

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

ЛЬВІВСЬКИЙ клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 3(23) 2018

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)
та затверджено Наказом МОНУ № 32 від 15.01.2018 р.

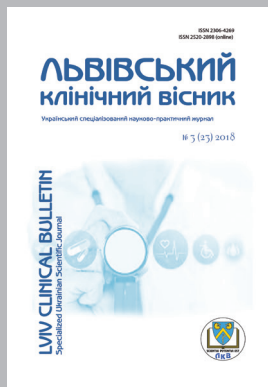
Журнал зареєстровано в наукометричних системах:
Google Scholar, CrossRef, InfoBase Index, Research Bible,
Index Copernicus, Journal Factor (JF), UlrichsWeb Global Serials
Directory, Directory of Research Journal Indexing (DRJI),
Open Academic Journals Index (OAJI.net),
Scientific Indexing Services (SIS),
Eurasian Scientific Journal Index (ESJI), Scientific Journal Impact
Factor (SJIFactor), Polska Bibliografia Naukowa (PBN), CiteFactor

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»



Львів 2018



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 №8-ВР від 19.09.2018

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 20.09.2018 р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 8,7.
Наклад 1000 прим. Зам. №7-8.

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
№ 3 (23) 2018

Редакційна колегія:

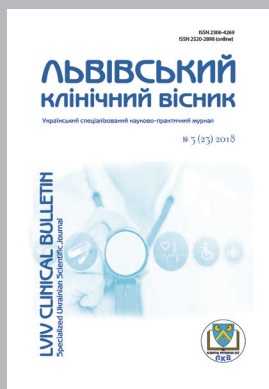
проф. **Абрагамович М. О.** (Львів, Україна)
проф. **Андрущенко В. П.** (Львів, Україна)
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)
проф. **Гіорґадзе Т. О.** (Мілуокі, США)
проф. **Денесюк В. І.** (Вінниця, Україна)
проф. **Катеренчук І. П.** (Полтава, Україна)
проф. **Кіладзе Н. П.** (Тбілісі, Грузія)
доц. **Кліффорд О. Р.** (Квінсленд, Австралія)
проф. **Левандовіч М.** (Лодзь, Польща)
проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Радченко О. М.** (Львів, Україна)
проф. **Свінціцький А. С.** (Київ, Україна)
проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)
проф. **Скляров Є. Я.** (Львів, Україна)
проф. **Скрипник І. М.** (Полтава, Україна)
проф. **Станіславчук М. А.** (Вінниця, Україна)
проф. **Фадєєнко Г. Д.** (Харків, Україна)
проф. **Чопей І. В.** (Ужгород, Україна)
проф. **Чоп'як В. В.** (Львів, Україна)
проф. **Чуклін С. М.** (Львів, Україна)
проф. **Шварц Р. А.** (Нью-Джерсі, США)
проф. **Швед М. І.** (Тернопіль, Україна)

Редакційна рада:

проф. **Вакалюк І. П.**
(Івано-Франківськ, Україна)
проф. **Волошин О. Б.**
(Одеса, Україна)
проф. **Ганич Т. М.**
(Ужгород, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Гнатейко О. З.**
(Львів, Україна)
проф. **Дутка Р. Я.**
(Львів, Україна)
проф. **Ельшлєґель Ф.**
(Берлін, Німеччина)
акад. АНВОУ, проф. **Заремба Є. Х.**
(Львів, Україна)
проф. **Зінчук О. М.**
(Львів, Україна)
акад. АМНУ, проф. **Коркушко О. В.**
(Київ, Україна)

проф. **Корсантія Б.**
(Тбілісі, Грузія)
проф. **Кравчун П. І.**
(Харків, Україна)
доц. **Леб Б.**
(Відень, Австрія)
проф. **Максимович В.**
(Вінніпег, Канада)
проф. **Надрага О. Б.**
(Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Новак В. Л.**
(Львів, Україна)
д-р **Саутнер Ю.**
(Відень, Австрія)
проф. **Федоров Ю. В.**
(Львів, Україна)
проф. **Ягенський А. В.**
(Луцьк, Україна)

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. Kyyak**
(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 8 SC since 19.09.2018

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 20.09.2018. Format
60x84/8. Circulation: 1000 items. Order N 7-8.

LCB:

<http://lkv.biz>

e-mail: lkvisnyk@gmail.com

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company "Publishing House "Kyrlytsya"

LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

Nº 3 (23) 2018

Editorial Board:

Prof. **M. Abrahamovych** (Lviv, Ukraine)
Prof. **V. Andryushchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Chohey** (Uzhgorod, Ukraine)
Prof. **V. Chopyak** (Lviv, Ukraine)
Prof. **S. Chooklin** (Lviv, Ukraine)
Assoc. Prof. **O. Clifford** (Queensland, Australia)
Prof. **V. Denesiuk** (Vinnytsa, Ukraine)
Prof. **H. Fadeenko** (Kharkiv, Ukraine)
Prof. **T. Giorgadze** (Milwaukee, USA)
Prof. **I. Katerenchuk** (Poltava, Ukraine)
Prof. **N. Kiladze** (Tbilisi, Georgia)
Prof. **M. Lewandowicz** (Lodz, Poland)
Prof. **S. Nyankovskyy** (Lviv, Ukraine)
Prof. **R. Schwartz** (New Jersey, USA)
Prof. **O. Serhiyenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **M. Shved** (Ternopil, Ukraine)
Prof. **E. Sklyarov** (Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Skrypyk** (Poltava, Ukraine)
Prof. **M. Stanislavchuk** (Vinnytsa, Ukraine)
Prof. **A. Svintsitskyy** (Kyiv, Ukraine)
Prof. **O. Radchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **Y. Vares** (Lviv, Ukraine)

Editorial Council:

Prof. R. Dutka (Lviv, Ukraine)	Prof. A. Nadraga (Lviv, Ukraine)
Prof. Y. Fedorov (Lviv, Ukraine)	Prof. V. Novak (Lviv, Ukraine)
Prof. T. Hanych (Uzhgorod, Ukraine)	Prof. Dr. Dr. h. c. F. Oelschlegel (Berlin, Federal Republic of Germany)
Prof. O. Hnateyko (Lviv, Ukraine)	Dr. J. Sautner (Wien, Austria)
Prof. O. Korkushko (Kyiv, Ukraine)	Prof. I. Vakalyuk (Ivano-Frankivsk, Ukraine)
Prof. B. Korsantia (Tbilisi, Georgia)	Prof. O. Voloshyn (Odesa, Ukraine)
Prof. P. Kravchun (Kharkiv, Ukraine)	Prof. A. Yagensky (Lutsk, Ukraine)
Prim. Doz. Dr. B. Leeb (Wien, Austria)	Prof. E. Zaremba (Lviv, Ukraine)
Prof. W. Maksymowych (Winnipeg, Canada)	Prof. O. Zinchuk (Lviv, Ukraine)

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 Присяжнюк В. П., Волошин О. І. Клінічно-патогенетичні, вікові, гендерні, генетичні аспекти неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічного гепатиту невірусного походження без і з коморбідним гіпотирозом; удосконалення їх лікування
24	Циганик Л. В., Абрагамович У. О., Романюк О. Т. Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини
34	Личковська Н. Е., Чоп'як В. В., Воробець З. Д. Патогенетичні механізми виникнення ревматоїдного артрити та анкілозивного спондиліту за участю активізаційно-ензиматичних і фенотипічних особливостей лімфоцитів
43	Абрагамович М. О., Фармага М. Л., Абрагамович О. О., Фаюра О. П., Дробінська Н. В. Ступені важкості синтропічної стійкої артеріальної гіпотонії у хворих на цироз печінки та їх залежність від показників добового моніторингу артеріального тиску й класу ураження печінки за C. G. Child – R. N. Pugh
52	ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ОПИС КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ Розендаль Кліф, Кіладзе Н., Шулаіа Е. Немеланомний рак шкіри у шахтарів уранових шахт – клінічні випадки
58	Швед М. І., Липовецька С. Й., Гурський В. Т., Ковбаса Н. М., Пельо М. Я. Синдром такоцубо (takotsubo) (опис клінічного випадку з аналізом сучасних діагностично-лікувальних алгоритмів ведення хворих)
63	ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

CONTENTS

7	EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE
	ORIGINAL RESEARCH
8	Prysyazhnyuk V., Voloshyn O. Clinical-pathagenetic, Age, Gender, Genetic Aspects of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Nonviral Chronic Hepatitis Without, and also with Comorbid Hypothyroidism; Improving of Their Treatment
24	Tsyhanyk L., Abrahamovych U., Romaniuk O. The Analysis of the Effect of Systemic Lupus Erythematosus Selected Indicators and Its Treatment on Bone Mineral Density
34	Lychkovska N., Chopyak V., Vorobets Z. Pathogenetic Mechanisms of the Occurrence of Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis with the Activation-Enzymatic and Phenotypic Features of Lymphocytes
43	Abrahamovych M., Farmaha M., Abrahamovych O., Fayura O., Drobinska N. Severity Degrees of Syntropic Stable Arterial Hypotension in the Cirrhotic Patients and Their Dependence on the Daily Blood Pressure Monitoring and Liver Damage Class by C.G Child - R.N. Pugh
	LITERATURE REVIEW, CLINICAL CASES DESCRIPTION
52	Rosendahl C., Kiladze N., Shulaia T. Non-melanoma Skin Cancers in Uranium Miners - Clinical Cases
58	Shved M., Lypovetska S., Gurskyi V., Kovbasa N., Pelo M. Takotsubo Syndrome (Takotsubo) (Clinical Case with the Analysis of Modern Diagnostic and Therapeutic Algorithms for the Management of Patients)
63	REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES



СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги!

У 23-му числі «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізувати наш задум – допомогти клініцистам різних фахів обмінятися інформацією, що дасть змогу інтегрувати їхні зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Оригінальні дослідження» опубліковано працю В. П. Присяжнюка та О. І. Волошина «Клінічно-патогенетичні, вікові, ґендерні, ґенетичні аспекти неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та хронічного гепатиту (ХГ) невірусного походження без і з коморбідним гіпотирозом; удосконалення їх лікування». На основі результатів проспективного спостереження за 311 хворими на хронічні дифузні хвороби печінки автори стверджують, що у хворих на НАЖХП G-алель ґена GSTP1 (A313G) трапляється достовірно частіше, ніж у практично здорових осіб, є асоціативні зв'язки між різними варіантами A313G поліморфізму ґена GSTP1, де-

леційного поліморфізму ґенів GSTT1 і GSTM1 та Pro12Ala поліморфізму ґена PPAR-γ й активністю маркерів цитолітичного синдрому, показниками цитокінового й адипокінового профілів, гіпотироз зумовлює торпідність клінічного перебігу НАЖХП, вищу активність маркерів холестази, проатерогенні зміни ліпідного профілю, адипокіновий дисбаланс і поглиблення синдрому інсулінорезистентності; за додаткового призначення до основного лікування хворих на НАЖХП і ХГ препаратів L-карнітину і кверцетину поліпшуються безпосередні та віддалені результати лікування.

Л. В. Циганик і співавтори опублікували статтю «Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчака (СЧВ) та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ)», яка базується на результатах комплексного обстеження 123 жінок. Автори дійшли обґрунтованого висновку, що 1) відсоток жінок зі зменшеною МЩКТ достовірно вищий у дослідній групі за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у поперековому відділі хребта (ПВХ) – 75,7 % і проксимальній ділянці стегнової кістки (ПДСК) – 35,5 % порівняно з контрольною – 32,0 і 16,0 % відповідно; середні значення T-критерію ПВХ достовірно нижчі у хворих на СЧВ порівняно з контролем – $(-1,41) \pm 1,15$ і $(-0,55) \pm 0,99$ відповідно на відміну від ПДСК, де достовірної різниці у двох групах не спостерігали – $(-0,11) \pm 1,10$ і $(-0,06) \pm 0,83$ відповідно; показники T-критерію у дослідній групі були нижчими у своїх сегментах (дуже низький, низький) порівняно з контрольною за результатами оцінки МЩКТ в обох досліджуваних ділянках; 2) немає достовірної кореляції між станом МЩКТ й активністю хвороби за шкалою SLEDAI; 3) спостерігається зворотний взаємозв'язок стану МЩКТ з індексом уражень органів за SLICC/ACR, тривалістю хвороби, сумарними кількістю і тривалістю загострень СЧВ, сумарною дозою ґлюкокортикоїдів.

Результати дослідження патогенетичних механізмів виникнення ревматоїдного артриту та анкілозивного спонділіту за участю активізаційно-ензиматичних і фенотипічних особливостей лімфоцитів представлені в часописі групою учених, очолюваних Н. Е. Личковською.

М. О. Абрагамович зі співавторами присвятили статтю визначенню ступенів важкості синтропічної стійкої артеріальної гіпотонії (САГіп) у хворих на цироз печінки (ЦП) та їх залежності від показників добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) й класу ураження печінки за С. G. Child – R. N. Pugh. Залучивши у дослідження 603 хворих, учені довели, що у хворих на ЦП є САГіп із порушеними циркадними ритмами та варіабельністю АТ; середній за добу АТ є найбільш інформативним показником; існує три ступені важкості САГіп; наявні кореляційні зв'язки між показниками ДМАТ і ступенями важкості САГіп, серед яких найсильніший має середній за добу АТ; із наростанням класу важкості ЦП за С. G. Child і R. N. Pugh зменшується кількість пацієнтів із САГіп легкого ступеня і збільшується кількість хворих із САГіп середнього і важкого ступенів.

У рубриці «Огляд літератури, опис клінічних випадків» опублікована стаття колективу вчених, очолюваного К. Розендалем, присвячена проблемі немеланомного раку шкіри (НРШ) у шахтарів уранових шахт. Аналіз літературних джерел і опис клінічних випадків свідчать, що видобування, обробка і збагачення урану в умовах підвищеної інсоляції провокують не лише низку ризиків для дихальної системи, але й виникнення злоякісних новоутворень шкіри, а ризик захворювання на НРШ в цих групах вимагає ретельного клінічного та дерматоскопічного моніторингу, в підозрілих випадках – біопсії, проведення імунохімічних досліджень тощо.

М. І. Швед зі співавторами у статті «Синдром такоцубо (takotsubo): (опис клінічного випадку з аналізом сучасних діагностично-лікувальних алгоритмів ведення хворих)» стверджують, що сучасні інвазивні методи діагностики хвороб серця (ехокардіоскопія, коронарорентрокулографія, визначення біомаркерів некрозу міокарда) дають змогу надійно верифікувати синдром такоцубо, а для розробки оптимальної тактики ведення пацієнтів із синдромом такоцубо доцільно провести рандомізовані дослідження.

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

Запрошуємо всіх, хто бажає, 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 23st issue of "Lviv Clinical Bulletin", we continue to implement our plan - to help the clinicians of different specialties to exchange the information that will let to integrate their efforts to solve the actual, often interdisciplinary problems of the modern medicine.

In the section "Original research", there is the work of V. Prysazhnyuk and O. Voloshyn "Clinical-pathogenetic, age, gender, genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonviral chronic hepatitis (CH) without, and also with comorbid hypothyroidism; improving of their treatment". Based on the results of prospective monitoring of 311 patients with chronic diffuse liver disease, the authors state that G-allele of GSTP1 (A313G) gene is more likely to occur in the patients with NAFLD than in practically healthy individuals, and there are the associative relationships between the various variants of A313G polymorphism of GSTP1 gene, deletion polymorphism of GSTT1, GSTM1 genes, Pro12Ala polymorphism of PPAR γ gene and cytolytic syndrome markers activity, cytokine and adipokine profile indices, hypothyroidism leads to the torpidity of the clinical course of NAFLD, higher activity of cholestasis markers, proatherogenic changes of lipid profile, adipokine imbalance and deepening of the insulin resistance syndrome; the additional appointment of L-carnitine and quercetin to the main treatment of patients with NAFLD and CH improves the immediate and long-term results of treatment.

L. Tsyhanyk et al. published the article "The analysis of the effect of systemic lupus erythematosus (SLE) selected indicators and its treatment on bone mineral density (BMD)" based on the results of the comprehensive survey of 123 women. The authors came to the reasonable conclusion that 1) the percentage of women with reduced BMD is significantly higher in the experimental group based on the results of dual energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine (LS) - 75.7 % and proximal femur (PF) - 35.5 % compared to the control group - 32.0 and 16.0 % respectively; the average values of T-criterion of LS are significantly lower in the patients with SLE compared with the controls - $(-1.41) \pm 1.15$ and $(-0.55) \pm 0.99$ respectively, unlike the PF, where the reliable difference in two groups was not observed - $(-0.11) \pm 1.10$ and $(-0.06) \pm 0.83$ respectively; the values of T-criterion in the patients of the experimental group were lower in their segments (very low, low) compared with the controls according to the BMD evaluation of both studied sites; 2) there is no reliable correlation between the BMD state and the activity of the disease by the SLEDAI scale; 3) there is the reverse relationship between the state of BMD and SLICC/ACR Damage Index scores, the duration of the disease, the total number and duration of the SLE exacerbations, the total dose of glucocorticoids.

The results of the study of the rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis pathogenetic mechanisms with the activation-enzymatic and phenotypic features of lymphocytes are presented by the group of scientists led by N. Lychkovska.

M. Abrahamovych et al. devoted the article to the determination of the syntropic stable arterial hypotension (SAHyp) severity degrees in the patients with liver cirrhosis (LC) and their dependence on the daily blood pressure monitoring (DBPM) and liver damage class by C. G Child - R. N. Pugh. Involving 603 patients into the study, scientists showed that the cirrhotic patients had SAHyp with circadian rhythms disorders and the variability of blood pressure (BP); the average BP per day is the most informative indicator; there are three degrees of SAHyp severity; there are the correlation between the DMAT parameters and SAHyp severity degrees, among which the average BP per day is the strongest one; the number of patients with mild SAHyp degree decreases and the number of patients with moderate to severe SAHyp increases with the increase of the LC severity class according to C. G. Child - R. N. Pugh.

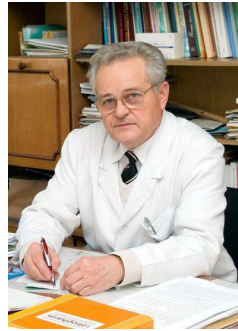
In the section "Literature review, clinical cases description", the article of the team of scientists headed by C. Rosendahl et al. on the problem of non-melanoma skin cancer (NMSC) in the miners of uranium mines is published. The analysis of literary sources and the description of clinical cases indicate that the extraction, processing and enrichment of uranium under the conditions of high insolation provoke not only a number of risks for the respiratory system, but also the appearance of malignant neoplasms of the skin, and the risk of the NMSC in these groups requires the thorough clinical and dermatological monitoring, in suspicious cases - biopsy, immunochemical studies, etc.

M. Shved et al. in the article "Takotsubo syndrome (takotsubo): (clinical case with the analysis of modern diagnostic and therapeutic algorithms for the management of patients)" argue that the modern invasive methods for the heart diseases diagnosis (echocardiography, coronary ventriculography, myocardial necrosis biomarkers defining) allow to verify the takotsubo syndrome reliably, and it is needed to provide the appropriate randomized researches for the development of the optimal tactic for the management of such patients.

Accepted for printing are works in Ukrainian, English, German, Russian. The circulation of the journal will make 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**

**В. П. Присяжнюк, О. І. Волошин**

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

Клінічно-патогенетичні, вікові, гендерні, генетичні аспекти неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічного гепатиту невірусного походження без і з коморбідним гіпотирозом; удосконалення їх лікування

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – найпоширеніша недуга серед усіх уражень печінки [12, 13, 53], яка трапляється у 20,0–30,0 % дорослого населення Західної Європи і Північної Америки та у 5,0–18,0 % мешканців Азії [64]. Це зумовлено збільшенням кількості людей із ожирінням, дисліпідемією, зростанням захворюваності на цукровий діабет 2-го типу та метаболічний синдром [1, 16, 18, 52]. Активно обговорюють стани, що можуть асоціюватися з НАЖХП, серед яких важливе місце посідає гіпотироз, захворюваність на який останнім часом зростає [9, 15, 19, 35, 56]. Як свідчать результати досліджень, гіпотироз навіть у субклінічній формі підвищує ризик виникнення НАЖХП [8, 51]. Деякі науковці вказують на зв'язок між концентрацією тиротропного гормону (ТТГ) у крові й ступенем важкості НАЖХП [41]. F. Yan et al. довели, що зростання концентрації ТТГ призводить до збільшення вмісту тріацилгліцеролів у печінці [70]. Водночас уміст вільного тироксину (T_4) в крові зворотно корелює з вираженістю стеатозу печінки [42].

Упродовж останніх десятиліть в Україні та світі значного поширення набув хронічний гепатит (ХГ) [13, 32]. Серед етіологічних чинників ХГ виокремлюють зловживання алкогольними напоями [5, 30], а також вплив побутових і промислових токсинів [20, 57].

Як відомо, цитокіни й адипокіни відіграють важливу роль у процесах запалення, адипогенезу та фіброгенезу печінкової тканини [44, 59]. Проте участь окремих із них у зазначених процесах потребує подальшого вивчення.

Вікові та гендерні особливості виникнення й наростання важкості НАЖХП і ХГ досліджували Є. Я.

Склярів зі співавторами [11], С. D. Williams et al. [68], М. Bertolotti et al. [25]. Зокрема, М. Bertolotti et al. зазначають, що НАЖХП у літніх людей частіше, ніж у молодих призводить до виникнення стеатогенного цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми та позапечінкових проявів захворювання [25]. С. D. Williams et al. вказують, що чоловіча стать у таких хворих асоціюється з вищою активністю амінотрансфераз, частішим виникненням фіброзу печінки і вищими показниками летальності [68]. Інші дослідники зауважують вищу чутливість жінок до етаноліндукованої гепатотоксичності, що спричиняє швидше ураження печінки за вживання менших доз алкоголю порівняно з чоловіками [20].

Серед чинників, які можуть впливати на виникнення й наростання важкості НАЖХП і ХГ, заслуговують на увагу генетичні [50, 62, 69]. Гени, які кодують синтез глутатіон-S-трансфераз (GST), належать до основних, залучених у патогенез різних хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) [40, 65]. На адипо- та фіброгенез впливають також гени, що кодують синтез рецепторів-активаторів проліферації пероксисом (PPAR) [67, 71], які відіграють ключову роль у моделюванні синтезу, депонування і транспортування ліпідів і здатні впливати на виникнення й перебіг НАЖХП [36].

Актуальним питанням сучасної внутрішньої медицини є пошук нових методів комплексного лікування хворих на НАЖХП і ХГ, які б не тільки ефективно зменшували клінічно-лабораторні прояви захворювань, але й патогенетично впливали на механізми їх виникнення і наростання важкості.

Мета дослідження. Поліпшити діагностику й ефективність лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та хронічний гепатит невірусного походження з урахуванням клінічно-патогенетичних, вікових, гендерних, генетичних чинників і наявності гіпотирозу.

Матеріали й методи дослідження. В основу клінічних досліджень покладено проспективні спостереження за 311 хворими на ХДЗП, із них – 188 хворих на НАЖХП (з-поміж яких у 44 крім захворювання печінки діагностовано гіпотироз) і 123 пацієнти з ХГ невірусного походження. Серед обстежених пацієнтів із НАЖХП було 102 (54,3 %) чоловіки, 86 (45,7 %) жінок, серед хворих на ХГ переважали чоловіки – 91 (74,0 %), жінок було 32 (26,0 %). Вік хворих – від 21 до 79 років. Середній вік хворих на НАЖХП становив $53,6 \pm 12,34$ року, пацієнтів із ХГ – $50,2 \pm 13,70$ року. До контрольної групи увійшли 45 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю до обстежених хворих.

Етіологічний чинник НАЖХП у обстежених хворих – надлишкова маса тіла та ожиріння аліментарного походження I–III ступенів, у 24 (12,8 %) пацієнтів перебіг НАЖХП асоціювався із цукровим діабетом 2-го типу.

Етіологічний чинник ХГ в 111 (90,3 %) обстежених пацієнтів – тривале зловживання спиртними напоями поряд із періодичним клінічно визначеним впливом побутових і промислових токсичних середників (лако-фарбові речовини, пестициди, органічні розчинники, бензин тощо). У 12 (9,7 %) хворих ХГ став наслідком тривалого виробничого контакту з гепатотоксичними професійними чинниками.

Діагноз НАЖХП верифікували згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 р. і адаптованою клінічною настановою, що ґрунтується на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [6] та EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [56].

Діагностику ХГ проводили відповідно до Наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах» [6] та Наказу МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю» [7].

Діагноз гіпотирозу верифікували згідно з клінічними рекомендаціями щодо діагностики гіпотирозу Європейської тироїдної асоціації [26], Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської тироїдної асоціації [34]. Ступінь важкості й компенсації гіпотирозу визначали на основі клінічних проявів і показників тироїдного профілю: концентрації у крові ТТГ й вільних T_4 та трийодтироніну (T_3). У 20 пацієнтів гіпотироз виявлено у субклінічній, у 24 – у маніфестній формі.

Критерієм включення пацієнтів у дослідження був верифікований діагноз НАЖХП і підтверджений

діагноз захворювання на ХГ токсично-алкогольної етіології.

Критеріями виключення хворих із дослідження були вірусні й автоімунні ХДЗП, декомпенсовані серцево-судинні хвороби, системні захворювання, супутні хвороби в активній фазі чи стадії декомпенсації, вагітність і грудне вигодовування, пацієнти, які не дали поінформованої згоди на участь у дослідженні.

У роботі використано класифікацію Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994, із доповненням Desmet V. et al., 1995) [28], з уточненнями МКХ 10-го перегляду. Ступінь активності ХГ визначали на основі активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у крові. Серед обстежених у 96 хворих (78,0 %) діагностовано низьку, у 27 (22,0 %) – помірно виражену активність ХГ.

Усім обстеженим хворим проведено комплекс клінічно-лабораторних і інструментальних методів дослідження: загальний огляд, пальпацію, перкусію і аускультацию, вимірювання пульсу й артеріального тиску, визначення антропометричних даних із обчисленням індексу маси тіла.

Біохімічні дослідження крові та визначення показників ліпідограми проводили на біохімічному аналізаторі Accent-200 (Cormay S.A., Польща). Спектр показників біохімічного дослідження крові включав: глюкозу, загальний білірубін і його фракції, сечову кислоту, загальний білок і альбумін, сечовину та креатинін, активність ферментів (аспартатамінотрансферази (АсАТ), АлАТ, загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ (заг.)), лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП)). Дослідження ліпідного спектра передбачало визначення вмісту загального холестеролу, тріацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), обчислення індексу атерогенності. На основі проведених клінічно-біохімічних досліджень і антропометричних показників для хворих на НАЖХП визначали Hepatic steatosis index (HSI), з урахуванням вмісту інсуліну в крові – NAFLD liver fat score.

Вивчення показників тироїдного профілю включало дослідження вмісту ТТГ і вільних T_4 , T_3 у плазмі крові, а також визначення концентрації антитіл до тироглобуліну та тироїдної пероксидази у крові за допомогою імуоферментного аналізатора Sunrise (Tecan, Австрія).

Маючи на меті виключити вірусну етіологію захворювання, усіх обстежених хворих протестували на можливу інфікованість вірусами гепатиту В і С. Визначення тіл вірусів гепатиту В і С у крові здійснювали на ампліфікаторі ICycler iQ (Bio-Rad Laboratories, США) з флюоресцентною детекцією у реальному часі за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР).

Активність процесів вільнорадикального окиснення визначали спектрофотометричним методом за вмістом реакційних продуктів тіобарбітурової кис-

лоти (ТБК-реакційних продуктів) у крові. Активність антиоксидантної системи оцінювали вимірюванням концентрації відновленого глутатіону за методом О. В. Травіної [14], а також визначенням активності каталази [КФ 1.11.1.6] за методом М. А. Корольок зі співавторами [4], глутатіон-S-трансферази [КФ 2.5.1.18] за методикою Н. W. Habig et al. [37] та глутатіонпероксидази [КФ 1.11.1.9] за методикою І. В. Геруша, Н. П. Григор'євої, І. Ф. Мешишена [3].

Поліморфізм генів досліджували у Державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ). Поліморфні варіанти генів *PPAR γ* (Pro12Ala) (rs 1801282) та *GSTP1* (A313G) (rs 1695) визначали відповідно до модифікованих протоколів з олігонуклеотидними праймерами із застосуванням методу ПЛР та аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Делеційний поліморфізм генів *GSTT1* і *GSTM1* визначали згідно з протоколом із олігонуклеотидними праймерами методом алель-специфічної ПЛР. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів (Metabion, Німеччина).

Уміст фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкіну 10 (IL-10) і трансформувального фактора росту- β_1 (TGF- β_1) (Bender MedSystems GmbH, Австрія), передсердного натрійуретичного пропептиду (proANP) (1-98) (Biomedica, Австрія), лептину (Diagnostics Biochem Canada Inc., Канада), адипонектину (BioVendor – Laboratorni medicina, Чеська Республіка), інсуліну (Monobind Inc., США) у плазмі крові фіксували за допомогою імуноферментного аналізатора Statfax 303/Plus (Awareness Technology Inc., США) згідно з інструкціями виробників.

Для визначення інсулінорезистентності обчислювали індекс інсулінорезистентності HOMA IR та індекс J. F. Caro.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили за допомогою апаратів Sonix SP (Ultrasonix, Канада) та En Visor HD (Phillips Ultrasound System, США) з визначенням параметрів печінки, жовчного міхура, підшлункової залози, селезінки, розмірів судин (v. portae, v. lienalis) відповідно до стандартного протоколу ультразвукового дослідження.

Для уточнення характеру і ступеня ушкодження печінки проводили акустичну променеву імпульсну еластографію печінки (ARFI – VTQ) на діагностичній системі Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, США) з датчиком конвексного формату на частоті 2,0–5,0 МГц на глибині 30,0–50,0 мм від капсули та на віддалі не менше 10,0 мм від магістральних судин. На основі вимірювань визначали середню швидкість зсувної хвилі, яка характеризувала жорсткість печінкової паренхіми.

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози проводили за допомогою апарата УДС-6 (ТОВ «Емансис», Україна) згідно з рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів, Асоціації лікарів ендокринологів та Європейської асоціації щитоподібної залози.

Ехокардіографічне дослідження виконували за допомогою ультразвукової діагностичної системи En Visor HDC (Phillips Ultrasound System, США) з визначенням структурно-функціональних параметрів за методикою М. N. Asmi, M. J. Walsh [22]. Масу міокарда лівого шлуночка визначали за формулою R. Devereux і N. Reichek у модифікації American Society of Echocardiography, тип ремоделювання лівого шлуночка – за класифікацією A. Ganau et al., запропонованою Комітетом ESH/ESC з діагностики та профілактики артеріальної гіпертензії [31, 33].

Пацієнтам із НАЖХП призначали лікування відповідно до Наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. і адаптивної клінічної настанови, що ґрунтується на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [6] та EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease [56], яке включало модифікацію способу життя і дієти, поступове зменшення маси тіла, метформін (за наявності цукрового діабету 2-го типу), омега-3 жирні кислоти.

Хворих на ХГ лікували відповідно до Наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах» [6] та Наказу МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю» [7]. Призначали гепатопротектори (s-аденозилметіонін, есенціалє), дезінтоксикаційні засоби (реосорбілакт, 5,0 % розчин глюкози), метаболічні препарати (мельдоній чи рибоксин), полівітаміни.

Гіпотироз лікували згідно з Рекомендаціями лікування гіпотирозу Американської тироїдної асоціації [43], застосовуючи замісну гормональну терапію адекватними дозами левотироксину.

До першої основної групи включено 41 пацієнта із НАЖХП, яким додатково до основного лікування призначали таблетки кверцетину дозою 40,0 мг (1 таблетка) тричі на день за 30 хв до їди впродовж 14–16 днів хворі продовжували його вживати на амбулаторно-поліклінічному етапі до 2 місяців.

Другу основну групу склали 25 хворих на ХГ, що їм на додаток до основного лікування призначали таблетки кверцетину дозою 40,0 мг (1 таблетка) тричі на день за 30 хв до їди впродовж 14–16 днів, і вони далі його вживали на амбулаторно-поліклінічному етапі до 2 місяців.

Третя основна група включала 30 пацієнтів із НАЖХП, яким додатково до основного лікування призначали L-карнітин дозою 2,0 г (10,0 мл) один раз на день внутрішньовенно, струменево впродовж 14 днів.

До четвертої основної групи увійшли 30 хворих на ХГ, яким додатково до основного лікування призначали L-карнітин дозою 2,0 г (10,0 мл) один раз на день внутрішньовенно, струменево впродовж 14 днів.

Групою порівняння для першої і третьої основних груп стали 30 пацієнтів із НАЖХП, які отримували базове лікування. Групою порівняння для другої і

четвертої основних груп були 30 хворих на ХГ невірусного походження, яким призначали лише основне лікування. Ефективність лікування оцінювали на 14–16-ту добу. Віддалені результати лікування контролювали через 6 і 12 місяців, проводячи опитування та об'єктивне обстеження хворих.

Статистичний аналіз матеріалу здійснювали за допомогою комп'ютерної програми PAST Version 2.17 (Copyright Hammer, 1999–2017) [38]. Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували *t*-критерій Стюдента у разі нормального розподілу даних, для непараметричних даних застосовували критерій Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні. Для порівняння трьох груп і більше використовували критерій В. Г. Крускала – В. А. Волліса.

Достовірність змін показників у динаміці лікування за нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стюдента, у разі відмінності від нормального – за критерієм Ф. Вілкоксона. Кореляційний аналіз за нормального розподілу даних проводили методом К. Пірсона, у разі відмінного від нормального розподілу даних – методом Ч. Спірмена. Статистичний аналіз віддалених результатів лікування здійснювали, використовуючи метод обчислення відношення шансів. Для перевірки статистичної гіпотези про рівність відношення шансів одиниці ($\omega = 1$) застосовували критерій χ^2 К. Пірсона.

Визначали відповідність розподілу генотипів у популяції рівновазі Г. Х. Харді – В. Вайнберга; порівняння частот алелів генів виконували із показником ступеня свободи 1 df, частот генотипів між досліджуваними групами і контролем зі ступенем свободи 2 df. Дистрибуцію алелів досліджуваних поліморфізмів генів у обстежених пацієнтів і практично здорових осіб порівнювали за критеріями χ^2 К. Пірсона та Р. Е. Фішера. Модель успадкування визначали, послугуючись інформаційним критерієм Х. Акайке. Достовірною вважали ймовірність похибки менше 5,0 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Хворим на НАЖХП властиве вікове зростання вмісту глюкози та сечовини у крові, активності ЛДГ (заг.) та ЛФ. Характерне також достовірне вікове збільшення вмісту у крові загального холестеролу, тріацилгліцеролів і холестеролу ЛПДНЦ. У хворих літнього віку фіксували більший вміст TNF- α у крові на 62,8 % ($p = 0,045$) і в 2,06 разу ($p = 0,01$), ніж у хворих молодого та середнього віку, що свідчить про зростання активності процесів запалення [24, 27]. У хворих середнього віку виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом IL-10 у крові й активністю АсАТ ($r = -0,57$, $p = 0,03$), АлАТ ($r = -0,61$, $p = 0,02$) і ГГТП ($r = -0,61$, $p = 0,03$).

У пацієнтів літнього віку зростала також концентрація proANP у крові в 3,09 разу ($p = 0,02$) і 2,05 разу ($p = 0,02$) порівняно з відповідними показниками у хворих молодого й середнього віку, що може свідчити про виникнення латентної серцевої недостатності [61]. У хворих молодого віку виявлено сильний пря-

мий кореляційний зв'язок між концентрацією у крові proANP і вмістом загального білірубину ($r = 0,95$, $p = 0,05$), активністю ГГТП ($r = 0,95$, $p = 0,05$). У пацієнтів середнього віку концентрація proANP зворотно корелювала з вмістом альбуміну в крові ($r = -0,81$, $p = 0,03$). У хворих літнього віку, як і у хворих молодого віку, зафіксовано сильну пряму кореляцію між концентрацією у крові proANP і активністю ГГТП ($r = 0,93$, $p = 0,008$). У молодих пацієнтів виявлено сильний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом адипонектину й активністю ЛДГ (заг.) ($r = -0,81$, $p < 0,05$), ГГТП ($r = -0,93$, $p = 0,008$) і вмістом тріацилгліцеролів ($r = -0,95$, $p < 0,001$) у крові. Також у пацієнтів середнього віку доведено зворотну кореляцію середньої сили між вмістом у крові адипонектину й активністю ГГТП ($r = -0,61$, $p = 0,03$), вмістом тріацилгліцеролів ($r = -0,56$, $p = 0,047$). У хворих середнього віку констатовано прямий кореляційний зв'язок між вмістом у крові лептину й активністю АсАТ ($r = 0,49$, $p = 0,045$).

У пацієнтів із НАЖХП визначено індекс HSI. Для хворих молодого віку середнє значення індексу становило $43,6 \pm 1,01$, середнього віку – $42,7 \pm 0,87$, літнього віку – $41,8 \pm 0,80$. Значення HSI у практично здорових осіб різних вікових груп становили: $6,5 \pm 0,88$, $7,8 \pm 0,46$, $7,6 \pm 0,52$ відповідно й були достовірно нижчими ($p < 0,001$) ніж отримані у хворих на НАЖХП. Як відомо, показники HSI більше 36,0 дають змогу верифікувати НАЖХП зі специфічністю 92,4 %, а менше 30,0 – виключити НАЖХП з чутливістю 93,1 % [47].

Визначали також NAFLD liver fat score. При значенні індексу -0,640 захворювання на НАЖХП прогнозують із чутливістю 84,0 % і специфічністю 69,0 %; при показнику -1,413 чутливість тесту зростає до 95,0 %, а при значенні 1,257 специфічність досягає 94,0 % [46]. У пацієнтів молодого віку NAFLD liver fat score в середньому становив $5,1 \pm 1,54$, середнього – $4,4 \pm 1,67$, літнього – $4,2 \pm 0,87$. У практично здорових осіб значення індексу досягали $-1,8 \pm 0,48$, $-1,9 \pm 0,69$ і $-1,9 \pm 0,34$ відповідно та були достовірно меншими ($p = 0,02 - < 0,001$), ніж у пацієнтів із НАЖХП. Отримані результати обох досліджуваних індексів не мали достовірних вікових відмінностей і підтверджували захворювання на НАЖХП у пацієнтів усіх вікових груп.

У контексті отриманих результатів біохімічних досліджень важливим вбачалося їх зіставлення із параметрами ультрасонографічного обстеження печінки. У пацієнтів під час ультразвукового дослідження печінки діагностували класичні зміни за наявності НАЖХП: гепатомегалію, дифузну гіперехогенність паренхіми печінки й неоднорідність її структури, нечіткість судинного малюнка і дистальне загасання ехо-сигналу. У пацієнтів усіх вікових груп вертикальні розміри печінки були більшими ніж у практично здорових осіб відповідного віку. Проте вікових відмінностей зазначених ультрасонографічних параметрів не спостерігали. Для уточнення характеру пато-

логічних змін у печінці проводили акустичну променеву імпульсну еластографію печінки. У хворих на НАЖХП визначали стан печінкової паренхіми, який відповідав стадіям від F0 до F2 (у деяких пацієнтів середнього й літнього віку), що дало змогу виключити стеатогенний цироз печінки.

