу та ВПГ 2-го типу. Передавання вірусу можливе як від особи з активними виразковими пошкодженнями шкіри, так і від особи без клінічних проявів інфекції, яка поширює віруси зі слизових оболонок. Інкубаційний період становить від 1 до 26 днів. Після того як вірус потрапляє на слизові оболонки чи пошкоджену шкіру, він проникає в клітини епідермісу та дерми, ініціюючи в них вірусну реплікацію, яка зазвичай перебігає субклінічно. Далі вірус потрапляє у чутливі чи автономні нервові закінчення, поширюється у нейрональних клітинах, а згодом і в автономних нервових гангліях. Для ВПГ 1-го типу найчастіше характерне ураження ганглія трійчастого нерва, а також поширення на верхній і нижній шийні ганглії. ВПГ 2-го типу найчастіше уражає ганглії крижового нерва (S_2 – S_5). Інфекція може виникати неодноразово впродовж року. Відомо також, що обидва серотипи вірусу можуть спричиняти орально-фаціальну та генітальну інфекції, проте ВПГ 1-го типу частіше викликає орально-фаціальну форму, а ВПГ 2-го типу – генітальну. Найчастіші клінічні прояви оро-фаціальної форми інфекції – гарячка, міалгія, неможливість їсти через утворення виразок, шийна лімфаденопатія, гінгівостоматит, фарингіт, виразкування губ, герпесна екзема. Генітальна форма виявляється лихоманкою, боєм голови, міалгією, загальною слабкістю, дизуричними проявами, паховою лімфаденопатією, везикуло-пустульозними висипаннями чи виразкуванням геніталій [12, 62]. Можуть також виникати інші варіанти інфекції, а саме: герпесний панарицій (ускладнення оро-фаціальної чи генітальної форм герпетичної інфекції через інокуляцію вірусу крізь пошкоджену шкіру, що супроводжується припуханням, почервонінням, болючими везикулярними чи пустульозними ураженнями, лімфаденопатією); герпесний кератит; герпесний енцефаліт [5, 118] (гостра лихоманка, фокальні неврологічні симптоми), герпесний менінгіт [5]; вісцеральні ураження, зокрема, езофагіт, пневмоніт [114, 88], інтерстиціальна пневмонія; моноартикулярний артрит, ідіопатична тромбоцитопенія тощо [62].

ВВВ спричинює дві клінічні форми захворювання: вітряна віспа та оперізувальний герпес. Вітряна віспа – висококонтагіозне захворювання, зазвичай виникає у дитинстві (близько 50,0 % випадків трапляється у віці 5–9 років) і супроводжується екзантемним везикулярним висипом на шкірі, рідше – на слизових оболонках

глотки та піхви [62]. Можливі ускладнення: вторинна бактерійна суперінфекція, постгерпетична невралгія, асептичний менінгіт, енцефаліт, синдром Ж. Гієна – Ж. А. Барре, пневмонія [23, 25, 50, 62].

Оперізувальний герпес є симптоматичною реактивацією ВВВ, часто набутої в дитинстві інфекції [26, 62, 70]. Вірус перебуває в латентній стадії у спінальних гангліях тривалий час; понад 90,0 % дорослого населення старше 60 років мають серологічні ознаки попереднього інфікування ВВВ. Контроль латентного вірусу в гангліях забезпечують гуморальні та клітинні механізми; його реактивації передують зміна балансу системи імунітету [16].

Оперізувальний герпес виявляється шкірним везикулярним висипом за ходом нервів, що часто супроводжується вираженим боєм [30, 62, 70]. Основні ускладнення оперізувального герпесу – вісцеральна дисемінація з ураженням центральної нервової системи (ЦНС), гострий нефрит, герпетична невралгія, а також нерідко ураження легенів і печінки [62, 114]. Найбільш вагомі чинники ризику для оперізувального герпесу – вік пацієнта, використання імунодепресантів [30, 102].

ЦМВ належить до β -вірусів родини герпесвірусів [36]. Вірус може інфікувати епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини, фібробласти, моноклеарні клітини периферійної крові, а також нервові клітини [29, 96]. Поширеність ЦМВ інфекції становить, за різною інформацією, 30,0–100,0 % [18, 29, 36, 40, 100], він уражає головним чином пацієнтів із ослабленим імунітетом [36, 43]. ЦМВ виявляють у слині, грудному молоці, фекаліях, сечі [24, 62].

Вірус може передаватися також статевим шляхом, під час переливання крові (0,14–10,0 %). Первинне інфікування ЦМВ призводить до значної Т-лімфоцитарної відповіді й може супроводжуватися синдромом моноклеозу, що подібний до моноклеозу в разі ЕБВ-інфекції. Поліклональна активація В-клітин ЦМВ призводить до виникнення ревматоїдного фактора та інших антитіл у разі моноклеозу [62]. Можливі різноманітні клінічні прояви ЦМВ інфекції: лихоманка, загальне нездужання, біль голови, пневмонія й альвеолярні кровотечі, виразкування шкіри, протеїнурія і ниркова недостатність, тромбоцитопенія, панцитопенія, гепатит, васкуліт, ретиніт, енцефаліт [62]. У дослідженні В. І. Мороз описано погіршення слуху у пацієнтів із ЦМВ-інфекцією [13].

Вірус герпесу 6-го типу вперше виділено в 1986 р. з лейкоцитів периферійної крові осіб із різними лімфопроліферативними захворюваннями [62]. Первинне інфікування зазвичай відбувається у дитячому віці (до 2-3 років). У країнах Європи антитіла до вірусу виявляють у майже 90,0 % осіб [15]. Персистування після первинного інфікування відбувається у крові, сечі та інших фізіологічних секретах із подальшим формуванням нестерильного позитивного імунітету [9, 11].

Вірус передається через слину та, ймовірно, секрет статевих органів [9, 62]. У немовлят і дітей інфікування може виявлятися висипанням, гарячкою, діареєю,

рідше – судомами [11]. В осіб старше 16 років вірус у деяких випадках може бути причиною синдрому моноклеозу, гарячки, енцефаліту, пневмоніту, синцитіального гігантоклітинного гепатиту, синдрому хронічної втоми (міалгічний енцефаломієліт), гістіоцитарного некрозного лімфаденіту [6, 11, 15, 62].

Вірус герпесу 7-го типу виділений у 1990 р. з Т-лімфоцитів [62]. Більша частина населення (близько 75,0 %) інфікується вірусом у дитячому віці [11]. Найбільше концентрація вірусу виявляється у слині, рідше – у грудному молоці. Вірусемія може бути проявом первинного інфікування чи реактивації інфекції [62]. Цей вірус може бути ко-фактором у виникненні герпесу 6-го типу асоційованих патологічних станів, а також інших імунodefіцитів [9, 11].

Можливими клінічними проявами інфекції є лихоманка чи судоми, менінгоенцефаліт, симптоми порушення дихальної чи шлункової систем, синдром хронічної втоми [9, 11, 62].

ЕБВ, також відомий як вірус людини герпесу 4-го типу (ЛВГ4 – HHV4), складається з лінійного двоспирального дезоксирибонуклеїнового (ДНК) геному в корпусі ікосаедричного капсиду [38, 62]. ЕБВ є поширеним інфекційним агентом, латентна інфікованість становить близько 90,0–95,0 % населення земної кулі [3, 62, 108]. Вірус передається через слину й розмножується спочатку на поверхні слизової оболонки в епітеліальних клітинах ротоглотки і носоглотки [3, 38]. Далі вірус проникає в прилеглі тканини, а також інфікує В-клітини [47, 76]. Центральне місце в розумінні біології захворювання ЕБВ належить здатності вірусу до переходу з активного літичного циклу в латентний стан, із якого вірус реактивує [3, 38, 107]. Первинна інфекція ЕБВ у дитинстві часто є мало- чи асимптомною, але інфекція в підлітковому віці спричинює інфекційний моноклеоз (ІМ) в 30,0–70,0 % випадків, де вірус заражає до 20,0 % В-клітин організму [38, 64, 106]. Інкубаційний період становить близько 4–6 тижнів. Вірус поширюється через контакт зі слиною інфікованих осіб (90,0 % випадків інфікування), рідше – через переливання крові чи трансплантацію кісткового мозку [62].

Найбільш поширеними симптомами і клінічними маніфестаціями ІМ є висип на шкірі, біль у горлі, піднебінна екзантема, артралгії, ураження нирок, анемія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, атиповий лімфоцитоз; фарингіт, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, порушення функції печінки (понад 90,0 % випадків), утом, біль у м'язах, лихоманка, втрата апетиту, біль голови і загальна слабкість [3, 8, 62, 65]. Крім цього, можливе ураження ЦНС, в тому числі із виникненням енцефаліту або менінгіту, виявлено також зв'язок із деякими пухлинами [1, 6, 8, 62].

Герпесвірус 8-го типу – вперше виділений у 1994–1995 рр. із тканини саркоми М. Капоші та інших лімфом осіб із синдромом набутого імунodefіциту людини (СНІД). Вірус уражає В-лімфоцити, макрофаги, андотеліальні та епітеліальні клітини і виявляється у пацієнтів із лімфомами, саркомою М. Капоші у разі інфікування вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ),

лімфопроліферативних захворювань В-клітинної ланки імунної системи. Передається через слину, статеві контакти, пересадку органів [6, 9, 86]. Можливими клінічними проявами є саркома М. Капоші, лихоманка, спленомегалія, енцефаліт, фарингіт, лімфоїдна гіперплазія, панцитопенія [6, 9, 62].

В останні десятиліття зусилля дослідників зосереджені на з'ясуванні ролі вірусної інфекції у хворих на СЧВ, тобто створення так званої вірусної гіпотези [80, 81], у якій намагаються дати відповіді на принципово важливі клінічні питання [17, 44, 85, 115].

Деякі автори стверджують, що вірусні інфекції можуть провокувати виникнення захворювання у генетично схильних осіб [82, 94, 109, 116].

