

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

ЛЬВІВСЬКИЙ клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 4(24) 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, DOAJ (Directory of Open Access Journals),

InfoBase Index, Research Bible,
Index Copernicus, Journal Factor (JF), UlrichsWeb Global Serials
Directory, Directory of Research Journal Indexing (DRJI),

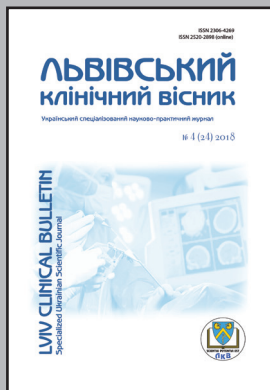
Open Academic Journals Index (OAJI.net),
Scientific Indexing Services (SIS),
Eurasian Scientific Journal Index (ESJI), Scientific Journal Impact
Factor (SJIFactor), Polska Bibliografia Naukowa (PBN), CiteFactor

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 №11-ВР від 18.12.2018

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 27.12.2018 р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 8,7.
Наклад 1000 прим. Зам. №9-9.

ЛКВ:

<http://lkv.biz>

e-mail: lkvisnyk@gmail.com

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

Львівський клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал
№ 4 (24) 2018

Редакційна колегія:

проф. **Абрагамович М. О.** (Львів, Україна)
проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)
проф. **Гіоргадзе Т. О.** (Мілуокі, США)
ппроф. **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. Кравчун П. Г. (Харків, Україна)
проф. Волошина О. Б. (Одеса, Україна)	доц. Леб Б. (Відень, Австрія)
проф. Ганич Т. М. (Ужгород, Україна)	проф. Максимович В. (Вінніпег, Канада)
акад. АНВОУ, проф. Гнатейко О. З. (Львів, Україна)	проф. Надрага О. Б. (Львів, Україна)
проф. Дутка Р. Я. (Львів, Україна)	акад. АНВОУ, проф. Новак В. Л. (Львів, Україна)
проф. Ельшигелль Ф. (Берлін, Німеччина)	д-р Саутнер Ю. (Відень, Австрія)
проф. Зінчук О. М. (Львів, Україна)	проф. Федоров Ю. В. (Львів, Україна)
акад. АМНУ, проф. Коркушко О. В. (Київ, Україна)	проф. Ягенський А. В. (Луцьк, Україна)
проф. Корсантія Б. (Тбілісі, Грузія)	

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



Editor-in-chief

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

Editors:

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

Scientific Editor

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

Secretary

Assoc. Prof. **U. Abrahamovych**

Project Manager

Y. Stetsiv

Manager

O. Pogrebnyak

Literary Editor

L. Dyachyshyn

Moderators (IT)

Y. Skakun, O. Fayura, L. Shcherbak

Recommended by the Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Protocol N 11 SC since 18.12.2018

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 27.12.2018. Format
60x84/8. Circulation: 1000 items. Order N 9-9.

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 4 (24) 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. Voloshyna (Odesa, Ukraine)
Prof. P. Kravchun (Kharkiv, Ukraine)	Prof. A. Yagensky (Lutsk, Ukraine)
Prim. Doz. Dr. B. Leeb (Wien, Austria)	Prof. O. Zinchuk (Lviv, Ukraine)
Prof. W. Maksymowych (Winnipeg, Canada)	

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 Швед М. І., Пельо М. Я. Ефективність L-аргініну та L-карнітину в складі комплексного лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним метаболічним синдромом
14	Зубченко С. О., Чоп'як В. В. Клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі у пацієнтів з алергічними хворобами
21	Волошина О. Б., Дичко Т. О., Лисий І. С., Збігнєва В. О. Ефективність застосування пацієнтоорієнтованої корекції прихильності до лікування у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень
27	Гута Р. Р., Радченко О. М. Показники ліпідного спектра крові у хворих на ішемічну хворобу серця впродовж п'яти років після реваскуляризації з приводу інфаркту міокарда
33	Ковчун А. В., Кмита В. В., Приступа Л. Н. Клінічно-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів
39	Волошина О. Б., Збігнєва В. О., Лисий І. С., Дичко Т. О., Саморукова В. В., Дукова О. Р. Порівняльне дослідження методик диференційної діагностики есенціальної резистентної та псевдорезистентної артеріальної гіпертензії у практиці сімейного лікаря
46	Швед М. І. Особливості клінічних, електрокардіографічних і ехокардіоскопічних показників у хворих різної статі з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST з коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією, інфікованих <i>Helicobacter pylori</i>
51	Циганик Л. В., Абрагамович О. О., Абрагамович У. О., Романюк О. Т., Гута С. І. Аналіз взаємозв'язків маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчака
61	ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ

CONTENTS

7	EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE
	ORIGINAL RESEARCH
8	Shved M., Pelo M. Efficiency of L-arginine and L-carnitine in the Complex Treatment of Patients with Acute Myocardial Infarction and Comorbid Metabolic Syndrome
14	Zubchenko S., Chopyak V. Clinical and Laboratory Peculiarities of Chronic Active M. Epstein - I. Barr Virus Infection Course in Patients with Allergic Diseases
21	Voloshyna O., Dychko T., Lysyi I., Zbitneva V. The Effectiveness of Patient-Oriented Correction of Adherence to Treatment in Patients with Arterial Hypertension and Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease
27	Guta R., Radchenko O. Parameters of Blood Lipid Spectrum in Patients with Ischemic Heart Disease During Five Years After the Revascularization Due to Myocardial Infarction
33	Kovchun A., Kmita V., Prystupa L. Clinical-Functional Characteristics of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Depending on the Parameters of the Red Branch of Blood and the Content of Soluble Transferrin Receptors
39	Voloshyna O., Zbitnieva V., Lisiy I., Dychko T., Samorukova V., Dukova O. Comparative Study of Methods of Differential Diagnosis of Essential Resistant and Pseudoresistant Arterial Hypertension in the Practice of Doctor of General Practice
46	Shved M. The Clinical Presentation, Electrocardiogram and Echocardiography Features in Case of Acute Coronary Syndrome without ST Elevation in Patients of Different Gender with Essential Arterial Hypertension and <i>Helicobacter Pylori</i> Infection
51	Tsyhanyk L., Abrahamovych O., Abrahamovych U., Romanyuk O., Guta S. Analysis of Markers of Bone Remodeling and Systemic Lupus Erythematosus Activity Index Interconnections
63	REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES



СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги!

У 24-му числі «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізовувати наш задум, який передбачає сприяння можливості клініцистів різних фахів обмінятися інформацією, що допоможе інтегрувати їхні зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Оригінальні дослідження» опубліковано вісім праць. М. І. Швед, М. Я. Пельо присвятили дослідження вивченню ефективності L-аргініну та L-карнітину в складі комплексного лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним метаболічним синдромом. Дослідники з'ясували, що включення до комплексного лікування препарату тіворелю, до складу якого входять L-аргінін та L-карнітин, дає змогу суттєво підвищити скоротливу функцію міокарда й забезпечити його електричну стабільність, що супроводжується достовірним зниженням частоти виникнення життєво загрозливих ускладнень.

С. О. Зубченко та В. В. Чоп'як опублікували статтю, про клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі у пацієнтів з алергічними хворобами. Результати їхніх досліджень, що підтверджують вплив М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі на перебіг алергічних хвороб у дорослих, свідчать про актуальність цього напрямку наукового пошуку.

Група дослідників, очолювана О. Б. Волошиною, у статті «Ефективність застосування пацієнтоорієнтованої корекції прихильності до лікування у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень» виявила, що у цих хворих, крім значного зменшення загальної прихильності до лікування, достовірно частіше трапляється низька прихильність до бронхолітичного лікування, ніж до антигіпертензивного лікування, а проведення пацієнтоорієнтованої корекції прихильності до лікування забезпечує достовірно кращий контроль артеріального тиску у них та поліпшує показники функції зовнішнього дихання.

Р. Р. Гута й О. М. Радченко дослідили показники ліпідного спектра крові у хворих на ішемічну хворобу серця впродовж п'яти років після ревааскуляризації з приводу інфаркту міокарда. Вони довели, що для пацієнтів основної групи після оперативної ревааскуляризації міокарда характерна позитивна динаміка показників ліпідного спектра крові впродовж 18 місяців, яка потім починає щезати й через 42 місяці стає негативною. У результаті тільки медикаментозного лікування хворих групи порівняння параметри ліпідограми поступово погіршуються, а різниця між групами втрачається через три роки після стаціонарного лікування.

А. В. Ковчун і співавтори опублікували статтю «Клінічно-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів», у якій стверджують, що залізодефіцитна анемія є у 6,4 % хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), анемія хронічних захворювань (АХЗ) – у 16,3 % і її частота збільшується у міру того як зростають ступінь обструкції і тяжкість перебігу ХОЗЛ. Хворі на ХОЗЛ із анемією мають показник об'єму форсованого видиху за першу секунду і якість життя достовірно гірші порівняно з хворими інших груп, а хворі на ХОЗЛ та АХЗ мають більшу частоту загострень.

Група дослідників, очолюваних О. Б. Волошиною, провела порівняльне дослідження методик диференційної діагностики есенціальної резистентної та псевдорезистентної артеріальної гіпертензії у практиці сімейного лікаря. Автори науково обґрунтували ефективність удосконаленого ними методу, що полягає в значному зменшенні тривалості проведення диференційної діагностики до 3,9 ± 2,6 дня, порівняно з традиційною методикою – 16,4 ± 6,8 дня ($p < 0,05$), а це дозволяє досягти суттєвого зниження систолічного артеріального тиску ($>10,0$ % показників на початку лікування) у середньому за 4,5 ± 1,5 дня порівняно з традиційною методикою – 20,2 ± 3,6 дня ($p < 0,05$).

М. І. Швед досліджувала особливості клінічних, електрокардіографічних і ехокардіоскопічних показників у хворих різної статі з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST з коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією, інфікованих *Helicobacter pylori*, і на основі отриманих результатів констатувала що вони вказують на можливий зв'язок гелікобактерної інфекції та перевантаження лівих відділів серця із поглибленням серцевої недостатності.