У пацієнтів середнього й літнього віку відзначали більші розміри лівого передсердя на 5,1 % ($p = 0,04$) і 5,3 % ($p = 0,03$), правого шлуночка – на 11,5 % ($p < 0,001$) і 13,3 % ($p < 0,001$), товщини задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд) – на 7,1 % ($p = 0,04$) і 16,1 % ($p < 0,001$), а у хворих літнього віку також товщини міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд) – на 9,7 % ($p = 0,006$), ніж у хворих молодого віку. Як наслідок, у пацієнтів середнього й літнього віку на 5,9 % ($p = 0,04$) і 4,6 % ($p = 0,04$) знижувалися фракції викиду (ФВ) порівняно з хворими молодого віку. У обстежених літнього віку також визначали більшу масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) на 20,7 % ($p = 0,01$) та її індекс (ІММЛШ) – на 30,8 % ($p < 0,001$) порівняно з параметрами у осіб молодого віку. Згідно з виявленими ехокардіографічними змінами, у хворих молодого й середнього віку констатували формування концентричного ремоделювання та ексцентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, у пацієнтів літнього віку – виникнення його концентричної гіпертрофії.

У чоловіків, хворих на НАЖХП, реєстрували більший вміст альбуміну в крові в середньому на 1,6 г/л ($p = 0,04$), загального білка – на 1,7 г/л ($p = 0,02$) і креатиніну – на 13,2 % ($p < 0,001$), ніж у жінок. У чоловіків була вищою активність АсАТ і АлАТ на 44,3 % ($p < 0,001$) і 56,1 % ($p = 0,001$), а також ГГТП – більш ніж удвічі ($p < 0,001$) у крові, ніж у жінок. Отримані результати підтверджують дослідження інших авторів, які показали, що чоловіча стать у хворих на НАЖХП асоціюється з вищою активністю амінотрансфераз [68].

У чоловіків, хворих на НАЖХП, фіксували менший вміст загального холестеролу в крові на 10,1 % ($p = 0,03$), холестеролу ЛПНЩ – на 13,5 % ($p = 0,04$) і ЛПВЩ – на 16,9 % ($p < 0,001$), ніж у жінок. У жінок, хворих на НАЖХП, вміст лептину в крові на 53,0 % ($p = 0,04$) переважав такий у хворих чоловіків. У чоловіків реєстрували більший вертикальний розмір правої частки печінки в середньому на 5,7 мм ($p = 0,03$), ніж у жінок. Це свідчить про перебіг НАЖХП у чоловіків із вищою активністю маркерів цитолітичного та інтоксикаційного синдромів, що супроводжувалося більш вираженою гепатомегалією.

Проведені дослідження показали, що у хворих на ХГ середнього та літнього віку збільшувалися вміст глюкози, активність ЛДГ (заг.) та зменшувався вміст альбуміну в крові порівняно з відповідними показниками у хворих на ХГ молодого віку. У хворих літнього віку також відзначали вищі показники сечовини, креатиніну й активності ЛФ, ніж у хворих молодого віку. У пацієнтів середнього та літнього віку спостерігали менший вміст холестеролу ЛПВЩ,

а у обстежених літньої вікової групи – більший вміст холестеролу ЛПНЩ, ніж у хворих молодого віку. Зміни ліпідного профілю зумовлювали достовірно вищий індекс атерогенності у пацієнтів літнього віку. У них також був більший вміст TNF- α на 79,0 % ($p = 0,03$) у крові, ніж у хворих молодого віку. У хворих середнього віку виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом у крові прозапального цитокіну й альбуміну ($r = -0,55$, $p = 0,01$), а також пряму кореляцію з активністю ЛДГ (заг.) ($r = 0,49$, $p = 0,03$) і ЛФ ($r = 0,59$, $p = 0,008$). У обстежених літнього віку констатовано прямий кореляційний зв'язок між концентрацією у крові TNF- α і активністю АсАТ ($r = 0,63$, $p = 0,05$). У пацієнтів молодого віку відзначено зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом IL-10 у крові й активністю ГГТП ($r = -0,60$, $p = 0,04$), а також пряму кореляцію між концентрацією TGF- β_1 у крові та вмістом сечовини ($r = 0,72$, $p = 0,01$) і креатиніну ($r = 0,69$, $p = 0,02$).

В аспекті ранньої діагностики уражень серця у хворих на ХГ вважали за доцільне вивчити концентрацію proANP у крові. Для обстежених хворих властиве зростання цього показника з віком: у пацієнтів літнього віку він на 75,9 % ($p = 0,02$) вищий, ніж у хворих молодого віку. У пацієнтів молодого віку вміст proANP у крові позитивно корелював із активністю АсАТ ($r = 0,95$, $p = 0,01$). Виявлені кореляційні зв'язки між вмістом цитокінів і адипокінів та біохімічними маркерами цитолітичного, холестатичного, інтоксикаційного синдромів, ліпідного профілю вказують на їх вагомую роль у патогенезі НАЖХП і ХГ.

У хворих літнього віку визначали більші розміри як правої, так і лівої часток печінки, ніж у пацієнтів молодого віку. За результатами проведеної еластографії печінки з'ясували, що паренхіма печінки відповідала стадіям F0-F2, що вказувало на відсутність цирозу печінки серед хворих на ХГ.

Із віком у них спостерігалися зміни ехокардіографічних показників серця: збільшення розмірів лівого передсердя, правого шлуночка, кінцевого діастолічного та систолічного розмірів, ТЗСЛШд, ТМШПд. У пацієнтів середнього віку ФВ була на 5,2 % ($p = 0,04$), а літнього віку – на 9,8 % ($p = 0,03$) нижчою, ніж у хворих на ХГ молодого віку. У хворих на ХГ середнього й літнього віку зростали показники ММЛШ на 14,3 % ($p < 0,05$) і 17,7 % ($p < 0,05$) та ІММЛШ – на 17,6 % ($p = 0,03$) і 18,9 % ($p = 0,02$). Змінювалася геометрія лівого шлуночка. Це виявлялося зростанням частоти виникнення ексцентричної і концентричної гіпертрофії лівого шлуночка у хворих старших вікових груп, яке свідчить про приховане формування ураження серця, ймовірно, як за рахунок ушкодження печінки, так і за дії токсичних чинників [54, 66], що стало однією з причин виникнення ХГ.

У хворих чоловіків фіксували вищий показник креатиніну в крові на 18,0 % ($p < 0,001$), ніж у жінок. Водночас для пацієнок із ХГ властива вища активність ЛДГ (заг.) і ГГТП у крові на 11,8 % ($p = 0,04$) і 50,2 % ($p = 0,03$) відповідно. У чоловіків із ХГ визначали

більший вміст триацилгліцеролів на 33,6 % ($p = 0,02$) і менший вміст холестеролу ЛПВЩ на 24,5 % ($p = 0,01$) у крові порівняно з показниками ліпідного профілю у жінок. У чоловіків реєстрували більший у 2,4 рази ($p = 0,046$) вміст TNF- α у крові. Гендерних відмінностей ультрасонографічних розмірів печінки у хворих на ХГ не виявлено.

З метою дослідити можливу асоціацію генетичних чинників із особливостями перебігу НАЖХП і ХГ для вивчення обрано A313G поліморфізм гена *GSTP1*, делеційний поліморфізм генів *GSTT1* і *GSTM1* і Pro12Ala поліморфізм гена *PPAR- γ* , як такі, що визначають експресію чинників, що беруть активну участь у патогенезі зазначених ХДЗП. Позаяк у осіб контрольної групи аналізовані показники між носіями генотипів досліджуваних поліморфізмів вище зазначених генів достовірно не відрізнялись, вважали за доцільне навести середні значення отриманих параметрів як референтних. У хворих на НАЖХП G-алель гена *GSTP1* (A313G) трапляється достовірно частіше ($\chi^2 = 5,69$, $p = 0,017$), ніж у практично здорових осіб. Отримані результати зіставні з результатами досліджень М. Hashemi et al., які показали, що G-алель гена *GSTP1* асоціюється із більшим ризиком виникнення НАЖХП в Іранській популяції [39]. У носіїв G-алеля гена *GSTP1* (A313G) реєстрували вищу активність АлАТ, ніж у пацієнтів із AA-генотипом зазначеного гена. Зокрема, у хворих із AG-генотипом вона була вища на 65,5 % ($p = 0,01$), а у пацієнтів із GG-генотипом – на 42,3% ($p = 0,04$), ніж у гомозиготних носіїв А-алеля (рис. 1).

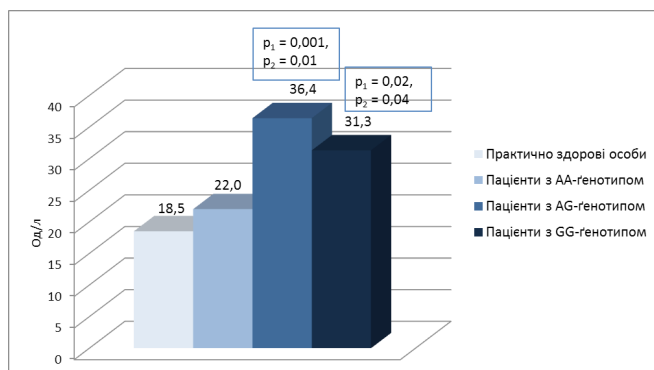


Рис. 1. Активність аланінамінотрансферази у крові залежно від поліморфних варіантів A313G поліморфізму гена *GSTP1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП із AA-генотипом.

У пацієнтів із AG-генотипом A313G поліморфізму гена *GSTP1* визначали вищу активність глутатіон-S-трансферази на 13,3 % ($p = 0,047$), ніж у хворих із AA-генотипом. У пацієнтів із НАЖХП спостерігався більший вміст IL-10 у крові гомозиготних носіїв G-алеля, ніж у хворих із AA- та AG-генотипами на 14,6% ($p = 0,04$) і 61,8 % ($p = 0,02$). У пацієнтів із AG- та GG-генотипами визначали більшу концентрацію у крові proANP

в 2,71 разу ($p = 0,02$) і 2,36 разу ($p = 0,04$), лептину – на 76,0 % ($p = 0,02$) і 59,4 % ($p = 0,045$), менший вміст адипонектину в крові – на 70,8 % ($p = 0,002$) і в 2,16 разу ($p = 0,004$) порівняно з відповідними показниками у хворих із AA-генотипом (табл. 1), що є несприятливим чинником із огляду на висновки G. Li et al., за якими малий вміст адипонектину асоціюється з наростанням важкості стеатогепатиту [48]. Загалом зазначене вказує на формування адипокінового дисбалансу в обстежених пацієнтів, що властивий для хворих на НАЖХП [16, 60].

Таблиця 1

Уміст цитокінів і адипокінів у крові пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від A313G поліморфізму гена *GSTP1*

Показник	Практично здорові особи, $n = 20$	Хворі із НАЖХП, $n = 60$		
		AA-генотип, $n = 30$	AG-генотип, $n = 23$	GG-генотип, $n = 7$
Інтерлейкін 10, пг/мл	$3,9 \pm 0,34$	$4,8 \pm 0,29$	$3,4 \pm 0,51$	$5,5 \pm 0,56$ $p_1 = 0,048$ $p_2 = 0,04$ $p_3 = 0,02$
Фактор некрозу пухлин- α , пг/мл	$15,3 \pm 0,95$	$23,2 \pm 5,26$	$21,5 \pm 5,51$	$44,3 \pm 14,23$ $p_1 = 0,04$
Передсердний натрій-уретичний пропептид, нмоль/л	$1,2 \pm 0,23$	$1,4 \pm 0,32$	$3,8 \pm 1,82$ $p_1 = 0,04$ $p_2 = 0,02$	$3,3 \pm 0,99$ $p_1 = 0,04$ $p_2 = 0,04$
Лептин, нг/мл	$7,0 \pm 1,40$	$9,6 \pm 1,52$ $p_1 = 0,04$	$16,9 \pm 3,05$ $p_1 = 0,005$ $p_2 = 0,02$	$15,3 \pm 3,27$ $p_1 = 0,01$ $p_2 = 0,045$
Адипонектин, мкг/мл	$8,1 \pm 0,55$	$4,1 \pm 0,52$ $p_1 < 0,001$	$2,4 \pm 0,42$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$	$1,9 \pm 0,52$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,004$

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП із AA-генотипом; p_3 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП із AG-генотипом.

Будь-яких значущих відмінностей у показниках, що відображають основні функції печінки, та маркерах її ушкодження у пацієнтів – носіїв різних варіантів делеційного поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* не виявлено. Делеційний поліморфізм генів *GSTT1* і *GSTM1* у цього контингенту хворих асоціювався із вищою вільнорадикальною активністю, яка призводила до виснаження ферментних і неферментних антиоксидантних систем захисту й виявлялася у зниженні активності каталази на 11,3 % ($p = 0,04$) і 12,8 % ($p = 0,04$), глутатіон-S-трансферази на 15,7 % ($p = 0,04$) і 19,2 % ($p = 0,04$), зменшенні вмісту відновленого глутатіону на 27,0 % ($p < 0,001$) і 14,5 % ($p = 0,04$) у крові, а у пацієнтів із null-генотипом гена *GSTM1* також у підвищенні активності глутатіонпероксидази на 11,5 % ($p = 0,03$) і збільшенні концентрації ТБК-активних продуктів на 8,3 % ($p = 0,04$). У пацієнтів

із null-генотипом гена *GSTT1* відзначали удвічі ($p = 0,01$) більший вміст TNF- α у крові, ніж у хворих із нормальним генотипом гена *GSTT1*. У хворих із null-генотипом гена *GSTM1* спостерігали на 37,1 % ($p = 0,04$) більший вміст лептину в крові, ніж у пацієнтів із нормальним генотипом гена *GSTM1*. У хворих на НАЖХП із AG- і GG-генотипами гена *GSTP1* зафіксовано більший вертикальний розмір печінки по середньоключичній лінії на 7,0 мм ($p = 0,03$) і 6,6 мм ($p = 0,046$) відповідно порівняно з гомозиготними носіями А-алеля гена *GSTP1*. У пацієнтів із делеційним поліморфізмом генів *GSTT1* і *GSTM1* фіксували більший розмір правої частки печінки на 5,5 мм ($p = 0,04$) і 6,2 мм ($p = 0,04$), ніж у хворих із нормальним генотипом генів *GSTT1* і *GSTM1*.

Розподіл генотипів Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR- γ* вірогідно не відрізнявся у пацієнтів із НАЖХП і практично здорових осіб, що підтверджує результати метаналізу, проведеного A. Sahebkar, який також не виявив зв'язку між носійством різних поліморфних варіантів гена *PPAR- γ* (Pro12Ala) із захворюваністю на НАЖХП [63]. У хворих на НАЖХП носіїв Ala-алеля гена *PPAR- γ* (Pro12Ala) визначали вищу активність АсАТ на 29,1 % ($p = 0,04$), АлАТ – на 45,2 % ($p = 0,03$), ніж у пацієнтів із Pro/Pro-генотипом.

У носіїв Ala-алеля реєстрували меншу на 15,9 % ($p = 0,04$) концентрацію відновленого глутатіону в крові, ніж у пацієнтів із Pro/Pro-генотипом. У хворих на НАЖХП носіїв Ala-алеля визначали більший вміст у крові лептину на 45,6 % ($p = 0,04$) і проАНР у 2,43 разу ($p = 0,009$), ніж у хворих із Pro/Pro-генотипом (табл. 2). Таке збільшення вмісту лептину у пацієнтів із Pro/Ala та Ala/Ala генотипами гена *PPAR- γ* може бути пов'язане з тенденцією до збільшення вмісту TNF- α у крові хворих цієї групи, який може стимулювати вироблення лептину [58] та, ймовірно, вказує на виникнення у них синдрому лептинорезистентності [21].

Таблиця 2

Цитокіновий і адипокіновий профілі залежно від Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR- γ* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Показник	Практично здорові особи, $n = 20$	Хворі на НАЖХП, $n = 60$	
		Pro/Pro-генотип, $n = 37$	Pro/Ala-й Ala/Ala-генотипи, $n = 23$
Інтерлейкін 10, пг/мл	$3,9 \pm 0,34$	$4,1 \pm 1,07$	$5,1 \pm 0,85$
Фактор некрозу пухлин- α , пг/мл	$15,3 \pm 0,95$	$28,3 \pm 6,94$	$36,1 \pm 5,77$ $p_1 = 0,03$
Передсердний натрійуретичний пропептид, нмоль/л	$1,2 \pm 0,23$	$1,4 \pm 0,31$	$3,4 \pm 0,81$ $p_1 = 0,01$, $p_2 = 0,009$
Лептин, нг/мл	$7,0 \pm 1,40$	$11,4 \pm 1,63$ $p_1 = 0,02$	$16,6 \pm 2,87$ $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,04$
Адипонектин, мкг/мл	$8,1 \pm 0,55$	$2,8 \pm 0,34$ $p_1 < 0,001$	$3,2 \pm 0,63$ $p_1 < 0,001$

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у пацієнтів із НАЖХП із Pro/Pro-генотипом.

Дослідження поліморфізму генів у хворих на ХГ показало, що носійство G-алеля гена *GSTP1* асоціюється з вищою активністю АлАТ у крові на 44,0 % ($p = 0,046$), ніж у хворих із AA-генотипом (рис. 2).

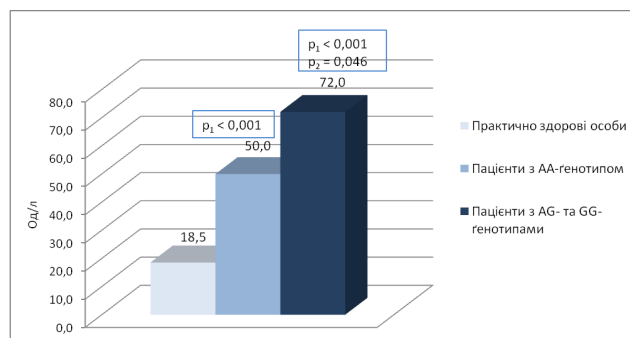


Рис. 2. Активність аланінамінотрансферази у крові залежно від поліморфних варіантів A313G поліморфізму гена *GSTP1* у хворих на хронічний гепатит.

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на ХГ носіїв AA-генотипу.

У носіїв G-алеля гена *GSTP1* відзначався менший вміст відновленого глутатіону на 16,2 % ($p = 0,04$), ніж у пацієнтів із AA-генотипом. Делеційний поліморфізм гена *GSTM1* у хворих на ХГ асоціюється з нижчою на 15,5 % ($p = 0,03$) активністю каталази та на 10,8 % ($p = 0,03$) більшим вмістом у крові ТБК-активних продуктів, ніж у пацієнтів із нормальним генотипом. У хворих із null-генотипом гена *GSTT1* зафіксовано більший у 2,24 разу ($p = 0,03$) вміст у крові IL-10, ніж у пацієнтів із нормальним генотипом цього гена. Статистично достовірних відмінностей ультрасонографічних розмірів печінки у хворих на ХГ носіїв різних алельних варіантів A313G поліморфізму гена *GSTP1* та делеційного поліморфізму генів *GSTT1* і *GSTM1* не виявлено.

У пацієнтів із ХГ носіїв Ala-алеля гена *PPAR- γ* (Pro12Ala) відзначали вищу на 18,3 % ($p = 0,02$) активність глутатіонпероксидази та у 2,07 разу ($p = 0,04$) більший вміст IL-10 у крові, ніж у хворих із Pro/Pro-генотипом, що вказує на напруження захисних антиоксидантних систем і протизапальної ланки цитокінового профілю у пацієнтів із Ala-алелем Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR- γ* .

Отже, у результаті проведених досліджень з'ясовано, що із обраних поліморфізмів генів-кандидатів лише G-алель гена *GSTP1* (A313G) достовірно частіше трапляється у хворих на НАЖХП, ніж у практично здорових людей. Достовірної різниці між частотою розповсюдження алельних варіантів генів *GSTP1* (A313G) і *PPAR- γ* (Pro12Ala) і делеційного поліморфізму генів *GSTM1* і *GSTT1* у хворих на ХГ і практично здорових осіб не виявлено. Водночас знайдені асоціативні зв'язки між алельним варіантом певного гена і активністю маркерів цитолітичного синдрому,

показниками цитокінового і адипокінового профілів, що свідчить про участь цих генів у патогенезі НАЖХП і ХГ.

Зазначмо, що крім загальновідомих етіологічних причин НАЖХП обговорюються й інші чинники, які можуть асоціюватись із цим захворюванням. Серед них важливе місце посідає гіпотироз, що, на думку деяких учених, навіть у субклінічній формі підвищує ризик виникнення цього захворювання [8, 51].

У хворих на НАЖХП із субклінічним і маніфестним гіпотирозом поглиблювалися клінічні прояви захворювання печінки, визначався його торпідний перебіг, спостерігалися вища активність ЛДГ (заг.) і більший вміст загального холестеролу та холестеролу ЛПНЩ у крові (табл. 3).

Таблиця 3

Ліпідний профіль у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від форми гіпотирозу

Показник	Практично здорові особи, $n = 45$	НАЖХП, $n = 144$	НАЖХП + субклінічний гіпотироз, $n = 20$	НАЖХП + маніфестний гіпотироз, $n = 24$
Загальний холестерол, ммоль/л	$4,6 \pm 0,15$	$5,6 \pm 0,12$ $p_1 < 0,001$	$6,2 \pm 0,39$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,04$	$6,3 \pm 0,32$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$
Триацил-гліцеролі, ммоль/л	$1,0 \pm 0,07$	$2,1 \pm 0,09$ $p_1 < 0,001$	$2,0 \pm 0,21$ $p_1 < 0,001$	$2,4 \pm 0,36$ $p_1 < 0,001$
Холестерол ЛПВЩ, ммоль/л	$1,5 \pm 0,05$	$1,3 \pm 0,03$ $p_1 = 0,009$	$1,4 \pm 0,06$	$1,4 \pm 0,05$
Холестерол ЛПНЩ, ммоль/л	$2,7 \pm 0,14$	$3,3 \pm 0,13$ $p_1 = 0,02$	$3,8 \pm 0,31$ $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,04$	$3,8 \pm 0,29$ $p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,04$
Холестерол ЛПДНЩ, ммоль/л	$0,5 \pm 0,04$	$1,0 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$	$1,0 \pm 0,10$ $p_1 < 0,001$	$1,1 \pm 0,16$ $p_1 < 0,001$
Індекс атерогенності	$2,3 \pm 0,13$	$3,2 \pm 0,09$ $p_1 < 0,001$	$3,3 \pm 0,21$ $p_1 = 0,002$	$3,4 \pm 0,25$ $p_1 < 0,001$

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП із нормальною функцією щитоподібної залози.

У пацієнтів із НАЖХП і маніфестним гіпотирозом визначали ще й вищу активність ЛФ та нижчу активність каталази у крові, ніж у хворих на НАЖХП із нормальною функцією щитоподібної залози. Уміст ТБК-реакційних продуктів був більшим у хворих на НАЖХП як із субклінічним, так і з маніфестним гіпотирозом порівняно з показником у пацієнтів із НАЖХП та нормальною функціональною активністю щитоподібної залози.

Пацієнтам із субклінічним і маніфестним гіпотирозом властивий більший вміст лептину у крові на 35,7 % ($p = 0,04$) і 72,1 % ($p = 0,009$), а тим, у кого НАЖХП поєднувалася з маніфестним гіпотирозом, – також у 2,1 разу ($p = 0,004$) менший вміст адипонектину, ніж хворим без гіпотирозу. У пацієнтів із НАЖХП діагностовано синдром інсулінорезистент-

ності, який, згідно з результатами інших дослідників, властивий для цього захворювання [17, 45]. Індекс НОМА IR у 4,17 разу ($p < 0,001$) переважав, а індекс J. F. Caro був на 44,4 % ($p = 0,04$) нижчим, ніж у практично здорових осіб. У пацієнтів із коморбідним поєднанням НАЖХП і гіпотирозу поглибилася важкість синдрому інсулінорезистентності. Зокрема, у пацієнтів із супутнім субклінічним і маніфестним гіпотирозом індекс J. F. Caro був у 4,15 разу ($p < 0,001$) і 3,38 разу ($p < 0,001$) нижчим, ніж у хворих без гіпотирозу (рис. 3).

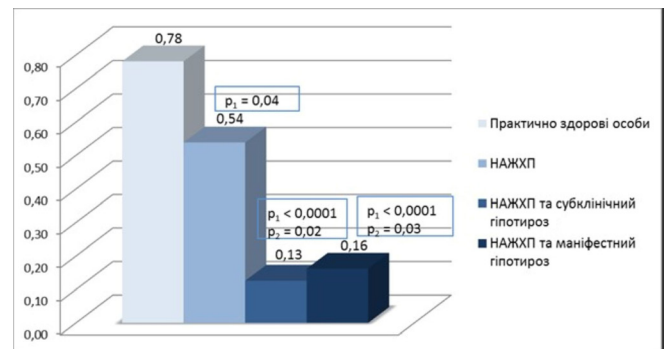


Рис. 3. Індекс J. F. Caro у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки й гіпотироз та практично здорових осіб.

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП із нормальною функцією щитоподібної залози.

Водночас у хворих на НАЖХП і маніфестний гіпотироз індекс НОМА IR був на 67,7 % ($p = 0,04$) вищий, ніж у пацієнтів із нормальною функціональною активністю щитоподібної залози (рис. 4).

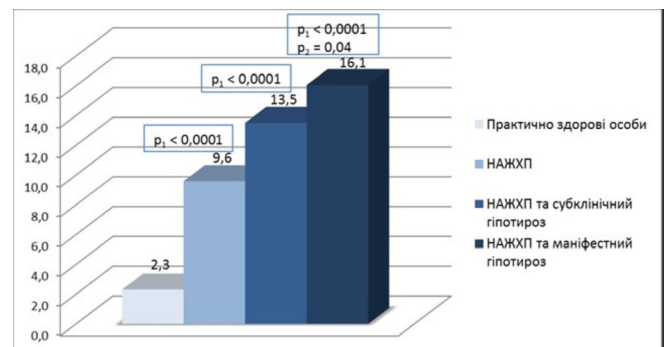


Рис. 4. Індекс НОМА IR у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки й гіпотироз та практично здорових осіб.

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП із нормальною функцією щитоподібної залози.

У хворих на НАЖХП та маніфестний гіпотироз спостерігали більший вертикальний розмір печінки по середньоключичній лінії у середньому на 9,1 мм

($p = 0,004$) порівняно з пацієнтами із НАЖХП та незміненою функцією щитоподібної залози й на 8,6 мм ($p = 0,04$) порівняно з хворими на НАЖХП і субклінічний гіпотироз.

Отже, проведені дослідження особливостей перебігу НАЖХП за умов гіпотирозу показали торпідність клінічного перебігу НАЖХП, який поєднувався з вищою активністю маркерів холестази, проатерогенними змінами ліпідного профілю, адипокіновим дисбалансом і поглибленням синдрому інсулінорезистентності.

Актуальним завданням сучасної внутрішньої медицини є пошук нових методів комплексного лікування хворих на НАЖХП і ХГ, які б не тільки ефективно зменшували клінічно-лабораторні прояви захворювань, а й патогенетично впливали на механізми їх виникнення. Для розв'язання цього завдання використовували вітчизняні препарати L-карнітину і кверцетину, які призначали обстеженим пацієнтам додатково до основного лікування.

У хворих на НАЖХП виявлено позитивний вплив курсового застосування L-карнітину на функціональні показники печінки, а саме: зниження активності у крові АсАТ на 51,5 % ($p = 0,03$) і АлАТ – на 50,9 % ($p = 0,046$), ЛДГ (заг.) – на 16,2 % ($p = 0,03$), ГГТП – на 55,8 % ($p = 0,04$). Такого висновку дійшли M. Malaguarnera et al., які довели, що призначення карнітину пацієнтам із неалкогольним стеатогепатитом сприяє зниженню активності АлАТ, АсАТ, ГГТП, зменшенню вмісту загального холестеролу, холестеролу ЛПВЩ та ЛПНЩ, триацилгліцеролів, С-реактивного білка і TNF- α у крові [55].

У багатоцентровому клінічному дослідженні CORONA продемонстровано клінічно-лабораторне поліпшення перебігу НАЖХП у пацієнтів, які вживали карнітину оротат, що виявлялося у зниженні активності АлАТ у крові та поліпшенні індексу згасання печінкової паренхіми за результатами комп'ютерного томографічного дослідження [23]. У обстежених пацієнтів відзначали також зменшення вмісту глюкози у крові в середньому на 0,4 ммоль/л ($p = 0,03$), що вказує на сприятливий вплив L-карнітину на вуглеводний обмін. Такі біохімічні зміни крові у хворих, яких лікували з додатковим застосуванням L-карнітину асоціювалися з інтенсивнішим відновленням антиоксидантних систем, зокрема, збільшенням умісту відновленого глутатіону на 15,5 % ($p = 0,02$), посиленням активності каталази – на 17,2 % ($p = 0,04$) і зменшенням умісту ТБК-активних продуктів на 21,1 % ($p = 0,04$) у крові. У цих пацієнтів виявлено зменшення вмісту TNF- α на 39,8 % ($p = 0,04$), що свідчить про зниження інтенсивності процесів запалення та зменшення вмісту лептину на 44,1 % ($p = 0,02$) з одночасним збільшенням у 2,03 рази ($p = 0,03$) вмісту адипонектину в крові, що вказує на здатність L-карнітину в нормувувати адипокіновий баланс. Зазначене поєднувалося зі швидшим регресом проявів диспепсичного й астеновегетативного синдромів.

У хворих на ХГ спостерігали позитивний вплив L-карнітину на функціональні показники печінки, що

виявлялося у зниженні активності АсАТ на 68,2 % ($p = 0,01$) і АлАТ – на 96,3 % ($p = 0,02$), ГГТП – на 50,7 % ($p = 0,008$), інтенсивнішим відновленням антиоксидантних систем, зокрема, збільшенням умісту відновленого глутатіону на 17,5 % ($p = 0,003$), посиленням активності каталази – на 8,0 % ($p = 0,046$) та зменшенням умісту ТБК-активних продуктів – на 17,1 % ($p = 0,003$) у крові. У цих пацієнтів відзначали зменшення вмісту IL-10 у крові – на 72,5 % ($p = 0,04$), TNF- α – на 59,4 % ($p = 0,02$), що підтверджує тенденцію до нормалізації показників про- і проти-запальної ланки цитокінового профілю. Зазначені зміни біохімічних показників, параметрів про- і антиоксидантних систем, цитокінового спектра поєднувалися зі швидшим регресом клінічних симптомів ХГ у хворих, які на додаток до основного лікування отримували L-карнітин на противагу пацієнтам групи порівняння.

Однак для повноцінної корекції клінічних проявів захворювання, біохімічних показників, антиоксидантних систем та змін цитокінового профілю двотижневого застосування L-карнітину у хворих на НАЖХП і ХГ все ж недостатньо, що свідчить про доцільність повторних курсів його використання на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Проаналізувавши віддалені результати лікування, з'ясували, що для хворих на НАЖХП, яким додатково до стандартного лікування призначали L-карнітин, властиве достовірне зменшення ризику повторного звертання за лікарською допомогою впродовж 6 і 12 місяців після лікування у 5,04 рази (OR = 5,04, 95 % ДІ 1,12–22,61) та у 3,31 рази (OR = 3,31, 95 % ДІ 1,09 – 10,11) відповідно. У пацієнтів із ХГ, які додатково отримували L-карнітин, також зменшувався ризик повторної шпиталізації у найближчих 6 місяців після лікування у 4,07 рази (OR = 4,07 95 % ДІ 1,28–13,00). При цьому спостерігалися довша компенсація захворювань печінки, менш виражені скарги на важкість у правому підребер'ї, нудоту й загальну слабкість під час повторного звернення.

У хворих на НАЖХП, за додаткового вживання кверцетину, упродовж двох тижнів лікування знижувалася активність АсАТ на 37,2 % ($p = 0,03$) і АлАТ – на 50,4 % ($p = 0,01$), ГГТП – на 89,9 % ($p = 0,007$), зменшувався вміст загального холестеролу – на 16,7 % ($p = 0,03$) і триацилгліцеролів – на 33,3 % ($p = 0,002$) у крові. Таке зменшення вмісту загального холестеролу і триацилгліцеролів у крові пацієнтів із додатковим застосуванням кверцетину підтверджує його гіпохолестеролемічні й антиатерогенні властивості, на що вказували також інші вчені [10, 29]. Зокрема, S. Egert et al. дослідили, що у хворих із надмірною масою тіла та ожирінням із метаболічним синдромом за вживання кверцетину дозою 150,0 мг/день зменшувався вміст атерогенних ЛПНЩ у крові [29].

Констатовано також збільшення вмісту відновленого глутатіону в крові на 36,1 % ($p = 0,04$), посилення активності каталази – на 32,7 % ($p = 0,03$), зменшення концентрації ТБК-активних продуктів – на

27,3 % ($p = 0,01$), TNF- α – на 39,8 % ($p = 0,03$) і proANP – у 2,07 разу ($p = 0,04$), що підтверджує вказані іншими науковцями протизапальні й кардіопротекторні властивості кверцетину та обґрунтовує доцільність його використання як засобу багатогранної дії у хворих на НАЖХП. Однак недостатня корекція упродовж двотижневого лікування показників, що вивчалися, вказує на потребу продовжити вживання кверцетину на амбулаторно-поліклінічному етапі. Із огляду на це, ми продовжили курс лікування до 6 тижнів для хворих молодого віку і до 8 тижнів – для пацієнтів середнього та літнього віку.

Упродовж двох тижнів лікування у хворих на ХГ, які додатково до стандартного лікування вживали кверцетин, активність АлАТ у крові знижувалася на 43,7 % ($p = 0,02$), АсАТ – на 27,8 % ($p = 0,03$), ЛДГ (заг.) – на 16,9 % ($p = 0,02$), ЛФ – на 30,9 % ($p = 0,03$), ГГТП – на 55,0 % ($p = 0,009$). Застосування кверцетину виявило позитивний вплив на показники ліпідного профілю, зокрема, вміст загального холестеролу в крові зменшувався на 10,4 % ($p = 0,03$). У хворих на ХГ, яким додатково до стандартного лікування призначали кверцетин, фіксували збільшення вмісту відновленого глутатіону на 31,3 % ($p = 0,01$), посилення активності каталази – на 15,6 % ($p = 0,04$), зменшення вмісту ТБК-активних продуктів у крові – на 21,7 % ($p = 0,02$). Це підтверджує антиоксидантні властивості препарату, про які також повідомляли інші науковці [2, 49]. Призначення кверцетину сприяло зменшенню вмісту прозапального цитокіну TNF- α у крові на 61,9 % ($p = 0,02$) та маркера раннього ураження серцево-судинної системи proANP – на 53,8 % ($p = 0,04$). Проте для повноцінної корекції клінічних проявів захворювання, біохімічних змін, антиоксидантного статусу і цитокінового профілю двотижневого призначення кверцетину було недостатньо. Це потребувало тривалішого дотримання обраної схеми лікування до настання стійкої ремісії на поліклінічному та амбулаторному етапах, тому обраний лікувальний курс продовжено до 6 тижнів у хворих молодого віку й до 8 тижнів – у пацієнтів середнього та літнього віку.

Віддалений контроль результатів такого лікування показав, що хворі на НАЖХП, які додатково вживали кверцетин, рідше зверталися за медичною допомогою впродовж наступних 6 і 12 місяців після лікування у 3,68 разу (OR = 3,68, 95 % ДІ 1,06–12,73) і в 3,01 разу (OR = 3,01, 95 % ДІ 1,09–8,26) відповідно. У хворих на ХГ, яким додатково призначали цей препарат, ризик повторної шпиталізації за півроку після лікування зменшувався у 3,28 разу порівняно з хворими групи порівняння (OR = 3,28 95 % ДІ 1,01–10,62). У хворих на НАЖХП та у пацієнтів із ХГ це поєднувалося із довшим періодом компенсації захворювань печінки, а також зниженням інтенсивності їх клінічних проявів.

Висновки. 1. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих середнього й літнього віку характеризується більшим умістом глюкози, вищою активністю

лужної фосфатази та проатерогенними змінами ліпідного профілю крові, ніж у хворих молодого віку. У пацієнтів літнього віку виявлено більший вміст у крові фактора некрозу пухлин- α на 62,8 % ($p = 0,045$) і в 2,1 разу ($p = 0,01$), більшу концентрацію передсердного натрійуретичного пропептиду в 3,1 разу ($p = 0,02$) і в 2,1 разу ($p = 0,02$), ніж у пацієнтів молодого та середнього віку. Для чоловіків, хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, властива вища активність процесів цитолізу та метаболічної інтоксикації, проте менш виражені зміни ліпідного й адипокінового профілів, ніж у жінок.

2. У хворих на хронічний гепатит середнього та літнього віку реєстрували менший вміст альбуміну й вищу активність загальної лактатдегідрогенази, а у пацієнтів літнього віку – також вищу активність лужної фосфатази у крові, ніж у хворих молодого віку. У пацієнтів старших вікових груп визначено дисліпідемію зі зменшенням умісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, а у хворих літнього віку – також зі збільшенням умісту в крові холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, підвищенням індексу атерогенності на 66,5 % ($p = 0,009$) порівняно з пацієнтами молодого віку. Для хворих на хронічний гепатит літнього віку властивий більший вміст у крові фактора некрозу пухлин- α на 79,0 % ($p = 0,03$) і передсердного натрійуретичного пропептиду – на 75,9 % ($p = 0,02$) порівняно з пацієнтами молодого віку. З'ясовано гендерні особливості хронічного гепатиту: зокрема, у жінок вищими є показники синдрому інтоксикації, у чоловіків – несприятливішими є зміни ліпідного та цитокінового профілів.

3. Доведено, що у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки достовірно вища частота розповсюдження G-алеля гена глутатіон-S-трансферази P1 (A313G) порівняно з практично здоровими особами ($\chi^2 = 5,69$, $p = 0,017$). Його носійство поєднується з вищою активністю аланінамінотрансферази й більшим умістом передсердного натрійуретичного пропептиду і лептину та меншою концентрацією адипонектину в крові, а у гомозиготних носіїв G-алеля – ще й із більшим умістом інтерлейкіну 10 у крові порівняно з відповідними показниками у хворих із AA-генотипом. У пацієнтів із делеційним генотипом гена глутатіон-S-трансферази T1 реєстрували удвічі ($p = 0,01$) більший вміст фактора некрозу пухлин- α , а у хворих із null-генотипом гена глутатіон-S-трансферази M1 – на 37,1 % ($p = 0,04$) більший вміст лептину в крові, ніж у пацієнтів із нормальним генотипом цих генів. Носійство Ala-алеля гена рецепторів-активаторів проліферації пероксисом- γ у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки асоціюється з вищою активністю маркерів цитолітичного синдрому, більшим умістом лептину в крові на 45,6 % ($p = 0,04$) та передсердного натрійуретичного пропептиду у 2,4 разу ($p = 0,009$), ніж у хворих із Pro/Pro-генотипом.

4. Залежно від поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази P1 у хворих на хронічний гепатит зафіксовано різні показники цитолітичного синдрому: зокре-

ма, G-алель асоціюється з вищою активністю аланінамінотрансферази у крові на 44,0 % ($p = 0,046$), ніж у хворих із AA-генотипом. Уміст інтерлейкіну 10 у крові пацієнтів із делеційним генотипом гена глутатіон-S-трансферази T1 у 2,2 разу ($p = 0,03$), а у носіїв Ala-алеля гена рецепторів-активаторів проліферації пероксисом- γ – у 2,1 разу ($p = 0,04$) більший, ніж у пацієнтів із нормальним генотипом і Pro/Pro-генотипом зазначених генів відповідно.

5. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки зі субклінічним і маніфестним гіпотирозом виявлено вищу активність загальної лактатдегідрогенази, більший уміст загального холестеролу та холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, а у останніх ще й вищу активність лужної фосфатази у крові порівняно з хворими з нормальною функцією щитоподібної залози. Для пацієнтів із субклінічним і маніфестним гіпотирозом властивий більший уміст лептину на 35,7 % ($p = 0,04$) і 72,1 % ($p = 0,009$) відповідно, а за поєднання неалкогольної жирової хвороби печінки з маніфестним гіпотирозом – менший у 2,1 разу ($p = 0,004$) вміст адипонектину в крові, ніж у хворих без гіпотирозу. Захворювання на неалкогольну жирову хворобу печінки супроводжується синдромом інсулінорезистентності зі зростанням індексу інсулінорезистентності HOMA IR у 4,17 разу ($p < 0,001$) та зниженням індексу J. F. Саго на 44,4 % ($p = 0,04$) порівняно з практично здоровими особами. Зазначені зміни поглиблюються за наявності супутнього субклінічного і маніфестного гіпотирозу, зокрема, індекс J. F. Саго зменшується у 4,15 разу ($p < 0,001$) і 3,38 разу ($p < 0,001$) відповідно, а у пацієнтів із супутнім маніфестним гіпотирозом також зростає індекс HOMA IR на 67,7 % ($p = 0,04$) порівняно з показниками у хворих без гіпотирозу.

6. Застосування L-карнітину у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та хворих на хронічний гепатит позитивно впливає на функціональні показники печінки, що виявляється у зниженні активності аспартат- і аланінамінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази у крові. У пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки за додаткового призначення L-карнітину зменшується вміст

фактора некрозу пухлин- α у крові на 39,8 % ($p = 0,04$), що свідчить про послаблення інтенсивності запалення, а також зменшується концентрація лептину на 44,1 % ($p = 0,02$) з одночасним збільшенням умісту адипонектину вдвічі ($p = 0,03$), що свідчить про тенденцію до в нормування адипокінового профілю. У хворих на хронічний гепатит за додаткового використання L-карнітину зменшується концентрація у крові фактора некрозу пухлин- α на 59,4 % ($p = 0,02$), інтерлейкіну 10 – на 72,5 % ($p = 0,04$), що можна вважати доказом тенденції до нормалізації показників про- і протизапальної ланки цитокінового профілю. Додаткове застосування L-карнітину до базового лікування сприяє зниженню ризику повторного звернення за медичною допомогою упродовж наступного року для хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і впродовж 6 місяців для хворих на хронічний гепатит, довшому періоду компенсації захворювань, зменшенню їх симптомів за потреби повторного лікування.

7. Додаткове призначення кверцетину до основного лікування пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки і хворих на хронічний гепатит сприяє ефективнішій корекції показників, які відображають процеси цитолізу, холестази та ліпідного спектра. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки також зменшуються вміст фактора некрозу пухлин- α в крові на 39,8 % ($p = 0,03$) і концентрація передсердного натрійуретичного пропептиду – в 2,1 разу ($p = 0,04$). У хворих на хронічний гепатит за додаткового використання кверцетину зменшуються вміст фактора некрозу пухлин- α у крові на 61,9 % ($p = 0,02$) і концентрація передсердного натрійуретичного пропептиду – на 53,8 % ($p = 0,04$). У пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та хворих на хронічний гепатит за додаткового застосування кверцетину знижується ризик повторного звернення за медичною допомогою впродовж наступних 12 і 6 місяців після проведеного лікування відповідно, що поєднується із тривалішим періодом компенсації захворювань печінки, зменшенням їх клінічних проявів.

Список літератури

1. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Лешук ЯЛ, Кристопчук СА, Федець АБ. Гіперліпідемія: сучасний погляд на проблему з позиції гастроентеролога (огляд літератури та опис клінічного випадку). Львівський медичний часопис. 2014;1:95–103 (Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Leshchuk YaL, Krystopchuk SA, Fedets AB. Hyperlipidemia: A Modern View of a Problem from the Position of Gastroenterology (Literature Review and Clinical Case Descriptions). Lviv Clinical Bulletin. 2014;1:95-103) (Ukrainian).
2. Андрєєва ОО, Зупанець ІА, Шаламай АС. Вивчення гастропротекторної дії комбінації кверцетину та похідних глюкозаміну на моделі етанол-преднізолонного ураження шлунка у щурів. Клінічна фармація. 2009;3:32–34 (Andriyeva OO, Zupanets IA, Shalamai AS. Study of the gastroprotective effect of the combination of quercetin and glucosamine derivatives on the model of ethanol-prednisolone lesion of the stomach in rats. Clinical Pharmacy. 2009;3:32-34) (Ukrainian).
3. Геруш ІВ, Мешишен ІФ. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настою ехінацеї пурпурової. Вісник проблем біології та медицини. 1998;7:10–15 (Herush IV, Meshchyshen IF. The state of the glutathione system of blood under conditions of experimental ulcerous defeat of the gastroduodenal zone and the effect of tincture of Echinacea purpurea. Bulletin of Problems Biology and Medicine. 1998;7:10-15) (Ukrainian).

4. Корольук МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1998;1:16–19 (Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. Method for determination of catalase activity. Laboratornoe delo. 1998;1:16-19) (Russian).
5. Міщук ВІ, Скоропад КМ. Поширеність поєднаного алкогольного ураження печінки та підшлункової залози: оцінка критеріїв ідентифікації. Буковинський медичний вісник. 2015;19(1):108–113 (Mishchuk VH, Skoropad KM. Prevalence of combined alcohol liver and pancreas damage: evaluation criteria for identification. Bukovinian Medical Herald. 2015;19(1):108-113) (Ukrainian).
6. Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах». Київ: МОЗ; 2014. (Нормативний документ МОЗ України) (Order of the Ministry of Health of Ukraine № 826 from 06.11.2014 p. "On approval and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care in chronic non-infectious hepatitis". Kyiv: Ministry of Health; 2014. (Normative document of the Ministry of Health of Ukraine) (Ukrainian).
7. Наказ МОЗ України № 1051 від 28.12.2009 р. «Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю (Із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я №794 від 21.09.2010 р.)». Київ: МОЗ; 2009. (Нормативний документ МОЗ України) (Order of the Ministry of Health of Ukraine № 1051 from 28.12.2009 p. "On the provision of medical care to patients of gastroenterological profile (as amended in accordance with the Order of the Ministry of Health № 794 dated September 21, 2010)". Kyiv: Ministry of Health; 2009. (Normative document of the Ministry of Health of Ukraine) (Ukrainian).
8. Паньків ВІ, Юзвенко ТІО. Взаємозв'язок субклінічної дисфункції щитоподібної залози і метаболічного синдрому. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2015;3:54–59 (Pankiv VI, Yuzvenko TIu. Interconnection of subclinical dysfunction of the thyroid gland and metabolic syndrome. Clinical endocrinology and endocrine surgery. 2015;3:54-59) (Ukrainian).
9. Пашковська НВ. Лікування гіпотиреозу згідно із сучасними клінічними настановами. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;6:48–58 (Pashkovska NV. Treatment of hypothyroidism according to modern clinical guidelines. International Journal of Endocrinology. 2016;6:48-58) (Ukrainian).
10. Роговський ВС, Матюшин АІ, Шимановський НЛ. Перспективы применения препаратов кверцетина для профилактики и лечения атеросклероза. Международный медицинский журнал. 2011;3:114–118 (Rogovskiy VS, Matyushin AI, Shimanovskiy NL. Prospects for the use of quercetin preparations for the prevention and treatment of atherosclerosis. International Medical Journal. 2011;3:114-118) (Ukrainian).
11. Скліров СЯ, Барнетт ОЮ, Курляк НВ. Гендерні особливості змін функціонального стану печінки у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі прийому аторвастатину. Буковинський медичний вісник. 2016;2:158–161 (Skliarov YeIa, Barnett OYu, Kurliak NV. Gender features of changes in the functional status of the liver in patients with coronary heart disease in combination with nonalcoholic fatty liver disease in the context of atorvastatin administration. Bukovinian Medical Herald. 2016;2:158-161) (Ukrainian).
12. Скрипник ІМ, Маслова ГС, Гавловський ОД, Мандрика ЛІО. Антиоксидантно-прооксидантний статус у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу у динаміці комплексного патогенетичного лікування. Вісник проблем біології і медицини. 2013;3(1):211–216 (Skrypnyk IM, Maslova HS, Havlovskiy OD, Mandryka LIu. Antioxidant-prooxidant status in patients with non-alcoholic steatohepatitis in combination with type 2 diabetes in the dynamics of complex pathogenetic treatment. Bulletin of Problems Biology and Medicine. 2013;3(1):211-216) (Ukrainian).
13. Степанов ЮМ, Скірда ІО. Гастроентерологічна допомога населенню України: основні показники здоров'я та ресурсне забезпечення у 2011 р. Гастроентерологія. 2013;1:8–11 (Stepanov YuM, Skyrda IO. Gastroenterological assistance to the population of Ukraine: main indicators of health and resource provision in 2011. Gastroenterology. 2013;1:8-11) (Ukrainian).
14. Травина ОВ. Руководство по биохимическим методам исследования. Москва: Медгиз; 1995. 256 с. (Travina OV. Guide to biochemical methods of research. Moscow: Medgiz; 1995. 256 p.) (Russian).
15. Тронько МД. Сучасний стан і перспективи розвитку фундаментальної та клінічної ендокринології на 2015–2020 роки. Ендокринологія. 2015;1:373–380 (Tronko MD. Current state and prospects for the development of fundamental and clinical endocrinology for 2015-2020. Endokrynologia. 2015;1:373-380) (Ukrainian).
16. Фадєєнко ГД, Нікіфорова ЯВ. Профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки. Здоров'я України. 2016;2:51–53 (Fadieienko HD, Nikiforova YaV. Prevention of progression of non-alcoholic fatty liver disease. Zdorovia Ukrainy. 2016;2:51-53) (Ukrainian).
17. Харченко НВ, Бабак ОЯ, редактори. Гастроентерологія: підруч. у 2 т. Кіровоград: Поліум; 2017. Т1. 488 с. (Kharchenko NV, Babak OIa, editors. Gastroenterology: textbook in 2 volumes. Kirovograd: Polium; 2017. Vol1. 488 p.) (Ukrainian).
18. Харченко НВ. Хронічні захворювання печінки: гепатопротекторна фармакотерапія в умовах реальної клінічної практики. Сучасна гастроентерологія. 2016;6:70–75 (Kharchenko NV. Chronic liver diseases: hepatoprotective pharmacotherapy in conditions of real clinical practice. Modern Gastroenterology. 2016;6:70-75) (Ukrainian).
19. Черенько СМ, Ларін ОС, Підаєв АВ, Товкай ОА, Січінава РМ. Віддалені результати застосування автотрансплантації тканини щитоподібної залози з метою профілактики поопераційного гіпотиреозу. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013;3:15–18 (Cherenko SM, Larin OS, Pidaiev AV, Tovkai OA, Sichinava RM. Long-term results of the application of thyroid tissue autotransplantation in order to prevent postoperative hypothyroidism. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2013;3:15-18).
20. Albano E, Parola M, editors. Oxidative stress in applied basic research and clinical practice. Studies on hepatic disorders. Springer; 2015. 978 p.
21. Altirriba J, Poher AL, Rohner-Jeanrenaud F. Chronic oxytocin administration as a treatment against impaired leptin signaling or leptin resistance in obesity. Front Endocrinol (Lausanne). 2015;6:119. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00119>
22. Asmi MN, Walsh MJ. A practical guide to echocardiography. London: Chapman and Hall Medical; 1995. 260 p.
23. Bae JC, Lee WY, Yoon KH, Park JY, Son HS, Han KA et al. Improvement of nonalcoholic fatty liver disease with carnitine-ornitine complex in type 2 diabetes (CORONA): a randomized controlled trial. Diabetes Care. 2015;38(7):1245-52. <https://doi.org/10.2337/dc14-2852>

24. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sentürk H. From fatty liver to fibrosis: a tale of "second hit". *World J Gastroenterol*. 2013;19(8):1158-65. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i8.1158>
25. Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, Baldelli E, Pellegrini E, Ballestri S et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14185-204. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14185>
26. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European thyroid association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):149-63. <https://doi.org/10.1159/000438750>
27. Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol*. 2013;59(3):583-94. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.033>
28. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513-20. <https://doi.org/10.1002/hep.1840190629>
29. Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kürbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardio-vascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr*. 2009;102(7):1065-74. <https://doi.org/10.1017/S0007114509359127>
30. Farooq MO, Bataller R. Pathogenesis and management of alcoholic liver disease. *Dig Dis*. 2016;34(4):347-55. <https://doi.org/10.1159/000444545>
31. Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:17. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-3-17>
32. Fung P, Pyrsopoulos N. Emerging concepts in alcoholic hepatitis. *World J Hepatol*. 2017;9(12):567-585. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i12.567>
33. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550-8. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90617-V](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90617-V)
34. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American association of clinical endocrinologists and the American thyroid association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988-1028. <https://doi.org/10.4158/EP12280.GL>
35. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L et al. American association of clinical endocrinologists, Associazione medici endocrinologi, and European thyroid association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodule. *Endocr Pract*. 2010;16(3):468-75. <https://doi.org/10.4158/EP.16.3.468>
36. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review. *Nutr J*. 2014;13:17. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-17>
37. Habig HW, Pabst MJ, Jacoby WB. Glutathione-S-Transferases. *Journal of Biological Chemistry*. 1974;249(22):7130-9.
38. Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaeontologia Electronica*. 2001;4(1):4-9.
39. Hashemi M, Eskandari-Nasab E, Fazaeli A, Bahari A, Hashemzahi NA, Shafieipour S et al. Association of genetic polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (GSTT1, GSTM1, and GSTP1) and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in Zahedan, Southeast Iran. *DNA Cell Biol*. 2012;31(5):672-7. <https://doi.org/10.1089/dna.2011.1343>
40. Huang YS. Recent progress in genetic variation and risk of antituberculosis drug-induced liver injury. *J Chin Med Assoc*. 2014;77(4):169-73. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2014.01.010>
41. Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Cross-talk between the thyroid and liver: A new target for nonalcoholic fatty liver disease treatment. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8238-46. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8238>
42. Ittermann T, Haring R, Wallaschofski H, Baumeister SE, Nauck M, Dörr M et al. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid*. 2012;22(6):568-74. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0279>
43. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
44. Kawatani H, Tsujimoto T, Douhara A, Takaya H, Moriya K, Namisaki T et al. The effect of inflammatory cytokines in alcoholic liver disease. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:495156. <https://doi.org/10.1155/2013/495156>
45. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients*. 2017;9(4):E387. <https://doi.org/10.3390/nu9040387>
46. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009;137(3):865-72. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.005>
47. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503-8. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.002>
48. Li G, Hu H, Shi W, Li Y, Liu L, Chen Y et al. Elevated hematocrit in nonalcoholic fatty liver disease: a potential cause for the increased risk of cardiovascular disease? *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;51(1):59-68.
49. Li X, Jiang X, Sun J, Zhu C, Li X, Tian L et al. Cytoprotective effects of dietary flavonoids against cadmium-induced toxicity. *Ann NY Acad Sci*. 2017;1398(1):5-19. <https://doi.org/10.1111/nyas.13344>
50. Li XL, Sui JQ, Lu LL, Zhang NN, Xu X, Dong QY et al. Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review. *Lipids Health Dis*. 2016;15:53. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0221-8>
51. Liu L, Yu Y, Zhao M, Zheng D, Zhang X, Guan Q et al. Benefits of levothyroxine replacement therapy on nonalcoholic fatty liver disease in subclinical hypothyroidism patients. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:5753039. <https://doi.org/10.1155/2017/5753039>
52. Lonardo A, Sookoian S, Pirola CJ, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1136-50. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.09.017>

53. Loomba R, Cortez-Pinto H. Exercise and improvement of NAFLD: Practical recommendations. *J Hepatol.* 2015;63(1):10-2. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.009>
54. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: The result of dosage and individual predisposition. *Herz.* 2016;41(6):484-93. <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4469-6>
55. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguarnera M et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis – a randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1338-45. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.719>
56. Marchesini G, Day ChP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratzl V et al. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
57. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology.* 2017;65(1):363-373. <https://doi.org/10.1002/hep.28813>
58. Paniagua JA, Escandell-Morales JM, Gil-Contreras D, Berral de la Rosa FJ, Romero-Jimenez M, Gómez-Urbano A et al. Central obesity and altered peripheral adipose tissue gene expression characterize the NAFLD patient with insulin resistance: Role of nutrition and insulin challenge. *Nutrition.* 2014;30(2):177-85. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.07.017>
59. Perazzo H, Dufour JF. The therapeutic landscape of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver International.* 2017;37:634-47. <https://doi.org/10.1111/liv.13270>
60. Perumpail RB, Liu A, Wong RJ, Ahmed A, Harrison SA. Pathogenesis of hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic nonalcoholic fatty liver disease: Potential mechanistic pathways. *World J Hepatol.* 2015;7(22):2384-8. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i22.2384>
61. Resl M, Vila G, Grimm G, Heinisch B, Riedl M, Dieplinger B et al. Effects of B-type natriuretic peptide on cardiovascular biomarkers in healthy volunteers. *J Appl Physiol.* 2015;118(4):395-9. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00101.2014>
62. Roy N, Dasgupta D, Mukhopadhyay I, Chatterjee A, Das K, Bhowmik P et al. genetic association and gene-gene interaction reveal genetic variations in ADH1B, GSTM1 and MnSOD independently confer risk to alcoholic liver diseases in India. *PLoS One.* 2016;11(3):e0149843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149843>
63. Sahebkar A. Does PPAR γ 2 gene Pro12Ala polymorphism affect nonalcoholic fatty liver disease risk? Evidence from a meta-analysis. *DNA and Cell Biology.* 2013;32(4):188-98. <https://doi.org/10.1089/dna.2012.1947>
64. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the united states and the rest of the world. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):205-14. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.001>
65. Sydoruk L, Fediv O, Kohaniuk J, Sydoruk A, Sydoruk R, Fedoniuk L. Association of glutathione S-transferase gene CLASS T1 (GSTT1) AND M1 (GSTM1) with gastroesophageal reflux disease severity and diabetes mellitus. *Immunogastroenterology.* 2013;2:109-13. <https://doi.org/10.7178/ig.42>
66. Umoh NA, Walker RK, Al-Rubaiee M, Jeffress MA, Haddad GE. Acute alcohol modulates cardiac function as PI3K/Akt regulates oxidative stress. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(7):1847-64. <https://doi.org/10.1111/acer.12459>
67. Wang H, Yan T, Xie Y, Zhao M, Che Y, Zhang J et al. Mechanism-based inhibitory and peroxisome proliferator-activated receptor α -dependent modulating effects of silybin on principal hepatic drug-metabolizing enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(4):444-54. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.061622>
68. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011;140(1):124-31. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.038>
69. Wu S, Wang YJ, Tang X, Wang Y, Wu J, Ji G et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase p1 (GSTP1) and the incidence of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157478>
70. Yan F, Wang Q, Lu M, Chen W, Song Y, Jing F et al. Thyrotropin increases hepatic triglyceride content through upregulation of SREBP-1c activity. *J Hepatol.* 2014;61(6):1358-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.037>
71. Zhao ZH, Fan YC, Zhao Q, Dou CY, Ji XF, Zhao J et al. Promoter methylation status and expression of PPAR- γ gene are associated with prognosis of acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Clin Epigenetics.* 2015;7:115. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0149-2>

Стаття надійшла до редакції журналу 29.05.2018 р.

Клінічно-патогенетичні, вікові, гендерні, генетичні аспекти неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічного гепатиту невірусного походження без і з коморбідним гіпотирозом; удосконалення їх лікування

В. П. Присяжнюк, О. І. Волошин

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – найпоширеніша недуга серед усіх уражень печінки, що зумовлено збільшенням кількості людей із ожирінням, дисліпідемією, зростанням захворюваності на цукровий діабет 2-го типу та метаболічний синдром. Активно обговорюють стани, що можуть асоціюватися з НАЖХП, серед яких важливе місце посідає гіпотироз. Упродовж останніх десятиліть в Україні та світі зросла захворюваність на хронічний гепатит (ХГ).

Мета. Поліпшити діагностику й ефективність лікування хворих на НАЖХП та ХГ невірусного походження з урахуванням клінічно-патогенетичних, вікових, гендерних, генетичних чинників і наявності гіпотирозу.

Матеріали й методи. Робота ґрунтується на обстеженні 311 хворих на ХДЗП, серед яких – 188 пацієнтів із НАЖХП і 123 хворих на ХГ. У дослідженні використано комплекс сучасних загальноклінічних, біохімічних, імуноферментних, генетичних, інструментальних і статистичних методів дослідження.

Результати. Визначені клінічно-патогенетичні, вікові, гендерні та генетичні особливості НАЖХП і ХГ. Виявлено, що у хворих на НАЖХП G-алель гена *GSTP1* (A313G) трапляється достовірно частіше, ніж у практично здорових осіб. Знайдені асоціативні зв'язки між різними варіантами A313G поліморфізму гена *GSTP1*, делеційного поліморфізму генів *GSTT1* і *GSTM1* та Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR-γ* й активністю маркерів цитолітичного синдрому, показниками цитокінового й адипокінового профілів. Доведено, що гіпотироз зумовлює торпідність клінічного перебігу НАЖХП, вищу активність маркерів холестази, проатерогенні зміни ліпідного профілю, адипокіновий дисбаланс і поглиблення синдрому інсулінорезистентності. Додаткове призначення до основного лікування хворих на НАЖХП і ХГ препаратів L-карнітину і кверцетину сприяє поліпшенню безпосередніх і віддалених результатів лікування.

Висновки. У результаті проведених досліджень поліпшено діагностику й ефективність лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та хронічний гепатит невірусного походження з урахуванням клінічно-патогенетичних, вікових, гендерних, генетичних чинників і наявності гіпотирозу.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний гепатит, гіпотироз, інсулінорезистентність, ген глутатіон-S-трансферази, ген рецепторів-активаторів проліферації пероксисом, L-карнітин, кверцетин.

Clinical-pathagenetic, Age, Gender, Genetic Aspects of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Nonviral Chronic Hepatitis Without, and also with Comorbid Hypothyroidism; Improving of Their Treatment

V. Prysyazhnyuk, O. Voloshyn

Introduction. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common ailment among all liver lesions due to an increase in the number of people with obesity, dyslipidemia, increased incidence of type 2 diabetes and metabolic syndrome. The conditions that may be associated with NAFLD are also actively discussed, among which hypothyroidism plays an important role. In recent decades, chronic hepatitis (CH) has become widespread in Ukraine and in the world.

The aim of the study. To improve the diagnostic and treatment efficiency of patients with NAFLD and nonviral CH, taking into account clinical and pathogenic, age, gender, genetic factors and the presence of hypothyroidism.

Materials and methods. The observation of 311 patients with chronic diffuse liver diseases, including those 188 patients diagnosed with NAFLD (44 among them were diagnosed with hypothyroidism) and 123 nonviral CH patients formed the basis of the clinical research. The control group included 45 practically healthy individuals, representative by age and gender to the examined patients. A complex of modern clinical, biochemical, immune-enzyme, genetic, instrumental and statistical methods of the research were used to solve the tasks in the thesis.

Results. Clinical-pathogenic, age, gender peculiarities of clinical course of NAFLD and CH, biochemical blood parameters, lipid, adipokine and cytokine profiles were determined. The correlation between the cytokines plasma content and the biochemical markers of cytolytic, cholestatic, intoxication syndromes, lipid profile are indicative of their important role in pathogenesis of NAFLD and CH. Changes in the structural and functional parameters of the heart, increase of the left ventricle myocardium mass and its index, and ejection fraction reduction were determined with age among NAFLD patients and CH patients.

G-allele of glutathione-S-transferase (GST) P1 (A313G) gene occurred more frequently in NAFLD patients as compared to practically healthy individuals and was found to be associated with higher alanine aminotransferase activity and increased atrial natriuretic propeptide, leptin and lower adiponectin concentrations in the blood as compared to the corresponding indicators in patients with AA-genotype. Higher activity of cytolytic syndrome markers, as well as elevated leptin and atrial natriuretic propeptide contents in the blood were investigated in NAFLD patients with Ala-allele of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) gene in comparison with Pro/Pro genotype carriers. G-allele of GSTP1 gene was found to be associated with a higher alanine aminotransferase activity in the blood in CH patients as compared to AA-genotype carriers. Higher interleukin 10 level in the blood was observed in patients with Ala-allele of PPAR- γ gene as compared to Pro/Pro-genotype carriers.

NAFLD patients with subclinical and manifested hypothyroidism are characterized by torpid NAFLD clinical course, higher activity of markers of cholestasis, proatherogenic changes of the lipid profile, and adipokine imbalance.

NAFLD patients are shown to develop insulin resistance syndrome. In particular, in NAFLD and concomitant subclinical and manifested hypothyroidism patients a significant decrease in J. F. Caro index was determined, and in patients with manifested hypothyroidism the growth of HOMA IR index comparable to respective indicators in NAFLD patients with normal thyroid function was found.

On the basis of the obtained data, the treatment process was improved by L-carnitine added to basic therapy in NAFLD and CH patients, resulting in more effective decrease in the activity of cytolytic and cholestatic syndromes markers, decrease of tumor necrosis factor- α content, as manifestations of reducing inflammation processes intensity. In NAFLD patients the above mentioned also contributed to decrease in leptin content together with increased adiponectin concentration in the blood, indicating the normalization of adipokine profile. Additional quercetin prescription to the baseline therapy in observed patients resulted in more effective correction of the indicators of cytolysis, cholestasis and optimization of lipid profile, decrease in tumor necrosis factor- α and atrial natriuretic propeptide contents in the blood. L-carnitine and quercetin administration in addition to the baseline therapy contributes to the reduction in the risk of recrudescence application for medical treatment for NAFLD patients for the following 12 and for CH patients – for the next 6 months, to longer period of compensation of liver disease, reduction of clinical manifestations of diseases in case of required repeated treatment.

Conclusions. As a result of the conducted studies, it became possible to improve the diagnostic and treatment efficiency of patients with non-alcoholic fatty liver disease and nonviral chronic hepatitis, taking into account clinical and pathogenic, age, gender, genetic factors and the presence of hypothyroidism.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis, hypothyroidism, insulin resistance, glutathione-S-transferase gene, peroxisome proliferator-activated receptor gene, L-carnitine, quercetin.



**Л. В. Циганик, У. О. Абрагамович,
О. Т. Романюк**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчак та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – хронічне автоімунне захворювання, яке виникає внаслідок порушення імунорегуляторних механізмів і характеризується мультисистемним ушкодженням.

Ураження кістково-суглобової системи у 25,0 % пацієнтів із СЧВ виникає упродовж перших 10 років захворювання. Поширеність остеопенії коливається від 4,0 до 74,0 %, а остеопорозу (ОП) – від 3,0 до 48,0 % [1, 5, 7]. Частота симптоматичних переломів у хворих на вовчак у 1,2–4,7 рази вища, ніж у загальній популяції і становить 6,0–42,0 % [5]. ОП поперекового відділу хребта і шийки стегнової кістки у хворих на СЧВ спостерігається відповідно у 20,0 й 10,0 % хворих на вовчак, а відносний ризик його виникнення становить 1,2 на кожний рік захворювання [6, 7]. Основні причини невтішної статистики – хронічне автоімунне запалення і тривале лікування глюкокортикоїдами (ГК), що в поєднанні з такими традиційними тригерами ОП, як вік, куріння, зміни гормонального статусу у жінок, призводять до швидкої втрати кісткової маси. Однак питання ОП, чинників, що впливають на стан кісткової тканини у хворих на СЧВ, вивчене недостатньо.

Мета дослідження. Проаналізувати вплив окремих показників перебігу системного червоного вовчак та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження здійснено на базі ревматологічного відділення КЗ ЛОР «Львівської обласної клінічної лікарні». Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, в рандомізований спосіб обстежено 123 хворих, яким діагностовано СЧВ згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (1997), із попе-

редньою стратифікацією за статтю й наявністю пременопаузального статусу. Пацієнтам проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», рекомендацій Європейської ліги проти ревматизму (2010), Американської колегії ревматологів (2010, 2012). У дослідження залучено 123 жінки віком від 21 до 51 року (середній вік на момент обстеження $40,37 \pm 0,95$). Середня тривалість хвороби – $7,35 \pm 0,27$ року. Середня сумарна кількість загострень (у роках) становить $9,97 \pm 0,60$, середня сумарна тривалість загострень (у днях) – $148,80 \pm 10,24$. 100,0 % пацієнток уживали метилпреднізолон дозою (у перерахунку на преднізолон) 5,0–30,0 мг/добу (середня доза $11,04 \pm 0,46$ мг/добу, середня сумарна доза $31,40 \pm 1,92$ г) та препарати кальцію (добова доза 1000,0 мг) у комбінації з віт. Д (добова доза 400,0 МО). Середня тривалість лікування ГК та комбінованими препаратами кальцію відповідала середній тривалості захворювання.

До контрольної групи увійшли 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку.

Активність оцінювали за шкалою SLEDAI [3].

Індекс активності СЧВ SLEDAI (SLE Disease activity index)

Прояви СЧВ	Бали
Ураження центральної нервової системи	8x7=56 (макс.)
Епілептичний напад	8
Психоз	8
Органічні мозкові синдроми	8
Порушення зору	8
Захворювання черепних нервів	8

Порушення мозкового кровообігу	8
Біль голови	8
Васкуліт	8
Артрит	4
Міозит	4
Ураження нирок	4x4=16
Циліндрурія (зернисті чи еритроцитарні циліндри)	4
Гематурія	4
Протеїнурія (>0,5 г/добу)	4
Піурія	4
Шкірний синдром	2
Алопеція	2
Виразкове ураження слизових оболонок	2
Плеврит	2
Перикардит	2
Зниження вмісту комплементу	2
Підвищення вмісту титрів анти-ДНК	2
Лихоманка	1
Тромбоцитопенія	1
Лейкопенія	1
Разом	105

За SLEDAI виділяють такі ступені активності: немає активності – 0 балів, низька активність – 1–5 балів, середня – 6–10 балів, висока >11–9 балів та дуже висока >20 балів.

Для оцінки важкості ураження органів у хворих на вовчак визначали індекс ушкодження SLICC/ACR Damage Index. У бальну оцінку включали всі типи ушкодження, які виникли внаслідок як самої хвороби, так і побічних дій, спричинених її лікуванням, і зберігалися понад 6 міс.

Індекс ушкодження SLICC / ACR

Показник	Бали
Органи зору	
Катаракта	1
Ураження сітківки	1
Нервова система	
Когнітивні порушення або психоз	1
Судомні напади, які вимагають лікування понад 6 міс.	1
Гостре порушення мозкового кровообігу (2 бали, якщо більше ніж один)	1/2
Черепно-мозкова чи периферійна невропатія (не враховуючи зорову)	1
Поперечний мієліт	1
Сечовидільна система	
Швидкість клубочкової фільтрації <50 мл/хв	1
Протеїнурія >3,5 г/24 год	1
Термінальна стадія ниркової недостатності (незалежно від діалізу чи трансплантації)	3

Дихальна система	
Легенева гіпертензія (вибухання правого шлуночка або дзвінкий II тон)	1
Легеневий фіброз (клінічно і рентгенологічно)	1
Зморщена легеня (клінічно і рентгенологічно)	1
Плевральний фіброз (рентгенологічно)	1
Інфаркт легені (рентгенологічно)	1
Серцево-судинна система	
Стенокардія чи аортокоронарне шунтування	1
Інфаркт міокарда (2 бали, якщо більше ніж один)	1/2
Кардіоміопатія (дисфункція шлуночків)	1
Ураження клапанів (діастолічний чи систолічний шум >3/6)	1
Перикардит упродовж 6 міс. або перикардектомія	1
Периферійні судини	
Переміжна кульгавість упродовж 6 міс.	1
Невелика втрата тканини (пучка пальця)	1
Значна втрата тканини (пальця чи кінцівки) (2 бали, якщо більше, ніж в одному місці)	1/2
Венозний тромбоз із набряком, виразкуванням чи венозним стазом	1
Шлунково-кишковий канал	
Інфаркт, резекція кишок (нижче ніж дванадцятипала кишка), селезінки, печінки або жовчового міхура (2 бали, якщо більше, ніж в одному місці)	1/2
Мезентеріальна недостатність	1
Хронічний перитоніт	1
Стрикттури або хірургічні операції на верхній частині шлунково-кишкового каналу.	1
Кістково-м'язова система	
М'язова атрофія або слабкість	1
Деформувальний або ерозивний артрит	1
ОП з переломами або колапсом хребців (виключаючи аваскулярні некрози)	1
Аваскулярний некроз (2 бали, якщо більше ніж один)	1/2
Остеомієліт	1
Шкіра	
Хронічна рубцева алопеція	1
Розповсюджене рубцювання чи панікуліт (крім волосної частини шкіри і пучок пальців)	1
Виразкування шкіри (не враховуючи тромбоз) упродовж 6 міс.	1
Ураження статевої системи	1
Цукровий діабет	1
Малігінізація, не враховуючи дисплазії (2 бали, якщо більше, ніж в одному місці)	1
Загальний бал	

Кожний параметр оцінювали 1 балом, а в деяких випадках, за умови виникнення повторних епізодів ураження упродовж 6 міс., додавали ще 1 бал. Максимально можлива кількість – 47 балів.

Для оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини всім хворим проведено визначення МЩКТ за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА) поперекового відділу хребта і проксимального відділу стегнової кістки апаратом DXA (Stratos, Франція).

Для оцінки МЩКТ використовували Т-критерій, який обчислюється автоматично і відповідає кількості стандартних відхилень – standard deviation (SD) у різниці між середнім показником досліджуваної ділянки для осіб віком від 20 до 45 років і отриманим у обстежуваної пацієнтки результатом.

За Т-критерієм виділяють чотири категорії стану кісткової тканини (BOO3, 1994 р.):

1. Нормальний: Т-показник $\geq -1,0$ SD;
2. Знижена кісткова маса (остеопенія, преклінічний остеопороз): Т-показник $< -1,0$ SD, але $> -2,5$ SD.
 - 2.1. I ступінь – $< -1,0$ SD, але $> -1,5$ SD.
 - 2.2. II ступінь – $< -1,5$ SD, але $> -2,0$ SD.
 - 2.3. III ступінь – $< -2,0$ SD, але $> -2,5$ SD.
3. Остеопороз: Т-показник $\leq -2,5$ SD без наявності у пацієнтів переломів у анамнезі.
4. Важка форма остеопорозу: Т-показник $\geq -2,5$ SD із наявністю одного перелому чи більше в анамнезі.

Перший крок дослідження присвячений дослідженню МЩКТ за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у дослідній і контрольній групах та порівнянню результатів. Другий крок передбачав дослідження залежності стану МЩКТ від активності захворювання за шкалою SLEDAI. Хворих на СЧВ поділили на групи за Т-критерієм за результатами ДРА: із незміненою МЩКТ, остеопенією та остеопорозом, а також за підрахунком сумарного бала шкали SLEDAI на групи: без активності, низький, середній, високий і дуже високий ступінь активності. На третьому кроці визначали взаємозв'язок між станом МЩКТ й індексом ушкодження SLICC/ACR, тривалістю хвороби, кількістю і тривалістю загострень системного червоного вовчака, середньою та сумарною дозами глюкокортикоїдів.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програм MS Excel і EViews. Для аналізу кількісних показників обчислювали середні значення, стандартні відхилення, а також застосовували персентильний аналіз для оцінки розподілу значень результатів інструментальних методів обстеження у контрольній і дослідній групах. Проведено також Т-тест для визначення достовірності різниці між середніми значеннями, обчисленими для двох груп. Для аналізу зв'язку між показниками використано метод лінійної кореляції. Зроблено попарне порівняння часток категорійних показників (наявності симптомів тощо) у п'яти групах пацієнтів (нормальна МЩКТ, остеопенія I, остеопенія II, остеопенія III, остеопороз). Належність пацієнтки до групи визначали за нижчим

значенням із двох Т-критеріїв ДРА (у ділянці поперекового відділу хребта і проксимальному відділі стегнової кістки). Під час проведення Т-тесту для двох вибірок за обчислення лінійної кореляції та порівняння часток достовірними вважаються зв'язок або різниця, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. На першому кроці з'ясовано, що за результатами ДРА поперекового відділу хребта у 75,7 % жінок дослідної групи відбувалося зниження МЩКТ й у 32,0 % – контрольної ($p < 0,001$) (табл. 3, рис. 5).

Серед 123 пацієток із СЧВ виявлено: у 21 (17,0 %) – остеопороз (середнє значення Т-критерію – $(-2,99) \pm 0,64$), у 14 (11,4 %) – остеопенію III ступеня (середнє значення Т-критерію – $(-2,09) \pm 0,1$), у 31 (25,2 %) – остеопенію II ступеня (середнє значення Т-критерію – $(-1,75) \pm 0,18$, у 27 (22,0 %) – остеопенію I ступеня (середнє значення Т-критерію – $(-1,11) \pm 0,08$), у 30 (24,4 %) – нормальну МЩКТ (середнє значення Т-критерію – $(-0,05) \pm 0,81$) (табл. 1, рис. 1,2).

Таблиця 1

Показники мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії поперекового відділу хребта

Показники	Кількість пацієток		Відсоток пацієток		Середні значення Т-критерію	
	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група
Норма	30	17	24,4	68,0	$0,05 \pm 0,81$	$-0,08 \pm 0,80$
Остеопенія I ступеня	27	4	22,0	16,0	$-1,11 \pm 0,08$	$-1,3 \pm 0,05$
Остеопенія II ступеня	31	3	25,2	12,0	$-1,75 \pm 0,18$	-1,6
Остеопенія III ступеня	14	1	11,4	4,0	$-2,09 \pm 0,10$	-2,2
Остеопенія	72	8	58,7	32,0	$-1,66 \pm 0,48$	-1,5
Остеопороз	21	0	17,0	0	$-2,99 \pm 0,64$	0-



Рис. 1. Частота остеопорозу та остеопенії за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії поперекового відділу хребта у дослідній та контрольній групах.

На рис. 2 відображено порівняння середніх значень Т-критерію за результатами ДРА поперекового відділу хребта.

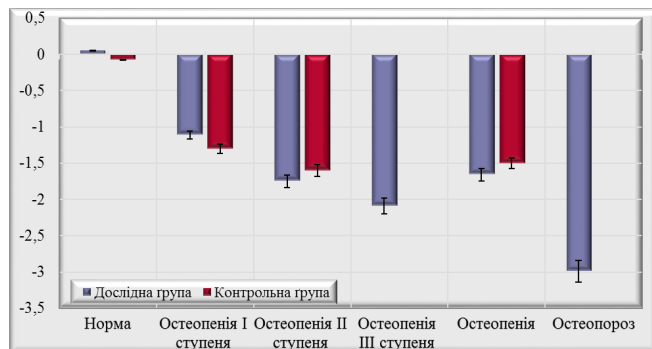


Рис. 2. Середні значення Т-критерію за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії поперекового відділу хребта.

У ділянці проксимального відділу стегна у 35,5 % жінок дослідної групи спостерігалось зменшення МЩКТ, що майже вдвічі перевищувало відсоток пацієнток із контрольної групи – 16,0 % ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 3).

За результатами ДРА у ділянці проксимального відділу стегнової кістки виявлено: у 4 (3,3 %) жінок – ОП (середнє значення Т-критерію – $(-2,81) \pm 0,01$), у 9 (7,3 %) – остеопенію III ступеня (середнє значення Т-критерію – $(-2,03) \pm 0,01$), у 9 (7,3 %) – остеопенію II ступеня (середнє значення Т-критерію – $(-1,61) \pm 0,01$), у 22 (17,9 %) – остеопенію I ступеня (середнє значення Т-критерію – $(-1,15) \pm 0,17$), у 79 (64,2 %) – нормальну МЩКТ (середнє значення Т-критерію – $(-0,56) \pm 0,47$) (табл. 2, рис. 3, 4).