М. Ramos-Casals та його колеги [80] висловили припущення, що віруси можуть відігравати патогенетичну роль у виникненні СЧВ, бути тригерним чинником чи сприяти загостренню захворювання.

Взаємозв'язок між зміненою імунною функцією та інфекцією у випадку СЧВ надзвичайно складний, оскільки інфекційні агенти можуть взаємодіяти з імунною системою декількома способами, та й власне імунна система працює як складний механізм [16].

На думку багатьох дослідників, важливу роль може відігравати молекулярна мімікрія, тобто подібність антигенів вірусів із антигенами на поверхні власних клітин, що може запустити каскад автоімунних реакцій [46, 44, 85].

Відомо також, що у хворих на СЧВ є дефекти гуморальної і клітинної ланок імунної системи. Деякі з цих дефектів можуть провокувати неадекватність імунного захисту від патогенних мікроорганізмів [16, 62, 85].

Важливим чинником імунної системи, який відіграє важливу роль у захисті організму від патогенів, є система комплементу. Автори [16, 79] стверджують, що у пацієнтів із підвищеною інфікованістю є часткові дефекти системи комплементу, які своєю чергою часто фіксують у хворих на СЧВ. Вважають, що генетичні дефекти ранніх компонентів класичного шляху активації системи комплементу, зокрема недостатність C1q, є основними чинниками ризику для виникнення СЧВ, оскільки C1q відіграє важливу роль у активації комплементу через розпізнавання і кліренс апоптозного матеріалу, антитіл і структурних білків на бактеріях та вірусах. Водночас використання компонентів системи комплементу імунними комплексами обмежує кількість доступних компонентів для використання у разі проникнення патогенних мікроорганізмів. Доведено [16], що й лектиновий шлях активації системи комплементу бере участь у патогенезі СЧВ і, ймовірно, посилює схильність до інфекцій.

Дослідники вважають, що одним із найбільш поширених кількісних порушень у крові у хворих на СЧВ є Т-клітинна лімфопенія, яка корелює із загостреннями захворювання і відповіддю на імуносупресивне лікування. Вважається, що це є одним із чинників посилення схильності таких хворих до інфекцій. Т-клітини також виявляють важливий функ-

ціональний дефіцит. Недоліки Т-клітинної цитолітичної активності значною мірою пояснюються зниженням продукції інтерлейкіну-2 та гамма-інтерферону [16].

Давно відомо, що для герпесвірусів характерна пожиттєва персистенція вірусу в клітинах нервових гангліїв, що зумовлює перебіг із періодами загострення та ремісії. В останні роки з'являються повідомлення у літературі про те, що герпесвіруси персистують не тільки у нервових клітинах, а й у клітинах імунної системи, що може призводити до загибелі або зниження функціональної активності клітин імунної системи та виникнення вторинних імунodefіцитних станів, які підтримують тривалу персистенцію вірусу [12]. Важливим також є чергування періодів загострення та ремісії СЧВ, які можуть нагадувати періоди гострої і прихованої герпесвірусної інфекції [20, 58].

У хворих на СЧВ описано випадки таких важких форм ВПГ, як пневмоніт, пневмонія, бронхіоліт, виникнення легеневої гіпертензії [80, 88].

Дослідники вважають, що у хворих на СЧВ частіше виникає оперізувальний герпес порівняно зі здоровими особами [28, 90]. Важливими чинниками виникнення оперізувального герпесу у хворих на СЧВ на початку захворювання, на думку інших дослідників [45], є лімфопенія та імуносупресивні ЛЗ. З'ясовано також, що у хворих на СЧВ оперізувальний герпес перебігає у важчій формі [16, 23, 25], у них частіше виникають ураження очей [75], люпус-нефрит і підвищується вміст антитіл до Smith-антигену [61].

На думку багатьох авторів [29, 42, 44, 46, 98], заслуговує на увагу також вивчення у хворих на СЧВ ролі ЦМВ. Відомо, що ЦМВ може урадити різні органи та системи людського організму і системне інфікування ним, а чи окремих органів, може виявлятися ознаками, подібними до проявів СЧВ.

Сьогодні дослідники працюють над з'ясуванням основних особливостей зв'язку ЦМВ інфекції та СЧВ [92, 93]: а) чи ЦМВ є лише опортуністичною інфекцією у хворих на СЧВ, яка значно частіше виявляється у таких хворих, що вживають глюкокортикостероїди чи інші імуносупресивні ЛЗ; б) чи виникнення СЧВ спричинене ЦМВ; в) чи ЦМВ інфекція є «тригером» СЧВ; г) чи ЦМВ є одним із патогенетичних механізмів СЧВ. Так, у хворих із початковими симптомами СЧВ виявлено [51, 73] анти-ЦМВ IgM або ЦМВ-ДНК, що, на думку авторів, гіпотетично може вказувати на ЦМВ як причину СЧВ. S. Yamazaki та інші [115] вважають, що ЦМВ-інфекція може бути «спусковим гачком» для СЧВ. Канадські дослідники [87] стверджують, що більшість педіатричних пацієнтів із СЧВ, інфікованих ЦМВ, мають лихоманку, нефротичний синдром, гепатомегалію, пневмоніт, анемію, значну лімфопенію порівняно із хворими на СЧВ, не інфікованими ЦМВ. У дослідженні J. Chen та інших [29] описано, що частота виявлення Ig G та Ig M до ЦМВ суттєво не відрізнялася між дорослими хворими з СЧВ та здоровими особами контрольної групи, проте вміст Ig G та Ig M антитіл до хворих на СЧВ був значно вищим ніж у

здорових осіб. Окрім цього, у хворих із наявністю антитіл Ig M до ЦМВ, які свідчать про гостру інфекцію або загострення хронічної, виявлено вищий рівень активності за SLEDAI порівняно з хворими на СЧВ з негативним результатом. Описано також достовірно частіше підвищення титру антитіл Ig M до ЦМВ [19, 20, 103], позитивного Ig G до ЦМВ [68, 17], а також наявність ДНК ЦМВ і число копій геному вірусу [52] у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами контрольної групи.

Інші автори стверджують [101], що ЦМВ-інфекція має стосунок до «судинних» проявів СЧВ, зокрема, що інфіковані хворі на СЧВ частіше мають ознаки синдрому А. Г. М. Рейно і рідше – типові ураження нирок.

Подібність клінічних проявів СЧВ та ЦМВ-інфекції значно ускладнює визначення, чи є лише інфекція, що є первинною або хронічною у фазі загострення і за клінічними ознаками нагадує СЧВ, чи клінічні симптоми у хворих на СЧВ спричинені гострим інфікуванням ЦМВ, загостренням хронічної інфекції, чи загостренням СЧВ, бо ЦМВ може призвести до системного інфікування, яке нагадує СЧВ [34, 80, 105].

Антигени ЦМВ, які імітують аутоантигени, можуть бути відповідальні за імунологічні порушення у пацієнтів із СЧВ [29, 31]. Крім цього, ЦМВ-інфекція може пригнічувати продукцію еритропоєтину і спонукати або призводити до загострення анемії [23, 41]. Проте не досить зрозуміло, чи є ці імунологічні порушення, гематологічні аномалії і ниркові прояви через власне ЦМВ-інфекцію або внаслідок загострення СЧВ, спричиненого ЦМВ-інфекцією, що потребує подальшого з'ясування [29].

У наш час вивчають роль герпесвірусів 6-го та 7-го типів у виникненні захворювань людини [11], проте їх роль у хворих на СЧВ з'ясована недостатньо [82].

Зв'язок ЕБВ і СЧВ широко описаний у медичній літературі [37, 38, 55, 65, 84, 85, 116]. Деякі дослідження показали, що поширеність ЕБВ інфекції у молодих хворих на СЧВ становить 99,0 % порівняно з 70,0 % у контрольній групі здорових осіб [53]. Дослідженням, проведеним у 2001 р. [54], виявлено, що всі 192 хворих на СЧВ, окрім одного, були інфіковані ЕБВ, що стало підставою вважати ЕБВ причиною виникнення СЧВ.

Кілька груп дослідників [20, 39, 82] описують достовірно вищі показники Ig G до ЕБВ у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами. Виявлено також зворотний кореляційний зв'язок із вмістом антитіл до раннього антигену (РА/ЕА) до ЕБВ та рівнем лімфоцитів у хворих на СЧВ [82].

I. Kang та його колеги [60] описали збільшення вірусного навантаження ЕБВ в моноцитах периферійної крові, що, ймовірно, зумовлено неадекватною відповіддю CD8+ Т-клітин (Т-кілери) на ЕБВ, а також 40-разове зростання ЕБВ-навантаження порівняно зі здоровими особами контрольної групи.

Водночас U. Y. Moon і його колеги [69] виявили, що ЕБВ-вірусне навантаження в моноцитах периферійної крові у хворих на СЧВ у 15 разів більше, ніж у здорових осіб контрольної групи.

G. Zandman-Goddard із колегами [116] виявили достовірний кореляційний зв'язок підвищеного титру антитіл до ЕБВ зі шкірними та суглобовими проявами у хворих на СЧВ.

Італійські вчені [35], обстежуючи пацієнтів із підвищеним вмістом антинуклеарних антитіл, зафіксували значно вищі рівні антитіл Ig G до капсидного антигену (КА/ВСА) та РА/ЕА, ніж у здорових осіб. Антитіла Ig M до КА/ВСА частіше виявляються у хворих зі збільшеним вмістом антинуклеарних антитіл. Учені припускають, що активна ЕБВ-інфекція чи її реактивація можуть брати участь в утворенні антинуклеарних антитіл.

Група американських дослідників [49] виявила частішу інфікованість ЕБВ хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами, а також більшу кількість інфікованих клітин у них порівняно з пацієнтами з іншими автоімунними захворюваннями. Вони також припускають, що велика кількість ЕБВ-інфікованих клітин у хворих на СЧВ асоційована із загостренням захворювання.