Л. В. Циганик та співавтори проаналізували взаємозв'язки маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчака (СЧВ) за С. Bombardier et al. (1992) і дійшли висновку, що вміст остеокальцину в сироватці крові у хворих був достовірно меншим, а β -crosslaps – достовірно більшим, ніж у здорових осіб, що свідчить про переважання у хворих на СЧВ процесів кісткової резорбції над процесами утворення кістки. Сумарний показник за шкалою індексу активності СЧВ обернено корелює із вмістом остеокальцину в сироватці крові (зростання індексу на 1 бал призводить до зменшення вмісту остеокальцину в сироватці крові на 0,19 нг/мл), а також достовірно прямо корелює із вмістом β -crosslaps у сироватці крові (зростання індексу на 1 бал призводить до збільшення вмісту β -crosslaps у сироватці крові на 0,01 нг/мл), а отже, з посиленням активності хвороби послаблюється остеобластогенез та інтенсифікується остеокластогенез. Є кореляція між маркерами кісткового ремоделювання як із окремими показниками індексу активності СЧВ, так і з констеляціями показників, що мають найвищий коефіцієнт асоціації з маркерами кісткового метаболізму (поєднання психозу, органічних мозкових синдромів, болю голови, тромбоцитопенії та лейкопенії – із остеокальцином; болю голови, протеїнурії та виразок слизових оболонок – із β -crosslaps). Це дає змогу виокремити групи ризику щодо наявності порушення кісткового ремоделювання та відповідно обрати коректну тактику дообстеження і лікування хворих на СЧВ.

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 проєкті. 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 24th issue of "Lviv Clinical Bulletin", we continue to implement our plan, which involves facilitating the ability of clinicians of different specialties to exchange the information that will help to integrate their efforts to solve the actual, often interdisciplinary problems of the modern medicine.

In the section "Original research", eight works were published, the first of which is the work of M. Shved, M. Pelo, devoted to the clarification of the effectiveness of L-arginine and L-carnitine in the complex treatment of patients with acute myocardial infarction and comorbid metabolic syndrome. The researchers found that the inclusion of medication "Tivor-I", which consists of L-arginine and L-carnitine in the complex treatment, makes it possible to increase the contractile function of the myocardium significantly and ensures its electrical stability, which is accompanied by the essential reduction of the life-threatening complications frequency.

S. Zubchenko and V. Chopyak published the article devoted to the clarification of the clinical and laboratory features of the course of chronic M. Epstein - I. Barr viral infection in active phase in patients with allergic diseases. The results of their research, confirming the influence of M. Epstein - I. Barr virus infection in active phase on the course of allergic diseases in adults, testify about the topicality and the promising area of scientific research.

The team of researchers led by O. Voloshyna, in the article "The Effectiveness of Patient-Oriented Correction of Adherence to Treatment in Patients with Arterial Hypertension and Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease", states that these patients, except the significant reduction of overall adherence to treatment, are more likely to adhere less strictly to sso occur lower adherence to bronchodilator than to antihypertensive treatment, and patient-oriented correction of adherence to treatment provides significantly better control of blood pressure for them and improves the external respiration function parameters.

R. Guta and O. Radchenko investigated the lipid blood spectrum in patients with coronary artery disease during five years after the revascularization due to the myocardial infarction, and prove that the patients of the main group after operative revascularization of the myocardium, have the positive dynamics of blood lipid spectrum parameters during 18 months, which then begins to disappear and in 42 months becomes negative. As a result, in case of only medical treatment of the patients of comparative group, the parameters of lipidogram gradually deteriorate, and the difference between the groups is lost three years after the inpatient treatment.

A. Kovchun et al. published the article "Clinical-Functional Characteristics of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Depending on the Parameters of the Red Branch of Blood and the Content of Soluble Transferrin Receptors", in which they claim that iron deficiency anemia can be seen in 6.4 % patients with COPD, anemia of chronic diseases (ACD) - in 16.3 % and its frequency increases with the degree of obstruction and the severity of COPD. Patients with COPD and anemia have the value of forced exhalation volume for the first second and the life quality significantly worse than patients of other groups, also the patients with COPD and ACD have higher frequency of exacerbations.

The group of researchers led by O. Voloshyna published the article "Comparative Study of Methods of Differential Diagnosis of Essential Resistant and Pseudoresistant Arterial Hypertension in the Practice of Doctor of General Practice". The authors scientifically substantiated the effectiveness of their improved method in significant reduction of the duration of the differential diagnosis providing to 3.9 ± 2.6 days, compared with the traditional method - 16.4 ± 6.8 days ($p < 0.05$), which allows to achieve the significant decrease of systolic blood pressure (>10.0 % of the values at the beginning of the treatment), on average in 4.5 ± 1.5 days compared with the traditional method - 20.2 ± 3.6 days ($p < 0.05$).