Таблиця 2
Показники мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у ділянці проксимального відділу стегнової кістки

Показники	Кількість пацієнток		Відсоток пацієнток		Середні значення Т-критерію	
	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група
Норма	79	21	64,2	84,0	$0,56 \pm 0,47$	$0,15 \pm 0,72$
Остеопенія I ступеня	22	4	17,9	16,0	$-1,15 \pm 0,17$	$-1,2 \pm 0,24$
Остеопенія II ступеня	9	0	7,3	0	$-1,61 \pm 0,01$	0
Остеопенія III ступеня	9	0	7,3	0	$-2,03 \pm 0,01$	0
Остеопенія	40	4	32,2	16	$-1,36 \pm 0,34$	0
Остеопороз	4	0	3,3	0	$-2,81 \pm 0,01$	0



Рис. 3. Показники мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у ділянці проксимального відділу стегнової кістки.

На рис. 4 відображено порівняння середніх значень Т-критерію у групах за показником МЩКТ.

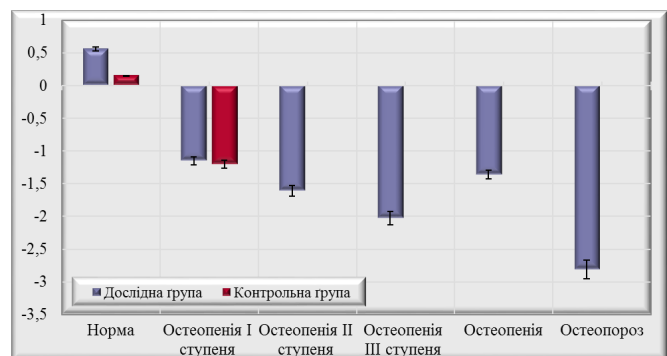


Рис. 4. Середні значення Т-критерію за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у ділянці проксимального відділу стегнової кістки.

Середні значення Т-критерію за результатами ДРА в ділянці поперекового відділу хребта в обох групах достовірно відрізнялися і були нижчими у пацієнток із СЧВ. За результатами ДРА у проксимальному відділі стегнової кістки середні показники Т-критерію у дослідній та контрольній групах, враховуючи середнє квадратичне відхилення, не мали достовірної різниці (табл. 3, рис. 5).

Таблиця 3

Середні значення показників мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у дослідній і контрольній групах

Показники	Дослідна група	Контрольна група
Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (поперековий відділ хребта)	$-1,41 \pm 1,15^{**}$	$-0,55 \pm 0,99$
Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (стегнова кістка)	$-0,11 \pm 1,10$	$-0,06 \pm 0,83$

Примітки: * – $p < 0,001$ за т-критерієм Стьюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку і статі; ** – $p < 0,01$ за т-критерієм Стьюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку і статі.

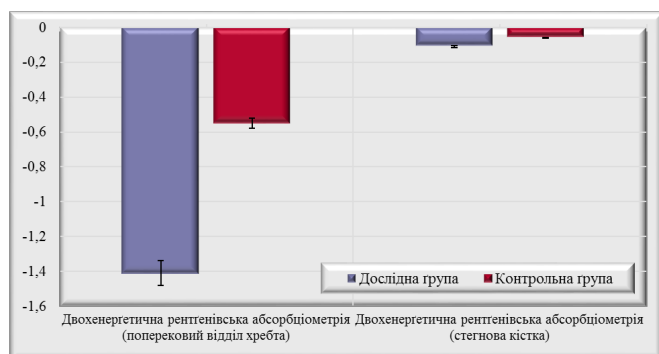


Рис. 5. Середні значення показників мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у дослідній і контрольній групах.

Діапазон розподілу значень Т-критерію визначали за допомогою персентильного аналізу, за результатами якого спостерігаються суттєві відмінності між дослідною та контрольною групами (табл. 4).

Таблиця 4

Персентильний аналіз показників мінеральної щільності кісткової тканини за результатами двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії

Показники	Двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (поперековий відділ хребта)		Двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (стегнова кістка)	
	Дослідна група	Контрольна група	Дослідна група	Контрольна група
Медіана	-1,50	-0,77	0,10	-0,26
P ₅	-3,62	-1,6	-2,02	-1,08
P ₁₀	-2,51	-1,6	-1,60	-1,01
P ₂₅	-2,0	-1,3	-1,05	-0,80
P ₇₅	-0,95	-0,3	0,70	0,60
P ₉₀	0,36	1,01	1,14	0,96
P ₉₅	0,62	1,24	1,21	1,08

У жінок дослідної групи Т-критерій за результатами ДРА поперекового відділу хребта містився у діапазоні (-3,62)–(-0,7), а контрольної – (0,62)–1,24 (P₅–P₉₅); медіана – (-1,5) і (-0,7) відповідно (рис. 6).

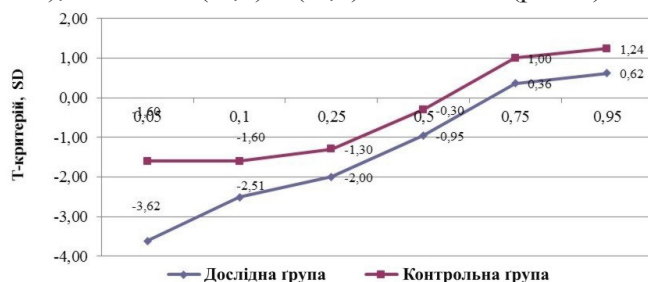


Рис. 6. Показники Т-критерію за результатами ДРА поперекового відділу хребта.

Хоч ми й не виявили достовірної різниці між середніми значеннями Т-критерію за результатами ДРА проксимального відділу стегнової кістки у представників дослідної і контрольної груп, за оцінкою персентильного розподілу простежуються суттєві відмінності в обох вибірках. Так, у хворих на вовчак Т-критерій був у діапазоні (-2,02)–(-1,21), у здорових – (-1,08)–1,08; медіана -0,1 й (-0,3) відповідно (рис. 7).

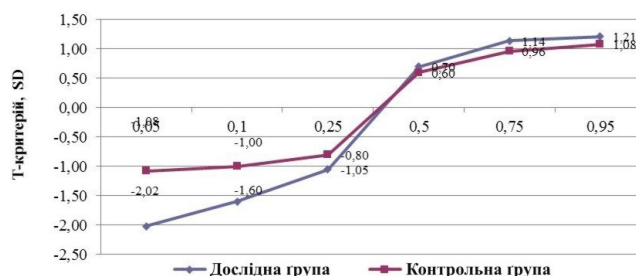


Рис. 7. Показники Т-критерію за результатами ДРА проксимального відділу стегнової кістки.

За допомогою персентильного аналізу визначено умовні сегменти, які дають змогу оцінити досліджувані показники як дуже низькі (<P₅), низькі (P₅–P₂₅), середні (P₅₀–P₇₅), високі (P₇₅–P₉₅) і дуже високі (>P₉₅).

Значення Т-критерію за результатами ДРА поперекового відділу хребта, які відповідають певним персентильям, у жінок дослідної і контрольної груп суттєво відрізняються. Так, низькі й дуже низькі показники МЩКТ у контрольній групі – (-1,6)–(-1,41) відповідали середнім у дослідній – (-2,0)–(-0,95).

Така ж ситуація спостерігалася за результатами ДРА проксимального відділу стегнової кістки, а саме – значення Т-критерію, які належали до низького сегменту в контрольній групі – (-1,08)–(-0,80), відповідали середнім значенням у дослідній – (-1,05)–(-0,70), однак за середніми значеннями показників МЩКТ в обох групах достовірної різниці не виявлено.

Таким чином, за допомогою персентильного аналізу визначено, що показники Т-критерію у дослідній групі були нижчими у своїх сегментах (дуже низький, низький) порівняно з контрольною.

Для виконання другого кроку, а саме – вивчення взаємозв'язку між станом МЩКТ й активністю захворювання, хворих на вовчак поділено на групи за гіршим показником Т-критерію, оціненим ДРА в обох досліджуваних ділянках. Хворих на СЧВ поділено на групи за сумарним балом SLEDAI. У двох хворих на момент огляду індекс SLEDAI відповідав 0, і їх віднесено до групи пацієнток без активності. До групи з легким ступенем активності ввійшли 16 пацієнток, у яких індекс SLEDAI не перевищував 4 бали. До групи з середнім ступенем активності віднесено 55 пацієнток, у яких ступінь активності хвороби становив 5–10 балів. Група із важким ступенем активності налічувала 45 хворих на СЧВ, індекс SLEDAI у яких був у діапазоні 10–19 балів. До групи з дуже високим ступенем активності віднесено

решту 10 хворих, індекс активності яких і перевищував 20 балів.

Проаналізовано взаємозв'язок стану МЩКТ з активністю захворювання на основі середнього значення сумарного бала SLEDAI у кожній із груп хворих, поділених за Т-критерієм (рис. 8, 9).

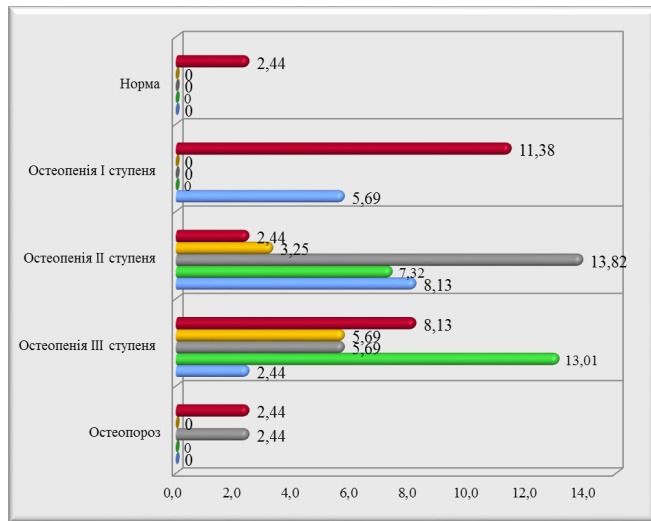


Рис. 8. Активність системного червоного вовчака у групах, поділених за Т-критерієм.

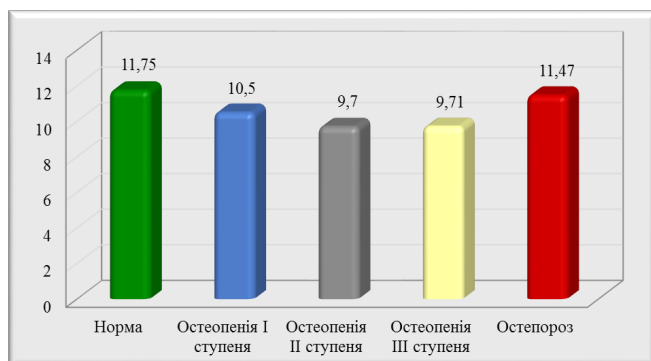


Рис. 9. Сумарний бал шкали SLEDAI у групах, поділених за Т-критерієм.

За результатами дослідження ми не отримали статистичної достовірності різниці між групами, що дає змогу стверджувати відсутність взаємозв'язку між активністю СЧВ і станом МЩКТ.

Третій крок передбачав з'ясування наявності взаємозв'язку між станом МЩКТ й індексом ураження органів (SLICC/ACR). Індекс SLICC у дослідній групі розподілений від мінімального (0) до максимального (5): у 43 обстежених із дослідної групи індекс ушкодження органів становив 0 балів, у 32 хворих на вовчак було по 1 балу, у 23 жінок показник SLICC налічував по 2 бали; ще у 4 осіб цей показник відповідав 4 балам і стільки ж пацієнток мали максимальних 5 балів.

Результати кореляційного аналізу показали, що між МЩКТ й індексом ураження SLICC існує достовірний зв'язок ($(r = -0,340, p < 0,001)$).

Далі, відповідно до завдання третього кроку, проаналізовано кореляційні зв'язки між такими показниками, як тривалість хвороби, середні сумарні кількість і тривалість загострень.

Зафіксовано обернений зв'язок між станом МЩКТ і тривалістю хвороби ($(r = (-0,36), p < 0,01)$, сумарною кількістю ($(r = (-0,49), p < 0,001)$) і сумарною тривалістю загострень ($(r = (-0,56), p < 0,001)$).

Подібні асоціації виявлено і за результатами аналізу взаємозв'язку між станом МЩКТ і лікуванням ГК, яке вимірювалося середньою дозою ($(r = (-0,59), p < 0,001)$) і сумарною дозою ($(r = (-0,52), p < 0,001)$).

Отже, показники МЩКТ були достовірно нижчими у пацієнток із СЧВ за результатами ДРА поперекового відділу хребта порівняно з контрольною групою, що збігається з іншими дослідженнями [5, 6]. Не виявлено достовірної різниці між дослідною і контрольною групами за оцінкою Т-критерію у проксимальній ділянці стегнової кістки за результатами ДРА. Більш виражене зниження кісткової маси у пацієнток із СЧВ у ділянці поперекового відділу хребта, ймовірно, можна пояснити активнішою втратою трабекулярної тканини, метаболічно більш активної порівняно з кортикальною кістковою тканиною стегна через призначення більших доз ГК, очевидно, в разі активного запального процесу.

Такі результати збігаються з результатами досліджень інших авторів [4], зокрема S. H. Wang і співавторів [14], які виявили, що в дослідній групі ризик переломів був вищим в усіх ділянках порівняно з контрольною, але найбільш виражений у поперековій ділянці хребта. S. Ekblom-Kullberg і співавтори [8] показали, що коефіцієнт ризику будь-якого перелому у пацієнток із СЧВ порівняно з контролем становив 1,8, а переломи у хребті були більш поширені, ніж у контрольній групі, з коефіцієнтом шансів 2,0 і 5,1 відповідно. Однак, зважаючи на те що в одного із трьох обстежених пацієнток із вертебральними переломами фіксували нормальну МЩКТ, причина переломів у хворих на вовчак є багатофакторною, оскільки якість кістки визначається, окрім мінералізації, ще й самою архітектурою кістки, акумуляцією мікроушкоджень, роботою білків кісткової матриці й вимагає глибшого вивчення [13].

Із огляду на те що СЧВ є захворюванням із флюктуаційним перебігом, яке характеризується фазами загострення і ремісії, важко оцінити вплив активності захворювання на МЩКТ у, так би мовити, поперечному розрізі. Крім цього, дослідження з різним дизайном, у яких аналізують показники активності – чи то клінічні, чи то лабораторні (інтерлейкін, С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлин), або їх поєднання у вигляді індексу активності за SLEDAI, можуть мати різні висновки щодо впливу активності на стан кістки [1, 12, 15]. Для оцінки впливу активності на МЩКТ ми обрали як динамічний «концентрований» показник активності – індекс SLEDAI, що характеризує стан хворого на момент обстеження і змінюється залежно від перебігу хвороби та лікуван-

ня, так і показники «розтерміновані в часі», такі як кількість і тривалість загострень. У першому випадку ми не знайшли кореляції між показником SLEDAI і станом МЩКТ, ймовірно тому, що загострення, яке триває обмежений час, має також обмежений вплив на стан кістки, тоді як кількість і тривалість таких впливів є вагомішими чинниками у виникненні й погіршенні ОП. У дослідженні Т. Y. Zhu [15] також продемонстровано залежність між загостреннями та збільшенням втрати кісткової тканини СЧВ.

А. Becker [2], вивчаючи вплив важкості перебігу СЧВ на стан кістки, показав обернену залежність МЩКТ від тривалості хвороби, індексу незворотних уражень органів за SLICC/ACR. Активність, яку визначали за SLAM-2, і важкість СЧВ не були основними факторами ризику виникнення ОП, на відміну від тривалості хвороби та індексу незворотних ушкоджень, що найбільше підходять для прогнозування стану МЩКТ.

Перехресні дослідження щодо впливу використання ГК свідчать про суперечливі результати, адже існує велика різниця у дозах (середній і сукупний), часовій експозиції тощо, які частково можуть пояснити розбіжності у висновках. Із огляду на те що ГК часто застосовують для лікування загострень СЧВ, логічно припустити, що вони чинять подвійний вплив на кісткову масу – через індукцію резорбції кістки та опосередковано протекторну дію через зменшення активності запалення. Два великих проспективних дослідження показали, що втрата МЩКТ більш виражена у пацієнтів, які щоденно вживають ГК, дозою, що перевищує 7,5 мг у перерахунку на преднізолон [10, 11], а застосування меншої дози не пов'язане із втратою кісткової маси. У дослідженні А. Becker [2] не знайдено кореляції між станом МЩКТ і поточною

дозою ГК, однак такий зв'язок існує із сумарною дозою. Дослідження *in vivo* показали, що застосування ГК призводить до сповільнення кісткового метаболізму через пригнічення функції остеобластів, індукцію апоптозу в остеобласті, а також впливає на геометрію кістки, уповільнюючи формування кісткової тканини на періостальних поверхнях [9].

Висновки. Аналіз впливу на мінеральну щільність кісткової тканини окремих показників перебігу системного червоного вовчка та його лікування показав, що: 1) відсоток жінок зі зменшеною мінеральною щільністю кісткової тканини був достовірно вищим у дослідній групі за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у поперековому відділі хребта – 75,7 % і проксимальній ділянці стегнової кістки – 35,5 % порівняно з контрольною – 32,0 і 16,0 % відповідно; середні значення Т-критерію у поперековому відділі хребта достовірно нижчі у хворих на системний червоний вовчок порівняно з контролем – $(-1,41) \pm 1,15$ та $(-0,55) \pm 0,99$ відповідно, на відміну від проксимального відділу стегнової кістки, де достовірної різниці у двох групах не спостерігали – $(-0,11) \pm 1,10$ та $(-0,06) \pm 0,83$ відповідно; показники Т-критерію у дослідній групі були нижчими у своїх сегментах (дуже низький, низький) порівняно з контрольною за результатами оцінки мінеральної щільності кісткової тканини в обох досліджуваних ділянках; 2) немає достовірної кореляції між станом мінеральної щільності кісткової тканини й активністю хвороби за шкалою SLEDAI; 3) спостерігається зворотний взаємозв'язок стану мінеральної щільності кісткової тканини з індексом уражень органів за SLICC/ACR, тривалістю хвороби, сумарними кількістю і тривалістю загострень системного червоного вовчка, сумарної дози глюкокортикоїдів.

Список літератури

1. Almed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients: extended report. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1185-90. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem105>
2. Becker A, Fischer R, Scherbaum WA, Schneider M. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus*. 2001;10(11):809-14. <https://doi.org/10.1177/096120330101001108>
3. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-40. <https://doi.org/10.1002/art.1780350606>
4. Bultink IE, Lems WF. Systemic lupus erythematosus and fractures. *RMD Open*. 2015;1(Suppl 1):e000069. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000069>
5. Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(1):2-8. <https://doi.org/10.1002/acr.20568>
6. Carli L, Tani C, Spera V, Vagelli R, Vagnani S, Mazzantini M et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci. Med*. 2016;3(1):e000098. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000098>
7. Cramarossa G, Urowitz MB, Su J, Gladman D, Touma Z. Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26(4):365-72. <https://doi.org/10.1177/0961203316664597>
8. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Frequency of and risk factors for symptomatic bone fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2013;42:390-93. <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.775331>
9. Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, van Tuyl LH, Dijkmans BA, Lems WF et al. Six year follow-up study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int*. 2013;24(6):1827-33. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2157-9>
10. Jandinet D, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer JP, Houssiau FA. Longitudinal analysis of bone mineral density in pre-menopausal female systemic lupus erythematosus patients: deleterious role of glucocorticoid therapy at the lumbar spine. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(4):389-92. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.4.389>

11. Kipen Y, Briganti E, Strauss B, Will R, Littlejohn G, Morand E. Three year followup of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26(2):310-17.
12. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28(1):102-8.
13. Li EK, Tam LS, Griffith JF, Zhu TY, Li TK, Li M et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36:1646–52. <https://doi.org/10.3899/jrheum.081337>
14. Wang SH, Chang YS, Liu CJ, Lai CC, Chen WS, Chen TJ et al. Association of systemic lupus erythematosus with a higher risk of cervical but not trochanteric hip fracture: a nationwide population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1674-81.
15. Zhu TY, Griffith JF, Au SK, Tang XL, Kwok AW, Leung PC et al. Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year followup study. *J Rheumatol.* 2014;41(10):1990-97. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131190>

Стаття надійшла до редакції журналу 14.09.2018 р.

Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини

Л. В. Циганик, У. О. Абрагамович, О. Т. Романюк

Вступ. У 25,0 % хворих на СЧВ ураження кістково-суглобової системи настає упродовж перших 10 років захворювання. Поширеність остеопенії коливається від 4,0 до 74,0 %, а остеопорозу (ОП) – від 3,0 до 48,0 %. Основні причини невтішної статистики – хронічне автоімунне запалення і тривале лікування глюкокортикоїдами (ГК), які в поєднанні з такими традиційними тригерами ОП, як вік, куріння, зміни гормонального статусу у жінок, призводять до швидкої втрати кісткової маси. Однак питання ОП, чинників, що впливають на стан кісткової тканини у хворих на СЧВ, вивчені недостатньо.

Мета. Проаналізувати вплив окремих показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 123 жінки віком від 21 до 51 року (середній вік на момент обстеження – $40,37 \pm 0,95$). Середня тривалість хвороби $7,35 \pm 0,27$. Середня сумарна кількість загострень (у роках) $9,97 \pm 0,60$, середня сумарна тривалість загострень (у днях) – $148,80 \pm 10,24$. 100,0 % пацієнток уживали метилпреднізолон дозою (у перерахунку на преднізолон) 5,0–30,0 мг/добу (середня доза $11,04 \pm 0,46$ мг/добу, середня сумарна доза $31,40 \pm 1,92$ г); середня тривалість лікування ГК відповідала середній тривалості захворювання. До контрольної групи увійшли 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку.

Перший крок дослідження присвячений визначенню МЩКТ за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у дослідній і контрольній групах та порівнянню результатів. Другий крок передбачав дослідження залежності стану МЩКТ від активності захворювання за шкалою SLEDAI. Хворих на СЧВ поділили на групи за Т-критерієм за результатами ДРА на групу з незміненою МЩКТ, остеопенією та остеопорозом, а також за підрахунком сумарного бала шкали SLEDAI на групи: без активності, низький, середній, високий і дуже високий ступінь активності. На третьому кроці визначали взаємозв'язок між станом МЩКТ й індексом ушкодження SLICC/ACR, тривалістю хвороби, кількістю і тривалістю загострень системного червоного вовчака, середньою та сумарною дозами глюкокортикоїдів.

Результати. За результатами ДРА поперекового відділу хребта у 75,7 % жінок дослідної групи відбувалося зниження МЩКТ й лише у 32,0 % – контрольної ($p < 0,001$). У ділянці проксимального відділу стегна у 35,5 % жінок дослідної групи спостерігалось зменшення МЩКТ, що майже вдвічі перевищувало відсоток пацієнток контрольної групи – 16,0 % ($p < 0,05$). Середні значення Т-критерію за результатами ДРА у ділянці поперекового відділу хребта в обох групах достовірно відрізнялися і були нижчими у хворих на СЧВ. У проксимальному відділі стегнової кістки середні показники Т-критерію у дослідній і контрольній групах не мали достовірної різниці. За оцінкою персентильного розподілу у хворих на вовчак Т-критерій був у діапазоні $(-2,02)–(-1,21)$, у здорових $(-1,08)–(-0,3)$; медіана $-0,1$ і $-0,3$ відповідно. Не виявлено статистичної достовірності різниці між групами, поділеними за Т-критерієм, а тому можна стверджувати, що між активністю СЧВ і станом МЩКТ немає взаємозв'язку. Результати кореляційного аналізу підтвердили наявність достовірного зв'язку ($r = (-0,34)$, $p < 0,001$) між МЩКТ й індексом ураження SLICC. Виявлено обернений зв'язок між станом МЩКТ і тривалістю хвороби ($r = (-0,36)$, $p < 0,01$), сумарною кількістю загострень ($r = (-0,49)$, $p < 0,001$) і сумарною тривалістю загострень ($r = (-0,56)$, $p < 0,001$).

Подібні асоціації підтверджено результатами аналізу взаємозв'язку між станом МЩКТ і лікуванням ГК, яке вимірювалося середньою ($r = (-0,59)$, $p < 0,001$) і сумарною ($r = (-0,52)$, $p < 0,001$) дозами.

Висновки. Вивчивши вплив на мінеральну щільність кісткової тканини окремих показників перебігу системного червоного вовчака та його лікування, ми виявили, що: 1) відсоток жінок зі зменшеною мінераль-

ною щільністю кісткової тканини був достовірно вищим у дослідній групі за результатами двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії у поперековому відділі хребта – 75,7 % і проксимальній ділянці стегнової кістки – 35,5 % порівняно з контрольною – 32,0 % і 16,0 % відповідно; середні значення Т-критерію у поперековому відділі хребта достовірно нижчі у хворих на системний червоний вовчак порівняно з контролем – $(-1,41) \pm 1,15$ і $(-0,55) \pm 0,99$ відповідно, на відміну від проксимального відділу стегнової кістки, де достовірної різниці у двох групах не спостерігалось – $(-0,11) \pm 1,10$ та $(-0,06) \pm 0,83$ відповідно; показники Т-критерію у дослідній групі були нижчими у своїх сегментах (дуже низький, низький) порівняно з контрольною за результатами оцінки мінеральної щільності кісткової тканини в обох досліджуваних ділянках; 2) немає достовірної кореляції між станом мінеральної щільності кісткової тканини й активністю хвороби за шкалою SLEDAI; 3) спостерігається зворотний взаємозв'язок стану мінеральної щільності кісткової тканини з індексом уражень органів за SLICC/ACR, тривалістю хвороби, сумарними кількістю і тривалістю загострень системного червоного вовчака, сумарною дозою глюкокортикоїдів.

Ключові слова: системний червоний вовчак, остеопороз, мінеральна щільність кісткової тканини.

The Analysis of the Effect of Systemic Lupus Erythematosus Selected Indicators and Its Treatment on Bone Mineral Density

L. Tsyhanyk, U. Abrahamovych, O. Romaniuk

Introduction. The lesions of the bone and joint system start to appear during the first ten years of disease in 25.0 % of patients with SLE. The prevalence of osteopenia ranges from 4.0 to 74.0 % and the prevalence of osteoporosis - from 3.0 to 48.0 %. The main reasons for such disappointing statistics are chronic autoimmune inflammation and prolonged treatment with glucocorticoids (GCs), which coupled with traditional osteoporosis triggers like age, smoking, changes in hormone levels, lead to the rapid loss of bone mass. However, the issue of osteoporosis and factors affecting the condition of bone tissue in patients with SLE has not been studied sufficiently.

The aim of the study. The objective is to analyze the effect of SLE selected indicators and its treatment on bone mineral density.

Materials and methods. The study involved 123 women aged 21 to 51 years (average age at the time of the survey - 40.37 ± 0.95). The average duration of the disease was 7.35 ± 0.27 . The average total amount of exacerbations (in years) was 9.97 ± 0.60 , the average total duration of exacerbations (in days) was 148.80 ± 10.24 . 100.0 % of patients received methylprednisolone at the daily dose of (based on prednisolone) 5.0 - 30.0 mg (average daily dose was 11.04 ± 0.46 mg, average total dose was 31.40 ± 1.92 g). The average duration of GC treatment was consistent with the average duration of the disease. The control group included 25 practically healthy premenopausal women of the corresponding age.

To achieve the stated objective, the first step was to determine bone mineral density by means of dual energy X-ray absorptiometry in treatment and control groups and compare the obtained results. The second step was to study the relationship between bone mineral density and the disease activity according to the the SLE Disease Activity Index (SLEDAI) score. Patients with SLE were divided into groups according to their T-scores (a group with unaffected bone mineral density, a group with osteopenia and osteoporosis) and according to the SLEDAI scores (groups: no activity, mild activity, moderate activity, high activity, very high activity). The third step was to determine the relationships between bone mineral density scores and the SLICC / ACR Damage Index scores, the duration of the disease, the number and duration of exacerbations, the average and total doses of glucocorticoids.

Results. According to the results of lumbar spine DXA scans among the women of the treatment group, 75.7 % of them had decreased bone mineral density. However, only 32.0 % of women in the control group had decreased bone mineral density ($p < 0.001$). According to the results of proximal femur DXA scans among the women of the treatment group, 35.5 % of them had decreased bone mineral density. However, only 16.0 % of women in the control group had decreased bone mineral density ($p < 0.05$). The average T-scores obtained due to lumbar spine DXA scans in both groups were significantly different and were lower in patients with SLE. The average T-scores obtained due to proximal femur DXA scans in both groups did not have a significant difference. According to percentile distribution, T-scores in treatment group was in the range $(-2.02) - (-1.21)$, in control group $(-1.08) - (-1.08)$; the medians were -0.1 and (-0.3) respectively. According to the results of our study, there is no statistical validity of the difference between groups divided by T-scores, which suggests that there is no relationship between the activity of SLE and the state of bone mineral density. The analysis of the correlation between bone mineral density scores and SLICC/ACR Damage Index scores reveals that there is a reliable association ($(r = -0.34)$, $p < 0.001$). An inverse relationship was found between bone mineral density and the duration of disease ($(r = -0.36)$, $p < 0.01$), the total number of exacerbations ($(r = -0.49)$, $p < 0.001$) and the total duration of exacerbations ($(r = -0.56)$, $p < 0.001$).

Similar associations were also revealed by the results of analysis of relationship between bone mineral density and GC treatment, which was measured by the average dose ($r = (-0.59)$, $p < 0.001$) and the total dose ($r = (-0.52)$, $p < 0.001$).

Conclusions. The analysis of the effect of SLE selected indicators and its treatment on bone mineral density revealed that: 1) the percentage of women with decreased bone mineral density was significantly higher in the treatment group than in the control group (lumbar spine DXA scans - 75.7 % (35.5 %), proximal femur DXA scans - 35.5 % (16.0 %), respectively), and the average T-scores for lumbar spine scans were significantly lower in patients with SLE than in the control group - $(-1.41) \pm 1.15$ and $(-0.55) \pm 0.99$, respectively. 2) there is no reliable correlation between bone mineral density and the disease activity according to SLEDAI; 3) there is an inverse relationship between the bone mineral density and SLICC / ACR Damage Index, the duration of disease, the total number and duration of SLE exacerbations, as well as the total dose of glucocorticoids.

Keywords: systemic lupus erythematosus, osteoporosis, bone mineral density.



Н. Е. Личковська, В. В. Чоп'як, З. Д. Воробець

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Патогенетичні механізми виникнення ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту за участю активізаційно- ензиматичних і фенотипічних особливостей лімфоцитів

Вступ. Упродовж останніх років спостерігається тенденція до зростання чисельності хворих із запальними хворобами суглобів. Значна поширеність запальних хвороб суглобів, тенденція до неухильного наростання їх важкості, високі показники внаслідок цього тимчасової втрати працездатності та інвалідності, особливо осіб середнього працездатного віку, визначають вагоме медико-соціальне значення цих хвороб. У структурі запальних хвороб суглобів вагоме місце посідають ревматоїдний артрит (РА) та анкілозивний спондиліт (АС) [8, 10].

РА – одне з найпоширеніших системних захворювань сполучної тканини нез'ясованої етіології, патологічний процес за наявності якого характеризується генералізованим аутоімунним запаленням, у результаті чого виникають ураження суглобів і широкий спектр позасуглобових системних проявів та метаболічних порушень. 0,50–2,00 % населення земної кулі страждає на РА. Щорічна захворюваність становить близько 0,02 %, впродовж наступних 10 років 50,00 % пацієнтів втрачають працездатність, із них 20,00 % стають прикутими до ліжка, потребуючи постійного стороннього догляду [2, 8, 12].

АС – хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням суглобів і зв'язок хребта, а також периферійних суглобів, в основі якого лежить системна дезорганізація сполучної тканини внаслідок виражених аутоімунних змін в організмі й яке характеризується хронічним із наростанням важкості перебігом патологічного процесу. Поширеність АС в різних країнах становить 0,10–0,80 % [7].

На сучасному етапі РА та АС розглядають як захворювання, що мають в основі імунні порушення.

Відомо, що лімфоцити крові є ключовими клітинами імунної системи, що відіграють провідну роль у забезпеченні компенсаторно-приспосувальних реакцій організму. Оскільки внутрішньоклітинний метаболізм лімфоцитів ґрунтується на фізіологічно закріпленій здатності цих клітин швидко реагувати на будь-які зміни гомеостазу в організмі, то модуляція активності ензимів у лімфоцитах настає значно раніше, ніж змінюються їх морфологічні показники [4]. Показано, що лімфоцити периферійної крові можуть бути зручною й адекватною моделлю для вивчення патофізіологічних і патоморфологічних змін, які відбуваються за наявності низки захворювань [1, 9].

Різноманітність вісцеральних проявів запальних захворювань свідчить про участь універсальних механізмів реалізації системного патологічного процесу за участю поліпотентних месенджерів, які володіють мультифункціональними ефектами. До таких універсальних месенджерів належать оксид азоту (NO), йони кальцію Ca^{2+} (Ca^{2+}), які прямо чи опосередковано регулюють різноманітні фізіолого-біохімічні процеси. Дослідження останніх десятиріч у галузі біохімії та фізіології свідчать, що прецизійний контроль (NO) і (Ca^{2+}) забезпечується функціонуванням ензиматичних систем клітини. Серед останніх провідна роль у підтриманні NO- та йонного гомеостазу клітини належить NO-синтазі, аргіназі та АТФ-азам. Проте, незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню ензиматичного спектра лімфоцитів, функціональна активність їх аргіназо-NO-синтазної та АТФ-азних систем вивчена недостатньо, а патофізіологічні та імунні механізми їх дисфункції не з'ясовані.

Саме тому розв'язання цих питань сприятиме визначенню нових ланок патогенезу запальних захво-

рювань, поліпшенню якості ранньої діагностики патологічного процесу, розробленню критеріїв прогнозування перебігу хвороби та ефективності фармакотерапії.

Мета дослідження. З'ясувати патофізіологічні механізми виникнення ревматоїдного артриту й анкілозівного спондиліту за участю аргіназо-NO-синтазної та АТФ-гідролазних систем лімфоцитів крові та клітинної ланки імунітету.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, а також комплексного клінічно-лабораторного й інструментального обстеження всіх органів і систем згідно з вимогами сучасної медицини у рандомізований спосіб у дослідження залучено 86 хворих (48 жінок (56,0 %) і 38 чоловіків (44,0 %) віком від 18 до 56 років), які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділі КЗ ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» в 2012–2015 рр. із попередньою стратифікацією за наявністю у 50 хворих РА (39 жінок (78,0 %) і 11 чоловіків (22,0 %) віком від 18 до 56 років із діагнозом «Ревматоїдний артрит: поліартрит; серопозитивний варіант, anti-CCP (+); хронічний перебіг; із ураженням дрібних суглобів кистей, стіп, променезап'ясткових, колінних суглобів; Rtg II стадії; ФНС II ступеня») та у 36 хворих АС (9 жінок (25,0 %) і 27 чоловіків (75,0 %) із діагнозом «Анкілозівний спондиліт: акт. II ступеня; центральна форма; хронічний перебіг; із ураженням ілеосакральних з'єднань, кульшових, плечових суглобів, шийного відділу хребта; Rtg II стадія; ФНС II ступеня»).

Діагноз РА і АС поставлено згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 762 від 20.11.2015 р. «Про надання медичної допомоги хворим ревматологічного профілю», наказом № 263 від 11.04.2014 р. У дослідження включали хворих, у яких не було супутніх уражень сполучної тканини запального характеру, інших запальних захворювань, онкологічних хвороб на момент початку дослідження. Групу контролю сформували з практично здорових осіб ($n = 30$), репрезентативних за статтю і віком (57,0 % жінок, 43,0 % чоловіків, середній вік – $37,9 \pm 2,2$ року).

Моноядерні лімфоцити периферійної крові людини виділяли з гепаринізованої свіжоотриманої крові у градієнті густини фікол-тріумбасту [11]. Життєздатність лімфоцитів, яка в усіх дослідах становила не менше 95,0 %, оцінювали за забарвленням трипановим синім. Для пермеабілізації мембран лімфоцитів крові та розкриття латентної ензиматичної активності до суспензії лімфоцитів додавали 0,1–0,3 % сапонін [1, 5].

Кількість популяцій і субпопуляцій лімфоцитів фіксували методом непрямой імунофлуоресцентної реакції з моноклональними антитілами до диферен-

ційованих антигенів поверхні клітини. Фагоцитарну активність нейтрофілів щодо поглинальної здатності визначали методом, що ґрунтується на ендцитозі фагоцитами часток латексу, які віалізуються у цитоплазмі клітин у вигляді круглих синіх гранул [3, 6].

Активність NO-синтази визначали за специфічним розщепленням NADPH(H^+), активність аргінази лімфоцитів крові – за утворенням сечовини, Ca^{2+} , Mg^{2+} - і Na^+ , K^+ -АТФазну активність лімфоцитів крові – спектрофотометрично, реєструючи процес гідролізу АТФ за накопиченням P_i , вміст протеїну в лімфоцитарній суміші – за модифікованим методом О. Лоурі.

Варіаційно-статистичне опрацювання результатів дослідження здійснювали з використанням програмного пакета для персональних комп'ютерів Microsoft Excel. Достовірність змін з'ясовували за t -критерієм Стьюдента. Критичні показники достовірності під час перевірки статистичних гіпотез у дослідженнях брали рівними 0,95, 0,99 і 0,999. Для оцінки міри залежності між досліджуваними параметрами використовували кореляційний аналіз за К. Пірсоном.

Результати дослідження та їх обговорення. *Характеристика стану клітинної ланки імунітету за умов запальних уражень суглобів.* Беручи до уваги характеристику стану клітинної ланки імунітету за умов запального ураження суглобів, слід зазначити, що всі гіпотези щодо патогенезу РА сконцентровані навколо двох концепцій – Т-клітинно-цитокінової та неімунної. З огляду на це актуальним є вивчення клітинної ланки імунітету у хворих на РА та АС.

Загальний вміст лейкоцитів у крові хворих, яким діагностовано РА і АС, незважаючи на деяке збільшення, статистично не відрізняється від референтних показників у осіб контрольної групи (табл. 1).

У хворих на РА, порівняно з хворими на АС і здоровими особами, більш виражене зменшення кількості лімфоцитів за рахунок основних популяцій Т- і В-лімфоцитів ($p \leq 0,05$). У хворих на АС, порівняно з хворими на РА, вірогідно більша абсолютна кількість Т-цитотоксичних $CD8^+$ -лімфоцитів ($p \leq 0,05$) за наявності однакового числа $CD4^+$ -лімфоцитів ($p \geq 0,05$). Так, у хворих на РА абсолютне число $CD8^+$ -лімфоцитів було в 1,3 разу більшим, ніж у хворих на АС ($p \leq 0,05$). Порівняльний аналіз субпопуляційного складу Т-лімфоцитів і значення імунорегуляторного індексу (ІРІ) показав, що у хворих на РА значення ІРІ вірогідно більше, ніж у хворих на АС ($p \leq 0,05$). Це може свідчити про те, що у хворих на РА, порівняно з хворими на АС, більш виражене порушення гуморальних механізмів автоагресії за Т-хелперним механізмом. Водночас у хворих на РА активніше функціонували В-лімфоцити, що продукують автоагресивні антитіла. Так, абсолютна кількість $CD19^+$ -лімфоцитів у них була в 1,35 разу більша, ніж у хворих на АС ($p \leq 0,05$).