J. Y. Lu із колегами [67] констатували збільшений вміст ДНК ЕБВ в сироватці крові 41,9 % обстежених хворих на СЧВ порівняно лише з 3,2 % у здорових осіб контрольної групи. Це свідчить про те, що хворі на СЧВ у 13,1 разу частіше інфіковані ЕБВ з ознаками реплікації. Окрім цього, висловлено припущення, що ЕБВ-інфіковані В-клітини можуть також виділяти вірус-закодовані антиапоптозні молекули, стаючи, таким чином, стійкими до апоптозу [44, 48]. Декілька груп дослідників [44, 60, 117] висловили думку, що збільшення продукції інтерферонів Т-клітинами, опосередковане ЕБВ, є ще одним механізмом, який бере участь у патогенезі автоімунних процесів. Різноманітні антигени ЕБВ можуть виявляти структурну, молекулярну або функціональну мімікрію з СЧВ-антигенами або іншими імунно-регуляторними компонентами [44]. Повторення або реактивація інфекції ЕБВ, що призводить до збільшення вмісту ЕБВ Ig A й Ig G сироватки, може мати стосунок до СЧВ [78]. Інші дослідники вважають, що ЕБВ та його реактивація може бути причиною виникнення СЧВ [57, 111]. Проте не досить зрозумілі механізми, асоційовані з вірусною інфекцією, які призводять до аномальних автоімунних реакцій [80]. Вважають [76], що взаємодія між ЕБВ і СЧВ є складною – ЕБВ може спричинити автоімунні процеси, які призводять до виникнення СЧВ, але й хворим на СЧВ властиві дисрегуляція відповіді на ЕБВ і ненормальний вірусний латентний період.

У дослідженнях, проведених в останні роки, з'ясовують роль вірусу герпесу 8-го типу та його значення у хворих на СЧВ, у яких виявлено високу частоту поширення вірусу та висловлено припущення щодо значимості цього вірусу [104, 110].

Діагностика СЧВ у хворих, інфікованих вірусами, зокрема герпесгрупи, ускладнена. Часто розуміння причини виникнення таких неспецифічних клінічних проявів СЧВ, як лихоманка, лімфаденопатія, легеневі

інфільтрати, висипання на шкірі та слизових оболонках, порушення зсідання крові, тромбо- та лейкоцитопенії, гемолітична анемія і в тому числі аплазії еритроцитів, становить проблему для клініцистів [34].

Проведений аналіз сучасної літератури свідчить про різноманітні можливості клінічних ситуацій поєднання вірусних інфекцій та СЧВ.

Зокрема, у пацієнтів із гострими вірусними інфекціями, які відповідають критеріям класифікації СЧВ 1997 р., можливі такі варіанти: 1) наявна гостра вірусна інфекція, що імітує СЧВ (зникнення симптомів СЧВ і нормалізація імунологічних маркерів після лікування); 2) наявний СЧВ, викликаний гострими вірусними інфекціями (активні клінічні чи лабораторні порушення і/або необхідність щоденного глюкокортикостероїдного лікування для контролю симптомів). У пацієнтів зі з'ясованим діагнозом СЧВ та гострими вірусними інфекціями можливі: 1) мімікрія загострення СЧВ: у хворих клінічні та/або лабораторні зміни, які нагадують загострення СЧВ за відсутності зміненого імунологічного профілю (низькі рівні комплементу і високий рівень антитіл до двоспіральної ДНК), що усувається без зміни базового лікування СЧВ; 2) органоспецифічні гострі вірусні інфекції; 3) системні гострі вірусні інфекції [80].

У своїй клінічній практиці ми зіткнулися з численними випадками наявності у хворих на СЧВ також і хронічних вірусних інфекцій, які в різних констеляціях у одних випадках були в фазі реплікації, в інших – у фазі інтеграції.

Запропоновано рекомендації щодо обстеження хворих на СЧВ з підозрою на інфікування, з лихоманкою [80]. Потрібно: 1) виявляти не тільки загальні бактеріальні інфекції (зазвичай інфекції сечових і дихальних шляхів), але й опортуністичні вірусні інфекції, особливо у хворих із важким перебігом СЧВ (з нирковою недостатністю, ураженням ЦНС), які отримують імуносупресивне лікування; 2) проводити обстеження осіб із підозрою на СЧВ для виявлення насамперед найбільш поширених вірусних інфекцій, описаних у хворих із наявністю хвороби, або в осіб із підтвердженим СЧВ, які виявляються лихоманкою без будь-яких чітких ознак його загострення; 3) провести комплексне клінічно-лабораторне, а за потреби, й інструментальне обстеження з метою виключити інфекцію.

Зауважмо, що в арсеналі клініциста немає специфічних клінічних ознак інфікування хворих на СЧВ, які б дали змогу констатувати її наявність у хворого, а в разі виявлення інфекційного агента – з'ясувати його роль.

Серед рутинних показників загострення СЧВ розрізняють визначення вмісту компонентів комплементу (С3 і С4), титру антитіл до двоспіральної ДНК, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), які мають значення для прогнозування захворювання та ефективності лікування [91]. Однак навіть разом вони не завжди дають змогу розрізнити прояви загострення захворювання та інфекцію [91, 92]. На думку авторів,

фактично їх зростання часто може бути послаблене імуносупресивними ЛЗ, особливо глюкокортикостероїдами [71]. І навпаки, постійно високий титр антитіл до двоспіральної ДНК або низький уміст компонентів комплементу С3 і С4 можуть виявлятися у деяких хворих з низькою активністю захворювання [21].

На думку авторів [17, 34, 80] у хворих на СЧВ із підозрою на загострення захворювання, які не відповідають на специфічне лікування СЧВ, варто проводити ретельну оцінку вірус-специфічних особливостей разом із дослідженнями найбільш поширених вірусів.

До найпоширеніших лабораторних методів діагностики герпесвірусів відносять серологічну діагностику – виявлення антитіл до вірусу (методами реакції нейтралізації, зв'язування комплементу, гемаглютинації, імунофлюоресценції тощо). Виявлення Ig M свідчить про активність вірусу (первинне інфікування, реінфекція, реактивація вірусу). У разі первинної герпесвірусної інфекції Ig M з'являються на 7–14-й день після інфікування і виявляються впродовж 1–3 місяців. Специфічні Ig G є антитілами вторинної імунної відповіді, їх виявляють у другій половині інфекційного процесу в разі первинного зараження, а також за наявності латентних інфекцій (іммунна пам'ять), персистенції чи реактивації вірусу. Метод «парних сироваток» – 4-разове підвищення титрів специфічних антитіл за двотижневий період використовують у разі первинного інфікування чи реактивації вірусу. Швидка зміна титру специфічних антитіл Ig G можлива в разі переходу вірусу з однієї форми в іншу (значне збільшення концентрації протигерпетичних антитіл у сироватці можливе в разі реактивації інфекції після тривалого латентного періоду або незначне зниження титру специфічних антитіл IgG виявляють у разі формування прихованої інфекції після певного періоду реактивації). Серологічні методи найчастіше варто використовувати для визначення стану протівірусного гуморального імунітету, а також для виявлення вірусу лише в разі первинного інфікування, коли фіксують феномен сероконверсії та появи специфічних Ig M [10].

Можна також використовувати цитологічні та гістологічні дослідження, які дають змогу виявити характерні ознаки інфікування клітин, органів чи тканин. Наприклад, феномен цитомегалії (клітини збільшуються у розмірах, ядро розташоване ексцентрично і містять центральне нуклеарне тіло), який виявляють у випадку ЦМВ; клітини А. Тцанка у випадку інфекцій, зумовлених α -герпесвірусами; виявлення атипичних мононуклеарів [10].

Для виявлення вірусу використовують також методи: вірусологічний (виділення вірусу з культури клітин, метод дороговартісний і результати очікують від 2 до 20 днів); електронна мікроскопія (виявлення вірусних частин із досліджуваного середовища, дає змогу виявити морфологічні ознаки віріонів, частіше використовується із науковою метою); біологічна проба (інфікування чутливих лабораторних тварин,

застосовують у разі сумнівних результатів). Провідну роль для діагностики герпесвірусної інфекції відіграє технологія полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [9, 10] (визначення ДНК вірусу в різних середовищах методом напівкількісного (+, ++, +++, +++) та кількісного (кількість копій вірусу) визначення).

Для виявлення вірусних антигенів (імуноморфологічні методи) найчастіше використовують специфічні моноклональні антитіла, проте чутливість методу значно нижча, ніж у разі використання ПЛР (55,0–75,0 %) [10].

Для лікування пацієнтів із герпесвірусними інфекціями застосовують протівірусні ЛЗ, зокрема, ациклічні аналоги гуанозину (рівень доказовості А); інтерферони та імуноглобуліни [6]. Так, для лікування інфекцій, спричинених α -герпесвірусами, ефективні ЛЗ, що інгібують вірусну ДНК. Найчастіше застосовують ацикловір: 200,0–400,0 мг 5 разів на добу (у разі оро-фаціального чи генітального герпесу); по 800,0 мг 5 разів на добу 5–10 днів (у разі оперізувального герпесу); 400,0 мг двічі на добу більше 6 місяців у разі дисемінованого шкірного герпесу; у разі ураження ЦНС, пневмоніту, гепатиту рекомендоване внутрішньовенне введення ацикловіру (5,0–10,0 мг/кг/день у вигляді інфузій із 8-годинним інтервалом). За наявності шкірно-слизової форми ВПГ використовують також валацикловір дозою 1000,0 мг на добу близько 7–14 днів чи фамцикловір дозою 250,0 мг тричі на добу 7 днів. Лікування оперізувального герпесу передбачає застосування протівірусних ЛЗ, зокрема, ацикловіру чи валацикловіру (1500 мг/добу) чи фамцикловіру (250,0–500,0 мг тричі на добу) впродовж 7–14 днів. Для лікування хворих, інфікованих ЦМВ, можна застосовувати ганцикловір (5,0–7,5 мг/кг через кожних 12 годин) чи валганцикловір (900,0 мг двічі на добу), курсом упродовж 14–21 дня, відтак можна перейти на підтримувальне лікування. Використовують також фоскарнет (60,0 мг/кг тричі на добу 10–14 днів) для інгібування вірусної ДНК полімерази. Для лікування герпесвірусної інфекції використовують нові препарати – цидофовір і бривудин (у разі оперізувального герпесу 125,0 мг на добу 7 днів) [6, 62].