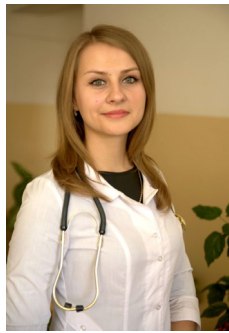
M. Shved investigated the features of clinical, electrocardiogram and echocardiographic indices in the patients of different gender with acute coronary syndrome without elevation of ST segment and comorbid essential arterial hypertension, infected with *Helicobacter pylori* and on the basis of the obtained results. The author states that they indicate the possible connection between the helicobacter infection and the left ventricular volume overload with the heart failure deterioration.

L. Tsyhanyk et al. analyzed the relationships between the bone remodeling markers and the systemic lupus erythematosus (SLE) activity index according to C. Bombardier et al. (1992) and concluded that the content of osteocalcin in serum of patients was significantly lower, and β -crosslaps - significantly higher than that in healthy individuals, indicating the predominance of bone resorption in patients with SLE over the bone formation processes. The total indicator according to the scale of the SLE activity index inversely correlates with the content of osteocalcin in the blood serum (the increase of the index by 1 point leads to the decrease of osteocalcin content in the serum by 0.19 ng/ml), and also significantly correlates with the blood serum β -crosslaps content (the increase of the index by 1 point leads to the - increase of the content of β -crosslaps in serum by 0.01 ng/ml), which suggests that osteoblastogenesis decreases with the increase of the activity of the disease and osteoclastogenesis intensifies. Also there is a correlation between the markers of bone remodeling with individual indices of the SLE activity and the constellations of the parameters with the highest association coefficient with the markers of bone metabolism (combination of psychosis, organic brain syndromes, headache, thrombocytopenia and leucopenia with osteocalcin: headache, proteinuria and mucous membranes ulcers - with β -crosslaps), which makes it possible to distinguish the risk groups regarding the presence of bone remodeling disorders and choose the correct tactics of examination and treatment of the SLE patients accordingly.

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

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

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



М. І. Швед, М. Я. Пельо

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

Ефективність L-аргініну та L-карнітину в складі комплексного лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним метаболічним синдромом

Вступ. Однією з основних нозологічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС), що найчастіше призводять до інвалідизації і смерті хворих, є інфаркт міокарда (ІМ) [1]. До безпосередніх причин високої летальності, смертності та втрати працездатності у хворих на ІМ належать гостра серцева недостатність (ГСН), порушення ритму та провідності тощо. Внаслідок ішемічного некрозу ділянки міокарда виникають структурно-функціональні зміни серцевого м'яза, порушення геометрії лівого шлуночка (ЛШ), його ремоделювання, що своєю чергою зумовлюють виникнення систолічної та діастолічної дисфункції міокарда, його електричної нестабільності. Частота й вираженість таких змін значною мірою залежать від наявності супутніх чинників ризику [4, 14].

Основними чинниками ризику ІМ та його ускладнень є артеріальна гіпертензія (АГ), абдомінальний тип ожиріння (АО), порушення ліпідного обміну, інсулінорезистентність і цукровий діабет, що їх об'єднано у поняття метаболічного синдрому (МС) [3, 10].

За останні роки досягнуто значних успіхів у вивченні патофізіології МС та його несприятливого впливу на виникнення фатальних і нефатальних серцево-судинних подій. Згідно з результатами численних досліджень, дуже важливе значення у патогенезі атеросклерозу, ІХС та ІМ зокрема має синергічний вплив різних компонентів МС, які формують низку гемодинамічних, нейрогуморальних, імунозапальних, прокоагулянтних реакцій, що призводять до порушень метаболізму в серцевому м'язі та судинної ендотеліальної дисфункції [2, 5, 6, 11]. Вказані патогенетичні чинники виникнення ІМ, його ускладнень і наростання їх важкості властиві усім хворим на ІМ з коморбідним МС. Водночас специфічне лікування дисфункції ендотелію ще не включено у відповідні протоколи лікування ІМ. Зауважмо також, що за результатами клінічних і експериментальних досліджень застосу-

вання L-аргініну призводить до посилення ендотелійзалежної вазодилатації внаслідок виділення оксиду азоту, зменшення гіперхолестеролемії і зниження артеріального тиску [7, 16]. До складу тіворелю окрім кардіопротекторної дози L-аргініну входить L-карнітин, що, як стверджують J. J. Nicolantonio, di D. J. Paulson [15, 17], є природним субстратом, що бере участь у енергозабезпеченні кардіоміоцитів шляхом участі в утилізації ненасичених жирних кислот.

Проте клінічних досліджень із вивчення ефективності L-аргініну та L-карнітину в комплексному лікуванні хворих на гострий ІМ із коморбідним МС недостатньо.

Мета дослідження. Оцінити клінічну ефективність L-аргініну та L-карнітину в складі комплексного лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним метаболічним синдромом.

Матеріали й методи дослідження. У рандомізований спосіб у дослідження включено 82 хворих (32 жінок і 50 чоловіків віком від 42 до 84 років (середній вік – $64,0 \pm 9,6$ року) з діагнованим гострим ІМ (Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р., Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної і третинної медичної допомоги «Гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST», Наказ МОЗ України № 164 від 03.03.2016 р., Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної і третинної медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST» [12, 13]) із коморбідним МС, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні в 2016–2017 рр.