Таблиця 1

Особливості фенотипування лімфоцитів у хворих на ревматоїдний артрит і анкілозивний спондиліт (n; M±m; p)

Показник		Групи		
		Здорові особи, n = 20	Хворі на РА, n = 48	Хворі на АС, n = 30
		M ± m	M ± m	M ± m
Лейкоцити, Г/л		7,21 ± 2,01	10,20 ± 3,51	7,32 ± 3,21 #
CD 45 ⁺	%	34,53 ± 1,20	21,94 ± 2,62	30,0 ± 2,31 #
	Г/л	2,10 ± 0,23	2,29 ± 0,43	2,17 ± 0,16
CD3 ⁺	%	75,77 ± 1,27	68,80 ± 1,03	73,3 ± 2,22 #
	Г/л	1,60 ± 0,19	1,45 ± 0,05	1,58 ± 0,05 #
CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	34,23 ± 1,31	45,11 ± 2,76 *	46,8 ± 1,83
	Г/л	0,63 ± 0,07	0,73 ± 0,09 *	0,74 ± 0,16
CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	22,15 ± 1,03	18,90 ± 1,63 *	24,70 ± 2,83
	Г/л	0,46 ± 0,07	0,31 ± 0,04 *	0,38 ± 0,09 #
CD16 ⁺ CD56 ⁺	%	9,96 ± 1,69	14,9 ± 1,77 *	11,01 ± 2,12 #
	Г/л	0,21 ± 0,05	0,36 ± 0,08 *	0,28 ± 0,02 * #
CD19 ⁺	%	10,66 ± 2,43	13,15 ± 1,35	12,20 ± 1,70
	Г/л	0,21 ± 0,01	0,35 ± 0,08	0,26 ± 0,04 #
IRI		1,79 ± 0,03	1,89 ± 0,05 *	1,74 ± 0,05 #
CD3 ⁺ /CDHLA-DR ⁺	%	6,70 ± 0,92	12,51 ± 1,07 *	8,00 ± 0,97 #
	Г/л	0,12 ± 0,02	0,20 ± 0,02 *	0,16 ± 0,01 * #
CD3 ⁺ /CDHLA-DR ⁺	%	16,10 ± 1,71	18,17 ± 1,17	17,0 ± 3,64
	Г/л	0,26 ± 0,07	0,28 ± 0,04	0,28 ± 0,05
CD4 ⁺ /CD 25 ⁺	%	15,03 ± 1,43	18,19 ± 1,08 *	14,27 ± 1,01 #
	Г/л	0,32 ± 0,05	0,38 ± 0,04	0,27 ± 0,02 * #
CD4 ⁺ /CD 25 ⁺	%	16,37 ± 2,56	17,19 ± 1,08	14,16 ± 1,38 #
	Г/л	0,10 ± 0,04	0,38 ± 0,04 *	0,20 ± 0,02 * #

Примітки: * – $p < 0,05$ щодо величин у осіб групи контролю; # – $p < 0,05$ щодо величин у хворих на РА.

У хворих на РА, порівняно з хворими на АС, верифіковано вірогідно більшу абсолютну та відносну кількість CD16⁺/CD56⁺-клітин, що може вказувати на участь цих природних кілерних клітин у формуванні клітинно-опосередкованої цитотоксичної автоагресії.

У хворих на РА та АС, порівняно з особами контрольної групи, виявлено більшу абсолютну кількість CD3⁺/CDHLA-DR⁺-лімфоцитів. Такі активовані В-лімфоцити можуть продукувати не тільки різні типи цитотоксичних антигелів, а й широкий спектр медіаторів із цитотоксичними властивостями, що дозволяє цим клітинам здійснювати імунологічний нагляд, тобто чинити цитотоксичну дію на «клітини-мішені» (в нашому випадку – автоагресію).

У хворих на РА, порівняно з хворими на АС, у периферійній крові виявлено більшу відносну та абсолютну кількість активованих лімфоцитів, на поверхні яких були експресовані маркери пізньої активації (CD3⁺/CDHLA-DR⁺). Так, у хворих на РА кількість CD3⁺/CDHLA-DR⁺ була в 1,25 разу більша ($p \leq 0,05$), ніж у хворих на АС. Окрім цього, у хворих на АС, порівняно із хворими на РА, виявлено вірогідно більшу кількість клітин із супресивною активністю (CD4⁺/

CD25⁺). Так, у хворих на РА число вказаних клітин було в 1,9 разу більшим, ніж у хворих на АС ($p \leq 0,05$). Лімфоцити із вказаною фенотипічною характеристикою виступають маркерами посиленого імунозалежного запального процесу.

Функціональний стан Т-лімфоцитів оцінювали за допомогою верифікації регуляторних лімфоцитів (CD4⁺/CD25⁺), які пригнічують автоімунні процеси й здатні супресувати активність інших клітин, насамперед – Т-лімфоцитів. Ці клітини обмежують інтенсивність будь-яких імунних реакцій, запобігаючи формуванню автоагресії. Вони, власне, формують високодозовану толерантність, блокуючи ефекторну ланку імунної системи. Дослідження показали, що у хворих на РА число CD4⁺/CD25⁺-лімфоцитів в 1,4 разу більше, ніж у хворих на АС. Регуляторні лімфоцити CD4⁺/CD25⁺ послаблюють інтенсивність імунної реакції, спрямованої на масивне ушкодження власних клітин. Отже, ми з'ясували, що інтенсивність автоагресії була більш вираженою у хворих на РА.

Таким чином, у хворих на РА, порівняно з хворими на АС, виявлено більш виражені набуті імунодефіцитні порушення автоімунного генезу. У хворих на РА формувалася змішаний клітинно-гуморальний механізм автоагресії, тоді як у хворих на АС домінував гуморальний механізм автоагресії, вираженість якого значно менша. У хворих на РА, порівняно з хворими на АС, виявлено більш виражену імунозалежну автоагресію, на що вказувала вірогідно висока кількість активованих лімфоцитів (CD3⁺/CDHLA-DR⁺, CD25⁺) з малою кількістю регуляторних лімфоцитів CD4⁺/CD25⁺.

Характеристика NO-синтазної активності лімфоцитів крові пацієнтів із запальним ураженням суглобів. Відомо, що синтази оксиду азоту продукують NO в невеликій кількості під дією чинників, які діють або через рецептори, або незалежно від них. Водночас активність NO-синтаз виявляється не лише за умов фізіологічної норми, але й за наявності різних патологічних процесів.

У результаті проведених досліджень доведено, що в лімфоцитах крові практично здорових осіб NO-синтазна активність становила (74,6 ± 6,4) нмоль NADPH(H⁺)/хв на 1,0 мг протеїну (рис. 1). Оскільки iNOS за фізіологічної норми організму практично відсутня, можна стверджувати, що ця активність відповідає активності eNOS. У хворих на РА активність eNOS лімфоцитів крові статистично достовірно відрізнялась від показників у осіб контрольної групи і становила (48,6 ± 8,3) нмоль NADPH(H⁺)/хв на 1,0 мг протеїну, тобто показник eNOS активності у них достовірно ($p < 0,05$) менший на (34,9 ± 7,8) %, ніж у практично здорових осіб. Водночас активувалася iNOS, яка в цій групі осіб становила (90,1 ± 14,3) нмоль NADPH(H⁺)/хв на 1,0 мг протеїну. У хворих на АС ензиматична активність eNOS також менша, ніж у здорових осіб і становила (42,2 ± 4,35) нмоль NADPH(H⁺)/хв на 1,0 мг протеїну, тобто показник eNO-синтазної активності у них достовірно ($p < 0,001$) менший на (43,4 ±

6,2) % порівняно з практично здоровими особами. Одночасно активність iNOS дорівнювала ($64,2 \pm 6,2$) нмоль NADPH(H^+)/хв на 1,0 мг протеїну.

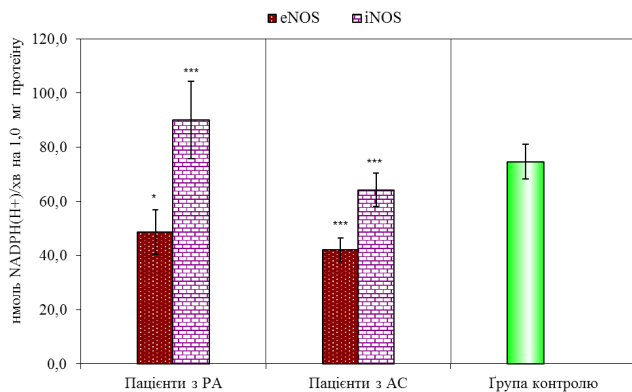


Рис. 1. NO-синтазна активність лімфоцитів крові пацієнтів з ревматоїдним артритом ($n = 50$) і анкілозним спонділітом ($n = 36$) та осіб групи контролю ($n = 30$), $M \pm m$.

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ щодо величин у лімфоцитах крові осіб групи контролю.

Проте патофізіологічні механізми, що призводять до змін активності NO-синтазної системи, остаточно не з'ясовані. Шляхом лінеаризації отриманих залежностей активності eNOS та iNOS від концентрації субстрату в координатах Х. Лайнуївера – Д. Берка визначено основні кінетичні параметри NO-синтазної реакції лімфоцитів крові здорових осіб і пацієнтів з РА та АС. З'ясовано, що інгібування активності eNOS відбувалося за рахунок зниження числа обертів ензиму (максимальна швидкість NO-синтазної реакції знижувалася, а константа афінності NOS до аргініну не змінювалася). Синтез NO в лімфоцитах крові пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів здійснювався, головним чином, індукційною формою NO-синтази, а за нормальних фізіологічних умов – за участю ендотеліальної форми ензиму.

Характеристика аргіназної активності лімфоцитів крові пацієнтів із запальним ураженням суглобів. У результаті проведених досліджень визначено, що активність аргінази лімфоцитів периферійної крові в осіб групи контролю становила ($106,0 \pm 6,7$) нмоль сечовини/хв на 1,0 мг протеїну (рис. 2).

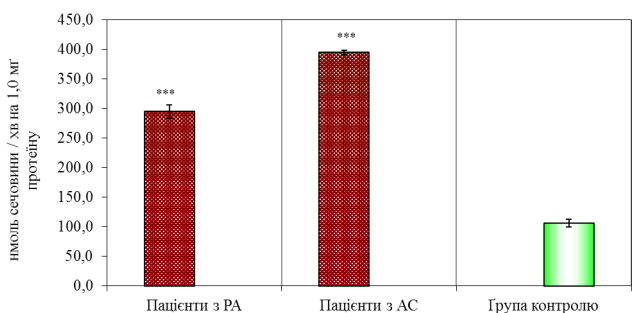


Рис. 2. Активність аргінази лімфоцитів крові пацієнтів з РА ($n = 50$) і АС ($n = 36$) та осіб групи контролю ($n = 30$), $M \pm m$.

Примітка. *** – $p < 0,001$ щодо величин у лімфоцитах крові осіб групи контролю.

У пацієнтів з РА активність аргінази лімфоцитів периферійної крові істотно відрізнялася від показників у осіб групи контролю і становила ($295,0 \pm 11,6$) нмоль сечовини/хв на 1,0 мг протеїну, тобто показник аргіназної активності був більший ($p < 0,001$) на ($178,3 \pm 22,3$) %, ніж у практично здорових осіб. У пацієнтів із АС активність аргінази посилювалася більш суттєво і становила ($395,0 \pm 3,9$) нмоль сечовини/хв на 1,0 мг протеїну, тобто показник аргіназної активності у них був більший ($p < 0,001$) на ($272,6 \pm 30,2$) %, ніж у осіб групи контролю. Посилення аргіназної активності лімфоцитів свідчило про зміни функціональної активності в лімфоцитах крові, зокрема, про активацію неокисного шляху метаболізму L -аргініну. Ці зміни можуть бути опосередкованими через інші регуляторні механізми клітини (йони Ca^{2+} , цАМФ) та свідчити про порушення метаболічних процесів у імунокомпетентних клітинах крові.

Доведено, що в разі запального ураження суглобів посилення активності аргінази відбувається за рахунок збільшення кількості обертів ензиму (максимальна швидкість аргіназної реакції зростає). Водночас константа афінності аргінази лімфоцитів крові пацієнтів з РА та АС до L -аргініну зростає.

Характеристика Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазної активності лімфоцитів крові пацієнтів із запальним ураженням суглобів. Зміни активності мембрано-зв'язаних ензимів, зокрема АТФазних систем, можуть бути як віддзеркаленням різноманітних змін у біологічних мембранах за наявності патологічних процесів, так і причиною змін стану біологічних мембран і клітини загалом. Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазна активність плазматичної мембрани і мембран ендоплазматичного ретикулуму (ЕПР) лімфоцитів крові практично здорових осіб становила ($2,97 \pm 0,26$) і ($2,25 \pm 0,17$) мкмоль P_i /хв на 1,0 мг протеїну відповідно (рис. 3, а, б).

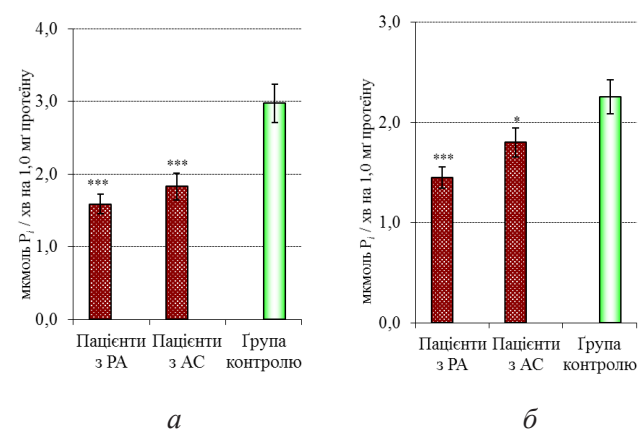


Рис. 3. Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазна активність плазматичної мембрани (а) та мембран ендоплазматичного ретикулуму (б) лімфоцитів крові пацієнтів з РА ($n = 50$) і АС ($n = 36$) і осіб групи контролю ($n = 30$), $M \pm m$.

Примітка. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ щодо величин у лімфоцитах крові осіб групи контролю.

У пацієнтів з РА Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаза активність плазматичної мембрани та мембран ЕПР лімфоцитів крові статистично достовірно відрізнялася від аналогічних показників у осіб контрольної групи й становила ($1,58 \pm 0,14$) і ($1,45 \pm 0,10$) мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1,0 мг протеїну відповідно. Показник Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазної активності плазматичної мембрани і мембран ЕПР лімфоцитів крові пацієнтів з РА менший на ($46,8 \pm 5,7$) % ($p < 0,001$) і ($35,6 \pm 4,8$) % ($p < 0,001$) відповідно порівняно з практично здоровими особами. Пригнічення АТФ-гідролазної активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази плазматичної мембрани лімфоцитів крові було більш виражене, ніж Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази мембран ЕПР.

В іншій досліджуваній групі (пацієнти з АС) зафіксовано дещо менше відхилення значень Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазної активності щодо практично здорових осіб. Так, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаза активність плазматичної мембрани та мембран ЕПР лімфоцитів крові була нижчою відповідно на ($39,4 \pm 6,4$) % ($p < 0,001$) й ($20,0 \pm 3,8$) % ($p < 0,001$), ніж у практично здорових осіб, і становила ($1,8 \pm 0,2$) і ($1,8 \pm 0,1$) мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1,0 мг протеїну. Зниження Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазної активності плазматичної мембрани і мембран ЕПР лімфоцитів крові пацієнтів з РА та АС свідчило про збільшення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ у цитозолі кількості лімфоцитів.

Інгібування активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази відбувається як за рахунок зменшення кількості обертів ензиму (максимальна швидкість Ca^{2+} -активованої АТФазної реакції зростає), так і за рахунок зниження афінності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФаз до субстрату.

Характеристика Na^+ , K^+ -АТФазної активності лімфоцитів крові пацієнтів із запальним ураженням суглобів. Na^+ , K^+ -АТФаза активність лімфоцитів практично здорових осіб становила ($6,3 \pm 0,4$) мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1,0 мг протеїну (рис. 4). У пацієнтів з РА Na^+ , K^+ -АТФаза активність лімфоцитів крові статистично достовірно відрізнялася від цієї величини у практично здорових осіб і становила ($3,6 \pm 0,3$) мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1,0 мг протеїну. У пацієнтів із АС гідролазна активність Na^+ , K^+ -АТФази лімфоцитів крові також статистично достовірно відрізнялася від величини у практично здорових осіб і становила ($3,8 \pm 0,3$) мкмоль $\text{P}_i/\text{хв}$ на 1,0 мг протеїну, тобто показник Na^+ , K^+ -АТФазної активності лімфоцитів крові пацієнтів з РА та АС був меншим на ($42,8 \pm 7,2$) % ($p < 0,001$) і ($39,7 \pm 6,5$) % ($p < 0,001$) відповідно порівняно з практично здоровими особами. Зниження гідролазної активності Na^+ , K^+ -АТФази у пацієнтів із АС мало менш виражений характер, ніж у пацієнтів з РА.

За умов виникнення запального ураження суглобів інгібування активності Na^+ , K^+ -АТФази відбувається не за рахунок зменшення числа обертів ензиму (максимальна швидкість гідролізу АТФ пацієнтів з РА та АС і осіб контрольної групи майже однакова), а внаслідок зниження афінності Na^+ , K^+ -АТФази до АТФ (константа афінності зростає).

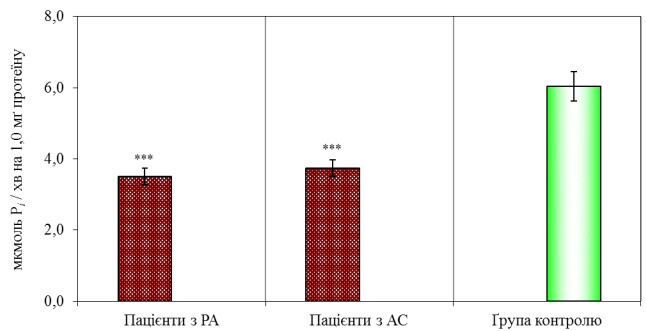


Рис. 4. Активність Na^+ , K^+ -АТФази лімфоцитів крові пацієнтів з ревматоїдним артритом ($n = 50$) і анкілозним спондилітом ($n = 36$) та осіб групи контролю ($n = 30$).

Примітка. *** – $p < 0,001$ щодо величин у лімфоцитах крові осіб групи контролю.

Ми запропонували гіпотетичну модель (рис. 5), яка ілюструє причинно-наслідкові зв'язки між порушенням аргіназо-NO-синтазної, АТФазних систем і дисфункцією лімфоцитів у пацієнтів із запальним ураженням суглобів.



Рис. 5. Схема причинно-наслідкових зв'язків між порушенням аргіназо-NO-синтазної, АТФазних систем та дисфункцією лімфоцитів у пацієнтів із ревматоїдним артритом і анкілозним спондилітом.

У результаті досліджень виявлено зміни активності аргіназо-NO-синтазної системи лімфоцитів крові, порушення функціональної активності клітин фагоцитарної системи та зміну співвідношень субпопуляцій Т-лімфоцитів у пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів. Зростання активності iNOS у цих пацієнтів супроводжується компенсаторним інгібуванням активності ендотеліальної ізоформи NOS. Значна активація iNOS активності призводить до надлишкового утворення NO в лімфоцитах крові. NO у високих концентраціях ініціює процеси оксидативного та нітрозивного стресу, внаслідок чого порушується прооксидантно-антиоксидантна рівновага. Відбувається активація апоптичних механізмів та ініціація деструктивних процесів у клітинах, а отже, наростає дисфункція. Водночас пригнічення активності АТФазних систем свідчить про перевантаження цитозолу лімфоцитів йонами Na^+ і Ca^{2+} та пору-

шення йонного гомеостазу, що спричинює виникнення клітинних порушень.

Висновки. У хворих на ревматоїдний артрит унаслідок зменшеної кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів вірогідно збільшується кількість Т-хелперів, натуральних кілерних клітин, активованих і регуляторних Т-лімфоцитів, клітин із супресивною активацією, що вказує на активацію клітинної ланки автоагресії з включенням регуляторних механізмів, а у хворих на анкілозивний спондиліт відбувається активація натуральних кілерних клітин, активованих Т-лімфоцитів, лімфоцитів із супресивною активацією та зниження числа регуляторних лімфоцитів, що свідчить про посилення імунологічного запального процесу.

Більш виражені зміни хелперно-цитотоксичних ($CD4^+$ і $CD8^+$), активованих ($CD3^+/CDHLA-DR^+$), супресивних ($CD4^+/CD25^+$) Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів ($CD19^+$), регуляторних клітин ($CD4^+/CD25^+$) верифіковані у хворих на ревматоїдний артрит, порівняно з хворими на анкілозивний спондиліт, що свідчить про наявність більш потужної імунозалежної автоагресії у хворих на ревматоїдний артрит.

Порушення клітинної ланки імунітету супроводжується пригніченням активності ендотеліальної NO-синтази лімфоцитів крові пацієнтів із ревматоїдним артритом на $34,9 \pm 7,8\%$ ($p < 0,05$), у пацієнтів із анкілозивним спондилітом – на $43,4 \pm 6,2\%$ ($p < 0,001$) порівняно з практично здоровими особами із одночасною активацією її індукційної ізоформи.

Активність аргінази лімфоцитів крові пацієнтів із ревматоїдним артритом зростає на $178,3 \pm 22,3\%$ ($p < 0,001$), з анкілозивним спондилітом – на $272,6 \pm 30,2\%$ ($p < 0,001$) порівняно з практично здоровими особами.

Порушення синтезу NO супроводжується пригніченням активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази плазматичної мембрани лімфоцитів крові пацієнтів із ревматоїдним артритом (знижується на $46,8 \pm 5,7\%$ ($p < 0,001$)), у пацієнтів із анкілозивним спондилітом – на $39,4 \pm 6,4\%$ ($p < 0,001$); активність Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази мембран ендоплазматичного ретикулу лімфоцитів крові пацієнтів у обох випадках знижується на $35,6 \pm 4,8\%$ ($p < 0,001$) і $20,0 \pm 3,8\%$ ($p < 0,05$) відповідно; активність Na^+ , K^+ -АТФази лімфоцитів крові у них знижується на $42,8 \pm 7,2\%$ ($p < 0,001$) і $39,7 \pm 6,5\%$ ($p < 0,001$) відповідно порівняно з практично здоровими особами).

Зміни активності аргіназо-NO-синтазної та АТФазних систем лімфоцитів крові у пацієнтів із ревматоїдним артритом більш виражені, ніж у пацієнтів із анкілозивним спондилітом, однак найчутливішим параметром є активність iNOS, що свідчить про визначальну роль порушень у цій регуляторній системі для формування та наростання запального ураження суглобів.

Список літератури

1. Воробець ДЗ. Активність іон-транспортуючих систем лімфоцитів периферичної крові у чоловіків з еректильною дисфункцією та можливість її корекції. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2011;1:36-42 (Vorobets DZ. Activity of ion-transport systems of peripheral blood lymphocytes in men with erectile dysfunction and the possibility of its correction. Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. 2011;1:36-42) (Ukrainian).
2. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Демографія і стан здоров'я народу України: аналітично-статист. посіб. Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска». К., 2010. 143 с. (Kovalenko VM, Kornatsky VM. Demography and state of health of the people of Ukraine: analytical and statistical manual. National Research Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology". Kyiv, 2010. 143 p.) (Ukrainian).
3. Лаповець Л, Луцьк Б. Лабораторна імунологія. К.: Арал, 2004. 173 с. (Lapovets L, Lutsyk B. Laboratory Immunology. Kyiv: Aral, 2004. 173 p.) (Ukrainian).
4. Луговський СП. Зміни активності ферментного спектра лімфоцитів периферійної крові при свинцевій інтоксикації (цитохімічне дослідження). Лабораторна діагностика. 2002;2:29–32 (Lugovsky SP. Changes in the activity of the enzyme spectrum of peripheral blood lymphocytes in lead intoxication (cytochemical study). Laboratory Diagnostics. 2002;2:29-32) (Ukrainian).
5. Підковка НО, Воробець ЗД, Зіменковський АБ. Дослідження деяких властивостей АТФази у лімфоцитах крові людини. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2002;7(1):38–41 (Porkovna NO, Vorobets ZD, Zimenkovsky AB. Investigation of some ATPase properties in human lymphocytes. Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. 2002;7(1):38-41) (Ukrainian).
6. Прилуцький АС, Лесниченко ДА, Майлян ЭА. Метод определения интенсивности фагоцитоза с использованием частиц латекса. Лабораторная диагностика. 2005;2:43–7 (Prilutsky AS, Lesnichenko DA, Maylyan EA. Method of determining the intensity of phagocytosis using latex particles. Laboratory Diagnostics. 2005;2:43-7) (Russian).
7. Свінціцький АС. Анкілозивний спондилоартрит: актуальні питання діагностики та лікування. Здоров'я України. 2008;5(1):75–9 (Svintsitsky AS. Ankylosing spondylitis: topical issues of diagnosis and treatment. Health of Ukraine. 2008;5(1):75-9) (Ukrainian).
8. Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО, Синенька МЮ, Гаврилюк АМ, Синенький ОВ, Вальчук ІВ та ін. Системні хвороби сполучної тканини: досвід роботи. Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 2 (36). – С. 15-20. (Chopyak VV, Potomkina GO, Synenka MYu, Gavriulyk AM, Synenkyi OV, Valchuk IV et al. Systemic connective tissue diseases: experience. Ukrainian Rheumatologist Journal. 2009;2(36):15-20) (Ukrainian).
9. Якубець ОІ, Фафула РВ, Воробець ДЗ, Воробець ЗД. Особливості аргіназного та NO-синтазного шляхів метаболізму L-аргініну в лімфоцитах периферичної крові у хворих на рак яєчника. Український біохімічний журнал. 2013;85(5):105–13 (Yakubets OI, Fafula RV, Vorobets DZ, Vorobets ZD. Features of arginase and NO-synthase pathways of metabolism of L-arginine in peripheral blood lymphocytes in patients with ovarian cancer. Ukr Biochem J. 2013;85(5):105-13) (Ukrainian). <https://doi.org/10.15407/ubj85.05.105>

10. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):229. <https://doi.org/10.1186/ar2669>
11. Rathbun W, Betlach V. Estimation of enzymically produced orthophosphate in the presence of cysteine and adenosine triphosphate. *Anal Biochem.* 1969;28:436-47. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(69\)90198-5](https://doi.org/10.1016/0003-2697(69)90198-5)
12. Rudan I, Sidhu S, Papana A. Prevalence of rheumatoid arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis. *J Glob Health.* 2015;5(1):010409.

Стаття надійшла до редакції журналу 15.03.2018 р.

Патогенетичні механізми виникнення ревматоїдного артрити та анкілозивного спондиліту за участю активізаційно-ензиматичних і фенотипічних особливостей лімфоцитів

Н. Е. Личковська, В. В. Чоп'як, З. Д. Воробець

Вступ. Значна поширеність запальних хвороб суглобів, тенденція до неухильного наростання їх важкості, високі показники внаслідок цього тимчасової втрати працездатності та інвалідності, особливо осіб середнього працездатного віку, визначають вагоме медико-соціальне значення цих хвороб. На сучасному етапі РА та АС розглядаються як захворювання, в основі яких лежать імунні порушення. Відомо, що лімфоцити крові є ключовими клітинами імунної системи, що відіграють провідну роль у забезпеченні компенсаторно-приспосувальних реакцій організму.

Різноманітність вісцеральних проявів запальних хвороб захворювань свідчить про участь універсальних механізмів реалізації системного патологічного процесу за участю поліпотентних месенджерів, які володіють мультифункціональними ефектами. До таких універсальних месенджерів належать оксид азоту (NO), йони кальцію Ca^{2+} (Ca^{2+}), які прямо чи опосередковано регулюють різноманітні фізіолого-біохімічні процеси. Дослідження останніх десятиріч в галузі біохімії та фізіології свідчать, що прецизійний контроль (NO) і (Ca^{2+}) забезпечується функціонування ензиматичних систем клітини. Серед останніх провідна роль у підтриманні NO- та йонного гомеостазу клітини належить NO-синтазі, аргіназі та АТФ-азам. Проте, незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню ензиматичного спектра лімфоцитів, дослідження функціональної активності їх аргіназо-NO-синтазної та АТФ-азних систем є вкрай обмеженими, а патофізіологічні та імунні механізми їх дисфункції – нез'ясованими.

Мета. З'ясувати патофізіологічні механізми виникнення ревматоїдного артрити та анкілозивного спондиліту за участю аргіназо-NO-синтазної й АТФ-гідролазних систем лімфоцитів крові та клітинної ланки імунітету.

Матеріали й методи. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, а також комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження всіх органів та систем згідно з вимогами сучасної медицини у рандомізований спосіб залучено у дослідження 86 хворих (48 жінок (56,0 %) і 38 чоловіків (44,0 %) віком від 18 до 56 років), які перебували на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділі КЗ ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» в 2012–2015 рр. із попередньою стратифікацією за наявністю у 50 хворих РА (39 жінок (78,0 %) і 11 чоловіків (22,0 %) віком від 18 до 56 років, з діагнозом «Ревматоїдний артрит: поліартрит; серопозитивний варіант, anti-CCP (+); хронічний перебіг; з ураженням дрібних суглобів кистей, стіп, променезап'ясткових, колінних суглобів; Rtg II стадії; ФНС II ступеня») та у 36 хворих АС (9 жінок (25,0 %), 27 чоловіків (75,0 %) із діагнозом «Анкілозивний спондиліт: акт. II ступеня; центральна форма; хронічний перебіг; з ураженням ілеосакральних з'єднань, кульшових, плечових суглобів, шийного відділу хребта; Rtg II стадія; ФНС II ступеня»).

Моноядерні лімфоцити периферійної крові людини виділяли з гепаринізованої свіжоотриманої крові у градієнті густини фікол-тріумбасту. Життєздатність лімфоцитів, яка в усіх дослідах сягала не менше 95,0 %, оцінювали за забарвленням трипановим синім. Для пермеабілізації мембран лімфоцитів крові та розкриття латентних ензиматичних активностей до суспензії лімфоцитів додавали 0,1–0,3 % сапонін.

Кількісне визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів визначали методом непрямої імуофлуоресцентної реакції з моноклональними антитілами до диференціювальних антигенів поверхні клітини. Фагоцитарну активність нейтрофілів щодо поглинальної здатності визначали на основі методу, що ґрунтується на ендоцитозі фагоцитами часток латексу, які віалізуються в цитоплазмі клітин у вигляді круглих гранул синього кольору.

Активність NO-синтази визначали за специфічним розщепленням NADPH(H^+), активність аргінази лімфоцитів крові – за утворенням сечовини, Ca^{2+} , Mg^{2+} - та Na^+ , K^+ -АТФазну активність лімфоцитів крові – спектрофотометрично, реєструючи процес гідролізу АТФ за накопиченням P_i . Вміст протеїну в лімфоцитарній суміші визначали за модифікованим методом О. Лоурі.

Результати. Виявлено зміни активності аргіназо-NO-синтазної системи лімфоцитів крові, порушення функціональної активності клітин фагоцитарної системи та зміну співвідношень субпопуляцій Т-лімфоцитів у пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів. Зростання активності iNOS у цих пацієнтів супроводжується компенсаторним інгібуванням активності ендотеліальної ізоформи NOS. Значна активація iNOS активності призводить до надлишкового утворення NO в лімфоцитах крові. NO у високих концентраціях ініціює процеси оксидативного та нітрозивного стресу, внаслідок чого порушується прооксидантно-антиоксидантна рівновага. Відбувається активація апоптичних механізмів та ініціація деструктивних процесів у клітинах, а отже, наростає дисфункція. Водночас пригнічення активності АТФазних систем свідчить про переважання цитозолу лімфоцитів йонами Na^+ і Ca^{2+} та порушення йонного гомеостазу, що сприяє виникненню клітинних порушень.

Висновки. У хворих на ревматоїдний артрит внаслідок зменшеної кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів вірогідно збільшується кількість Т-хелперів, натуральних кілерних клітин, активованих і регуляторних Т-лімфоцитів, клітин із супресивною активацією, що вказує на активацію клітинної ланки автоагресії з включенням регуляторних механізмів, а у хворих на анкілозивний спондиліт – активація натуральних кілерних клітин, активованих Т-лімфоцитів, лімфоцитів із супресивною активацією та зниження числа регуляторних лімфоцитів, що вказує на посилення імунологічного запального процесу. Більш виражені зміни хелперно-цитотоксичних (CD4^+ і CD8^+), активованих ($\text{CD3}^+/\text{CDHLA-DR}^+$), супресивних ($\text{CD4}^-/\text{CD25}^+$) Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів (CD19^+), регуляторних клітин ($\text{CD4}^+/\text{CD25}^+$) верифіковані у хворих на ревматоїдний артрит порівняно з хворими на анкілозивний спондиліт, що свідчить про наявність більш потужної імунозалежної автоагресії у хворих на ревматоїдний артрит.

Порушення клітинної ланки імунітету супроводжується пригніченням активності ендотеліальної NO-синтази лімфоцитів крові пацієнтів з ревматоїдним артритом на $34,9 \pm 7,8 \%$ ($p < 0,05$), у пацієнтів із анкілозивним спондилітом – на $43,4 \pm 6,2 \%$ ($p < 0,001$) порівняно з практично здоровими особами з одночасною активацією її індукційної ізоформи.

Активність аргінази лімфоцитів крові хворих на ревматоїдний артрит зростає на $178,3 \pm 22,3 \%$ ($p < 0,001$), на анкілозивний спондиліт – на $272,6 \pm 30,2 \%$ ($p < 0,001$) порівняно з практично здоровими особами.

Порушення синтезу NO супроводжувалось пригніченням активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази плазматичної мембрани лімфоцитів крові пацієнтів з РА на $46,8 \pm 5,7 \%$ ($p < 0,001$), у пацієнтів з АС – на $39,4 \pm 6,4 \%$ ($p < 0,001$), активності Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФази мембран ЕПР лімфоцитів крові пацієнтів з обома патологіями – на $35,6 \pm 4,8 \%$ ($p < 0,001$) і $20,0 \pm 3,8 \%$ ($p < 0,001$) відповідно; активності Na^+ , K^+ -АТФази лімфоцитів крові пацієнтів із обома патологіями на $42,8 \pm 7,2 \%$ ($p < 0,001$) і $39,7 \pm 6,5 \%$ ($p < 0,001$) відповідно порівняно з практично здоровими особами.

Зміни активностей аргіназо-NO-синтазної та АТФазних систем лімфоцитів крові у пацієнтів з ревматоїдним артритом більш виражені, ніж із анкілозивним спондилітом, однак найчутливішим параметром є активність iNOS, що свідчить про визначальну роль порушень у цій регуляторній системі для формування та наростання запального ураження суглобів.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, анкілозивний спондиліт, лімфоцити, NO-синтаза, аргіназа, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФ-аза, Na^+ , K^+ -АТФ-аза.

Pathogenetic Mechanisms of the Occurrence of Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis with the Activation-Enzymatic and Phenotypic Features of Lymphocytes

N. Lychkovska, V. Chopyak, Z. Vorobets

Introduction. Significant prevalence of inflammatory diseases of the joints, the tendency to steady increase in their severity, high indicators due to this temporary disability and disability, especially those of middle-aged, determine the important medical and social importance of these diseases. At the present stage, RA and AU are considered as diseases based on immune disorders. It is known that blood lymphocytes are the key cells of the immune system that play a leading role in providing compensatory and adaptive responses of the organism.

The variety of visceral manifestations of inflammatory diseases testifies to the participation of universal mechanisms for the implementation of the systemic pathological process involving polypotent messengers with multifunctional effects. These universal messengers include nitrogen oxide (NO), calcium ions Ca^{2+} , which directly or indirectly regulate various physiological and biochemical processes. Studies of biochemistry and physiology in recent decades have shown that precision control (NO) and (Ca^{2+}) and the functioning of cellular enzymatic systems are provided. Among the latter, the leading role in maintaining NO- and ionic homeostasis of the cell belongs to NO synthase, arginase and ATP-bases. However, despite a significant number of studies devoted to the problem of the enzymatic

spectrum of lymphocytes, the study of the functional activity of their arginase-NO-synthase and ATP-systems is extremely limited, and the pathophysiological and immune mechanisms of their dysfunction are unclear.

The aim of the study. To find out the pathophysiologic mechanisms of the occurrence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis with the participation of arginase-NO-synthase and ATP-gidrolase systems of blood lymphocytes and cellular immunity.

Materials and methods. The study involved in randomized manner with the preliminary stratification the presence of 86 patients, [48 women (56.0 %) and 38 men (44.0 %); aged 18 to 56 years old], who were treated in Lviv Regional Clinical Hospital during 2012-2015. The study involved individuals with a diagnosis of RA or AS without the presence of concomitant lesions of connective tissue of inflammatory nature, other inflammatory diseases, oncological pathology at the time of the beginning of the study. The comparison (control) group consisted of practically (clinically) healthy persons ($n = 30$), representative by age and gender (57 % women, 43 % men, average age - 37.9 ± 2.2 years).

Mononuclear lymphocytes of human peripheral blood were isolated from heparinized freshly-received blood in a density gradient of the ficol triumbas. The viability of lymphocytes, which in all experiments was not less than 95.0 %, was evaluated by the color of trypan blue. In order to permeabilize the blood lymphocyte membranes and to reveal latent enzymatic activity to the suspension of lymphocytes, 0.1-0.3 % saponin was added.

Quantitative determination of the populations and subpopulations of lymphocytes was determined by the method of indirect immunofluorescence reaction with monoclonal antibodies to differentiating antigens of cell surface. Determination of phagocytic activity of neutrophils by absorption capacity was carried out on the basis of the method based on endocytosis with phagocytes of latex particles, which digitized cells in the cytoplasm in the form of round granules of blue color.

The activity of NO-synthase was determined by the specific cleavage of NADPH(H⁺). The activity of blood lymphocytes arrhiza was determined by the formation of urea. Ca²⁺, Mg²⁺, and Na⁺, K⁺ -ATFase activity of blood lymphocytes were determined spectrophotometrically by recording the process of hydrolysis of ATP on the accumulation of Rh. The protein content of the lymphocyte mixture was determined using the modified O. Lowry method.

Results. As a result of the conducted studies, changes in the activity of the arginase-NO-synthase system of the lymphocytes of the blood, the violation of the functional activity of the cells of the phagocytic system, and the change in the ratio of T-lymphocyte subpopulations in patients with inflammatory diseases of the joints have been detected. The growth of iNOS activity in these patients is accompanied by compensatory inhibition of the activity of the endothelial isoform NOS. Significant activation of iNOS activity leads to excessive NO formation in blood lymphocytes. NO in high concentrations triggers oxidative and nitrosic stress, which leads to a disturbance of the antioxidant-antioxidant balance. As a result, activation of apoptotic mechanisms and initiation of destructive processes in the cells occur, leading to an increase in dysfunction. At the same time, inhibition of the activity of ATPase systems indicates an overload of lymphocyte cytosol by Na⁺ and Ca²⁺ ions and a violation of ionic homeostasis, which contributes to the occurrence of cellular disturbances.

Conclusions. In patients with rheumatoid arthritis, due to the reduced number of T-cytotoxic lymphocytes, the number of T-helper cells, natural killer cells, and regulatory T-lymphocytes, cells with suppressive activation, activated, which indicates the activation of the cellular link of autoagression with the inclusion of regulatory mechanisms, and in patients for ankylosing spondylitis - activation of natural killer cells, activated T-lymphocytes, lymphocytes with suppressive activation and a decrease in the number of regular lymphocytes, indicating an increase in them. More pronounced changes in helper-cytotoxic (CD4⁺ and CD8⁺), activated (CD3⁺/CDHLA-DR⁺), suppressive (CD4⁺/CD25⁺) T-lymphocytes and B-lymphocytes (CD19⁺), regulatory cells (CD4⁺/CD25⁺) were verified in patients with rheumatoid arthritis, as compared to patients with ankylosing spondylitis, indicating that there is a more powerful immune-dependent autoagression in patients with rheumatoid arthritis.