У сучасній імунотерапії пацієнтів із герпесвірусними інфекціями застосовують інтерферони (найчастіше препарати інтерферону α дозою 1,0–6,0 млн МО через день) та імуноглобуліни, які є додатковими, проте важливими складовими етіотропного лікування (рівень доказовості В), та у поєднанні з протівірусними ЛЗ підвищують ефективність лікування і зменшують його тривалість, зокрема, у хворих на СЧВ [6].

Труднощі лікування герпесвірусної інфекції у хворих на СЧВ полягають у тому, що класичні схеми лікування СЧВ включають використання різноманітних ЛЗ (більшість із яких імуносупресивні чи імуномодулювальні [59]), що клінічно поліпшують стан пацієнтів, проте, саме вони збільшують ризик інфікувань, у тому числі опортуністичними інфекціями [26, 56, 66].

Одним із ймовірних напрямів **профілактики** герпесвірусних інфекцій є вакцинація [26, 92, 72]. За

рекомендаціями Європейської Антивірусної Ліги (European League against Rheumatism / EULAR), хворим на СЧВ, які отримують імуносупресивні ЛЗ, безпечно призначити «вбіти» чи субодиначні вакцини і не рекомендовано – «живі» вакцини [112, 92]. Доцільність вакцинації хворих на СЧВ є контрверсійною – отримано підтвердження, що вакцинація знижує ризик оперізуючого герпесу та постгерпетичної невралгії у пацієнтів старше 60 років [72, 112, 113]. Проте деякими дослідженнями виявлено, що імуногенність у разі вакцинації може бути не досить ефективною [50] чи вакцинація може супроводжуватися загостренням захворювання [27, 99, 112].

Для підтвердження важливої ролі герпесвірусів у хворих на СЧВ наводимо **приклади клінічних випадків**.

Пацієнтка Л., 1988 року народження, звернулася зі скаргами на біль у променезап'ясткових, ліктьових, колінних суглобах, дрібних суглобах кистей рук, що посилюється на холоді та під час фізичного навантаження, послаблюється від застосування нестероїдних протизапальних ЛЗ локально (мазі), набряк навколосуглобових тканин кистей, синюшність шкіри пальців верхніх кінцівок; висип на обличчі за типом «метелика»; підвищення температури тіла до 37,0–38,0 °С, періодично відчуття поколювання у правому підребер'ї, що посилюється під час дихання; випадіння волосся; відчуття утруднення під час ковтання і осиплості голосу, періодичне порушення зору (нечітке зображення), періодичний мігреноподібний біль голови, втрату маси тіла на 4 кг за 1 місяць.

Із анамнезу захворювання: вважає себе хворою з весни 2009 року, коли вперше помітила висип на обличчі й звернулася до дерматолога, який поставив діагноз «демодекоз»; отримане лікування покращення не принесло. Цього ж року виявлено лейкопенію (лейкоцити $3,4 \times 10^9 / \text{л}$). У 2010 році (після перенесеного тонзиліту) почав турбувати біль у великих суглобах мігруючого характеру, а навесні того ж року повторно з'явилися висип на обличчі, підвищення температури тіла, біль у суглобах. У медичному закладі за місцем проживання виявлено лейкопенію (лейкоцити $3,1 \times 10^9 / \text{л}$). Через відсутність ефекту від лікування ушпиталена в ревматологічне відділення Львівської обласної клінічної лікарні (ЛОКЛ). Із анамнезу життя: перенесені захворювання – тонзиліт, фурункульоз. Туберкульоз, венеричні захворювання, паразитози у себе та в сім'ї, у рідних пацієнтка заперечує. Не курить, алкоголем не зловживає. Спадковість: не обтяжена. Непереносимості ЛЗ не спостерігала.

Об'єктивне обстеження: загальний стан середньої важкості. Свідомість ясна. Хода не порушена. Зріст 165,0 см, маса тіла 55,0 кг. Будова тіла – неправильна (сколіоз грудного відділу хребта). Конституція – нормостенічна. Шкіра – бліда, висип за типом «метелика», еластична, суха; ретикулярне ліведо (livedo retic.) на нижніх кінцівках; дифузна алопеція волоссяної частини голови. Слизові оболонки не змінені. Набряки відсутні. Лімфатичні вузли не збільшені, не болючі. Тонус м'язів добрий. Дефігурація, деформація суглобів не візуалізується; активні й пасивні рухи в повному обсязі; сила кистей

рук задовільна. Температура тіла 37,3 °С (аксильно). Дихання через ніс вільне; частота дихальних рухів 18/хв; грудна клітка правильної форми, під час пальпації еластична, голосове тремтіння середньої інтенсивності; перкуторно – над легеньми ясний легеневий, межі легень у нормі; аускультативно – ослаблене дихання, хрипи відсутні. Ділянка серця без змін; верхівковий поштовх пальпується у V міжребер'ї на 1,0 см досередини відлівої середньоключичної лінії. Пульс 92/хв, задовільного наповнення та напруження, дефіциту пульсу немає. Артеріальний тиск (АТ) зліва – 110/80 мм рт. ст., справа – 110/80 мм рт. ст. Межі відносної та абсолютної серцевої тупості в нормі. Тони серця ритмічні, чисті; частота серцевих скорочень (ЧСС) – 92/хв. Язик вологий, обкладений білими нашаруваннями; зуби сановані; живіт – овальної форми, під час пальпації м'який, не болючий, перкуторно – тимпанічний звук; нижній край печінки – гладкий, не виступає з-під реберної дуги; її розміри за М. Г. Курловим 9,0–8,0–7,0 см; селезінка не пальпується. Ділянка нирок не змінена; нирки не пальпуються, симптом Ф. І. Пастернацького негативний з обох боків. Поведінка хворої адекватна, орієнтація в часі та просторі правильна. Пальпується перешийок щитоподібної залози.

Пацієнтці проведено лабораторні та інструментальні обстеження:

1) загальний аналіз крові – нормохромна анемія (еритроцити – $3,5/3,7 \times 10^{12} / \text{л}$, гемоглобін – 101/114 г/л), лейкопенія (лейкоцити – $3,2/4,1 \times 10^9 / \text{л}$), прискорення ШОЕ (43/36 мм/год.); 2) загальний аналіз сечі – еритроцитурія (4–5 у полі зору); 3) копрограма – відхилень не виявлено; 4) біохімічний аналіз крові – підвищення рівня трансаміназ (аспартатамінотрансфераза – 97 од./л; аланінамінотрансфераза – 100,0 од./л), підвищення рівня С-реактивного білка (48,1 мг/л), у протеїнограмі – підвищення рівня гамма-глобулінів (27,2 %); 5) імунологічний аналіз – підвищення рівнів середніх (520 од.) і малих циркулюючих імунних комплексів (760 од.), клітини червоного вовчка (lupus erythematoses) LE-клітини – виявлено поодинокі; компоненти комплементу (C3, C4-2) – в межах норми; підвищення антинуклеарних антитіл – 8,0 (норма менше 1,0 од./л), підвищення рівня антитіл до двоспиральної ДНК (більше 200,0 МО/мл), антифосфоліпідні антитіла – в межах норми; інфекційна панель: антитіла Ig M до ЦМВ 1,0 МО/мл (норма); ЦМВ Ig G > 80,0 (менше 9,0 АО/л), антитіла Ig G до нуклеарного антигену вірусу ЕБВ 551,0 од./мл (менше 9,0); ЕБВ Ig M-VCA – 34,9 (до 10,0); антитіла Ig G до капсидного антигену вірусу ЕБВ 165,0 од./л (менше 9,0); антитіла Ig G до хламідії <1/5 (норма); ПЛР вірус ЕБВ (кров) – виявлений; ЕБВ (щільний зскрібок) – виявлений, ЕБВ (слина) – виявлений, ПЛР ЦМВ (сеча) – не виявлено; ЕБВ (слизова ротоглотки) – виявлений, ПЛР герпес 6-го типу (щільний зскрібок) – не виявлений; 6) аналіз крові на ВІЛ, маркери гепатитів В і С, RW – негативний результат.

Серед відхилень у результатах інструментальних досліджень: 1) капіляроскопія – локальний набряк, спазм капілярів; 2) рентгенографія органів грудної

клітки – легеневої малюнок помірно підсилений, склерозно змінений, деформований унаслідок помірного, інтерстиціального пневмосклерозу; праве склепіння діафрагми розташоване трохи вище від звичайного, відносно сплюснене; 3) рентгенографія кистей – помірне звуження суглобових щілин променезап'ясткових суглобів, незначне ущільнення суглобових поверхонь, помірний параартикулярний набряк м'яких тканин; 4) спірограма – порушення вентиляційної здатності легень за рестриктивним типом другого ступеня, дихальна недостатність (ДН) II ступеня; 5) езофагогастродуоденофіброскопія – поверхневий гастрит; 6) магнітно-резонансна томографія головного мозку – ознак органічних змін головного мозку під час обстеження не виявлено. За шкалою SLEDAI – 14 балів. Пацієнтка також отримала консультацію офтальмолога – синдром «сухого ока» обох очей; невропатолога – мігрень; астено-невротичний синдром; наслідки перенесеної нейроінфекції.