Усім пацієнтам проводили стандартне клінічно-анамнестичне обстеження, антропометрію (маса тіла, зріст, обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), індекс ОТ/ОС), індекс маси тіла (ІМТ), дослідження загального аналізу крові, визначення вмісту глюкози, загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїдів низь-

кої щільності (ХС ЛПНЩ), холестеролу ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів, креатинфосфокінази-МВ, тропонінового тесту). Показники гемодинаміки та електрофізіологічного стану міокарда оцінювали за допомогою електрокардіографії (ЕКГ), холтерівського моніторингу ЕКГ й артеріального тиску (АТ), а також трансторакальної ехокардіоскопії (ЕХОКС) за загальноприйнятими методиками та вимогами.

Критеріями АО вважали: для чоловіків – ОТ більше 94,0 см, для жінок – ОТ більше 80,0 см [9]. МС діагностували за критеріями, рекомендованими International Diabetes Federation, 2005 [8].

У більшості хворих із МС гострий ІМ діагностовано вперше (84,1 %). Переважали гострий ІМ із зубцем Q (86,6 %), найбільша частка припадала на ІМ передньої і задньої стінок ЛШ (54,9 і 37,8 %), циркулярний ІМ та ІМ правого шлуночка виявлено лише у 6,1 та 1,2 % відповідно.

Серед обстежених пацієнтів у 47,6 % зафіксовано надмірну масу тіла (ІМТ – 25,0–29,9 кг/м²), у 21,9 % – ожиріння (ОЖ) І ступеня (ІМТ – 30,0–34,9 кг/м²), у 8,5 % – ОЖ II ступеня (ІМТ – 35,0–39,9 кг/м²), у 4,9 % – ОЖ III ступеня (ІМТ – >40,0 кг/м²). Лише у 17,1 % досліджуваних хворих маса тіла була нормальною (ІМТ – 18,5–24,9 кг/м²). Проте у всіх пацієнтів діагностовано абдомінальний тип ОЖ, що є діагностичним критерієм МС та значно підвищує ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень і смерті [15, 17]. Середнє значення ОТ та ОС у чоловіків сягало 104,3 ± 9,4 см, у жінок – 104,0 ± 14,4 см.

У 79 обстежених хворих виявлено АГ, із яких у 1,2 % – АГ 1-го ступеня, у 82,9 % – АГ 2-го ступеня, у 12,2 % – АГ 3-го ступеня. Середній показник АТ на момент шпиталізації – систолічний – 149,3 ± 18,8 мм рт. ст., діастолічний – 89,9 ± 10,6 мм рт. ст. 29,3 % хворих на ІМ з коморбідним МС хворіли на раніше діагностований ЦД 2-го типу, а у 4,9 % ЦД 2-го типу виявлено вперше.

Залежно від використаної програми лікування, яке тривало 10 днів, усіх обстежених хворих поділили на дві групи. Дослідну групу (ДГ) склали 48 хворих (із яких 19 (39,6 %) жінок і 29 (60,4 %) чоловіків, вік обстежених 42–84 роки, медіана – 64,5 року), що отримували стандартне (Наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р., Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної і третинної медичної допомоги «Гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST», Наказ МОЗ України № 164 від 03.03.2016 р., Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної і третинної медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром без елевациї сегмента ST») лікування гострого ІМ (прямі або непрямі антикоагулянти, антиагреганти, бета-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II, нітрати, статини, пероральні цукрознижувальні препарати (хворі на цукровий діабет 2-го типу)) із включенням комбінованого препарату тіворелю (1,0 мл з 42,0 мг аргініну гідрохлориду та 20,0 мг левокар-

нітину) у вигляді розчину для 10 інфузій по 100,0 мл раз на добу внутрішньовенно. До контрольної групи (КГ) увійшли 34 хворі (із них 11 (32,4 %) жінок і 23 (67,6 %) чоловіки віком від 4 до 82 років, медіана становить 63,3 року) на гострий ІМ з коморбідним МС, які отримували лише стандартне лікування.

Отримані результати статистично опрацьовані за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 та програми Microsoft Excel-2013. Кількісні дані представлені у вигляді $M \pm m$ (середнє значення ± стандартна похибка середнього). Для оцінки даних використовували непараметричні методи статистики – U-test Н. В. Mann, D. R. Whitney для порівняння показників у двох групах ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. До лікування лабораторно-інструментальні показники периферійної гемодинаміки та метаболічного гомеостазу у хворих обох досліджуваних груп суттєво не відрізнялись. Так, на момент шпиталізації, підвищення систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) (>140/90 мм рт. ст.) виявлено у 40 (83,3 %) хворих ДГ та у 29 (85,3 %) обстежених КГ. Середній показник САТ у пацієнтів ДГ та КГ – 148,7 ± 17,2 і 148,7 ± 19,2 мм рт. ст. відповідно, ДАТ – 89,4 ± 10,2 і 90,7 ± 11,2 мм рт. ст. відповідно. У результаті аналізу показників ліпідного та вуглеводного обміну підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ і глюкози виявлено у хворих обох досліджуваних груп (табл. 1).