Violation of the cellular level of immunity is accompanied by suppression of the activity of endothelial NO-synthase of blood lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis by 34.9 ± 7.8 % ($p < 0.05$), in patients with ankylosing spondylitis - by 43.4 ± 6.2 % ($p < 0.001$) compared to practically healthy subjects with the simultaneous activation of its inducible isoform.

The activity of the blood lymphocyte arrhythmias in rheumatoid arthritis patients increases by 178.3 ± 22.3 % ($p < 0.001$), with ankylosing spondylitis - by 272.6 ± 30.2 % ($p < 0.001$), compared with practically healthy subjects.

NO synthesis was accompanied by suppression of the activity of Ca²⁺, Mg²⁺ -ATPases of the plasma membrane of blood lymphocytes in patients with RA by 46.8 ± 5.7 % ($p < 0.001$), in patients with AS - by 39.4 ± 6.4 % ($p < 0.001$), activity of Ca²⁺, Mg²⁺ -ATPase of membranes of EPR of lymphocytes in patients with both pathologies by 35.6 ± 4.8 % ($p < 0.001$) and 20.0 ± 3.8 % ($p < 0.001$) respectively. The activity of Na⁺, K⁺ -ATPase of blood lymphocytes in patients with both pathologies was 42.8 ± 7.2 % ($p < 0.001$) and 39.7 ± 6.5 % ($p < 0.001$), respectively, compared with practically healthy subjects.

Changes in the activity of arginase-NO-synthase and ATPase system of lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis are more pronounced than with ankylosing spondylitis, but the most sensitive parameter is the activity of iNOS, which indicates the crucial role of disorders in this regulatory system for the formation and increase of inflammatory joint damage.

Keywords: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, lymphocytes, NO-synthase, arginase, Ca²⁺, Mg²⁺-ATP-ase, Na⁺, K⁺-ATP.



**М. О. Абрагамович, М. Л. Фармага,
О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра,
Н. В. Дробінська**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Ступені важкості синтропічної стійкої артеріальної гіпотонії у хворих на цироз печінки та їх залежність від показників добового моніторування артеріального тиску й класу ураження печінки за С. G. Child – R. N. Pugh

Вступ. Цироз печінки (ЦП) є серйозною клінічно-епідеміологічною і соціально-економічною проблемою охорони здоров'я через постійне зростання захворюваності серед людей зрілого та середнього віку, збільшення частки тимчасової непрацездатності, інвалідизації і смерті населення [3].

Порушення гемодинаміки за умов ЦП, що клінічно виявляється стійкою артеріальною гіпотонією (САГіп) з властивими лише для неї особливостями добового ритму й варіабельності артеріального тиску (АТ), важкість якої залежить від класу важкості за С. G. Child – R. N. Pugh [1], є одним із найбільш частих (трапляється у 70,0–90,0 % хворих на ЦП [2]) і небезпечних синтропічних коморбідних уражень. САГіп може призвести до виникнення порушення мікроциркуляції з гіпоксією тканин, набряку мозку, важкої серцевої недостатності, раптової смерті [4, 5, 8], а отже, є тим чинником, що впливає на важкість стану пацієнта, його прогноз, що слід брати до уваги, обираючи лікувальний комплекс.

Добове моніторування АТ (ДМАТ), уперше впроваджене у США близько 50 років тому [6], поширене в сучасній медичній практиці. ДМАТ – методика дослідження серцево-судинної системи за допомогою приладу автоматичної реєстрації АТ впродовж заданого проміжку часу з певними попередньо заданими інтервалами, дає змогу отримати інформацію про систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) АТ за добу, окремо у денний та нічний час, визначити їх похідні показники – середній (АТс) і пульсовий (ПАТ) АТ, проаналізувати показники динаміки АТ впродовж доби (особливо вночі та в ранкові години), нічне зниження (добовий індекс – ДІ), частку вимірів, що пе-

ревищують норму (індекс часу – ІЧ) чи опускаються нижче норми (індекс часу гіпотонії – ІЧГ) [6]. Використовується як у практичній медицині, так і в численних наукових дослідженнях [10–12] з метою вивчити патогенез і клінічно-інструментальні прояви ураження системи кровообігу у хворих на ЦП ДМАТ. Однак ДМАТ, що дає комплексну інформацію про особливості гемодинаміки пацієнта, доцільно застосовувати також для поділу САГіп на ступені важкості з урахуванням класу ЦП за С. G. Child – R. N. Pugh, яка необхідна для вдосконалення обстеження хворих, полегшення спостереження за ними та вибору правильної лікувальної тактики, але досі не розроблена.

Мета дослідження. Визначити ступені важкості синтропічної стійкої артеріальної гіпотонії у хворих на цироз печінки, виявити їх залежність від показників добового моніторування артеріального тиску та класу ураження печінки за С. G. Child – R. N. Pugh.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія») у дослідження залучено 603 хворих (445 чоловіків (73,8 %) і 158 жінок (26,2 %) віком від 19 до 80 років (середній вік $48,4 \pm 10,3$ року)), 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 відділу комунального закладу Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня».

Після комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження пацієнтів до початку лікування їх стратифікували за наявністю ураження системи кровообігу (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»). Виявлено 490 пацієнтів із ЦП та захворюваннями серцево-судинної системи, серед яких 173 випадки САГіп (26,69 %). Із-поміж цих хворих виокремлено 89 пацієнтів із сингтропічною САГіп без будь-яких інших уражень системи кровообігу (дослідна група – ДГ).

До контрольної групи увійшли 26 практично здорових добровольців аналогічних статі й віку.

Усім пацієнтам проведено ДМАТ за допомогою апарата АВРМ-04 (фірма Meditech, Угорщина), який стандартизовано за двома міжнародними класами точності – Association for Advancement of Medical Instrumentation (Сполучені Штати Америки) та British Hypertension Society (Велика Британія). Згідно зі стандартним протоколом монітор активувався через кожних 15 хв у денний час (з 06⁰⁰ по 21⁵⁹ год.) та через кожних 30 хв у нічний час (з 22⁰⁰ по 05⁵⁹ год.). До аналізу включали процедуру моніторингу, яка містила більш ніж 50 успішних вимірювань упродовж доби і щонайменше два успішних вимірювання впродовж кожної години за період моніторування [6]. Отримані результати аналізували за допомогою програмного забезпечення апарата АВРМBase – ver. 1.54 відповідно до стандартних формул. Брали до уваги такі добові показники: середньодобові, максимальні та мінімальні САТ, ДАТ, АТс та ПАТ, їх середні рівні за активний (АП) і пасивний періоди доби (ПП), індекс варіабельності (ІВ) для САТ, ДАТ, АТс і ПАТ, ДІ, ІЧ, індекс площі (ІП), ГІЧ та індекс площі гіпотонії (ГІП) для САТ, ДАТ і АТс.

Дослідження відбувалося у чотири етапи. На *першому* вивчено результати ДМАТ у пацієнтів із САГіп порівняно з результатами в осіб КГ. На *другому* етапі визначили критерії САГіп I, II і III ступенів важкості. На *третьому* етапі виявили залежність між результатами всіх показників ДМАТ і ступенями важкості САГіп. На *четвертому* етапі здійснили розподіл ступенів важкості САГіп залежно від класу ураження печінки. Клас ураження печінки (А, В або С) визначали за методикою С. G. Child – R. N. Pugh [9, 13] оцінивши показники білірубину, альбуміну, протромбінового індексу, ступеня важкості асцити та печінкової енцефалопатії. Зі 173 обстежених хворих у 35 із САГіп діагностували ЦП класу А, у 55 – класу В, у 83 – класу С.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмі EView із використанням описової статистики, дисперсійного аналізу ANOVA для виявлення статистично достовірної різниці між

досліджуваними групами, z-критерію для порівняння двох часток, кореляційного та багатофакторного дискримінантного аналізу, а також z-критерію для порівняння двох часток. Отримані результати представляли у вигляді $M(p_1; p_2)$, де M – середнє арифметичне, p_1 – нижня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього арифметичного, p_2 – верхня межа 95%-го довірчого інтервалу середнього арифметичного, n – кількість обстежених пацієнтів у групі. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. *Перший етап* дослідження, що полягає у характеристиці результатів ДМАТ у хворих ДГ порівняно з результатами в осіб КГ, поділено на декілька послідовних кроків. *Перший крок* – дослідження САТ, ДАТ, АТс і ПАТ (табл. 1) та їх похідних показників, що також опосередковано відображають АТ (табл. 2). Середній за добу САТ у хворих ДГ з ЦП та САГіп нижчий ніж відповідний показник у КГ. Його середнє арифметичне у пацієнтів ДГ становить 102,28 мм рт. ст. (100,44 мм рт. ст.; 104,12 мм рт. ст.), а в КГ – 126,81 мм рт. ст. (123,51 мм рт. ст.; 130,10 мм рт. ст.). Різницю між вибірками підтверджено статистично (Anova F-statistic = 163,26; $p = 0,00$). Максимальний за добу САТ нижчий у пацієнтів ДГ порівняно з КГ (129,78 мм рт. ст. (126,69 мм рт. ст.; 132,86 мм рт. ст.) проти 160,73 мм рт. ст. (154,11 мм рт. ст.; 167,35 мм рт. ст.)), що підтверджують результати статистичного аналізу (Anova F-statistic = 85,04; $p = 0,00$). Мінімальний за добу САТ у пацієнтів ДГ також достовірно нижчий, ніж у осіб КГ (81,74 мм рт. ст. (79,97 мм рт. ст.; 83,52 мм рт. ст.) проти 97,92 мм рт. ст. (95,05 мм рт. ст.; 100,79 мм рт. ст.)), Anova F-statistic = 79,16; $p = 0,00$).

Таблиця 1

Величини артеріального тиску, визначені методом добового моніторування, у пацієнтів дослідної і контрольної груп

№ з/п	Показники ДМАТ, мм рт. ст.	ДГ $n = 89$	КГ $n = 26$
1	САТ	102,28 (100,44; 104,12) *	126,81 (123,51; 130,10)
2	САТ _{макс.}	129,78 (126,69; 132,86) *	160,73 (154,11; 167,35)
3	САТ _{мін.}	81,74 (79,97; 83,52) *	97,92 (95,05; 100,79)
4	ДАТ	59,35 (58,14; 60,56) *	75,58 (73,16; 78,00)
5	ДАТ _{макс.}	80,57 (78,40; 82,77) *	101,42 (98,00; 104,85)
6	ДАТ _{мін.}	42,09 (40,75; 43,43) *	54,62 (51,54; 57,69)
7	АТс	73,56 (72,47; 74,66) *	93,19 (91,09; 95,30)
8	АТс _{макс.}	95,30 (93,14; 97,47) *	117,77 (114,79; 120,75)
9	АТс _{мін.}	56,49 (55,29; 57,70) *	70,73 (67,98; 73,48)
10	ПАТ	43,22 (41,40; 45,03) *	49,92 (46,46; 53,39)
11	ПАТ _{макс.}	62,02 (59,28; 64,77) *	78,08 (71,13; 85,03)
12	ПАТ _{мін.}	26,70 (25,33; 28,06)	29,35 (25,96; 32,74)

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ ($p < 0,05$).

Середній за добу ДАТ у пацієнтів ДГ становить 59,35 мм рт. ст. (58,14 мм рт. ст.; 60,56 мм рт. ст.), що достовірно менше, ніж у осіб КГ (75,58 мм рт. ст. (73,16 мм рт. ст.; 78,00 мм рт. ст.)), Anova F-statistic =

157,07; $p = 0,00$). Так само відрізняється максимальний за добу ДАТ (80,57 мм рт. ст. (78,40 мм рт. ст.; 82,77 мм рт. ст.) проти 101,42 мм рт. ст. (98,00 мм рт. ст.; 104,85 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 79,16; $p = 0,00$) і мінімальний ДАТ (81,74 мм рт. ст. (79,97 мм рт. ст.; 83,52 мм рт. ст.) проти 97,92 мм рт. ст. (95,05 мм рт. ст.; 100,79 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 79,16; $p = 0,00$).

Такою ж є і динаміка АТс, який є середнім ефективним тиском у всіх органах, свідчить про мікроциркуляцію крові у них [9] та обчислюється як середнє (не арифметичне) між САТ і ДАТ і дорівнює сумі ДАТ й однієї третьої різниці САТ і ДАТ. Середній за добу АТс у пацієнтів ДГ становить 73,56 мм рт. ст. (72,47 мм рт. ст.; 74,66 мм рт. ст.), що достовірно менше, ніж у КГ (93,19 мм рт. ст. (91,09 мм рт. ст.; 95,30 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 289,83; $p = 0,00$). Максимальний АТс у пацієнтів ДГ дорівнює 95,30 мм рт. ст. (93,14 мм рт. ст.; 97,47 мм рт. ст.), а мінімальний – 56,49 мм рт. ст. (55,29 мм рт. ст.; 57,70 мм рт. ст.). У КГ ці показники становлять 117,77 мм рт. ст. (114,79 мм рт. ст.; 120,75 мм рт. ст.) і 70,73 мм рт. ст. (67,98 мм рт. ст.; 73,48 мм рт. ст.) та є достовірно вищими, ніж у ДГ (Anova F-statistic = 107,52; $p = 0,00$ і Anova F-statistic = 114,71; $p = 0,00$).

ПАТ – ще одна похідна величина САТ і ДАТ, яка дорівнює їх різниці, у хворих ДГ дорівнює 43,22 мм рт. ст. (41,40 мм рт. ст.; 45,03 мм рт. ст.), що достовірно менше, ніж у осіб КГ (49,92 мм рт. ст. (46,46 мм рт. ст.; 53,39 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 12,26; $p = 0,00$). Нижчий максимальний та мінімальний за добу ПАТ також зафіксовано у пацієнтів ДГ (62,02 мм рт. ст. (59,28 мм рт. ст.; 64,77 мм рт. ст.) і 26,70 мм рт. ст. (25,33 мм рт. ст.; 28,06 мм рт. ст.) відповідно) порівняно з КГ (62,02 мм рт. ст. (59,28 мм рт. ст.; 64,77 мм рт. ст.) і 26,70 мм рт. ст. (25,33 мм рт. ст.; 28,06 мм рт. ст.) відповідно). Проте статистично підтверджується лише різниця між вибірками максимального за добу ПАТ (Anova F-statistic = 26,26; $p = 0,00$), між вибірками мінімального різниці статистично не підтверджена (Anova F-statistic = 2,92; $p = 0,09$).

Додатково оцінювали показники ІЧ, ІП, ГІЧ і ГІП (табл. 2). Вказані показники використовуються для докладнішої характеристики частоти високого й низького АТ, оскільки ІЧ – це кількість замірів АТ, коли АТ перевищує допустиму верхню норму, виражена у відсотках, ІП, що вимірюється в умовних одиницях, відображає площу під кривою добового графіка АТ, що перевищує нормальні показники, ГІЧ – відсоток вимірювань АТ, в яких АТ менший ніж нижня визначена межа норми, ГІП відображає площу, обмежену знизу графіком залежності тиску від часу, а зверху – лінією порогових (гіпотонічних) показників АТ. Як бачимо з табл. 2, зафіксований у пацієнтів ДГ САТ ІЧ (2,02 % (0,99 %; 3,05 %)) нижчий, ніж у осіб КГ (26,77 % (18,10 %; 35,44 %)), що підтверджено статистично (Anova F-statistic = 102,28; $p = 0,00$). Також САТ ІП у пацієнтів ДГ дорівнює 4,25 од. (1,64 од.; 6,85 од.), що достовірно нижче, ніж у КГ (75,92 од. (37,18 од.;

114,66 од.) Anova F-statistic = 47,98; $p = 0,00$). Відповідно у пацієнтів ДГ виявлено вищий показник САТ ГІЧ (9,69 % (6,28 %; 13,09 %)), ніж у осіб КГ, де середнє арифметичне САТ ГІЧ дорівнює нулю, що свідчить про те, що жоден із проведених за добу замірів не був нижче нижньої межі норми. Виявлено достовірну відмінність вибірки ДГ від вибірки КГ (Anova F-statistic = 9,51; $p = 0,00$). САТ ГІП у пацієнтів ДГ дорівнює 12,40 од. (6,66 од.; 18,14 од.), що достовірно більше, ніж у осіб КГ (0,00 од., Anova F-statistic = 6,21; $p = 0,00$).

Таблиця 2

Добові індекси часу та площі, визначені методом добового моніторування, у пацієнтів дослідної і контрольної груп

№ з/п	Показники ДМАТ	ДГ $n = 89$	КГ $n = 26$
1	САТ ІЧ, %	2,02 (0,99; 3,05)*	26,77 (18,10; 35,44)
2	САТ ІП, од.	4,25 (1,64; 6,85)*	75,92 (37,18; 114,66)
3	САТ ГІЧ, %	$n = 87$ 9,69 (6,28; 13,09)*	0,00 (0,00; 0,00)
4	САТ ГІП, од.	$n = 77$ 12,40 (6,66; 18,14)*	0,00 (0,00; 0,00)
5	ДАТ ІЧ, %	0,45 (0,19; 0,71)*	15,58 (9,95; 21,20)
6	ДАТ ІП, од.	0,83 (0,18; 1,48)*	23,42 (13,04; 33,80)
7	ДАТ ГІЧ, %	$n = 87$ 73,60 (68,98; 78,21)*	18,35 (11,58; 25,11)
8	ДАТ ГІП, од.	$n = 77$ 200,13 (175,35; 224,91)*	31,67 (14,98; 48,35)
9	АТс ІЧ, %	0,45 (0,16; 0,77)*	18,38 (12,29; 24,48)
10	АТс ІП, од.	0,67 (0,03; 1,31)*	29,65 (15,88; 43,43)
11	АТс ГІЧ, %	$n = 76$ 46,86 (40,94; 52,77)*	$n = 24$ 4,04 (1,73; 6,35)
12	АТс ГІП, од.	$n = 76$ 86,89 (70,02; 103,77)*	$n = 24$ 4,00 (1,32; 6,68)

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ ($p < 0,05$).

У пацієнтів ДГ ДАТ ІЧ дорівнює 0,45 % (0,19 %; 0,71 %), що менше, ніж у КГ (15,58 % (9,95 %; 21,20 %)), Anova F-statistic = 104,48; $p = 0,00$, а ДАТ ІП – 0,83 од. (0,18 од.; 1,48 од.), що також менше, ніж у осіб КГ (23,42 од. (13,04 од.; 33,80 од.)), Anova F-statistic = 66,88; $p = 0,00$. Вищий ДАТ ГІЧ зафіксовано у пацієнтів ДГ (73,60 % (68,98 %; 78,21 %)), як і ДАТ ГІП (200,13 од. (175,35 од.; 224,91 од.)) порівняно з особами КГ, де ці показники дорівнюють 18,35 % (11,58 %; 25,11 %) і 31,67 од. (14,98 од.; 48,35 од.) відповідно). Виявлено статистично підтверджену різницю між вибірками ДАТ ГІЧ у пацієнтів ДГ і КГ (Anova F-statistic = 143,34; $p = 0,00$) та між вибірками ДАТ ГІП (Anova F-statistic = 55,26; $p = 0,00$).

АТс ІЧ у пацієнтів ДГ дорівнює 0,45 % (0,16 %; 0,77 %), що достовірно менше, ніж у осіб КГ (18,38 % (11,58 %; 25,11 %)), Anova F-statistic = 124,00; $p = 0,00$. Також достовірно нижчий АТс ІП виявлено у пацієнтів ДГ (0,67 од. (0,03 од.; 1,31 од.)) порівняно із КГ (29,65 од. (15,88 од.; 43,43 од.)), Anova F-statistic = 19,83; $p = 0,00$ та ДГ і КГ (Anova F-statistic = 41,53; $p = 0,00$). Між вибірками у пацієнтів ДГ і КГ достовірної різниці не зафіксовано (Anova F-statistic = 63,89; $p = 0,00$). АТс ГІЧ у пацієнтів ДГ дорівнює 46,86 % (40,94 %; 52,77 %), що достовірно більше, ніж у КГ

(4,04 % (1,73 %; 6,35 %), Anova F-statistic = 64,36; $p = 0,00$). АТс ГПП також достовірно вищий у пацієнтів ДГ (86,89 од. (70,02 од.; 103,77 од.) порівняно з особами КГ, де АТс ГПП дорівнює 4,00 од. (1,32 од.; 6,68 од.), Anova F-statistic = 29,96; $p = 0,00$).

Отже, отримані нами результати показують, що середні, максимальні та мінімальні за добу САТ, ДАТ, АТс і ПАТ, а також їх похідні показники (ІЧ, ІП) у пацієнтів ДГ з ЦП та САГіп, порівняно з їх величинами у практично здорових добровольців КГ, достовірно нижчі, а їх ГІЧ та ГІП – достовірно вищі. Це підтверджує наявність у них САГіп, що є наслідком порушень у системі регулювання АТ, зокрема, зниження периферійного опору судин, підвищення серцевого викиду, гіповолемії з децентралізацією крові та виникнення так званого селезінкового застою.

Оцінка добового ритму АТ (табл. 3) – *другий крок* першого етапу дослідження. Вивчали такі показники, як середній САТ, ДАТ і АТс у денний період (активний, з 6⁰⁰ до 21⁵⁹ год.), середній у нічний період (пасивний, з 22⁰⁰ до 05⁵⁹ год.) та ДІ, тобто ступінь нічного зниження АТ виражений у відсотках окремо для САТ, ДАТ і АТс порівняно з аналогічними показниками в осіб КГ. Як бачимо з табл. 3, у пацієнтів ДГ зафіксовано достовірно нижчий, ніж у добровольців КГ САТ АП (105,62 мм рт. ст. (103,83 мм рт. ст.; 107,41 мм рт. ст.) проти 131,23 мм рт. ст. (127,72 мм рт. ст.; 134,74 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 181,16; $p = 0,00$). Величина САТ ПП у пацієнтів ДГ дорівнює 97,80 мм рт. ст. (95,84 мм рт. ст.; 99,77 мм рт. ст.), що достовірно нижче, ніж у осіб КГ – 116,42 мм рт. ст. (112,77 мм рт. ст.; 120,08 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 83,89; $p = 0,00$. Середнє арифметичне САТ ДІ дорівнює 7,52 % (6,36 %; 8,67 %), що достовірно нижче, ніж у осіб КГ (12,23 % (11,04 %; 13,42 %), Anova F-statistic = 17,69; $p = 0,00$).

Таблиця 3

Показники добового ритму артеріального тиску, визначені методом добового моніторингу, у пацієнтів дослідної і контрольної груп

№ з/п	Показники ДМАТ	ДГ $n = 89$	КГ $n = 26$
1	САТ АП, мм рт. ст.	105,62 (103,83; 107,41) *	131,23 (127,72; 134,74)
2	САТ ПП, мм рт. ст.	97,80 (95,84; 99,77) *	116,42 (112,77; 120,08)
3	САТ ДІ, %	7,52 (6,36; 8,67) *	12,23 (11,04; 13,42)
4	ДАТ АП, мм рт. ст.	61,98 (60,77; 63,19) *	80,12 (77,66; 82,57)
5	ДАТ ПП, мм рт. ст.	55,34 (53,91; 56,78) *	67,77 (64,87; 70,67)
6	ДАТ ДІ, %	10,58 (8,23; 12,34) *	16,31 (13,75; 18,87)
7	АТс АП, мм рт. ст.	76,45 (75,27; 77,63) *	97,15 (94,97; 99,34)
8	АТс ПП, мм рт. ст.	69,47 (68,10; 70,84) *	84,00 (81,29; 86,71)
9	АТс ДІ, %	9,24 (7,80; 10,67) *	14,50 (12,74; 16,26)

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ ($p < 0,05$).

Показники добового ритму ДАТ також достовірно нижчі у пацієнтів ДГ порівняно зі здоровими добро-

вольцями КГ. ДАТ АП у пацієнтів ДГ дорівнює 61,98 мм рт. ст. (60,77 мм рт. ст.; 63,19 мм рт. ст.), що достовірно нижче, ніж у осіб КГ (80,12 мм рт. ст. (77,66 мм рт. ст.; 82,57 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 195,58; $p = 0,00$). ДАТ ПП у пацієнтів ДГ дорівнює 55,34 мм рт. ст. (53,91 мм рт. ст.; 56,78 мм рт. ст.), що також достовірно нижче, ніж у осіб КГ (67,77 мм рт. ст. (64,87 мм рт. ст.; 70,67 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 65,91; $p = 0,00$). Відповідно у пацієнтів ДГ ДАТ ДІ також достовірно нижчий, ніж у осіб КГ (10,58 % (8,23 %; 12,23 %) проти 16,31 % (13,75 %; 18,87 %), Anova F-statistic = 1,59; $p = 0,15$).

У пацієнтів ДГ виявлено нижчий АТс АП, АТс ПП та АТс ДІ, ніж у осіб КГ. АТс АП у хворих ДГ дорівнює 76,45 мм рт. ст. (75,27 мм рт. ст.; 77,63 мм рт. ст.), що достовірно нижче, ніж у добровольців КГ (97,15 мм рт. ст. (94,97 мм рт. ст.; 99,34 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 280,62; $p = 0,00$). АТс ПП також нижчий у пацієнтів ДГ порівняно з КГ (69,47 мм рт. ст. (68,10 мм рт. ст.; 70,84 мм рт. ст.) проти 84,00 мм рт. ст. (81,29 мм рт. ст.; 86,71 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 100,18; $p = 0,00$). Зафіксований АТс ДІ також достовірно нижчий у пацієнтів ДГ порівняно з КГ (9,24 мм рт. ст. (7,80 мм рт. ст.; 10,67 мм рт. ст.) проти 14,50 мм рт. ст. (12,74 мм рт. ст.; 16,26 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 13,80; $p = 0,00$).

Отже, відповідно до отриманих результатів, у хворих ДГ з синтропічною САГіп порушений циркадний ритм АТ, що виявляється неадекватним зниженням АТ в пасивний період доби (ДІ до 9,9 %, що демонструє порушення співвідношення показників АТ за активний період удень і пасивний період уночі і який у нормі має становити 10,0–20,0 %). На нашу думку, це зумовлено наявністю значного дефекту у здатності оптимально регулювати АТ у хворих на ЦП з САГіп, зокрема, порушенням функціонування ниркових механізмів.

Третій крок першого етапу – вивчення ІВ АТ за добу – показника, що відображає зміни АТ внаслідок фізичної активності впродовж доби чи впливу психоемоційних чинників. Як відомо [7], вища від норми варіабельність АТ є чинником ризику виникнення важких ускладнень, наприклад, інсульт. Аналіз варіабельності АТ передбачає оцінку відхилення показника від кривої добового ритму, що на практиці найчастіше полягає у вивченні стандартного відхилення від середньої величини. Результати вивчення варіабельності АТ наведені в табл. 4. У пацієнтів ДГ зафіксовано достовірно нижчі, ніж у осіб КГ САТ СВ (10,37 мм рт. ст. (9,83 мм рт. ст.; 10,91 мм рт. ст.) проти 13,42 мм рт. ст. (12,19 мм рт. ст.; 14,65 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 26,25; $p = 0,00$), ДАТ СВ (8,65 мм рт. ст. (8,18 мм рт. ст.; 9,12 мм рт. ст.) проти 10,54 мм рт. ст. (9,72 мм рт. ст.; 11,36 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 15,03; $p = 0,00$), АТс СВ (8,75 мм рт. ст. (8,31 мм рт. ст.; 9,20 мм рт. ст.) проти 10,69 мм рт. ст. (9,83 мм рт. ст.; 11,55 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 17,03; $p = 0,00$) і ПАТ СВ (6,75 мм рт. ст. (6,33 мм рт. ст.; 7,18 мм рт. ст.) проти 9,23 мм рт. ст. (8,36 мм рт. ст.; 10,10 мм рт. ст.), Anova F-statistic = 29,24; $p = 0,00$).

Таблиця 4

Варіабельність артеріального тиску, визначена методом добового моніторування, у пацієнтів дослідної і контрольної груп

№ з/п	Показники ДМАТ, мм рт. ст.	ДГ $n = 89$	КГ $n = 26$
1	САГ СВ	10,37 (9,83; 10,91) *	13,42 (12,19; 14,65)
2	ДАТ СВ	8,65 (8,18; 9,12) *	10,54 (9,72; 11,36)
3	АТс СВ	8,75 (8,31; 9,20) *	10,69 (9,83; 11,55)
4	ПАТ СВ	6,75 (6,33; 7,18) *	9,23 (8,36; 10,10)

Примітка. * – статистично достовірна різниця порівняно з КГ ($p < 0,05$).

Зафіксовано достовірно нижчу варіабельність АТ у пацієнтів ДГ з ЦП та САГіп порівняно зі здоровими добровольцями КГ, що свідчить про порушення у системі регулювання АТ – надмірну вазодилатацію, неадекватну відповідь на вазоконстрикторний вплив тощо.

Отже, отримані на першому етапі дослідження результати підтверджують наявність у хворих ДГ САГіп із низьким АТ, порушеним циркадним ритмом і варіабельністю АТ.

На *другому етапі* визначали ступінь важкості САГіп. Вважаємо за доцільне використовувати середній за добу АТс, оскільки АТс є середнім ефективним (гемодинамічним) тиском у всіх органах, обчислюється як середнє (не арифметичне) між САТ і ДАТ, а отже, відображає їх динаміку. Для хворих на ЦП розроблено спеціальні анкети ранжування експертних оцінок, у яких величинам АТс надано відповідний ранг для подальшого опрацювання отриманої інформації методом багатофакторного дискримінантного аналізу. Взявши до уваги експертні оцінки ($p < 0,05$) в оцінюванні ступеня важкості САГіп у пацієнтів із ЦП (коефіцієнт конкордації – 0,84; значущість визначена за критеріями Р.Е. Фішера), у випадку, якщо середній за добу АТс, визначений методом ДМАТ, перебуває в межах від 80 до 76 мм рт. ст., діагностуємо легкий (I) ступінь важкості САГіп, від 75 мм рт. ст. до 70 мм рт. ст. – середній (II) ступінь важкості САГіп, а у випадках, коли середній за добу АТс менше 70 мм рт. ст. – важкий (III) ступінь важкості САГіп. Серед обстежених пацієнтів (173 пацієнти із САГіп) виявлено 54 пацієнтів із САГіп I ступеня важкості (31,21 %), 66 – із САГіп II ступеня (38,15 %) і 53 – з САГіп III ступеня (30,64 %).

Отже, майже у кожного третього хворого на ЦП з САГіп зафіксовано легкий (I ступінь важкості) САГіп, або середньої важкості (II ступінь), або важкий (III ступінь важкості) САГіп.

Третій етап дослідження полягав у визначенні кореляційного зв'язку між ступенями САГіп та показниками ДМАТ у пацієнтів ДГ (табл. 5).

Таблиця 5

Залежність ступенів важкості стійкої артеріальної гіпотонії від показників добового моніторування артеріального тиску

№ з/п	Показники ДМАТ	Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність, p	№ з/п	Показники ДМАТ	Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність, p	№ з/п	Показники ДМАТ	Коефіцієнт кореляції, r	Достовірність, p
1	САТ	-0,60 *	0,00	32	САТ АП	-0,62 *	0,00	60	САТ ІІІ	-0,59 *	0,00
2	САТ макс	-0,49 *	0,00	33	САТ макс АП	-0,13	0,28	61	САТ макс ІІІ	-0,44 *	0,00
3	САТ мін	-0,44 *	0,00	34	САТ мін АП	-0,44 *	0,00	62	САТ мін ІІІ	-0,50 *	0,00
4	САТ ІВ	-0,11	0,34	35	САТ ІВ АП	-0,14	0,25	63	САТ ІВ ІІІ	-0,15	0,21
5	САТ ІЧ	0,16	0,17	36	САТ ІЧ АП	-0,26 *	0,03	64	САТ ІЧ ІІІ	-0,24 *	0,04
6	САТ ІЧ	-0,27 *	0,02	37	САТ ІЧ АП	-0,27 *	0,02	65	САТ ІЧ ІІІ	-0,24 *	0,04
7	САТ ІІІ	-0,25 *	0,03	38	САТ ІІІ АП	0,53 *	0,00	66	САТ ІІІ ІІІ	0,35 *	0,00
8	САТ ГЧ	0,54 *	0,00	39	САТ ГЧ АП	0,49 *	0,00	67	САТ ГЧ ІІІ	0,30 *	0,01
9	САТ ГП	0,44 *	0,00	40	ДАТ АП	-0,77 *	0,00	68	ДАТ ІІІ	-0,69 *	0,00
10	ДАТ	-0,83 *	0,00	41	ДАТ макс АП	-0,51 *	0,00	69	ДАТ макс ІІІ	-0,67 *	0,00
11	ДАТ макс	-0,51 *	0,00	42	ДАТ мін АП	-0,40 *	0,00	70	ДАТ мін ІІІ	-0,50 *	0,00
12	ДАТ мін	-0,45 *	0,00	43	ДАТ ІВ АП	-0,22	0,06	71	ДАТ ІВ ІІІ	-0,28 *	0,02
13	ДАТ ІВ	-0,21	0,07	44	ДАТ ІЧ АП	-0,18	0,13	72	ДАТ ІЧ ІІІ	-0,23 *	0,04
14	ДАТ ДІ	0,12	0,30	45	ДАТ ІІІ АП	-0,13	0,26	73	ДАТ ІІІ ІІІ	-0,23 *	0,04
15	ДАТ ІЧ	-0,26 *	0,02	46	ДАТ ГЧ АП	0,56 *	0,00	74	ДАТ ГЧ ІІІ	0,67 *	0,00
16	ДАТ ІІ	-0,22 *	0,06	47	ДАТ ГП АП	0,76 *	0,00	75	ДАТ ГП ІІІ	0,38 *	0,00
17	ДАТ ГЧ	0,68 *	0,00	48	АТс АП	-0,89 *	0,00	76	АТс ІІІ	-0,76 *	0,00
18	ДАТ ГП	0,76 *	0,00	49	АТс макс АП	-0,56 *	0,00	77	АТс макс ІІІ	-0,64 *	0,00
19	АТс	-0,95 *	0,00	50	АТс мін АП	-0,53 *	0,00	78	АТс мін ІІІ	-0,54 *	0,00
20	АТс макс	-0,56 *	0,00	51	АТс ІВ АП	-0,15	0,19	79	АТс ІВ ІІІ	-0,23 *	0,04
21	АТс мін	-0,56 *	0,00	52	АТс ІЧ АП	-0,21	0,07	80	АТс ІЧ ІІІ	-0,23	0,05
22	АТс ІВ	-0,19	0,11	53	АТс ІІІ АП	-0,18	0,13	81	АТс ІІІ ІІІ	-0,17	0,15
23	АТс ДІ	0,14	0,23	54	АТс ГЧ АП	0,86 *	0,00	82	АТс ГЧ ІІІ	0,75 *	0,00
24	АТс ІЧ	-0,26 *	0,03	55	АТс ГП АП	0,86 *	0,00	83	АТс ГП ІІІ	0,71 *	0,00
25	АТс ІІІ	-0,20	0,08	56	ПАТ АП	-0,07	0,56	84	ПАТ ІІІ	-0,11	0,37
26	АТс ГЧ	0,89 *	0,00	57	ПАТ макс АП	-0,15	0,20	85	ПАТ макс ІІІ	-0,06	0,61
27	АТс ГП	0,87 *	0,00	58	ПАТ мін АП	0,09	0,46	86	ПАТ мін ІІІ	-0,06	0,61
28	ПАТ	-0,05	0,69	59	ПАТ ІВ АП	-0,21	0,07	87	ПАТ ІВ ІІІ	-0,01	0,93
29	ПАТ макс	-0,13	0,27	-	-	-	-	-	-	-	-
30	ПАТ мін	0,07	0,58	-	-	-	-	-	-	-	-
31	ПАТ ІВ	-0,14	0,23	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка. * – статистично підтверджений зв'язок зі ступенями важкості артеріальної гіпотонії.

Констатовано, що у взаємозв'язках зі ступенями важкості САГіп є низка ключових показників ДМАТ. Дуже сильний зворотний зв'язок зафіксовано між ступенем важкості САГіп та середнім за добу АТс ($r = -0,95, p < 0,05$), що свідчить про достовірне зниження АТс із наростанням ступеня важкості САГіп. Негативний сильний кореляційний зв'язок існує між ступенем важкості САГіп та середнім за добу ДАТ ($r = -0,83, p < 0,05$), ДАТ АП ($r = -0,77, p < 0,05$), АТс АП ($r = -0,86, p < 0,05$) і АТс ПП ($r = -0,76, p < 0,05$), а позитивний – між ступенем важкості САГіп і ДАТ ГІП ($r = 0,76, p < 0,05$), ДАТ ГІП АП ($r = 0,76, p < 0,05$), АТс ГІЧ ($r = 0,89, p < 0,05$), АТс ГІП ($r = 0,87, p < 0,05$), АТс ГІЧ АП ($r = 0,86, p < 0,05$), АТс ГІП АП ($r = 0,86, p < 0,05$), АТс ГІЧ ПП ($r = 0,75, p < 0,05$) та АТс ГІП ПП ($r = 0,71, p < 0,05$). Значний зворотний кореляційний зв'язок спостерігався між ступенем важкості САГіп та середнім за добу САТ ($r = -0,60, p < 0,05$), САТ АП ($r = -0,63, p < 0,05$), САТ ПП ($r = -0,59, p < 0,05$), САТ_{мін.} ПП ($r = -0,50, p < 0,05$), ДАТ ПП ($r = -0,69, p < 0,05$), ДАТ_{макс.} ПП ($r = -0,67, p < 0,05$), ДАТ_{мін.} ПП ($r = -0,50, p < 0,05$), ДАТ_{макс.} ($r = -0,51, p < 0,05$), ДАТ_{макс.} АП ($r = -0,51, p < 0,05$), АТс_{макс.} ($r = -0,56, p < 0,05$), АТс_{мін.} ($r = -0,56, p < 0,05$), АТс_{макс.} АП ($r = -0,56, p < 0,05$), АТс_{мін.} АП ($r = -0,53, p < 0,05$), АТс_{макс.} ПП ($r = -0,64, p < 0,05$), АТс_{мін.} ПП ($r = -0,54, p < 0,05$). Прямий кореляційний зв'язок зафіксовано між ступенями важкості САГіп та САТ ГІЧ ($r = 0,54, p < 0,05$), ДАТ ГІЧ ($r = -0,68, p < 0,05$), ДАТ ГІЧ АП ($r = 0,56, p < 0,05$), ДАТ ГІЧ ПП ($r = 0,67, p < 0,05$).

Отже, дослідження кореляційних зв'язків усіх показників ДМАТ залежно від важкості САГіп показало, що найбільш інформативним є показник АТс, інформативними є середній за добу, за активний і пасивний періоди САТ і ДАТ, середній за активний і пасивний період АТс, максимальний добовий ДАТ і АТс, максимальний окремо за активний період ДАТ і АТс, максимальний за пасивний період ДАТ і АТс, мінімальний добовий АТс, мінімальний за активний період АТс, мінімальний за пасивний період САТ, ДАТ і АТс, а також ГІЧ для САТ, ДАТ, АТс, ГІП для ДАТ і АТс, ГІЧ за активний період для ДАТ і АТс, ГІП за активний період для ДАТ і АТс, ГІЧ за пасивний період для ДАТ і АТс та ГІП за пасивний період для АТс, що вказує на доцільність використання цих показників, насамперед АТс, для діагностики САГіп у хворих на ЦП.

На *четвертому етапі* вивчали розподіл ступенів важкості САГП у пацієнтів із ЦП залежно від класу ураження печінки за С. G. Child – R. N. Pugh, базуючись на розробленій класифікації (табл. 6).