Взявши до уваги скарги пацієнтки, інформацію з анамнезу, відхилення, виявлені під час об'єктивного обстеження, в результаті лабораторних і інструментальних досліджень, поставлено клінічний діагноз: «СЧВ: підгострий перебіг; активна фаза, активність II ступеня; SLEDAI – 14 балів; із ураженням шкіри («метелик», фотосенсибілізація), суглобів (поліартрит із переважним ураженням променезап'ясткових, ліктьових, колінних суглобів, дрібних суглобів кистей, функціональна недостатність суглобів 0-I ступеня), судин (синдром А. Г. М. Рейно, ретикулярне ліведо), легень (інтерстиціальний пневмосклероз, ДН II ступеня за рестриктивним типом), нервової системи (мігреноподібний біль голови, астено-невротичний синдром), очей (синдром «сухого ока» обох очей), із гематологічними (лейкопенія) та імунологічними (антинуклеарні антитіла, антитіла до двоспіральної ДНК – позитивні) порушеннями; із тригерною ЕБВ- та ЦМВ-хронічною інфекцією у фазі загострення. Анемія: хронічних захворювань; легкого ступеня важкості. Хронічний гастрит: поверхневий, фаза неповної ремісії, недостатність травлення I. Сколіоз грудного відділу хребта. Функціональний клас терапевтичного хворого III».

Пацієнтці окрім стандартної схеми лікування СЧВ були призначені протівірусні ЛЗ (валацикловір 2,0 г/добу впродовж 10 днів, ізопринозин 2,0 г/добу 7 днів, протіфенолозид по 16 крапель/день упродовж 1 місяця) та інтерферон (інтерферон α 3 млн через день упродовж 14 днів).

Після проведеного лікування пацієнтка відчула поліпшення стану, нормалізувалась температура тіла, знизилась інтенсивність болю у суглобах, зник біль голови. Аналіз лабораторно-інструментальних досліджень: зниження ШОЕ до 25 мм/год.; нормалізація рівнів трансаминаз, зниження С-реактивного білка до 8,2 мг/л; зниження рівня антинуклеарних антитіл до 3,2 (норма <1,0); ЦМВ Ig G – 4,0 (норма <0,4); ЕБВ Ig M-VCA – 1,7 (норма: <8,0), герпес Ig M – не виявлено, ПЛР ЦМВ (сеча) – не виявлено, ПЛР ЕБВ (кров; щічний скрібок) – не виявлено. За шкалою SLEDAI – 5 балів.

Наводимо ще один клінічний випадок:

Пацієнтка М., 1973 року народження, звернулася зі скаргами на біль у дрібних суглобах кистей і стіп, плечових, колінних суглобах, появу висипання на обличчі, в «зоні декольте», біль у поперековому відділі хребта; періодичне відчуття серцебиття, випадіння волосся, виражену загальну слабкість.

Із анамнезу захворювання: вважає себе хворою близько 10 років, відколи вперше помітила появу висипань на нижніх кінцівках. Лікувалась у дерматологів без поліпшення стану. З'явилися еритематозні висипання на обличчі, температура – до 38,0–39,0 °С, біль у суглобах, лейкопенія, ендокардит, міокардит, протеїнурія. Після дообстеження, проведення біопсії шкірно-м'язового клаптя і нирки (вовчаковий гломерулонефрит) діагностовано СЧВ. Відтоді постійно лікується амбулаторно, періодично стаціонарно. Вживає: метилпреднізолон (16,0 мг/добу), мофетил мікофенолат (2,0 г). Із огляду на недостатній ефект від лікування ушпиталена в ревматологічне відділення ЛОКЛ. Анамнез життя: перенесені захворювання в дитинстві – хвора не пам'ятає, у дорослому віці – у 2013 р. тонзилектомія. Туберкульоз, венеричні захворювання, вірусні гепатити, паразитози у себе та рідних заперечує. Шкідливі звички заперечує. Спадковість не обтяжена. Непереносимість медикаментів – зі слів пацієнтки алергія на йод. Гінекологічний анамнез – обтяжений (III вагітності, II пологи).

Об'єктивно: загальний стан середньої важкості. Свідомість ясна. Хода не порушена. Зріст 170,0 см, маса тіла 86,3 кг. Будова тіла – правильна. Конституція – гіперстенічна. Шкіра – еритематозні висипання за типом «метелика», висипання в «зоні декольте», вологість звичайна; дифузна алопеція; слизові оболонки, доступні огляду, рожеві, звичайної вологості. Помірні набряки на нижніх кінцівках. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені, не болючі. Скелетні м'язи: тонус добрий. Дефігурація дрібних суглобів кистей; обсяг рухів: активні та пасивні трохи обмежені в суглобах, що болять; сила кистей рук знижена. Температура тіла 36,5 °С. Дихання через ніс вільне; частота дихальних рухів 20/хв, дихання ритмічне; тип дихання – грудний; грудна клітка правильної форми, пальпаторно – еластична; голосове тремтіння – середньої інтенсивності; перкуторно над легеньми – ясний легеневий звук; межі легень – у нормі; аускультативно – везикулярне дихання над усією поверхнею легень, хрипи не вислуховуються. Ділянка серця без змін; верхівковий поштовх пальпується у V міжребер'ї на 1,0 см досередини від лівої середньоключичної лінії; ритм серцевих скорочень – правильний, тони серця – ритмічні, звучні. Пульс – 88/хв. Дефіцит пульсу відсутній. Артеріальний тиск 130/100 мм рт. ст. Межі відносної та абсолютної серцевої тупості в нормі. ЧСС – 88/хв. Язик – чистий, вологий; зуби збережені; живіт овальної форми, під час пальпації м'який, не болючий, перкуторно – тимпанічний звук; нижній край печінки не виступає з-під нижнього краю реберної дуги; розміри печінки за М. Г. Курловим 9,0–8,0–

7,0 см; селезінка не пальпується. Ділянка нирок не змінена; нирки не пальпуються, симптом Ф. І. Пастернацького: зліва – позитивний, справа – позитивний. Поведінка – адекватна, орієнтація в часі та просторі правильна. Пальпується перешийок щитоподібної залози.

Пацієнтці проведено лабораторні та інструментальні обстеження: у загальному аналізі крові – лімфоцитоз (лімфоцити – 46,0 %), прискорення ШОЕ до 25 мм/год.; у загальному аналізі сечі – протеїнурія (білок – 0,66 г/л), у біохімічному аналізі крові – поява С-реактивного білка (37,3 мг/л (норма <5,0)); серед імунологічних досліджень: антинуклеарні антитіла – більше 3,0 (норма <1,0); антитіла до двоспіральної ДНК – більше 200,0 МО/мл (норма <25,0 МО/мл); антифосфоліпідні антитіла Ig M – 9,6 (менше 10,0); LE-клітини виявлені в значній кількості. Проведено аналіз крові на визначення маркерів гепатитів В і С – негативний результат. Дослідження ПЛР ВПГ (кров) – не виявлений, ПЛР ЦМВ (сеча) – не виявлений, ПЛР ЕБВ (кров) – виявлений, ПЛР вірус герпесу 6-го типу (щільний зскрібок) не виявлений. Серед відхилень у результатах інструментальних досліджень: 1) ультразвукове дослідження внутрішніх органів – паренхіми нирок підвищеної ехогенності; 2) рентгенографія кистей – помірні, епіфізарні, остеопорозні зміни, відносно звуження суглобових щілин міжфалангових суглобів; помірне, параартикулярне ущільнення м'яких тканин; 3) капіляроскопія – ангіодистонічні зміни, спазм капілярів. За шкалою SLEDAI – 4 бали. Пацієнтка також отримала консультацію офтальмолога – синдром «сухого ока» обох очей, ангіопатія сітківки обох очей; кардіолога – артеріальна гіпертензія: II стадія (гіпертензивна ангіопатія сітківки), I ступінь ризику 3 (високий), серцева недостатність (СН) I стадія.

Поставлено клінічний діагноз: «СЧВ: хронічний перебіг із наростанням важкості; активна фаза, активність II ступінь, SLEDAI 4 бали; з ураженням шкіри і придатків (еритема – «метелик», алопеція), суглобів (поліартрит із переважним ураженням дрібних суглобів кистей і стіп, плечових, колінних суглобів, рентгенологічна стадія 0-I, функціональна недостатність суглобів II), судин (синдром А. Г. М. Рейно), серця (ендокардит Е. Лібмана – Б. Закса в анамнезі, міокардит у анамнезі); нирок (хронічна хвороба нирок: I стадія: вовчаковий гломерулонефрит (нефробіопсія)), очей (синдром «сухого ока» обох очей), з імунологічними (антинуклеарні

антитіла, антитіла до двоспіральної ДНК – позитивні) та з гематологічними порушеннями (лейкопенія в анамнезі). Хронічна ЕБВ-інфекція, фаза загострення. Симптоматична артеріальна гіпертензія: змішаного генезу (медикаментозна + ренопаренхіматозна), II стадія (ангіопатія сітківки), I ступінь; ступінь ризику 3 (високий); СН I стадія. Стан після тонзилектомії (2013 р.). Функціональний клас терапевтичного хворого II».

До лікування пацієнтці додано противірусні (ацикловір 400,0 мг 5 разів на добу впродовж 15 днів) та дезінтоксикаційні ЛЗ.

Після проведеного лікування зменшилась інтенсивність висипань на обличчі, зникли висипання в «зоні декольте», зменшилась інтенсивність болю у суглобах; нормалізувався рівень лімфоцитів, сповільнилась ШОЕ до 16 мм/год. та знизився вміст С-реактивного білка до 14,2 мг/л; ПЛР ЕБВ (кров) – не виявлений.

В описаних нами обидвох клінічних випадках у хворих на СЧВ діагностована раніше не виявлена вірусна інфекція, яка негативно впливала на перебіг захворювання, а оптимізація комплексного лікування з включенням у нього противірусних ЛЗ дала позитивний ефект.