Після лікування у пацієнтів ДГ, до комплексного лікування яких включено L-аргінін і L-карнітин, показники САТ і ДАТ знизилися на 14,4 і 12,2 % відповідно. Одночасно у хворих ДГ суттєво зменшувався вміст ЗХС, ХС ЛПНЩ та глюкози – на 21,8, 31,6 і 20,5 % відповідно. У хворих на ІМ з коморбідним МС КГ, які отримували лише стандартне лікування, показники САТ і ДАТ знизилися на 12,1 й 11,0 % відповідно. У цій групі виявили також зменшення вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ та глюкози на 9,1, 19,4 і 15,7 % відповідно (табл. 1).

Порівняння показників ліпідограми у хворих ДГ і КГ показало достовірну різницю щодо показників ліпідного обміну. Так, вміст ЗХС та ХС ЛПНЩ був достовірно меншим ($p = 0,002$) у хворих на ІМ з коморбідним МС, які отримували курс лікування тіворелем (ДГ).

Таблиця 1

Динаміка показників ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом запропонованих програм лікування (n = 82)

Показник, ммоль/л	До лікування		Після лікування	
	ДГ (n = 48)	КГ (n = 34)	ДГ (n = 48)	КГ (n = 34)
ЗХС	5,5 ± 1,6	5,4 ± 1,8	4,3 ± 0,9	5,0 ± 1,2*
ХС ЛПНЩ	3,8 ± 1,4	3,8 ± 1,4	2,6 ± 0,7	3,1 ± 0,6*
Глюкоза	8,3 ± 3,6	8,3 ± 3,3	6,7 ± 2,2	7,0 ± 2,9

Примітки: * – зміна показника достовірна порівняно з показниками у хворих КГ ($p < 0,05$); ЗХС – загальний холестерол, ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїдів низької щільності.

Слід також зазначити, що в результаті комплексного лікування із включенням тіворелю у хворих ДГ рідше виникали рецидиви ангінозного синдрому (23,5 % проти 18,6 % відповідно), зменшувалася частота екстрасистолічних аритмій, ніж у хворих КГ. Беручи до уваги наявність у складі тіворелю кардіопротекторних доз L-аргініну та L-карнітину (1,0 мл розчину містить 42,0 мг аргініну гідрохлориду та 20,0 мг левокарнітину), отриманий клінічний ефект можна пояснити відновленням ендотеліальної функції і поліпшенням енергетичного балансу в кардіоміоцитах, унаслідок чого посилювалася скоротлива функція кардіоміоцитів і нормалізувалася електрична стабільність міокарда.

Це припущення підтверджується результатами дослідження скоротливої функції міокарда у хворих ДГ (табл. 2). Так, до лікування показники скоротливої здатності серця в ДГ й КГ достовірно не відрізнялись. Середнє значення фракції викиду (ФВ) ЛШ було зниженим у хворих обох груп і становило $44,9 \pm 6,1$ % у ДГ та $44,4 \pm 6,1$ % у КГ. Після лікування у хворих на ІМ з коморбідним МС із включенням до стандартної схеми лікування тіворелю (ДГ) середнє значення ФВ ЛШ зросло на 9,1 %, а у хворих КГ лише на 3,8 % ($p = 0,01$).

Порівняльний аналіз структурно-функціональних показників серця за результатами ЕхоКС у досліджуваних групах хворих (табл. 2) показав, що у хворих ДГ після лікування із включенням тіворелю, порівняно з пацієнтами КГ, достовірно зменшилися розміри лівого передсердя (ЛП) ($3,47 \pm 0,31$ см проти $3,61 \pm 0,33$ см, $p = 0,02$). Дещо зменшились у хворих ДГ також розміри аорти (Ао) – $3,46 \pm 0,37$ см проти $3,51 \pm 0,35$ см, товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП) – $1,12 \pm 0,11$ см проти $1,14 \pm 0,13$ см, кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (КДРЛШ) – $4,84 \pm 0,26$ см проти $4,94 \pm 0,25$ см і розмір правого шлуночка (ПШ) – $2,15 \pm 0,30$ см проти $2,19 \pm 0,27$ см у хворих КГ ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Динаміка показників ехокардіоскопії у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом запропонованих програм лікування ($n = 82$)

Показник	До лікування		Після лікування	
	ДГ ($n = 48$)	КГ ($n = 34$)	ДГ ($n = 48$)	КГ ($n = 34$)
1	2	3	4	5
Ао, см	$3,49 \pm 0,39$	$3,53 \pm 0,37$	$3,46 \pm 0,37$	$3,51 \pm 0,35$
ЛП, см	$3,66 \pm 0,49$	$3,65 \pm 0,48$	$3,47 \pm 0,31$	$3,61 \pm 0,33^*$
ТМШП, см	$1,16 \pm 0,16$	$1,16 \pm 0,16$	$1,12 \pm 0,11$	$1,14 \pm 0,13$
ТЗСЛШ, см	$1,13 \pm 0,13$	$1,15 \pm 0,12$	$1,13 \pm 0,12$	$1,13 \pm 0,11$
КДРЛШ, см	$5,0 \pm 0,40$	$5,03 \pm 0,38$	$4,84 \pm 0,26$	$4,94 \pm 0,25$

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5
ПШ, см	$2,22 \pm 0,39$	$2,27 \pm 0,36$	$2,15 \pm 0,30$	$2,19 \pm 0,27$
ФВ, %	$44,90 \pm 6,10$	$44,4 \pm 6,10$	$48,98 \pm 6,04$	$46,09 \pm 5,87^*$

Примітки: * – зміна показника достовірна порівняно з показниками у хворих КГ ($p < 0,05$); Ао – аорта, ЛП – ліве передсердя, ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки, ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка, КДРЛШ – кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка, ПШ – правий шлуночок, ФВ – фракція викиду.