Таблица 6

**Розподіл пацієнтів за ступенями важкості синтронічної
стійкої артеріальної гіпотонії у кожному класі важкості
цирозу печінки за класифікацією
C. G. Child – R. N. Pugh**

№ з/п	Ступінь важкості артеріальної гіпотонії	Пацієнти з цирозом печінки, $n = 173$					
		Клас А, $n = 35$		Клас В, $n = 55$		Клас С, $n = 83$	
		n	%	n	%	n	%
1	I	30	85,71	24 *	43,64	0 * [#]	0,00
2	II	3	8,57	20 *	36,36	43 * [#]	51,81
3	III	2	5,71	11 *	20,00	40 * [#]	48,19

Примітки: * – статистично підтверджена різниця порівняно з показниками у класі А ($p < 0,05$); # – статистично підтверджена різниця порівняно з показниками у класі В ($p < 0,05$).

Найбільшу кількість пацієнтів із САГіп I ступеня важкості зафіксовано у класі А (30 хворих, 85,71 %), що підтверджено статистично під час порівняння з пацієнтами класу В (24 пацієнти, 43,64 %; $p < 0,05$) і С (жодного пацієнта, 0,00 %; $p < 0,05$). Виявлено також достовірно більшу кількість пацієнтів із САГіп I ступеня у класі В порівняно із класом С ($p < 0,05$). Найбільше хворих на ЦП та САГіп II ступеня є у класі С (43 пацієнти, 51,81 %). У класі А – три таких пацієнти (8,57 %), у класі В – 20 (36,36 %), що в обох випадках достовірно менше, ніж у класі С ($p < 0,05$). Між кількістю хворих на ЦП та САГіп II ступеня важкості у класах А і В зафіксовано статистично підтверджену різницю ($p < 0,05$). У класі С – 40 пацієнтів із САГіп III ступеня (48,19 %), що достовірно більше, ніж у класі А (два пацієнти, 5,71 %; $p < 0,05$) і класі В (11 пацієнтів, 20,00 %; $p < 0,05$). Між кількістю таких хворих у класах А і В різниця також є достовірною ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать, що з наростанням класу важкості ЦП за С. G. Child – R. N. Pugh зменшується кількість пацієнтів із САГіп легкого (I ступінь) і наростає кількість хворих із САГіп середнього (II ступінь) і важкого (III ступінь) ступенів.

Висновки. Проведено аналіз артеріального тиску, зафіксованого методом добового моніторування. З'ясовано, що у хворих на цироз печінки є синтропічна стійка артеріальна гіпотонія з порушеними циркадними ритмами та варіабельністю артеріального тиску. Виокремлено середній за добу середній артеріальний тиск, як найбільш інформативний показник, і класифіковано синтропічну артеріальну гіпотонію на три ступені важкості. Виявлено кореляційні зв'язки між показниками добового моніторування артеріального тиску та ступенями важкості стійкої артеріальної гіпотонії, серед яких найсильніший має середній за добу середній артеріальний тиск. З'ясовано, що з наростанням класу важкості цирозу печінки за С. G. Child – R. N. Pugh зменшується кількість пацієнтів із легкою синтропічною артеріальною гіпотонією і збільшується кількість хворих із синтропічною артеріальною гіпотонією середнього і важкого ступенів.

Список літератури

1. Абрагамович МО, Абрагамович ОО, Фармага МЛ, Толопко СЯ. Характеристика синтропічних 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 SY. Characteristics of syntropic polymorbid lesions in patients with liver cirrhosis and their dependence on the severity of the disease. Modern Gastroenterology. 2013;4:23-30) (Ukrainian).
2. Волошин ОІ, Присяжнюк ВП, Присяжнюк ПВ. Ураження серцево-судинної системи у хворих на цироз печінки невірусного походження. Клінічна та експериментальна патологія. 2009; 8(1):106–110 (Voloshyn OI, Prysiazhnyuk VP, Prysiazhnyuk PV. Defeat of the cardiovascular system in patients with cirrhosis of the liver of non-viral origin. Clinical and Experimental Pathology. 2009;8(1):106-10). (Ukrainian).
3. Гарбузенко ДВ. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени. Тер. архив. 2007;2:73–7 (Garbuzenko DV. Multiple organ hemodynamic disturbances in cirrhosis of the liver. Ter Archive 2007;2:73-7) (Ukrainian).
4. Лыховский ОИ, Сапожников АР, Сидоров НН. Функциональное состояние микроциркуляторного русла у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. 36. науч. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика (Київ). 2000:101–104 (Lykhovsky OI, Sapozhnikov AR, Sidorov NN. Functional state of microcirculatory channel in patients with chronic diffuse liver diseases. Collection of scientific papers of the employees of the KMAPO them. P. L. Shupika (Kyiv). 2000:101-104) (Russian).
5. Лыховский ОИ. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных хроническими диффузными заболеваниями печени: новый взгляд на проблему. Ліки України. 2004;9:57–59 (Lykhovsky OI. The state of cardiovascular system in patients with chronic diffuse liver diseases: new gazes on the problem. Medications of Ukraine. 2004;9:57-9) (Russian).
6. Сіренко ЮМ, Радченко ГД, Граніч ВМ, Рейко ММ, Перекрестов ВЯ, Поліщук СА та ін. Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики та лікування артеріальної гіпертензії: метод. рекомендації. К.: Інститут кардіології АМН України; 2001. 32 с. (Sirenko YM, Radchenko GD, Granych VM, Reiko MM, Perekrstov VY, Polishchuk SA et al. The value of daily blood pressure monitoring for the diagnosis and treatment of arterial hypertension: method. recommendations. Kyiv: Institute of Cardiology, Academy of Medical Sciences of Ukraine; 2001. 32 p.) (Ukrainian).
7. Черняга-Ройко УП, Сороківський СМ. Варіабельність артеріального тиску – стратегічна мішень комбінованої антигіпертензивної терапії чи міф експериментальних досліджень? Здоров'я України. 2012:1–3 (Chernyaga-Roiko UP, Sorokivsky SM. The variability of blood pressure is the strategic target of combined antihypertensive therapy or the myth of experimental research? Health of Ukraine. 2012:1-3) (Ukrainian).
8. Chen X, Pavlish K, Zhang HY. Effects of chronic portal hypertension on agonist-induced actin polymerization in small mesenteric arteries. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;290(5):1915-21. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00643.2005>
9. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. The liver and portal hypertension. Child CG, editor. Philadelphia: Saunders; 1964:50-64.
10. Møller S, Henriksen J. Cardiovascular complications of cirrhosis. Gut. 2008;57(2):268-78. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.112177>
11. Møller S, Henriksen JH. Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. Semin Nephrol. 1997;17(6):505-19.
12. Møller S, Winberg N, Henriksen JH. Noninvasive 24-hour ambulatory arterial blood pressure monitoring in cirrhosis. Hepatology. 1995;22(1):88-95.
13. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60(8):646-849. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>

Стаття надійшла до редакції журналу 16.07.2018 р.

Ступені важкості синтропічної стійкої артеріальної гіпотонії у хворих на цироз печінки та їх залежність від показників добового моніторингу артеріального тиску й класу ураження печінки за С. G. Child – R. N. Pugh

М. О. Абрагамович, М. Л. Фармага, О. О. Абрагамович,
О. П. Фаюра, Н. В. Дробінська

Вступ. Добове моніторування артеріального тиску у хворих на цироз печінки використовується у практичній медицині, а також у численних наукових дослідженнях для вивчення патогенезу й клінічно-інструментальних проявів ураження системи кровообігу. Добове моніторування артеріального тиску доцільно використовувати також для градації синтропічної стійкої артеріальної гіпотонії у хворих на цироз печінки на ступені важкості.

Мета. Визначити ступені важкості синтропічної стійкої артеріальної гіпотонії у хворих на цироз печінки, виявити їх залежність від показників добового моніторингу артеріального тиску та класу ураження печінки за С. G. Child – R. N. Pugh.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 603 хворих на цироз печінки (445 чоловіків і 158 жінок, середній вік $48,4 \pm 10,3$ року), з-поміж яких виокремлено 173 пацієнтів із синтропічною артеріальною гіпо-

тонією, із них – 89 пацієнтів із синтропічною артеріальною гіпотонією без будь-яких інших уражень системи кровообігу (дослідна група). До контрольної групи увійшли 26 практично здорових добровольців відповідних статі й віку. Усім пацієнтам окрім загальноприйнятого обстеження проведено добове моніторування артеріального тиску за допомогою апарата ABPM-04 (фірма Meditech, Угорщина) відповідно до стандартної методики.

Результати. Виявлено, що середні, максимальні та мінімальні за добу систолічний, діастолічний, середній і пульсовий артеріальний тиск, а також їх похідні показники у пацієнтів дослідної групи, порівняно з їх величинами у практично здорових добровольців, достовірно нижчі, що підтверджує наявність у них стійкої артеріальної гіпотонії. У хворих дослідної групи виявлено також порушення циркадного ритму та варіабельності артеріального тиску. Для визначення ступеня важкості гіпотонії доцільно використовувати середній за добу артеріальний тиск. У випадку, якщо середній за добу артеріальний тиск, визначений методом добового моніторування, становить від 80 мм рт. ст. до 76 мм рт. ст., діагностуємо легкий (I) ступінь важкості гіпотонії, від 75 мм рт. ст. до 70 мм рт. ст. – середній (II) ступінь важкості, а у випадках, коли середній за добу артеріальний тиск менше 70 мм рт. ст. – важкий (III) ступінь важкості артеріальної гіпотонії.

Серед обстежених пацієнтів (173 пацієнти із артеріальною гіпотонією) виявлено 54 пацієнтів із I ступенем важкості (31,21 %), 66 пацієнтів із II ступенем (38,15 %) та 53 пацієнтів із III ступенем (30,64 %) важкості артеріальної гіпотонії. Дослідження кореляційних зв'язків між показниками добового моніторування артеріального тиску залежно від важкості артеріальної гіпотонії показало, що найбільш інформативним є показник середнього за добу артеріального тиску, інформативною є також низка інших показників. Проаналізувавши розподіл ступенів артеріальної гіпотонії залежно від класу важкості цирозу за C. G. Child і R. N. Pugh, ми виявили, що із наростанням класу зменшується кількість пацієнтів із легким (I ступінь) і збільшується кількість хворих із середнім (II ступінь) і важким (III ступінь) артеріальної гіпотонії.

Висновки. Охарактеризовано артеріальний тиск, зафіксований методом добового моніторування артеріального тиску. З'ясовано, що у хворих на цироз печінки є синтропічна стійка артеріальна гіпотонія з порушеними циркадними ритмами та варіабельністю артеріального тиску. Виокремлено середній за добу артеріальний тиск, як найбільш інформативний показник, та класифіковано синтропічну артеріальну гіпотонію на три ступені важкості. Виявлено кореляційні зв'язки між показниками добового моніторування артеріального тиску та ступенями важкості стійкої артеріальної гіпотонії, серед яких найсильніший має середній за добу артеріальний тиск. Констатовано, що з наростанням класу важкості цирозу печінки за C. G. Child і R. N. Pugh зменшується кількість пацієнтів із легким ступенем синтропічної артеріальної гіпотонії і збільшується кількість хворих із синтропічною артеріальною гіпотонією середнього і важкого ступенів.

Ключові слова: цироз печінки, стійка артеріальна гіпотонія, класифікація.

Severity Degrees of Syntropic Stable Arterial Hypotension in the Cirrhotic Patients and Their Dependence on the Daily Blood Pressure Monitoring and Liver Damage Class by C.G Child - R.N. Pugh

M. Abrahamovych, M. Farmaha, O. Abrahamovych, O. Fayura, N. Drobinska

Introduction. Daily monitoring of the arterial blood pressure in the cirrhotic patients is used in the practical medicine, as well as in numerous scientific studies for the study of the pathogenesis, clinical and instrumental manifestations of the circulatory system injury. Daily monitoring of the arterial blood pressure should also be used for the syntropic arterial hypotension severity degrees gradation in the cirrhotic patients.

The aim of the study. To determine the syntropic arterial hypotension severity degrees in the cirrhotic patients, their dependence on the daily blood pressure monitoring and liver injury class according to C.G. Child - R. N. Pugh.

Materials and methods. The study involved 603 patients with liver cirrhosis (445 men and 158 women, mean age - 48.4 ± 10.3 years), among which - 173 patients with syntropic arterial hypotension, 89 patients of which - with syntropic arterial hypotension without any other disorders of the circulatory system (experimental group). The control group included 26 practically healthy volunteers of the respective gender and age. The daily blood pressure monitoring using the ABPM-04 (Meditech, Hungary) device according to the standard procedure was conducted for all the patients, in addition to the usual examination procedure.

Results. It was found that the average, maximum and minimum daily systolic, diastolic, mean and pulse blood pressure, as well as their derivative parameters in the patients of the experimental group, compared with their values in the practically healthy volunteers, are significantly lower, which confirms the presence of stable arterial hypotension in such category of patients. The disorders of the circadian rhythm and blood pressure variability were also found in

the patients of the experimental group. The average daily blood pressure is advisable to use to determine the severity of hypotension. In case if the average daily blood pressure, determined by the method of daily monitoring, ranges from 80 mmHg to 76 mmHg, we diagnose mild (I) degree of hypotension, from 75 mmHg to 70 mmHg - the average (II), and in cases when the average daily blood pressure is less than 70 mm Hg -severe (III) degree of arterial hypotension.

Among the examined patients (173 patients with arterial hypotension), 54 patients with I degree (31.21 %), 66 patients with II (38.15 %) and 53 patients with III (30.64 %) degree of arterial hypotension were found. The study of correlation between the indicators of daily blood pressure monitoring, depending on the arterial hypotension severity, showed that the average daily blood pressure is the most informative parameter, also the number of some other indicators are informative. After analyzing the distribution of degrees of arterial hypotension, depending on the severity of livercirrhosis by C.G. Child and R.N. Pugh, we found that with the increase of the class, the number of patients with mild (I degree) hypotension decreases and the number of patients with secondary (II degree) and severe (III degree) arterial hypotension increases.

Conclusions. We characterized the arterial pressure, recorded by the method of daily blood pressure monitoring. It was found that in the cirrhotic patients there is a syntropic stable arterial hypotension with the disturbed circadian rhythms and arterial pressure variability. The average daily blood pressure is set as the most informative parameter, and the syntropic hypotension is classified into three degrees of severity. Correlative relationships between the parameters of daily blood pressure monitoring and degrees of severity of stable arterial hypotension, among which the strongest has an average daily blood pressure, are revealed. It was stated that with the increase of the liver cirrhosisseverity class by C. G. Child and R. N. Pugh, the number of patients with mild degree syntropic hypotension decreases and the number of patients with syntropic arterial hypotension of moderate andsevere degrees increases.

Keywords: liver cirrhosis, stable arterial hypotension, classification.

**Cliff Rosendahl¹, N. Kiladze², T. Shulaia³**¹ The University of Queensland, Brisbane, Australia² Tbilisi State Medical University³ Medical Center "Marjani"

Non-melanoma Skin Cancers in Uranium Miners - Clinical Cases

Introduction. Using sources of ionizing radiation in various spheres of human life has become an integral part of the existence of modern society and the necessary condition for further scientific and technological progress. However, along with the obvious benefits, this increases the radiation burden and number of malignant neoplasms and the related reduction in life expectancy [4, 6].

The various health risks associated with uranium exposure are well known, which mainly concerns the lung cancer, but recently there has been a hypothesis that if uranium is photoactivated by ultraviolet radiation, it may be more dangerous for the skin. This idea is confirmed by statistics on countries with high levels of solar radiation and uranium deposits, which are being actively developed in such countries as Australia, Kazakhstan, Canada, Russia, etc. The following article provides a brief overview of the literature and presents 2 cases of basal cell carcinoma in the miners of the uranium mine.

The aim of the study. To analyze the overview of the accessible literature and the description of two clinical cases of non-melanoma skin cancers in uranium miners from the own practice.

Materials and methods. The content analysis, method of systemic comparative analysis, bibliosemantic method of studying of actual scientific researches concerning the practice of non-invasive methods of evaluation were used. The search for sources was carried out in the scientific meteorological databases: PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate by keywords: "uranium miners", "non-melanoma skin cancer", "UV", "dermatoscopy". Digital dermoscopic images were captured using dermatoscope (DermLite DL3 dermatoscope) mounted on a digital camera (Galaxy S-4 Samsung Corporation). Ultrasound gel was also used for immersion dermatoscopy. All images were evaluated using the algorithm of H. Kittler.

Results. Literature review. Skin cancer is the most common malignancy in fair-skinned population and in accordance with the statistical data, the incidence of melanoma has been increasing rapidly worldwide at a widely varied

rate among continents and countries. The highest incidence rates of skin cancer have been reported in New Zealand and Australia, followed by US and Europe. In Europe the highest indices are in Sweden, Switzerland and Great Britain [19]. Kazakhstan and Israel are also among the countries with the high incidence rates [12, 18].

Malignant neoplasms are the kind of environmentally indicative pathology, a highly informative and socially significant indicator of the health status of the population as a whole. Among the factors that have a direct or indirect impact on the dynamics and structure of the incidence of tumors should be attributed to environmental factors, including natural, anthropogenic, socio-economic and demographic factors. Exposure to ultraviolet rays is a major risk factor for development of skin cancer but individual risk depends on both constitutional and environmental factors. The constitutional risk factors of skin cancer include family history, red hair color, multiple moles syndrome, sun exposure sensitivity, etc. [10, 11], whereas solar ultraviolet (UV) radiation is a well-established environmental risk factor. The exposure to chemicals (polycyclic hydrocarbons derived from the incomplete combustion or distillation of coal or petroleum; inorganic arsenic and photosensitizing agents such as psoralens) and exposure to ionizing radiation are among the environmental factors as well. That is why skin cancers at the same time are also an indicator of the health of the population with a significant degree of dependence on the quality of the environment. The high incidence rate is often seen as a medical indicator of the environmental distress of the territory.

As the statistical data of the oncologic diseases show, the higher incidence rates coincide with countries that also have large uranium reserves - Australia, Kazakhstan, etc. According to the World Uranium Inventories of 2009, the country with the largest uranium reserves is Australia (29.0 %), followed by Kazakhstan (13.0 %), but in 2009 Kazakhstan came in first in the world for extraction of uranium, ahead of Canada [3] and the rate of skin malignant diseases in this country is still growing.

Natural radionuclides (EPN), being of natural origin, are present in varying amounts in most environmental objects. In the human body most of them come through the respiratory or digestive organs and pose a threat to health. According to UNSCEAR [1994], the largest contribution (70.0 %) to the total effective dose of population exposure is made by the natural radiation background. The average dose of internal irradiation due to radionuclides of terrestrial origin is about 1.35 mSv per year. The building materials, soil, artesian water and other objects of the natural environment can be the sources of radioactive emissions. The greatest threat to a human is represented by the isotopes of potassium-40, radium-226 and thorium-232. It should be noted that the danger to humans is not only uranium-238 and thorium-232, but also their daughter products of decay - radon and thoron. Being radioactive gases at a certain stage of decay, they can be distributed in space and get through the respiratory system into the human body, threatening their health. According to world estimates, radon is the cause of many thousands of deaths per year. Breathing air with the high content of radon, a person risks to get lung cancer. Doctors warn that radon is currently the main (after smoking) cause of lung cancer in all the countries.

The various health risks from natural uranium are well known, but in this report we want to emphasize the relationship between uranium exposure and skin cancer. Similar studies have been conducted in Switzerland, by Vienneau et al. [25].

Environmental Perspectives 125(06)-June 2017 [9] explored the dependence between skin cancer and effects of radon and UV exposure in different population. According to the literature non-melanoma skin cancer is often observed in former uranium miners [24]. Clinical aspects of the effect on the body of uranium compounds have been studied for decades. The earliest works on occupational diseases of workers in uranium mines date back to 1879. Experimental studies on many types of animals revealed different toxicity of uranium compounds depending on its physical and chemical properties. The highest toxicity, as it turned out, is possessed by soluble compounds of uranium, the least - poorly soluble (oxide-nitrous oxide, dioxide, tetrafluoride, etc. [1].

It is well known that radon is the second-leading cause of lung cancer after smoking, accounting for an estimated 3.0-14.0 % of cases [14]. Subsequently, the skin's outer layer is irradiated by the alpha particles from radon decay [7]. Annual dose to the skin at 200 Bq/m³ is estimated to be 25 mSv [8]. As such, the skin receives by far the second-highest dose after the respiratory tract; ranked from the highest to lowest, average doses are 97, 2.9, and <1 mSv respectively, for the lung, kidney, and all other organs [12].

Radiation impact on the personnel of uranium mines is mainly due to the internal irradiation with radioactive gas radon and the affiliate products of its decay. In addition, external gamma and beta radiation also affects the personnel of the mines. Uranium, as a rule, poses the greatest danger to human health in case of ingestion, inhalation or through

cracks in the skin (prolonged contact may also result into the large dose of external irradiation). In the body, uranium poses the threat, being both a toxic heavy metal and a radioactive substance. In addition, there is a number of signs that indicate possible synergism of these two types of effects on the body. The results of experiments and observations in humans show that undamaged skin seems to be an effective barrier for the penetration of transuranic radionuclides into the body. The analysis of injuries in workers of plutonium production showed that all cases of contamination of skin wounds with Pu can be divided into three categories. For the first category of persons, Pu is long detained at the wound site after reducing its concentration during the first month by 8-30 times from the amount received. The second category includes cases of contamination, in which the amount of radionuclides in the wound does not change for a long time, and then decreases to the background level. It is suggested that such dynamics of Pu level in the skin can be explained by the finding of a radionuclide close to the epidermis; the gradual dying off of its cells leads to skin cleansing. The third category is characterized by the contamination, in which the radionuclide quickly disappears from the wound TB of Pu compounds from the subcutaneous tissue is 28-30 days. The rate of absorption of complex compounds of Pu from the subcutaneous tissue is 5.0-10.0 % / h, and nitrate ²³⁹Pu □ 1.0 % / h. The resorption of Pu from muscle tissue obeys the same rules. The absorption of Pu and other transuranic radionuclides increases dramatically in the case of mechanical, thermal or chemical damage to the skin and they can quickly enter the blood and tissue fluid. The experiments showed that after administration of transuranic radionuclides to the subcutaneous tissue, the critical organs are not only the skeleton and liver, but also the tissues at the injection site. In case of polymer plutonium, high concentrations of the nuclide are also found in the regional lymph nodes [2].

Soluble uranium compounds such as nitrate can be absorbed through the skin [5, 20]. In studies with rabbits, death due to renal failure was observed to occur via this mode of exposure with a lowest LD 50 value of 28 mg U/kg as uranyl nitrate in an ethereal solution [20]. Rats and guinea pigs were observed to be significantly less sensitive. In the specific case of acute exposure of animals to uranyl nitrate, penetration into the intracellular space between the granular and horny layers of the skin was observed to occur within a period of 15 minutes; after 48 hours no residual uranium was observed in the skin [5]. These authors considered this to be due to the absorption of uranium into the systemic circulation resulting in weight loss and, in severe cases, death. More recent studies of sub-acute dermal exposure to uranyl nitrate (typical applied concentrations 0.6 g/ml uranyl hexahydrate to skin areas of between 0.5 and 16 cm²) by R. Lopez et al. [17] confirm the observations of earlier studies of acute exposure. In these studies, histological alterations of the kidney that increased in severity with the magnitude of exposure were noted along with the dose-dependent reduction in bone volume and bone alteration. Parameters describing

dermal absorption coefficients for various compounds have not been described although studies indicating changes in skin permeability with exposure to uranium (thereby favoring the entry of uranium into the body) have been reported. For example A. Ubios et al. [22] have determined that application of acute levels of soluble uranium compounds (i.e. 0.012 g U/day) to the skin can significantly reduce the thickness of the epidermis (41 ± 14 to 21 ± 10 μm). Such thinning of the epidermis was also observed to be present 60 days after the cessation of a 31 day, daily application regime. Results of these tests were considered by the authors to be rather due to the chemical than radiological effects of uranium.

A number of experiments conducted by the various researchers showed that uranium is capable to stimulate the "oxidative damage to DNA in the absence of serious radioactive decay". In the light of another experiment provided by this group of researchers, which points to the radiological potential of uranium, which contributes to genotoxic effects in vitro, scientists noted that "so there is a temptation to expect it should be noted that the uranium can release a tumor component, both "initiating" and "developing." This possible dual role can arise, for example, as a result of the emission of alpha particles, first causing a cancer mutation (tumor initiation), then the accumulation of an oxidative damage due to the properties of heavy metals and / or radioactive uranium emissions that contribute to the spread of cancer (tumor development) or vice versa.

Descriptions of clinical cases. In this report we discuss two cases, both patients are uranium miners with giant Squamous Cell Carcinoma (SCC) and multiple lesions of Basal Cell Carcinoma (BCC) and SCC misdiagnosed for years. Both cases are from the south-western region of Kazakhstan with a desert and very hot summer climate. Both these cases concern workers of the mining and smelting combine, which includes the extraction, processing and enrichment of uranium ore. SCC of the skin is the second most common type of skin cancer and is steadily increasing in frequency. Although most cutaneous SCCs can be diagnosed early and successfully treated, in a small percentage of cases, especially if neglected, they may obtain uncontrollable growth and substantial disfigurement. Cases with giant cutaneous SCCs can be very difficult to treat and despite aggressive excision can present with the recurrence and/or metastases

Patient N, 53 y. o., miner for years in uranium mine without family history of skin cancer and long-standing tumor with the duration of 3 years and fast increasing during last period. The lesion was unsuccessfully treated as pyogenic dermatitis (misdiagnosis). General condition is satisfactory, consciousness is clear, gait is not broken. Height - 165.0 cm, body weight - 55.0 kg. The structure of the body is incorrect - scoliosis of the thoracic spine. Skin is pale, except the face is free from the lesions. In the left half of the face there is a large cauliflower-like bleeding tumor of irregular and sharply demarcated rolled boards measuring 16 x 14 cm. The ulcer was extremely deep penetrating through the soft facial tissues into the temporal bone and the bony structures of the upper and

lower jaw with total destruction of cheek and partially chin. Necrotic protruding mass located in the bottom was with foul smelling. This lesion was neither itchy nor painful. Regional lymph nodes were not palpable, no distant metastases were noted. Laboratory test results including complete blood cell count, urine analysis, liver function test, chest X-ray and electrocardiogram were within normal limits or negative.

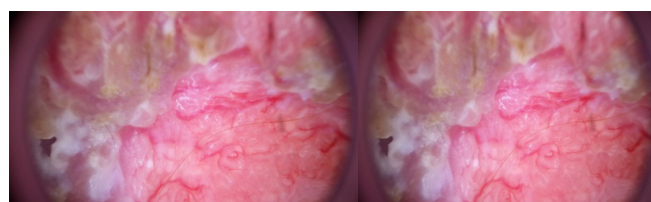


Fig. 1.

Dermatoscopy pattern: structureless white areas which is a hallmark for squamous cell carcinoma and testifies the synthesis of large amount of keratohyalin in SCC, irregular groups of perifollicular white circles, blood spots and polymorphic vessels, mostly thick branched, sometimes looped. Incisional biopsy was performed and histopathologically was confirmed low-grade squamous cell carcinoma.

The second case is presented by 56-year- old male, also a miner in uranium mine in the past, who came to the outpatient clinic with main complaints of ulcerative tumors and growths at different locations – body, arms, scalp and ear, as well as pain and foul smelling for the last two months. Patient has history of weight loss approximately about 6 kg during the last 5 months. General condition is satisfactory, consciousness a clear, gait is not broken. Height – 174.0 cm, body weight – 65.0 kg. During the clinical examination multiple lesions on the scalp, body, ear, face and arm were found. The first tumor located on the back was developed 5 years ago, it was misdiagnosed previously and treated as chronic pyoderma. The second site was developed on the scalp 4 years ago, other lesions on the arm, cheek and ear appeared almost together during this year. They were treated as multiple sites of pyoderma. Lesions on the scalp and back were presented by solid cutaneous masses of firm consistence (fig. 1, 2) with sharply demarcated borders. Under dermatoscopic examination in both cases the pattern of vessel arrangement was scored as radial, branched, clustered, centered, serpiginous, reticular or linear. We evaluated the presence of keratin crust/scale, central keratin mass, white circles, white pearls, white lines, white structureless areas and hemorrhage. As clue to malignance, pattern of

white circles characteristic for squamous cell carcinoma on the background of erythema was noted. Lesions on the arm, face and ear were represented as inconspicuous areas resembling superficial scars, ill defined, with scaling and tiny erosions covered by hemorrhagic crust. Upon palpation the platelike induration extending beyond the visible margins of the lesion was felt. At the ear surface, there were the large depressed area resembling morphea, small sites of pigmentation and telangiectasia and slightly raised lateral margins with rolled borders.



Fig. 2.

The dermatoscopic examination has shown that the most characteristic is the pattern of blood vessels. In the cases of superficial clinical variety, the pattern of vessels was usually thin and serpentine, their arrangement in majority of cases was branchy. The polymorphous pattern of vessels represented by serpentine and coiled vessels

was fixed as well. Clinical erythema during dermatoscopy was described as red or pink structureless area. In the dermatoscopic picture in case of ulcerations or erosions they were presented as structureless area often with the adherent fibers. The main additional features were randomly spaced white lines. The morphemic variety was differed with white structureless area and white lines. Dermatoscopic diagnosis of basal cell carcinomas was confirmed by morphologically.

Conclusion. Uranium mining and processing are associated with the wide range of potential adverse human health risks. The varying health risk from exposure to uranium is well established, but most of the information in the literature concerns malignant tumors of the respiratory tract thus lung is the part of the body that receives the highest dose of ionizing radiation during the exposure to uranium or its derivatives. Studies evaluating the possibility and conditions of penetration of uranium through the skin and its possible role in the development of skin malignancies have recently appeared in the literature [21, 23]. The incidence of skin cancer among uranium miner was reported by few authors [13] and they proved that ionizing radiation can cause skin cancer, usually basal cell carcinoma and in some cases malignancy may be initiated by the ionizing radiation and promoted by ultraviolet. Two described patients who lived in the desert region with a high summer temperature and abundant solar radiation can confirm the definite dependence of the onset of skin malignancy in the interaction with two important environmental factors - uranium and ultraviolet. The risk of non-melanoma skin cancers in this group requires careful clinical and dermatoscopy monitoring and in the case of suspicious lesions special tests like histology from a skin biopsy, immunohistochemical stains and/or electron microscopy. The future study of statistical data on skin cancers from similar regions is of no less interest.

References

1. Галибин ГП, Новиков ЮВ. Токсикология промышленных соединений урана. М.: Атомиздат; 1976. 184 с. (Galibin GP., Novikov JV. Toxicology of industrial composes of uranium. Moscow: Atomizdat; 1976. 184 p.) (Russian).
2. Калистратова ВС, Беляев ИК, Жорова ЕС, Нисимов ПГ, Парфенова ИМ, Тищенко ГС и др. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М., 2012. С. 201—214 (Kalistratova VS, Beliaev IK, Jorova ES, Nisimov PG, Parfenova IM, Tishchenko GS et al. Radiobiology of incorporated radionucleotides. Moscow: 2012. P. 201-214) (Russian).
3. Кониорова К. Казахстан вышел на первое место по добыче урана в мире (рус.). Информационное агентство TREND (30.12.2009) (Konirova K. Kazakhstan now is on the first place of uranium mining in the world. Information agency TREND (30.12.2009) (Russian).
4. Кундієв ЮІ, Нагорна АМ, Варивончик ДВ. Професійний рак. Епідеміологія та профілактика. К.: Наук. думка; 2008. 336 с. (Kundiev JI, Nagorna FM, Varyvonchik DV. Professional cancer. Epidemiology and prevention. Scientific thought. K., 2008. 336 p.) (Ukrainian).
5. DeRey BM, Lanfranchi HE, Cabrini RL. Percutaneous Absorption of Uranium Compounds. Environ Res. 1983;30:480-91. [https://doi.org/10.1016/0013-9351\(83\)90233-5](https://doi.org/10.1016/0013-9351(83)90233-5)
6. Domina EA, Chekhun VF. Experimental validation of prevention of the development of stochastic effects of low doses of ionizing radiation based on the analysis of human lymphocytes chromosome aberrations. Exp Oncol. 2013;35(1):65-8.
7. Eatough JP. Alpha-particle dosimetry for the basal layer of the skin and the radon progeny 218-po and 214-po. Phys Med Biol. 1997;42:1899. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/42/10/004>
8. Eatough JP, Henshaw DL. Radon and thoron associated dose to the basal layer of the skin. Phys Med Biol. 1992;37:955. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/37/4/010>
9. Environmental Health Perspectives. 2017. Doi: 10.1289,v.125,2017.
10. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer. 2005;41:28-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.10.015>
11. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer. 2005;41:2040-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.03.034>

12. Kendall GM, Smith TJ. Doses to organs and tissues from radon and its decay products. *J Radiol Prot.* 2002;22:389-406. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/22/4/304>
13. Kevin L, Randle H. Dermatologic surgery, Skin cancer in an atomic veteran: cause or coincidence? 2003;29(11):1100-04.
14. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW et al. A combined analysis of North American case-control studies of residential radon and lung cancer. *J Toxicol Environ Health Part A.* 2006;69:533-97. <https://doi.org/10.1080/15287390500260945>
15. Krewski D, Jerrett M, Burnett RT, Ma R, Hughes E, Shi Y et al. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. *Res Rep Health Eff Inst.* 2009;140(5):5-114.
16. Krewski D, Burnett R, Jerrett M, Pope CA, Rainham D, Calle E et al. Mortality and long-term exposure to ambient air pollution: ongoing analyses based on the American Cancer Society cohort. *J Toxicol Environ Health A.* 2005;68(13-14):1093-1109. <https://doi.org/10.1080/15287390590935941>
17. López R, Díaz Sylvester P, Ubios A, Cabrini R. Percutaneous toxicity of uranyl nitrate: its effect in terms of exposure area and time. *Health Phys.* 2000;78(4):434-7. <https://doi.org/10.1097/00004032-200004000-00007>
18. Marks R, Jolley D, Dorevitch AP, Selwood TS. The incidence of non-melanocytic skin cancers in an Australian population: results of a five-year prospective study. *Med J Aust.* 1989;150(9):475-8.
19. Monshi B, Vujic M, Kivaranovic D, Sesti A, Oberaigner W, Vujic I et al. The burden of malignant melanoma - lessons to be learned from Austria. *Eur J Cancer.* 2016;56:45-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.11.026>
20. Orcutt JA. The toxicology of compounds of uranium following application to the skin. Chapter 8 in: *Pharmacology and Toxicology of Uranium Compounds*. Voegtlin C, Hodge HC, editors. National Nuclear Energy Series VI. New York: McGraw-Hill Book Company; 1949:377-414.
21. Stearns D et al. Study may help explain link between uranium exposure and skin cancer. *NAUnews.* 2014. Available from: <http://news.nau.edu/study-may-help-explain-link-uranium-exposure-skin-cancer/>.
22. Ubios A, Marzorati M, Cabrini R. Skin alterations induced by long-term exposure to uranium and their effect on permeability. *Health Phys.* 1997;72(5):713-5. <https://doi.org/10.1097/00004032-199705000-00006>
23. Wadachi Y, Tashiro S. Skin surface contamination by uranium. *J Nucl Sci Technol.* 1967;4(4):50. <https://doi.org/10.1080/18811248.1967.9732726>
24. Wilson J, Zuniga MC, Yazzie F, Stearns DM. Synergistic cytotoxicity and DNA strand breaks in cells and plasmid DNA exposed to uranyl acetate and ultraviolet radiation. *J Appl Toxicol.* 2015;35(4):338-49. <https://doi.org/10.1002/jat.3015>
25. Vienneau D, de Hoogh K, Hauri D, Vicedo-Cabrera AM, Schindler C, Huss A et al. Effects of Radon and UV Exposure on Skin Cancer Mortality in Switzerland. *Environ Health Perspect.* 2017;125(6):067009. <https://doi.org/10.1289/EHP825>

Стаття надійшла до редакції журналу 03.07.2018 р.

Немеланомний рак шкіри у шахтарів уранових шахт – клінічні випадки

Кліф Розендаль, Н. Кіладзе, Е. Шулаїа

Вступ. Шкідливий вплив урану на здоров'я людини добре відомий. Головним чином це стосується уражень респіраторного тракту і розвитку раку легенів. Нещодавно була висунута гіпотеза, що уран може активуватись під дією ультрафіолету, що своєю чергою може спричинити рак шкіри. Цю ідею підтверджує статистика по країнах із високим рівнем сонячної радіації та уранових депозитів, які активно розвиваються (Австралія, Казахстан, Канада, Росія та ін.). Представлено короткий огляд літератури та два випадки раку шкіри у робітників уранові шахти.

Мета. Огляд літератури щодо впливу урану й ультрафіолету на виникнення раку шкіри та опис клінічних випадків з власної практики.

Матеріали й методи. Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень. Пошук джерел здійснено в наукометричних медичних базах інформації: PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate за ключовими словами: uranium miners, non-melanoma skin cancer, UV, dermatoscopy. Для цифрової дерматоскопії використано дерматоскоп DermLite DL3, вмонтований у камеру Galaxy S-4 Samsung Corporation, а також для імерсії – гель для ультразвукового дослідження. Всі зображення оцінені згідно з алгоритмом Г. Кітлера.

Результати. Аналіз сучасних доступних літературних даних і власні клінічні випадки опосередковано підтверджують активацію похідних урану під впливом ультрафіолету та їх спільну роль у виникненні злоякісних новоутворень шкіри.

Висновки. Огляд літератури та клінічні випадки з власної практики свідчать, що видобування, обробка і збагачення урану в умовах підвищеної інсоляції пов'язані з низкою ризиків не лише для дихальної системи, але й виникнення злоякісних новоутворень шкіри. Ризик захворювання на немеланомний рак шкіри в цих групах вимагає ретельного клінічного та дерматоскопічного моніторингу, а в підозрілих випадках – біопсії, проведення імунохімічних досліджень і т. ін. Не менш цікавим є вивчення статистичних показників росту онкологічної захворюваності в місцях покладів уранової руди і посиленої інсоляції.

Ключові слова: немеланомний рак шкіри, уранові шахти, інсоляція, дерматоскопія.

Non-melanoma Skin Cancers in Uranium Miners - Clinical Cases

C. Rosendahl, N. Kiladze, T. Shulaia

Introduction. Using sources of ionizing radiation in various spheres of human life became an integral part of the existence of modern society and the necessary condition for further scientific and technological progress. However, along with the obvious benefits, this increases the radiation burden and number of malignant neoplasms and the related reduction in life expectancy.

The various health risks associated with uranium exposure are well known, mainly it concerns the lung cancer, but recently there has been a hypothesis that if uranium is photoactivated by ultraviolet radiation, it may be more dangerous for the skin. This idea is confirmed by statistics on countries with high levels of solar radiation and uranium deposits, which are being actively developed, such as Australia, Kazakhstan, Canada, Russia, etc. The following article provides a brief overview of the literature and presents 2 cases of basal cell carcinoma in the miners of the uranium mine.

The aim of the study. To analyze the overview of the accessible literature and the description of two clinical cases of non-melanoma skin cancers in uranium miners from the own practice.

Materials and methods. The content analysis, method of systemic comparative analysis, bibliosemantic method of studying of actual scientific researches concerning the practice of non-invasive methods of evaluation were used. The search for sources was carried out in the scientific meteorological databases: PubMed-NCBI, Medline, CochraneLibrary, EMBASE, ResearchGate by keywords: "uranium miners", "non-melanoma skin cancer", "UV", "dermatoscopy". Digital dermoscopic images were captured using dermatoscope (DermLite DL3 dermatoscope) mounted on a digital camera (Galaxy S-4 Samsung Corporation). Ultrasound gel was also used for immersion dermatoscopy. All images were evaluated using the algorithm of H. Kittler.