Висновки. Огляд сучасної літератури та представлені клінічні випадки з власної практики дають змогу припустити, що герпесвіруси, зокрема й насамперед цитомегаловірус і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр, можуть бути чинником ризику виникнення системного червоного вовчак, його причиною, «тригером», одним із патогенетичних механізмів, особливо у генетично схильних осіб. Подібність клінічних проявів полісиндромного системного червоного вовчак, з ураженням різних органів, та герпесвірусних інфекцій значно ускладнює визначення, чи є лише інфекція, що є первинною або хронічною у фазі загострення і за клінічними ознаками нагадує системний червоний вовчак, чи клінічні симптоми у вже хворих на системний червоний вовчак спричинені гострим інфікуванням, загостренням хронічної інфекції чи екзацербцією системного червоного вовчак, а це вимагає поглиблення знань про роль вірусів герпесгрупи у хворих на системний червоний вовчак, передусім, у виникненні коморбідних, виокремивши синтропічні, уражень внутрішніх органів.

Список літератури

1. Глей АІ. Хронічні форми Епштейна – Барр вірусної інфекції. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2009;2. Режим доступу: <https://kiai.com.ua/ua-issue-article-298>. (Glej AI. Chronic forms of Epstein-Barr viral infection. Klinichna Immunologhiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 2009;2). (Ukrainian).
2. Дранник ГМ, Свідро ОВ. TORCH-інфекції: герпес. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2006;1:68–72. (Dran-nik HM, Svidro OV. TORCH- infections: herpes. Klinichna Immunologhiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 2006;1:68-72). (Ukrainian).
3. Дуда ОК, Колесник РО, Окружнов МВ, Бойко ВО. Клінічні форми хронічної Епштейна – Барр вірусної інфекції: питання сучасної діагностики та лікування. Актуальна інфектологія. 2015;1(6):15–20 (Duda OK, Kolesnuk RO, Okruznov MB, Bojko VO. Clinical forms of chronic Epstein-Barr viral infection: issues of modern diagnosis and treatment. Aktualna Infekctologiya. 2015;1(6):15-20). (Russian).
4. Дядык АІ, Багрий АЭ. Системная красная волчанка. Донецк: КП «Регион», 2003. 464 с. (Djaduk AI, Bahrij AE. Systemic lupus erythematosus. Donetsk: ME "Region", 2003. 464 p.). (Russian).

5. Зозуля ІС, Муравська ЛВ. Ураження нервової системи герпетичної етіології. Український медичний часопис. 2011;2:30–34 (Zozulya IS, Muravska LV. Disorders of the nervous system of herpetic etiology. Ukrainskij Medichnij Chasopis. 2011;2:30-34). (Ukrainian).
6. Казмирчук ВЕ, Мальцев ДВ. Рекомендації по лечению герпесвирусных инфекций человека. Український медичний часопис. 2012;5:94–106. (Kazimirchuk VE, Malcev DV. Recommendations for the treatment of herpesvirus infections in humans. Ukrainskij Medichnij Chasopis. 2012;5:94-106). (Russian).
7. Коваленко ВН, Шуба НМ, Борткевич ОП, Белявська ЮВ. Системний червоний вовчак: патогенетичні особливості клінічної симптоматики, сучасна діагностична та терапевтична тактики ведення хворих. Український ревматологічний журнал. 2010;1(39):13–23 (Kovalenko VM, Shuba NM, Bortkevych OP, Belyavska UV. Systemic lupus erythematosus: pathogenetic features of clinical symptomatology, modern diagnostic and therapeutic tactics of management of patients. Ukrainsky Revmatologichny Zhurnal. 2010;1(39):13-23). (Ukrainian).
8. Крамарев СА, Выговская ОВ. Епштейн–Барр вирусна инфекция у дітей. Актуальна інфектологія. 2013;1(1) (Cramarev SA, Vuhovska OV. Epstein-Barr Virus infection in children. Actual Infectology. 2013;1). (Russian).
9. Крамарев СА, Выговская ОВ, Евтушенко ВВ, Дорошенко ВА. Герпесвирусные инфекции, вызванные герпесвирусами 6, 7 и 8 типов. Здоров'я України. 2006;19:23–28 (Cramarev SA, Vuhovska OV, Jevtyshenko VV, Doroshenko VA. Herpesvirus infections caused by herpesviruses of 6, 7 and 8 types. Zdorovya Ukrainy. 2006;19:23-28). (Ukrainian).
10. Мальцев ДВ. Современные методы диагностики герпесвирусных инфекций человека и принципы интерпретации их результатов. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2010;1. Режим доступу: <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-407> (Malcev DV. Modern methods of diagnosis of herpesvirus infections and principles for the interpretation of their results. Klinichna Immunologhiia. Alerholohiia. Infektolohiia. 2010;1). (Russian).
11. Меленко СР, Богачик НА, Венгловська ЯВ, Рандюк ЮО, Тимошук ОВ. Клінічно-епідеміологічні особливості інфекцій, викликаних вірусами герпесу 6-го та 7-го типів (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2013;17(2):151–154 (Melenko SR, Bohachuk NA, Venhlovskaya YV, Randjuk YO, Tumochshuk OV. Clinical and epidemiological features of infections caused by herpes viruses of the 6th and 7th types (literature review). Bukovinian Medical Herald Journal. 2013;17(2):151-154). (Ukrainian).
12. Міхеєв ОГ. Простий герпес: патогенез, клініка та лікування. Здоров'я України. 2015. Режим доступу: <http://health-ua.com/articles/713> (Miheev OH. Herpes simplex: pathogenesis, clinic and treatment. Zdorovya Ukrainy. 2015). (Ukrainian).
13. Мороз ІВ, Гарюк ГІ. Лечение нарушений слуха герпесвирусного генеза. Международный медицинский журнал. 2011;1:68–71. (Moroz IV, Harjuk HI. Treatment of hearing impairment of herpesvirus genesis. International Medical Journal. 2011;1:68-71). (Russian).
14. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Москва: НИИ ревматологии РАМН. 2011; 4–12. (Popkova TV, Lusucuna TA. Recommendations for the management of patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice (based on the recommendations of the European antiretroviral league - EULAR). Moscow: Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences. 2011; 4-12). (Russian).
15. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejeana A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6. Clin Microbiol Rev. 2015;28(2):313-335. <https://doi.org/10.1128/CMR.00122-14>
16. Arce-Salinas CA, Villasecor-Ovies P. Infections and Systemic Lupus Erythematosus. Systemic Lupus Erythematosus. Almoallim H, editor. InTech, 2012. 407-428.
17. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, Izhaky D, Anaya JM, Shoenfeld Y. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. Ann N Y Acad Sci. 2007;1108:567-577. <https://doi.org/10.1196/annals.1422.059>
18. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus Seroprevalence in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988-2004. Clin Infect Dis. 2010;50(11):1439-1447. <https://doi.org/10.1086/652438>
19. Bendiksen S, Van Ghelue M, Rekvig OP, Gutteberg T, Haga HJ, Moens U. Alongitudinal study of human cytomegalovirus serology and viraemia fails to detect active viral infection in 20 systemic lupus erythematosus patients. Lupus. 2000;9(2):120-126. <https://doi.org/10.1191/096120300678828118>
20. Berkun Y, Zandman-Goddard G, Barzilai O, Boaz M, Sherer Y, Larida B et al. Infectious antibodies in systemic lupus erythematosus patients. Lupus. 2009;18(13):1129-1135. <https://doi.org/10.1177/0961203309345729>
21. Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, Zou X, Tsao BP, Wu H, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. Lupus. 2010;19:1272-1280. <https://doi.org/10.1177/0961203310371154>
22. Borba EF, Ribeiro AC, Martin P, Costa LP, Guedes LK, Bonfá E. Incidence, risk factors, and outcome of Herpes zoster in systemic lupus erythematosus. J Clin Rheumatol. 2010;16(3):119-122. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181d52ed7>
23. Butler LM, Dzabic M, Bakker F, Davoudi B, Jeffery H, Religa P et al. Human cytomegalovirus inhibits erythropoietin production. J Am Soc Nephrol. 2014;25(8):1669-1678. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013101125>
24. Cannon MJ, Hyde TB, D. Scott Schmid Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2011;21(4):240-255. <https://doi.org/10.1002/rmv.695>
25. Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2013;22(3):238-244. <https://doi.org/10.1177/0961203312470186>
26. Chakravarty EF. Incidence and prevention of herpes zoster reactivation in patients with autoimmune diseases. Rheum Dis Clin North Am. 2017;43(1):111-121. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.09.010>
27. Cheetham TC, Marcy SM, Tseng HF, Sy LS, Liu IL, Bixler F et al. Risk of herpes zoster and disseminated varicella zoster in patients taking immunosuppressant drugs at the time of zoster vaccination. Mayo Clin Proc. 2015;90(7):865-873. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.021>
28. Chen HH, Chen YM, Chen TJ, Lan JL, Lin CH, Chen DY. Risk of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: a three-year follow-up study using a nationwide population-based cohort. Clinics. 2011;66(7):1177-1182. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000700009>
29. Chen J, Zhang H, Chen P, Lin Q, Zhu X, Zhang L et al. Correlation between systemic lupus erythematosus and cytomegalovirus infection detected by different methods. Clin Rheumatol. 2015;34(4):691-698. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2868-3>

30. Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection*. 2014;42(2):325-334. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0550-8>
31. Cheng HM, Khairullah NS. Induction of antiphospholipid autoantibody during cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1493-1494. <https://doi.org/10.1086/517010>
32. Cohen JI. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013;369(3):255-263. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1302674>
33. Costa-Reis P, Nativ S, Isgro J, Rodrigues T, Yildirim-Toruner C, Starr A et al. Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2013;149(3):442-449. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.08.009>
34. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(1):75-93. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.03.003>
35. Cuomo L, Cirone M, Di Gregorio AO, Vitillo M, Cattivelli M, Magliocca V et al. Elevated antinuclear antibodies and altered anti-Epstein-Barr virus immune responses. *Virus Res*. 2015;195:95-99. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.014>
36. Dolcino M, Puccetti A, Barbieri A, Bason C, Tinazzi E, Ottria A et al. Infections and autoimmunity: role of human cytomegalovirus in autoimmune endothelial cell damage. *Lupus*. 2015;24(4-5):419-432. <https://doi.org/10.1177/0961203314558677>
37. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus and systemic Lupus Erythematosus. *Clin Develop Immunology*. 2012;2012:1-10. <https://doi.org/10.1155/2012/370516>
38. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2013;1-9. <https://doi.org/10.1155/2013/535738>
39. Draborg AH, Jorgensen JM, Muller H, Nielsen CT, Jacobsen S, Iversen LV et al. Epstein-Barr virus early antigen diffuse (EBV-EA/D) directed immunoglobulin A antibodies in systemic lupus erythematosus patients. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:280-289. <https://doi.org/10.3109/03009742.2012.665944>
40. Dupont L, Reeves MB. Cytomegalovirus latency and reactivation: Recent insights into an age old problem. *Rev Med Virol*. 2016;26(2):75-89. <https://doi.org/10.1002/rmv.1862>
41. Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Rostami Z, Kalantar E, Afshar R, Beiraghdar F. Anemia after kidney transplantation in adult recipients: Prevalence and risk factors. *Transplant Proc*. 2011;43:578-580. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.01.065>
42. Eisenstein EM, Wolf DG. Cytomegalovirus infection in pediatric rheumatic diseases: a review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:17. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-8-17>
43. Engin DÖ, Türkmen F, Bağcı BA, Erdem I, İnan A, Özyürek S. Cytomegalovirus pneumonia in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Infect Dis*. 2011;1(2):80-83. <https://doi.org/10.5799/ahinjs.02.2011.02.0020>
44. Esposito S, Bosis S, Semino M, Rigante D. Infections and systemic lupus erythematosus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(9):1467-1475. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2098-7>
45. Ferreira JC, Marques HH, Ferriani MP, Gormezano NW, Terreri MT, Pereira RM et al. Herpes zoster infection in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a large multicenter study. *Lupus*. 2016;25(7):754-759. <https://doi.org/10.1177/0961203315627203>
46. Francis L, Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? *Int J Clin Rheumatol*. 2010;5(1):59-74. <https://doi.org/10.2217/ijr.09.72>
47. Fujiwara S, Takei M. Epstein-Barr virus and autoimmune diseases. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2015;6(1 Suppl):38-48. <https://doi.org/10.1111/cen3.12263>
48. Goddard GZ, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*. 2005;38:473-438. <https://doi.org/10.1080/08916930500285352>
49. Gross AJ, Hochberg D, Rand WM, Thorley-Lawson DA. EBV and systemic lupus erythematosus: a new perspective. *J Immunol*. 2005;174(11):6599-6607. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.11.6599>
50. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, Macwana S, Bean KM, Powe T et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1875-1880. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130170>
51. Hayashi T, Lee S, Ogasawara H, Sekigawa I, Iida N, Tomino Y et al. Exacerbation of systemic lupus erythematosus related to cytomegalovirus infection. *Lupus*. 1998;7:561-564. <https://doi.org/10.1191/096120398678920596>
52. Hrycek A, Kuśmierz D, Mazurek U, Wilczok T. Human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005;38(7):487-449. <https://doi.org/10.1080/08916930500285667>
53. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1997;15:100(12):3019-3026.
54. James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1122-1126. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200105\)44:5<1122::AID-ANR193>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200105)44:5<1122::AID-ANR193>3.0.CO;2-D)
55. James JA, Robertson JM. Lupus and Epstein-Barr. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4):383-388. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283535801>
56. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, Han SH, Chin BS, Baek JIH et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(4):268-274. <https://doi.org/10.1080/00365540902744741>
57. Ji-bo W, Lin P. The possible role of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in inducing or promoting systemic lupus erythematosus. *African J Microbiol*. 2012;6(9):2044-2047.
58. Jung JY, Suh CH. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare Korean. *J Intern Med*. 2017;32:429-438. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.234>
59. Kalunian K, Merrill JT. New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(6):1501-1514. <https://doi.org/10.1185/03007990902929104>
60. Kang I, Quan T, Nolasco H, Park SH, Hong MS, Crouch J et al. Defective Control of Latent Epstein-Barr Virus Infection in Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol*. 2004;172:1287-1294. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.2.1287>
61. Kang, TY, Lee HS, Kim TH, Jun JB, Yoo DH. Clinical and genetic risk factors of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2005;25(2):97-102. <https://doi.org/10.1007/s00296-003-0403-3>

62. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL et al. Harrison's principles of internal medicine: 19 ed. McGraw Hill Professional, 2015;1,2. 3000 p.
63. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity - friends or foes? *Trends Immunol.* 2009;30:409-414. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.05.005>
64. Longnecker RM, Kieff E, Cohen JL. Epstein-Barr virus. Knipe DM, Howley PM, Cohen JL, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA et al., editors. *Fields Virology*, 5th edn. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2013. 1898-1959.
65. Lossius A, Johansen JN, Torkildsen Ø, Vartdal F, Holmøy T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis-association and causation. *Viruses.* 2012;4(12):3701-3730. <https://doi.org/10.3390/v4123701>
66. Louthrenoo W. Treatment considerations in patients with concomitant viral infection and autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(2):319-342. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.05.010>
67. Lu JJY, Chen DY, Hsieh CW, Lan JL, Lin FJ, Lin SH. Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus.* 2007;16(3):168-175. <https://doi.org/10.1177/0961203306075800>
68. Mohamed AE, Hasen AM, Mohammed GF, Elmaraghy NN. Real-Time PCR of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in adult Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(4):452-458. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12261>
69. Moon UY, Park SJ, Oh ST, Kim WU, Park SH, Lee SH et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:295-302. <https://doi.org/10.1186/ar1181>
70. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin.* 2008;26:675-697. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.011>
71. Muller B, Peri G, Doni A, Perruchoud AP, Landmann R, Pasqualini F et al. High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration. *J Leukoc Biol.* 2002;72:643-649.
72. Murdaca G, Orsi A, Span F, Faccio V, Puppo F, Durando P et al. Vaccine-preventable infections in Systemic Lupus Erythematosus. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(3):632-643. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1107685>
73. Nawata M, Seta N, Yamada M, Sekigawa I, Lida N, Hashimoto H. Possible triggering effect of cytomegalovirus infection on Systemic lupus Erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:360-362. <https://doi.org/10.1080/030097401317148570>
74. Nelson P, Rylance P, Roden D, Trela M, Tugnet N. Viruses as potential pathogenic agents in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus.* 2014;23(6):596-605. <https://doi.org/10.1177/0961203314531637>
75. Neto NSR, Muniz LF, Costa LP. Herpes zoster ophthalmicus in a patient with Systemic Lupus Erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Turk J Rheumatol.* 2012;27(4):273-274.
76. Niller HH, Wolf H, Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: Implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity.* 2008;41:298-328. <https://doi.org/10.1080/08916930802024772>
77. O'Neill S, Cervera R. Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):841-855. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.006>
78. Parks CG, Cooper GS, Hudson LL, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW et al. Association of Epstein-Barr virus with Systemic Lupus Erythematosus: effect modification by race, age, and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 genotype. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1148-1159. <https://doi.org/10.1002/art.20997>
79. Pickering MC, Walport MJ. Links between complement abnormalities and Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology.* 2000;39:133-141. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.2.133>
80. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L et al. Acute viral infections in patients with Systemic Lupus Erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(6):311-318. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31818ec711>
81. Ramos-Casals M. Viruses and lupus: the viral hypothesis. *Lupus.* 2008;17:163-165. <https://doi.org/10.1177/0961203307086268>
82. Rasmussen NS, Draborg AH, Nielsen CT, Jacobsen S, Houen G. Antibodies to early EBV, CMV, and HHV6 antigens in Systemic Lupus Erythematosus patients. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(2):143-149. <https://doi.org/10.3109/03009742.2014.973061>
83. Rider JR, Ollier WE, Lock RJ, Brookes ST, Pamphilon DH. Human cytomegalovirus infection and Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15(4):405-409.
84. Rigante D, Esposito S. Infections and Systemic Lupus Erythematosus: Binding or Sparring Partners? *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):17331-17343. <https://doi.org/10.3390/ijms160817331>
85. Rigante D, Mazzoni MB, Esposito S. The cryptic interplay between systemic lupus erythematosus and infections. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):96-102. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.09.004>
86. Rohner E, Wyss N, Trelle S, Mbulaiteye SM, Egger M, Novak U et al. HHV-8 seroprevalence: a global view Rohner et al. *Systematic Reviews.* 2014;3:11. Available from: <http://www.systematicreviewsjournal.com/content/3/1/11>
87. Rozenblyum EV, Levy DM, Allen U, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Cytomegalovirus in pediatric Systemic Lupus Erythematosus: prevalence and clinical manifestations. *Lupus.* 2015;24(7):730-735. <https://doi.org/10.1177/0961203314565443>
88. Sabugo F, Espinoza-Araya R, Meneses MF, Cuchacovich M. Acute herpes simplex virus 1 pneumonitis in a patient with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(1):42-44. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000060>
89. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Laccarino L, Doria A. Environment and systemic lupus erythematosus: an overview. *Autoimmunity.* 2005;38:465-472. <https://doi.org/10.1080/08916930500285394>
90. Sayeeda A, Al Arfaj H, Khalil N, Al Arfaj AS. Herpes Zoster Infections in SLE in a University Hospital in Saudi Arabia: Risk Factors and Outcomes. *Autoimmune Dis.* 2011;1:74891.
91. Sciascia S, Ceberio L, Garcia-Fernandez C, Roccatello D, Karim Y, Cuadrado MJ. Systemic Lupus Erythematosus and infections: clinical importance of conventional and upcoming biomarkers. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):157-163. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.03.009>
92. Sciascia S, Cuadrado MJ, Karim MY. Management of infection in Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(3):377-389 <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.07.002>