У хворих ДГ спостерігалось також суттєве зменшення зон гіпо- й акінезу уражених ділянок міокарда порівняно з хворими КГ.

Порівняння частоти виникнення ускладнень серед хворих ДГ та КГ (рис. 1) показало, що у пацієнтів ДГ в результаті комплексного лікування із включенням тіворелю достовірно рідше виникали ГСН (31,3 % проти 55,9 % у КГ, $p = 0,03$), гостра аневризма ЛШ (25,0 % проти 47,1 %, $p = 0,04$), тромбоембокардит (10,4 % проти 26,5 %, $p = 0,03$) та епістенокардитичний ендокардит (31,3 % проти 55,9 %, $p = 0,03$).

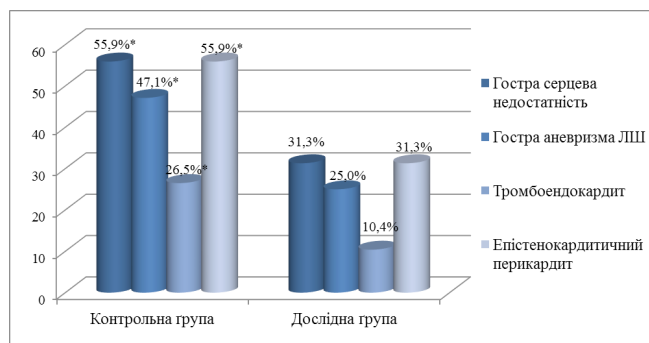


Рис. 1. Динаміка частоти ускладнень у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним метаболічним синдромом під впливом запропонованої програми лікування (ДГ, $n = 48$; КГ, $n = 34$).

Примітка. * – зміна показника достовірна порівняно з показниками у КГ ($p < 0,05$).

Водночас у хворих ДГ рідше, ніж у КГ, виникали порушення ритму та провідності (суправентрикулярні екстрасистолі – 12,5 % проти 32,4 % ($p = 0,03$), шлуночкові екстрасистолі – 16,7 % проти 32,4 %, пароксизми фібриляції/тріпотіння передсердь – 8,3 % проти 26,5 % ($p = 0,03$) і атріовентрикулярні блокади I–II ступенів 8,3 % проти 20,6 %) (рис. 2).

Таким чином, за результатами дослідження, наявність МС суттєво впливає на скоротливу функцію міокарда та його електричну стабільність, а також визначає прогноз у хворих на ІМ із коморбідним МС. Так, до лікування у таких хворих виявлено суттєве порушення процесів ремоделювання, що призводить до послаблення скоротливої функції міокарда. Окрім цього, структурно-функціональні та метаболічні порушення супроводжувались суттєвими змінами

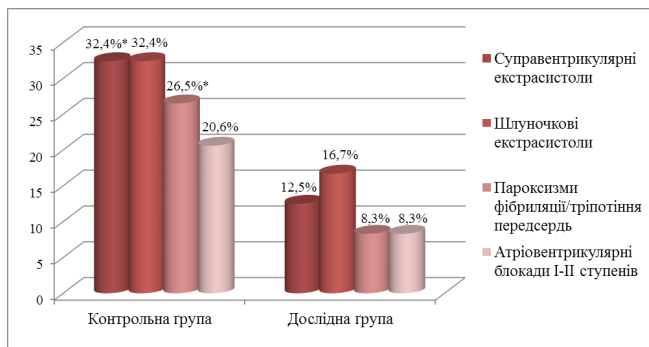


Рис. 2. Динаміка частоти порушень ритму та провідності у хворих на гострий ІМ з коморбідним МС під впливом запропонованої програми лікування (ДГ, $n = 48$; КГ, $n = 34$).

Примітка. * – зміна показника достовірна порівняно з показниками у КГ ($p < 0,05$).

електричної стабільності серця, а також виникненням життєво небезпечних порушень ритму та провідності. З огляду на те що основними патофізіологічними ланками цих патологічних процесів є ендотеліальна дисфункція і порушення енергозабезпечення кардіоміоцитів, для корекції вказаних вище порушень використано комплексний препарат – тіворель, до складу якого входять кардіопротекторні дози L-аргініну

та L-карнітину. За курсового використання запропонованого комплексного лікування суттєво обмежено зони гіпо- й акінезу, поліпшилися структурно-функціональні параметри серця, припинилося патологічне ремоделювання його порожнин, відновилися електрична стабільність міокарда. У кінцевому підсумку, завдяки медикаментозному впливу на патогенез, знизилася частота виникнення таких життєво небезпечних ускладнень гострого ІМ, як ГСН, аневіризма серця, порушення ритму та провідності, а також тромбоемболічні й імунзапальні реакції.