Conclusions. The overview of the modern literature and clinical cases from our own practice suggest that uranium mining and processing are associated with a wide range of potential adverse human health risks and skin malignancy in this processes in not less important than of respiratory tract, especially since this risk is exacerbated by the exposure to ultraviolet light. The risk of non-melanoma skin cancers in this group requires careful clinical and dermatoscopy monitoring and in the case of suspicious lesions special tests like histology from of the skin biopsy, immunohistochemical stains and/or electron microscopy. The future study of statistical data on skin cancers from similar regions is of no less interest.

Keywords: uranium miners, non-melanoma skin cancer, UV, dermatoscopy.



**М. І. Швед, С. Й. Липовецька, В. Т. Гурський,
Н. М. Ковбаса, М. Я. Пельо**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Синдром такоцубо (takotsubo) (опис клінічного випадку з аналізом сучасних діагностично-лікувальних алгоритмів ведення хворих)

Вступ. Синдром такоцубо (СТ) – одна з форм часто зворотної серцевої недостатності, в основі якої лежить гостре катехолемінове оглушення міокарда без оклюзії вінцевих артерій із виникненням тимчасової лівошлуночкової (ЛШ) дисфункції [1–3].

Уперше цей синдром описали японський учений Н. Sato зі співавторами у 1990 р. Під час виконання коронарорентрокулографії ЛШ за формою нагадував «керамічний посуд із круглою основою та вузькою шийкою для ловлі восьминогів у морі» (з япон. такоцубо – пастка для восьминога) [2, 3].

Сьогодні розглядають такі основні патофізіологічні гіпотези СТ: судинні – гострий багатосудинний вінцевий спазм, «абортований» інфаркт міокарда (ІМ) зі спонтанною реканалізацією; міокардіальні – гостре зростання післянавантаження ЛШ, гостра обструкція вихідного тракту ЛШ, пряме катехоламінове оглушення міокарда [6].

Хворіють переважно жінки в постменопаузальному віці (80,0–90,0 %). Провокативним чинником зазвичай є сильний емоційний або фізичний стрес. Причина переважання жінок серед хворих СТ невідома, але існує припущення, що зменшення синтезу естрогену та вища чутливість міокарда жінок до токсичного впливу катехоламінів впливає на можливість виникнення синдрому [2, 3], яке має сезонну залежність (весною і влітку, хоча, згідно з японськими реєстрами, – там це осінь і зима) [5].

Мета дослідження. Проаналізувати сучасні засади діагностики та лікування пацієнтів зі синдромом такоцубо, описати власний клінічний випадок.

Матеріали й методи дослідження. Системний аналіз, бібліосемантика й аналіз випадку захворювання пацієнта з синдромом такоцубо. Пошук джерел здійснено за допомогою науково-статистичної бази даних медичної інформації: PubMed-NCBI.

Результати дослідження та їх обговорення. Огляд літератури. Синдром такоцубо – транзиторний стрес-індукований стан, який імітує гострий коронарний синдром. Хвороба належить до рідкісних і важких для верифікації через необхідність використовувати інвазивні методики.

Критерії діагностики СТ: 1. Транзиторні, зворотні порушення регіонарної скоротливості ЛШ чи правого шлуночка (ПШ), яким часто, проте не завжди, передують стресовий тригер (емоційний або фізичний); 2. Регіонарні порушення зазвичай більші за басейн кровопостачання однієї вінцевої артерії й часто виявляються циркулярною дисфункцією залученого сегмента ЛШ; 3. Відсутність причинних змін у вінцевих артеріях (гострого пошкодження бляшки, формування внутрішньовінцевого тромба, дисекції вінцевих артерій) чи інших патологічних процесів, що могли б пояснити транзиторну дисфункцію ЛШ (наприклад, гіпертрофічна кардіоміопатія, вірусний міокардит); 4. Нові, транзиторні зміни на ЕКГ (елевація сегмента ST, депресія ST, блокада лівої ніжки пучка В. Гіса, інверсія зубця Т чи/або подовжений інтервал QT); 5. Діагностичне збільшення вмісту натрійуретичних пептидів (НУП); 6. Відносно незначне збільшення вмісту тропонінів, що не відповідає площі ураження ЛШ; 7. Відновлення функції ЛШ за результатами методів візуалізації в динаміці спостереження (3–6 місяців) [4]. Ці ж дослідники наводять таблицю для визначення ризику серцево-судинних подій у хворих із СТ (табл. 1), а також діагностично-лікувальні алгоритми (табл. 2 і 3) ведення таких пацієнтів.

Таблиця 1

Таблиця 3

Стратифікація ризику пацієнтів із синдромом такоцубо

Чинники ризику	Великий ризик	Малий ризик
Великі чинники ризику		
Вік	≥75 років	Див. малі чинники ризику
Систолічний артеріальний тиск (САТ)	<110 мм рт. ст.	≥110 мм рт. ст.
Набряк легень	Наявний	Немає
Синкопе, шлуночкова тахікардія (ШТ) або фібриляція шлуночків (ФШ)	Наявні	Немає
Фракція викиду (ФВ) ЛШ	<35,0 %	Див. малі чинники ризику
Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (ОВТЛШ)	≥40 мм рт. ст.	Немає або <40 мм рт. ст.
Мітральна регургітація	Наявна	Немає
Апікальний тромб	Наявний	Немає
Новий дефект міжшлуночкової перегородки	Наявний	Немає
Розрив стінки ЛШ	Наявний	Немає
Малі чинники ризику		
Вік	70–75 років	<70 років
ЕКГ QTc	≥500,0 мс	<500,0 мс
Патологічний зубець Q	Наявний	Немає
Персистивна елевация ST ≥3 днів	Наявна	Немає
ФВ ЛШ	35,0–45,0 %	≥45,0 %
Стресорний чинник	Наявний	Немає
НУП	≥600,0 пг/мл	<600,0 пг/мл
N-термінальний пропептид НУП	≥2000,0 пг/мл	<2000,0 пг/мл
Супутня обструктивна ішемічна хвороба серця	Наявна	Немає
Бівентрикулярна дисфункція	Наявна	Немає

Лікувальний алгоритм за наявності синдрому такоцубо



Опис клінічного випадку. 13.04.2018 р. до палати інтенсивної терапії кардіологічного відділення Тернопільської університетської лікарні ушпиталено пацієнтку Г., 73 років, зі скаргами на тривалий пекучий біль за грудниною, помірну задишку, загальну слабкість. Із анамнезу з'ясовано, що жінка хворіє на гіпертонічну хворобу понад 20 років з епізодичними підвищеннями артеріального тиску (АТ) до 140–160/90 мм рт. ст., частіше після стресу. Періодично вживала гіпотензивні лікарські засоби. Упродовж останніх років під час психоемоційного та фізичного перевантаження виникав тиснучий біль у ділянці серця та за грудниною тривалістю 15–20 хв. У 1982 р. проведено екстирпацію матки з приводу симптомної міоми.

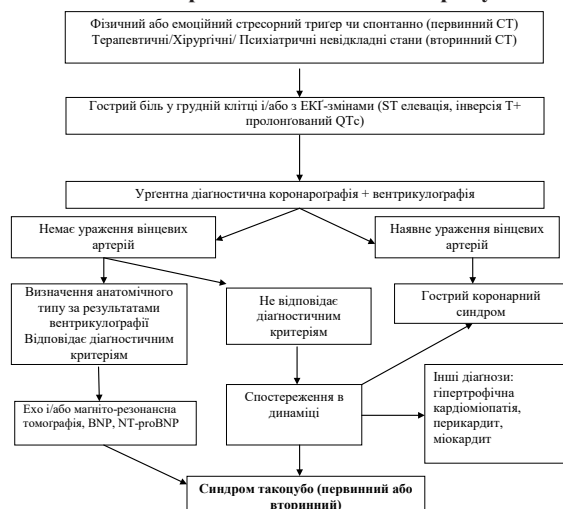
Стан раптово погіршився 11.04.2018 р., коли з'явився пекучий біль за грудниною після фізичного навантаження. Через рецидивування больового синдрому 13.04.18 р. ушпиталена в палату інтенсивної терапії Тернопільської університетської лікарні.

На час шпиталізації шкірні покриви блідо-рожеві, сухі, теплі на дотик. Периферійних набряків немає. Додаткові тони та шуми під час аускультатії серця, а також хрипи в легенях не вислуховувались. Печінка +1,0 см нижче реберної дуги. АТ – 110/80 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 75/хв, сатурація кисню згідно з результатами пульсоксиметрії (без інгаляції кисню) – 96,0 %.

Результати ЕКГ (13.04.2018 р.) – ритм синусовий, правильний, частота серцевих скорочень – 84/хв, елевация сегмента ST до 5,0 мм у V3–V6, у II, III, аVF патологічний зубець Q та елевация сегмента ST до 2,0 мм (рис. 1).

Таблиця 2

Діагностичний алгоритм за наявності синдрому такоцубо



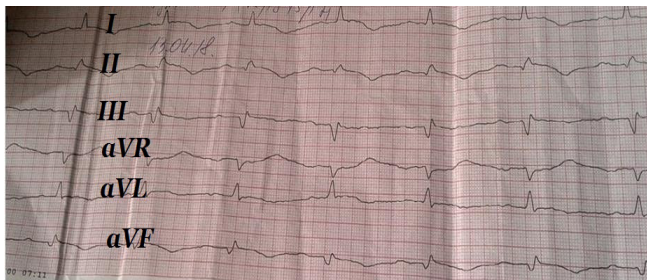
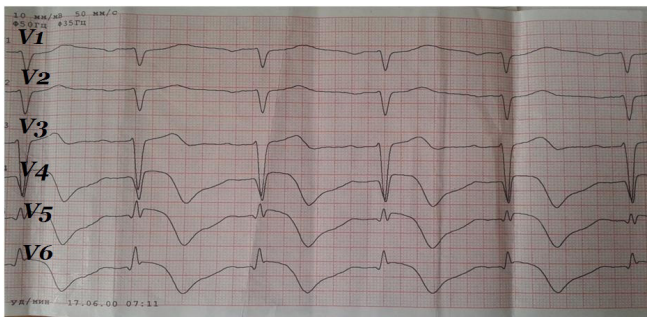


Рис. 1. ЕКГ пацієнтки Г. станом на 13.04.2018 р.

Діагностично зафіксовано збільшення вмісту МВ фракції креатинфосфокінази (МВ-КФК) – до 31,6 Од/л (норма < 25,0 Од/л) і тропоніну Т – до 886,3 пг/мл (норма < 14,0 Од/л). За результатами (ЕхоКС) виявлено акінез верхівки з прилеглими до неї сегментами перегородки, бічної та передньої стінок, зниження ФВ до 45,0 %.

Взявши до уваги описані вище клінічні та лабораторно-інструментальні показники, пацієнтці поставили попередній діагноз «Гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST» та призначили подвійне антитромбоцитарне лікування (кардіомагніл, клопідогрель), гепарин по 1,0 ОД/кг, статини (крестор 40,0 мг/добу), антиангінальні (іzosорбіту динітрат, метопролол) та гіпотензивні (валсартан) лікарські засоби.

Кількість балів за шкалою GRACE – 193 (понад 3,0 %), що відповідає категорії високого ризику виникнення ускладнень і смерті. Через рецидив ангінозного синдрому 14.04.2018 р. проведено ургентну коронарографію, на якій не виявлено ураження вінцевих артерій: права вінцева артерія – широка, в усті стеноз до 30 %; ліва вінцева артерія – стовбур широкий, без звужень, огинаюча артерія – без звужень, передня міжшлуночкова артерія – різке перекалібрування діаметра на початку 7-го сегмента – від 4 до 2 мм, +2 мм діагональна гілка 1 – не виключено стеноз 60–65 % ?, кровоплин ТІМІ 3 (рис. 2). За результатами коронаровентрикулографії визначено характерну конфігурацію ЛШ з акінезом і балоноподібною дилатацією верхівкових сегментів, що наштовхнуло на думку про наявність у хворої СТ (рис. 3).

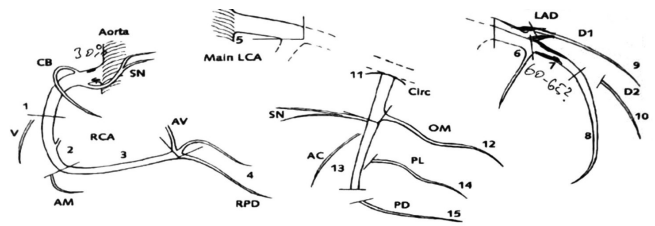


Рис. 2. Протокол операції коронаровентрикулографії пацієнтки Г. (14.04.2018 р.).

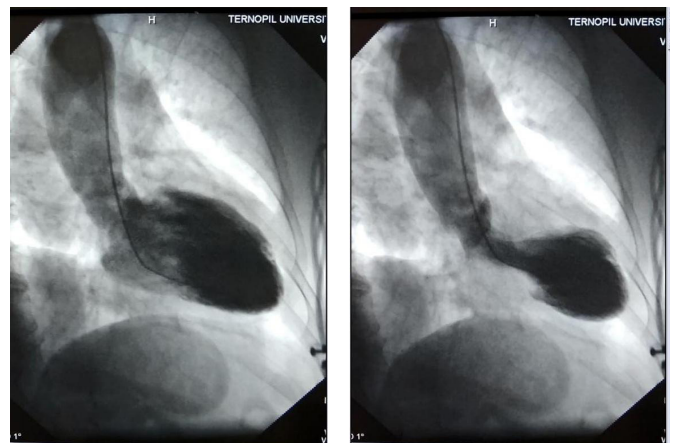


Рис. 3. Результати коронаровентрикулографії пацієнтки Г. (14.04.2018 р.)

Діагноз СТ підтверджено результатами клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень у динаміці, зокрема, показниками ЕКГ від 18.04.2018 р., які свідчать про позитивну динаміку: опущення сегмента ST до 3,0 мм у V2–V6 із формуванням від'ємного зубця Т, опущення сегмента ST до 1,0 мм у II, III, aVF (рис. 4).

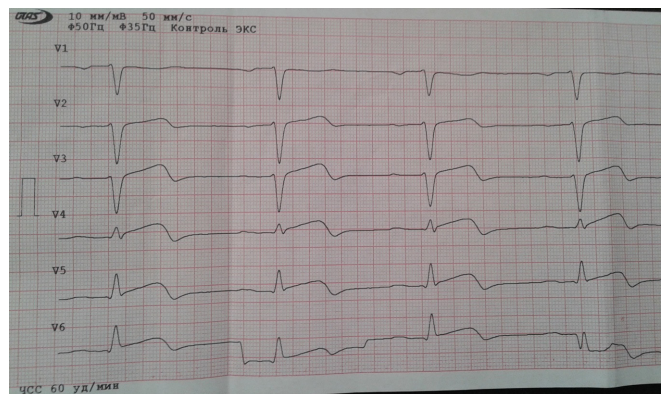
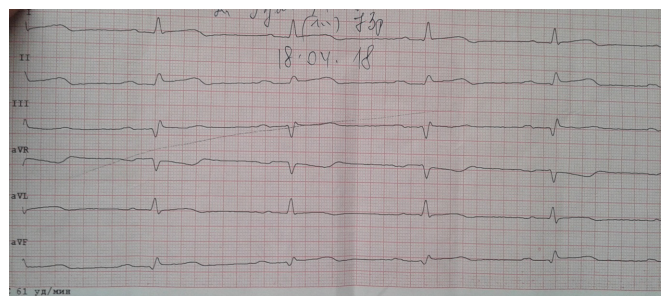


Рис. 4. ЕКГ пацієнтки Г. станом на 18.04.2018 р.

У аналізах сироватки крові, виконаних у динаміці, за 19.04.2018 р. – тропоніновий тест – 58,05 пг/мл; 23.04.18 р. – 22,50 пг/мл; МВ-КФК – 19.04.18 р. – 26,9 Од/л; 23.04.18 р. – 12,7 Од/л.

18.04.2018 р. пацієнтці проведена контрольна ЕхоКС: аорта в корені 3,3 см, висхідний відділ – 3,7 см, клапан аорти – тристулковий, із дрібними кальцинатами, розкриття достатнє, регургітація (+), ліве передсердя – 3,7 см. Стінки: міжшлуночкова перегородка – 1,6 см, задня стінка ЛШ – 1,45 см, гіпокінез верхівки та прилеглих до неї сегментів перегородки, бічної і передньої стінок. Кінцево-діастолічний розмір ЛШ – 4,6 см, ПШ – 2,0 см. Мітральний клапан у нормі. ФВ – 45,0 %. Систолічний тиск у легеневій артерії – 14 мм рт. ст. Діастолічна дисфункція за релаксаційним типом.

Пацієнтку Г. виписано зі стаціонару на 12-ту добу захворювання. На час виписки стан хворої поліпшився, гемодинаміка стабільна, клінічних ознак серцевої недостатності немає, параметри лабораторних біомаркерів некрозу міокарда в нормі. Рекомендовано

повторне кардіологічне обстеження через 3-4 місяці для оцінки динаміки змін на ЕКГ, скоротливої здатності ЛШ, оскільки результати досліджень тривалого спостереження за хворими, які перенесли СТ, свідчать, що ця категорія пацієнтів має високий ризик рецидивів гострого коронарного синдрому. Частота рецидивів становить 1,0–2,0 % на рік, а впродовж 5 років може сягнути від 5,0 до 22,0 % [2].

Висновки. Синдром такоцубо – новий синдром у кардіології з багатьма недостатньою мірою дослідженими й висвітленими елементами патофізіології, клінічно-лабораторної та інструментальної діагностики, а також лікування. Сучасні рекомендації мають в основі дані невеликих реєстрів та серії клінічних випадків. Отже, потрібно провести рандомізовані контрольовані дослідження для ідентифікації оптимальної тактики ведення таких пацієнтів, а також організувати національні й міжнародні реєстри для збору інформації з метою більшого розуміння епідеміології цього захворювання.

Список літератури

1. Пархоменко АН, Лутай ЯМ, Іркин ОІ, Кушнір СП, Степура АА, Белый ДА. Синдром «разбитого сердца» – клинический случай. Здоров'я України. 2017;4:12–3 (Parkhomenko AN, Lutai YaM, Irkin OI, Kushnir SP, Stepura AA, Belyi DA. Syndrome of "broken heart" is a clinical case. Health of Ukraine. 2017;4:12-3).
2. Гиляревский СР. Кардиомиопатия такоцубо. Подходы к диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 184 с. (Hiliarevskiy SR. Cardiomyopathy Takotsubo. Approaches to diagnosis and treatment. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 184 p.).
3. Болдueva СА, Рыжикова МВ, Швеца НС, Леонова ИА, Титова ИЮ, Кочанов ИИ. Синдром такоцубо как острая форма микроваскулярной стенокардии. Описание клинического случая. Рациональная фармакотерапия в кардиологии [Интернет]. 2017 [цитовано 2018 Трав. 18]; 13(4):489–494. Доступно: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-489-494> (Boldueva SA, Ryzhykova MV, Shvets NS, Leonova IA, Titova IYu, Kochanov IN. The Takotsubo Syndrome is like a sharp form of microvascular angina. Description of the clinical case. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. [Internet]. 2017 [cited 2018 May 18]; 13(4):489-494. Available from: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-489-494> (Russian) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-489-494>
4. Lyon Alexander R., Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2016;18:8-27. <https://doi.org/10.1002/ejhf.424>
5. Watanabe M, Izumo M, Akashi YJ. Novel Understanding of Takotsubo Syndrome. Int Heart J. 2018;59(2):250-55. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-586>
6. Pelliccia F, Kaski JC, Crea F, Camici PG. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome. Circulation. 2017;135(24):2426-41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027121>
7. Madias JE. Tachycardia and hypotension in patients with takotsubo syndrome: any insights about their management? Eur J Heart Fail. 2018. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1211>
8. Kawano H, Yamasa T, Arakawa S, Matsumoto Y, Sato O, Maemura K. We need more useful surrogate markers for the efficacy of beta-blockers for the treatment of Takotsubo cardiomyopathy. Geriatr Gerontol Int. 2018;18(5):817-8. <https://doi.org/10.1111/ggi.13319>
9. McLean AS, Slama M, Chew M. Does this patient have takotsubo syndrome? Intensive Care Med. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5189-6>

Стаття надійшла до редакції журналу 21.05.2018 р.

Синдром такоцубо (takotsubo) (опис клінічного випадку з аналізом сучасних діагностично-лікувальних алгоритмів ведення хворих)

М. І. Швед, С. Й. Липовецька, В. Т. Гурський, Н. М. Ковбаса, М. Я. Пельо

Вступ. Синдром такоцубо (СТ) – транзиторний стрес-індукований стан, який імітує гострий коронарний синдром. Хвороба належить до рідкісних і важких для верифікації через необхідність використання інвазивних методик.

Мета. Аналіз сучасних підходів до діагностики і лікування хворих із синдромом такоцубо та розбір власного клінічного випадку.

Матеріали й методи. Системний аналіз, бібліосемантика й аналіз випадку захворювання конкретного пацієнта з синдромом такоцубо. Пошук джерел здійснено за допомогою науково-статистичної бази даних медичної інформації: PubMed-NCBI.

Результати. Синдром такоцубо – один із клінічних варіантів гострого коронарного синдрому. Класичною моделлю синдрому вважається регіональне порушення руху стінок лівого шлуночка: циркулярна гіпокінезія верхівки та середніх відділів при гіперкінетичному стані базальних відділів, що діагностується за даними трансторакальної ехокардіоскопії. Рандомізованих клінічних досліджень специфічного лікування таких пацієнтів не проводили.

Висновки. Сучасні інвазивні методи діагностики хвороб серця (ехокардіоскопія, коронарорентрикулографія, визначення біомаркерів некрозу міокарда) дають змогу надійно верифікувати синдром такоцубо. Для розробки оптимальної тактики ведення пацієнтів із синдромом такоцубо доцільно провести рандомізовані дослідження.

Ключові слова: синдром такоцубо, діагностично-лікувальний алгоритм.

Takotsubo Syndrome (Takotsubo) (Clinical Case with the Analysis of Modern Diagnostic and Therapeutic Algorithms for the Management of Patients)

M. Shved, S. Lypovetska, V. Gurskyi, N. Kovbasa, M. Pelo

Introduction. Takotsubo syndrome is a transient stress-induced condition that simulates acute coronary syndrome. The disease is rare and difficult for verifying due to necessity of using invasive techniques. At present, there are following main pathophysiological hypotheses of Takotsubo syndrome: vascular – acute multi-vessel coronary spasm, «aborted» myocardial infarction with spontaneous recanalization; myocardial – acute increasing of post-load of left ventricle, acute obstruction of the output tract of left ventricle and direct catecholamine myocardial stunning.

The aim of the study. analysis of modern approaches for diagnostics and treatment of patients with Takotsubo syndrome and analysis of our own clinical case.

Materials and methods. Systemic analysis, bibliosemantics and analysis of case of a specific patient with Takotsubo syndrome. The searching of sources was carried out using scientific - statistical database of medical information: PubMed - NCBI. Totally, 9 sources in English and Russian languages were analyzed.

Results. Takotsubo syndrome is one of the clinical variants of acute coronary syndrome. At present, the classic model of the syndrome is a regional violation of the movement of the walls of the left ventricle: circular hypokinesia of the apex and middle segments with hyperkinesia of the distal segments which is diagnosed by transthoracic echocardiography. The criteria for diagnosis of Takotsubo syndrome are: transient, inverse violations of regional contractility of the left or right ventricle, which often, but not always, preceded by a stress trigger (emotional or physical); regional violations are usually larger than the blood supply pool of one coronary artery and are often manifested by circular dysfunction of the involved segment of the left ventricle; the absence of causative changes in the coronary arteries (acute damage to the plaque, the formation of intracoronary thrombus, dissection of the coronary arteries) or other pathological processes that could explain transient left ventricle dysfunction (for example - hypertrophic cardiomyopathy, viral myocarditis); new, transient changes in the electrocardiogram (ST segment elevation, ST segment depression, blockade of the left leg of a bunch of Qis, inversion of the T wave and/or long QT interval); diagnostic increasing of natriuretic peptides; a relatively small increasing of troponins, which does not correspond to the area of lesions of the left ventricle; restoration of left ventricular function based on results of visualization methods in dynamic observation (3-6 months). However, to diagnose the Takotsubo syndrome, it is extremely important to exclude acute coronary occlusion by performing an early coronarography and determining the level of cardiac biomarkers.

The clinical course of the pathology, the results of clinical and laboratory diagnostic methods (troponin test), visualization methods of diagnostics (echocardiography) and interventional examination of coronary vessels (coronaro- and ventriculography) gave us reasons to suspect the presence of Takotsubo syndrome and to choose the right therapeutic tactics.

However, to diagnose Takotsubo syndrome it is extremely important to exclude an acute coronary occlusion by performing of early coronarography and ventriculography and determining the level of cardiac biomarkers. It have not been performed the randomized clinical trials of specific treatment for such patients.

Conclusions. Modern invasive methods for diagnosing of heart diseases (echocardiography, coronarography and determining of biomarkers of myocardial necrosis) allow us to reliably verify the Takotsubo syndrome. To develop the optimal tactic for the management of patients with Takotsubo syndrome it is expedient to conduct the randomized trials.

Keywords: Takotsubo syndrome, diagnostic-treatment algorithm.

ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

I. Загальні вимоги

1. До друку приймаються завершені наукові статті, що раніше не публікувалися, за всіма напрямками клінічної медицини та фармації, описи клінічних випадків з практики, лекції, огляди літератури, рецензії, короткі повідомлення тощо, які не перебувають на розгляді до друку в інших редакціях.

2. Мова: українська, англійська, німецька, російська.

3. У наукових статтях мусить бути (див.: Бюлетень ВАК України. – 2003. – № 1. – С. 2):

3.1. Формулювання проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

3.2. Аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання поставленої проблеми; виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячується стаття;

3.3. Вказання мети статті та завдань;

3.4. Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

3.5. Висновки і перспективи подальших досліджень у цьому напрямі.

II. Вимоги до написання та оформлення статей

1. У заголовку статті:

1.1. Назва рубрики, для якої призначається стаття;

1.2. Індекс УДК (у лівому верхньому куті);

1.3. Назва статті (коротка, конкретна, без аббревіатур);

1.4. Ініціали та прізвище автора (-ів), місце праці. Якщо автори працюють у різних закладах – персоніфікувати їх позначками 1, 2, 3...;

1.5. Фотографія (електронна, кольорова, на білому тлі, з роздільною здатністю 500 dpi) першого автора, якщо тільки два автори – дві фотографії.

2. Вимоги до написання тексту статті:

2.1. Оригінальна стаття має містити виділені жирним шрифтом такі розділи: 1) вступ (актуальність проблеми); 2) мета дослідження; 3) матеріали й методи дослідження із вказанням способу (-ів) статистичного опрацювання матеріалу; 4) результати дослідження та їх обговорення; 5) висновки; 6) список літератури;

2.2. Усі позначення мір, одиниці фізичних величин подавати за Міжнародною системою одиниць (СІ), терміни – за Міжнародною анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб – за МКХ Х перегляду, назви фармакологічних лікарських засобів (ЛЗ) – з малої літери за діючою речовиною відповідно до Державної Фармакопеї (ХХІ);

2.3. В експериментальних фрагментах дослідження вказати про дотримання «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин»;

2.4. Якщо є клінічні роботи, вказати, чи відповідала методика їх проведення Гельсінкській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. і чи погоджена з Етичною комісією;

2.5. Текст друкувати на стандартному аркуші (формат А4 210,0 x 297,0 мм) у редакторі Microsoft Word, шрифтом Times New Roman Cyr, кегль 14, інтерліньяж 1,5 інтервалу; поля верхнє, нижнє, праве, лівє – 2,0 см;

2.6. За умови частого вживання назви хвороби, органа або методу після першого їх написання доцільно утворити аббревіатуру;

2.7. Не використовувати примусовий та ручний перенос слів. Обов'язкова нумерація сторінок. Посилання на використану літературу в тексті позначати цифрою у квадратних дужках, у разі зазначення конкретних сторінок у цитованому виданні вказувати, що це саме номери сторінок, а не номер позиції в списку літератури, наприклад: [1, с. 20];

2.8. Таблиці подаються безпосередньо в тексті після абзаців, де на них уміщено посилання. Кожна таблиця має мати заголовок мовою роботи (без аббревіатур), який потрібно писати в окремому рядку по центру над таблицею. Над заголовком також у окремому рядку праворуч пишеться слово «Таблиця» та її порядковий номер (арабськими цифрами). Примітки та виноски до таблиць потрібно друкувати під ними;

2.9. Усі ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.», уміщуються в тексті після посилання на них та нумеруються за порядком їхнього згадування у статті. Фотографії пацієнтів уміщуються з їхньої письмової згоди. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки. Підписи мають бути набрані окремо від рисунка, вміщені безпосередньо під ним і починатися зі слова «Рис.» та його порядкового номера (арабськими цифрами). Розмір кегля тексту на ілюстраціях – не більше 8, на звороті ілюстрації простим м'яким олівцем вказати: порядковий номер розміщення в тексті, прізвище першого автора, назву роботи, позначки «верх», «низ». Якщо рисунок чи таблиця не можуть бути вставлені в текст, на полях рукопису вручну навпроти місця їх бажаного розташування ставиться квадратик з номером таблиці чи рисунка.

3. Список використаної літератури за алфавітом – спочатку літературні джерела кирилицею, з дослівним їх перекладом на англійську мову (перекладену назву взяти у круглі дужки), а потім латиницею в оригіналі (оформляти за ванкувер стиль (vancouver style)).

Див. «Міжнародні правила цитування та посилання в наукових роботах: методичні рекомендації / автори-укладачі: О. Боженко, Ю. Корян, М. Федорець; редколегія: В. С. Пашкова, О. В. Воскобойнікова-Гузева, Я. Є. Сошинська, О. М. Бруй; Науково-технічна бібліотека ім. Г. І. Денисенка Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»; Українська бібліотечна асоціація. – Київ: УБА, 2016. – 117 с.

Скорочення слів і словосполучень наводити за стандартами «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11–78 та 7.12–77), а також за ДСТУ 3582–97 «Скорочення слів в українській мові в бібліографічному описі». У списку літератури оригінальних праць (за останніх п'ять–вісім років) – до 15 джерел, в оглядах – до 50 джерел (50,0 % не менш ніж п'ятирічної давності). Кожне джерело починати з окремого рядка. Посилання на бібліографічні джерела (номер) у тексті подавати у квадратних дужках. За вірогідність списку літератури відповідає автор.

4. Анотації писати структуровані, з вказанням актуальності (вступу), мети, матеріалу й методів дослідження, результатів дослідження, висновків, ключових слів. Якщо стаття українською мовою, то коротке (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків) резюме українською та російською мовами, а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків до 3 000 знаків) резюме англійською чи німецькою мовами; якщо російською – короткі резюме російською та українською мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) англійською чи німецькою мовами; якщо статті англійською чи німецькою мовами – короткі резюме російською чи українською мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) англійською чи німецькою мовами;

4.1. Ключові слова (від 3 до 10 слів чи словосполучень мовами анотацій).

5. Обсяг оригінальної статті 10–20 стор., оглядової, проблемної – до 30 стор., коротких повідомлень – 7–10 стор. Більші за обсягом статті приймаються до розгляду лише на підставі рішення редколегії.

6. Адреси, номери телефонів, e-mail всіх авторів, а також вказувати, за наявності, постійний цифровий ідентифікатор ORCID ID.

III. Вимоги до порядку подання статті до редакції

1. Лист-клопотання з підписом керівника.

2. Два примірники авторського оригіналу тексту статті (формат А4 з одного боку аркуша). Другий примірник власноруч підписаний автором (-ми) з візою керівника установи, в якій її виконано, на право публікування. Додати ксерокопії авторських свідоцтв, патентів, посвідчень на рацпропозиції, які згадуються в рукописі.

3. Електронний варіант (на магнітному носії або надісланий e-mail). Один без переносів текстовий файл на CD-R або DVD-R (зі швидкістю запису мін. 4x) повинен мати формат Microsoft Word 2003. Назву файлу вказувати латинськими літерами відповідно до прізвища першого автора і зазначити на обкладинці диска. Якщо є графічний файл на диску, то ілюстрації, фотографії подавати окремими файлами у форматі TIFF, JPEG, CDR із роздільною здатністю зображення не менш ніж 500 dpi, формули – в форматі Microsoft Equation, графіки та діаграми за допомогою Microsoft Graph та Excel. Рисунки (ескізи, діаграми, графіки, схеми, креслення, карти тощо) у чорно-білому варіанті або у відтінках сірого, за потреби – кольорові; тло – біле, без рамки.

4. Висновок Експертної комісії про можливість публікування (згідно з «Положенням про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування», Київ, 1992).

5. Відомості про автора(-ів) на окремому аркуші (й у файлі після статті на магнітному носії, який потрібно продублювати в каталозі COPY): прізвище, повне ім'я, по батькові, науковий ступінь і звання, професійна посада, адреса, телефон, факс, e-mail, за наявності – постійний цифровий ідентифікатор ORCID ID.

До уваги авторів

1. Статті, що не відповідають викладеним вище вимогам, редакція не приймає, оригінали, не прийняті до опублікування, авторам не повертаються.

2. Усі статті рецензуються інкогніто експертами за науковими напрямками. Редакція залишає за собою право на їх наукове і літературне редагування. За потреби праця може бути повернена авторам для доопрацювання.

3. Автор(-и) несе (-уть) повну відповідальність за зміст і вірогідність публікації, а рекламодавці – за зміст реклами.

4. Гонорар авторам не виплачується, після публікації всі авторські права належать редакції, без її дозволу передрук робіт заборонено.

5. Публікації матеріалів у журналі платні: одна сторінка у форматі А4 (29 рядків з інтервалом 1,5) – 4,0\$ США за курсом НБУ + 4,0\$ США (за курсом НБУ) за індекс DOI статті, отриманий через Crossref. Оплата здійснюється після їх рецензування, про що авторів повідомляють додатково. Кошти перераховуються згідно з виставленим рахунком.

Матеріали до редакції можуть надходити:

1. Надсиланням поштою на адресу: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», І поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів, 79010, Україна.

2. Пересиланням e-mail на адресу: «lkvisnyk@gmail.com».

3. Передаванням відповідальному секретареві доц. Абрагамович Улянї Орестівні в офіс «ЛКВ» за адресою: редакція журналу «Львівський клінічний вісник», І поверх терапевтичної клініки ЛОКЛ, вул. Некрасова, 4, м. Львів 79010, Україна.



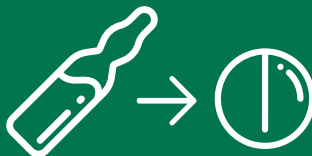
МОВАЛІС®
мелоксикам

спрямована протизапальна дія при артриті[#] або остеоартрозі
будь-якої локалізації та безпека, що доведена
у 230 клінічних дослідженнях¹⁻⁷

ЖИТТЯ
У РУСІ



Всього
14,75
грн на добу**



Почніть терапію **ампулами**
та продовжуйте лікування
таблетками¹ для усунення
хронічного запалення

PC-UA-100014 Central Nervous System Mobic-08.18

¹ Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Моваліс®. ² Dequeker J, Degner F. Editorial. Inflamm Res 2001; 50 (Suppl 1): S3-S4. ³ Gagnier P, Singh G, Reed JI et al. The effect of meloxicam versus usual care NSAIDs for the treatment of osteoarthritis in usual care setting. The results of the IMPROVE trial/Ann Rheum Dis. 2001; 60 (Suppl 1): S3-S4. ⁴ Hawkey C. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. Br J Rheumatol 1998; 37 (9): 937-945. ⁵ Dequeker J. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam compared with piroxicam: results of the safety and efficacy large-scale evaluation of cox-inhibiting therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. Br J Rheumatol 1998; 37 (9): 946-951. ⁶ Zeidler H. et al. Prescription and Tolerability of Meloxicam in Day-to-Day Practice. J Clin Rheumatol 2002; 8:305-315. ⁷ Valat JP. et al. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. Inflamm Res 2001; 50 (Suppl 1): S30-S34. ^{**} Можлива ціна лікування лікарським засобом Моваліс®, таблетки по 7,5 мг № 20 (10x2), розрахована станом на січень-квітень 2018 року за наступною формулою: середня ціна роздрібної реалізації в Україні 1 упаковки лікарського засобу Моваліс®, таблетки по 7,5 мг № 20 (10x2), становить 295,08 грн. [#] Під словом «артрити» мається на увазі ревматоїдний артрит.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОВАЛІС
Склад: діюча речовина: 15 мл препарату містить 15 мг мелоксикаму (для розчину для ін'єкцій); 1 таблетка містить мелоксикаму 7,5 мг або 15 мг (для таблеток). Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій; таблетки. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A C06.
Показання. Розчин для ін'єкцій. Короткотривале симптоматичне лікування гострого нападу ревматоїдного артриту та анкілозуючого спонділіту, коли пероральний та ректальний шляхи застосування не можуть бути застосовані. Таблетки. Короткотривале симптоматичне лікування загострення остеоартрозу. Довготривале симптоматичне лікування ревматоїдного артриту та анкілозуючого спонділіту. Протипоказання. III тримістр вагітності; вік пацієнта до 18 років (для розчину для ін'єкцій) або діти та підлітки віком до 16 років (для таблеток); гіперчутливість до діючої речовини або до інших складових лікарського засобу; гіперчутливість до активних речовин з подібною дією, таких як НПЗП, аспірин; мелоксикам не слід призначати пацієнтам, у яких виникали симптоми астми, носові поліпи, ангіоневротичний набряк або кропив'янка після прийому аспірину чи інших НПЗП, шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана з попередньою терапією НПЗП в анамнезі; активна або рецидивуюча пептична виразка/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих підтверджених випадки виразки або кровотечі); тяжка печінкова недостатність; тяжка ниркова недостатність, без застосування діалізу; шлунково-кишкова кровотеча, цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові; розлади гемостазу або одночасне застосування антикоагулянтів. Протипоказання пов'язані зі шляхом застосування для розчину для ін'єкцій; тяжка серцева недостатність; лікування периперіонеального болю при коронарному шунтуванні (КШ). Спосіб застосування та дози. Розчин для ін'єкцій. Для внутрішньом'язового застосування. Одна ін'єкція 15 мг 1 раз на добу. Не перевищувати дозу 15 мг/добу. Лікування повинно обмежуватися однією ін'єкцією на початку терапії з максимальною тривалістю до 2-3 днів в обструктивних виняткових випадках. Таблетки. Для перорального застосування. Загальну добову кількість лікарського засобу слід застосовувати разово. Моваліс, таблетки по 7,5 мг та 15 мг, слід застосовувати запиваючи водою або іншою рідиною, під час прийому їжі. Загострення остеоартрозу: 7,5 мг/добу (1 таблетка 7,5 мг або половина таблетки 15 мг). Якщо необхідно, дозу можна збільшити до 15 мг/добу (1 таблетка 15 мг або 2 таблетки 7,5 мг). Ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт: 15 мг/добу (1 таблетка 15 мг або 2 таблетки 7,5 мг). Згідно з терапевтичним ефектом дозу можна зменшити до 7,5 мг/добу (1 таблетка 7,5 мг або половина таблетки 15 мг). Не перевищувати дозу 15 мг/день. Побічні реакції. Більшість побічних ефектів, що спостерігаються, шлунково-кишкового походження. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Розчин для ін'єкцій: Берінгер Інґельхайм Еспана, СА, Іспанія. Таблетки: Берінгер Інґельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Берінгер Інґельхайм Еллас А.Е., Греція. Реєстраційне посвідчення. Розчин для ін'єкцій: № UA/2683/03/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 03.11.2016. Таблетки: № UA/2683/02/01; № UA/2683/02/02. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 03.10.2016. ^{*}Повна інформація міститься в інструкції. Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозиумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenlheim.com. Представництво «Берінгер Інґельхайм РЛБ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

**Boehringer
Ingelheim**