93. Sekigawa I, Nawata M, Seta N, Yamada M, Iida N, Hashimoto H. Cytomegalovirus infection in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(4):559-564.
94. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y et al. The mosaic of autoimmunity: Hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases. *Isr Med Assoc J*. 2008;10(1):8-12.
95. Simard JF, Costenbader KH. What can epidemiology tell us about Systemic Lupus Erythematosus? *Int J Clin Pract*. 2007;617:1170-1180. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01434.x>
96. Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;325:63-83. https://doi.org/10.1007/978-3-540-77349-8_4
97. Smith PP, Gordon C. Systemic Lupus Erythematosus: clinical presentations. *Autoimmun Rev*. 2010;10(1):43-45. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.016>
98. Soderberg-Naucler C. Autoimmunity induced by human cytomegalovirus in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):101. <https://doi.org/10.1186/ar3525>
99. Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic Lupus Erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus*. 2012;21(2):158-161. <https://doi.org/10.1177/0961203311429556>
100. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1143-1151. <https://doi.org/10.1086/508173>
101. Stratta P, Canavese C, Ciccone G, Santi S, Quaglia M, Ghisetti V et al. Correlation between cytomegalovirus infection and Raynaud's phenomenon in lupus nephritis. *Nephron*. 1999;82:145-154. <https://doi.org/10.1159/000045391>
102. Studahl M, Petzold M, Cassel T. Disease burden of herpes zoster in Sweden—predominance in the elderly and in women - a register based study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:586. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-586>
103. Su BY, Su CY, Yu SF, Chen CJ. Incidental discovery of high systemic lupus erythematosus disease activity associated with cytomegalovirus viral activity. *Med Microbiol Immunol*. 2007;196(3):165-170. <https://doi.org/10.1007/s00430-007-0040-7>
104. Sun Y, Sun S, Li W, Li B, Li J. Prevalence of human herpesvirus 8 in systemic lupus erythematosus. *Virol J*. 2011;8:210. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-210>
105. Takei M, Yamakami K, Mitamura K, Kitamura N, Matsukawa Y, Sawada S. A case of Systemic Lupus Erythematosus complicated by alveolar hemorrhage and cytomegalovirus colitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(2):274-277. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-0139-4>
106. Tattevin P, Le Tulzo Y, Minjolle S, Person A, Chapplain JM, Arvieux C et al. Increasing incidence of severe Epstein-Barr virus-related infectious mononucleosis: surveillance study. *J Clin Microbiol*. 2006;44(5):1873-1874. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.5.1873-1874.2006>
107. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2001;1(1):75-82. <https://doi.org/10.1038/35095584>
108. Toussirot E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):883-896. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.09.007>
109. Tsao BP. The genetics of human Systemic Lupus Erythematosus. *Trends Immunol*. 2003;24:595-602. <https://doi.org/10.1016/j.it.2003.09.006>
110. Tung YC, Ke LY, Tsai SM, Lu PL, Tsai WC. High seroprevalence of human herpesvirus 8 infection in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(6):709-714. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12193>
111. Us T, Cetin E, Kaşifoğlu N, Kaşifoğlu T, Akgün Y. Investigation of Epstein-Barr virus and herpes simplex virus markers by serological and molecular methods in patients with rheumatoid arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Mikrobiyol Bul*. 2011;45(4):677-683.
112. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):414-422. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137216>
113. Winthrop K, Curtis JR. Safety and Effectiveness Study of the Live Zoster Vaccine in Anti-TNF Users (VERVE). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02538757>.
114. Witt MN, Braun GS, Ihrler S, Schmid H. Occurrence of HSV-1-induced pneumonitis in patients under standard immunosuppressive therapy for rheumatic, vasculitic, and connective tissue disease. *BMC Pulm Med*. 2009;9:22. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-22>
115. Yamazaki S, Endo A, Iso T, Abe S, Aoyagi Y, Suzuki M et al. Cytomegalovirus as a potential trigger for Systemic Lupus Erythematosus: a case report. *BMC Res Notes*. 2015;8:487. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1520-2>
116. Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, Boaz M, Blank M, Ram M et al. Exposure to Epstein-Barr virus infection is associated with mild Systemic Lupus Erythematosus disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:658-663. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04754.x>
117. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. *Lupus*. 2012;21(3):241-250. <https://doi.org/10.1177/0961203311426568>
118. Zhang L, Liu JJ, Li MT. Herpes simplex virus type 1 encephalitis and unusual retinitis in a patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. 2013;22(13):1403-1408. <https://doi.org/10.1177/0961203313502112>

Стаття надійшла до редакції журналу 3 липня 2017 р.

Герпесвіруси у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічних випадків)

У. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, С. І. Гута

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – автоімунне захворювання нез'ясованої етіології. В останні роки дослідники приділяють значну увагу з'ясуванню ролі герпесвірусів у виникненні, патогенезі, здатності впливати на клінічно-лабораторні ознаки, перебіг і наслідки цього захворювання.

Мета. Зробити огляд сучасної літератури стосовно ролі герпесвірусів у хворих на системний червоний вовчак, описати клінічні випадки інфікованих хворих з власної практики.

Матеріали й методи дослідження. Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно ролі герпесвірусів у хворих на СЧВ.

Результати. Аналіз сучасної літератури свідчить про важливу роль герпесвірусів у ініціації, патогенетичних механізмах, загостренні та перебігу СЧВ. В описаних нами обидвох клінічних випадках у хворих на СЧВ діагностована раніше не виявлена вірусна інфекція, яка негативно впливала на перебіг захворювання, а оптимізація нами комплексного лікування з включенням у нього противірусних лікарських засобів дала позитивний ефект.

Висновки. Огляд сучасної літератури та представлені клінічні випадки з власної практики дають змогу припустити, що герпесвіруси, зокрема й насамперед цитомегаловірус і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр, можуть бути чинником ризику виникнення СЧВ, його причиною, «тригером», одним із патогенетичних механізмів, особливо у генетично схильних осіб. Подібність клінічних проявів значно ускладнює діагностично-лікувальну тактику, а це вимагає поглиблення знань про роль вірусів герпесгрупи у хворих на СЧВ, зокрема, у виникненні коморбідних, виділивши синтропічні, уражень внутрішніх органів.

Ключові слова: герпесвіруси, цитомегаловірус, вірус простого герпесу, М. Е. Епштейна – І. Барр вірус, системний червоний вовчак, коморбідні захворювання, синтропічні захворювання.

Herpesviruses in Patients With Systemic Lupus Erythematosus (Literature Review and Clinical Cases Description)

U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, S. Guta

Introduction. Systemic lupus erythematosus is one of the autoimmune diseases prevailing in women of reproductive age and is, quite often, the cause of their disability. In recent years, the attention of researchers has been focused on clarifying the role of herpesviruses in origin, pathogenesis, the ability to influence the clinical and laboratory signs, course and prognosis of the disease.

The **aim** of our study was to make an overview of the modern literature on the role of herpesviruses in patients with systemic lupus erythematosus and describe two clinical cases from our own practice.

Materials and methods. The content analysis, method of the system and comparative analysis, the bibliosemantic method of study of the actual scientific researchers concerning the role of herpesviruses in the patients with systemic lupus erythematosus were used.

Results. The analysis of the modern literature shows the important role of herpesviruses in the initiation, pathogenetic mechanisms, exacerbation and the course of systemic lupus erythematosus. The herpesviruses that are pathogenic to humans are the herpes simplex virus type 1 and type 2, the chicken pox virus, cytomegalovirus, the herpesvirus type 6, the herpesvirus type 7, M. I. Epstein - I. Barr virus and herpesvirus type 8.

Viral infections cause the significant immunological disorders that contribute to the occurrence of various, often nonspecific clinical signs, which in turn are of the complex diagnostic problems for the clinicians, since they can be considered as symptoms of exacerbation of systemic lupus erythematosus or clinical manifestations of infections. Herpesviruses infections in such patients in many cases cause the deterioration of the course of the disease, lead to the increase of the frequency of the disease exacerbation and the increase of the doses of the immunosuppressive drugs. Additional laboratory and instrumental investigations of the presence of herpesviruses in patients with systemic lupus erythematosus are not often used in practice, and the prescribing of the immunosuppressive treatment often worsens the prognosis of such patients.

For the examination of the patients with systemic lupus erythematosus with suspected infections and fever, it is necessary to detect not only the general bacterial infections (usually urinary and respiratory tract infections) but also the opportunistic viral infections, especially in those receiving immunosuppressive treatment; to carry out a survey of persons suspected of having systemic lupus erythematosus, to detect, in the first place, the most common viral infections described in the patients with the presence of the disease or in the persons with confirmed systemic lupus erythematosus, which are manifested by a fever without any clear indication of its exacerbation; to conduct a complex clinical and laboratory, and, if necessary, an instrumental examination in order to exclude the infection. The appropriate use of antiviral drugs, interferons and immunoglobulins are recommended for the complex treatment of patients with systemic lupus erythematosus with herpesviruses.

In both our clinical cases, we have not previously detected viral infections that negatively affected the course of the disease, and our optimization of the complex treatment with the inclusion of antiviral drugs has had a positive effect.

Conclusions. An overview of the modern literature and clinical presentations from our own practice suggest that herpesviruses, in particular, cytomegalovirus and the M. E. Epstein - I. Barr virus may be as risk factors for the systemic lupus erythematosus, its causes, triggers, one of the pathogenetic mechanisms, especially in those who are genetically predisposed. The similarity of clinical manifestations of polysyndromic disease, with a lesion of various organs in a patient with systemic lupus erythematosus, and herpesviruses infections significantly complicates the determination whether there is only an infection that is primary or chronic in the phase of exacerbation and clinically similar to systemic lupus erythematosus, or clinical symptoms in the patients with already diagnosed systemic lupus erythematosus are caused by the acute infection, exacerbation of chronic infection, or exacerbation of the systemic lupus erythematosus, which requires us to deepen our knowledge about the role of herpesviruses in patients with systemic lupus erythematosus, especially in the occurrence of comorbidities, isolating from them syntropic lesions of internal organs.

Keywords: herpesviruses, cytomegalovirus, herpes simplex virus, M. E. Epstein - I. Barr virus, systemic lupus erythematosus, comorbid diseases, syntropic diseases.