Висновки. У хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним метаболічним синдромом до лікування спостерігаються суттєві порушення структурно-функціонального стану серця та його електрична нестабільність, що супроводжується зниженням скоротливої функції міокарда, виникненням порушень ритму та провідності, причиною яких є судинна ендотеліальна дисфункція і порушення енергозабезпечення кардіоміоцитів. Включення до комплексного лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним метаболічним синдромом тіворелю, до складу якого входять L-аргінін і L-карнітин, дає змогу суттєво посилити скоротливу функцію міокарда й забезпечити його електричну стабільність, що супроводжується достовірним зниженням частоти виникнення життєво загрозливих ускладнень.

Список літератури

- Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах. Корнацький ВМ, ред. К.: Інститут кардіології ім. МД Стражеска; 2017. 298 с. (Kovalenko VM, Kornatsky VM. Problems of health and life expectancy in modern conditions. Kornatsky VM, editor. Kyiv: MD Strazhesko Institute of Cardiology; 2017. 298 p.). (Ukrainian).
- Коваленко ВН, Талаєва ТВ, Козлюк АС. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування. Український кардіологічний журнал. 2013;5:80–87 (Kovalenko VN, Talaeva TV, Kozliuk AS. Metabolic syndrome: mechanisms of development, importance as a factor of cardiovascular risk, principles of diagnosis and treatment. Ukrainian Cardiology Journal. 2013;5:80–87). (Ukrainian).
- Костіна ВМ, Зюзін ОВ, Зінченко ТМ. Метаболічний синдром: методи діагностики та реабілітації. Екологія [Інтернет]. 2011 [цитовано 2018 Бер 12]; 152(140):76–78. Доступно: <http://lib.chdu.edu.ua/pdf/naukpraci/ecology/2011/152-140-18.pdf> (Kostina VM, Ziuzyin OV, Zinchenko TM. Metabolic syndrome: methods of diagnosis and rehabilitation. Ecology [Internet]. 2011 [cited 2018 Mar. 2]; 152(140):76–78. Available from: <http://lib.chdu.edu.ua/pdf/naukpraci/ecology/2011/152-140-18.pdf>). (Ukrainian).
- Кравчук ПП. Стан систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та ожирінням. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014;6:37–40 (Kravchuk PP. State of systolic and diastolic left ventricular function in patients with postinfarction cardiosclerosis and obesity. IEF. 2014;6:37–40). (Ukrainian).
- Кривенко ВІ, Федорова ОП, Пахомова СП, Колесник МЮ, Непрядкіна ІВ, Качан ІС. Основні синдроми, пов'язані з метаболічними порушеннями, у практиці лікаря загальної практики. Запоріжжя: ЗДМУ; 2016:10–19 (Kryvenko VI, Fedorova OP, Pakhomova SP, Kolesnyk MYu, Nepriadkina IV, Kachan IS. The main syndromes, associated with metabolic disorders in practice of general practitioner. Zaporizhzhia: ZDMU; 2016:10–19). (Ukrainian).
- Мартинюк ГВ, Скорейко НТ, Скорейко РС, Скорейко СС. Метаболічний синдром – деякі особливості патогенезу та його вплив на розвиток артеріальної гіпертензії. Буковинський медичний вісник. 2016;20(2):85–87 (Martyniuk HV, Skoreiko NT, Skoreiko RS, Skoreiko SS. Metabolic syndrome – some features of pathogenesis and its effect on the development of arterial hypertension. Bukovina Medical Journal. 2016;20(2):85–87). (Ukrainian).
- Мищенко Н. Влияние L-аргинина на уровень артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты двойного слепого рандомизированного клинического исследования. Диабетология, Тиреойдология, Метаболические расстройства [Интернет]. 2017 [цитовано 2018 Бер 12]; 2(38). Доступно: <http://health-ua.com/article/29720-vliyanie-Larginina-nauroven-arterialnogo-davleniya-upacientov-ssaharnym-di> (Myshchenko N. The Effect of L-arginine Supplementation on Blood Pressure in Patients with Type 2 Diabetes: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. Diabetology, Thyroidology, Metabolic disorders [Internet]. 2017 [cited 2018 Mar. 12]; 2(38). Available from: <http://health-ua.com/article/29720-vliyanie-Larginina-nauroven-arterialnogo-davleniya-upacientov-ssaharnym-di>). (Ukrainian).
- Мітченко ОІ, Корпачев ВВ, Багрий АЕ, Звягіна ТВ, Коваль СМ, Ковальова ОМ та ін. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. К.; 2009. 10 с. (Mitchenko OI, Korpachev VV, Bahrii AE, Zviaghina TV, Koval SM, Kovalova OM et al. Methodological recommendations of the Working

- Group on metabolic syndrome, diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases of the Ukrainian Association of Cardiologists and the Ukrainian Association of Endocrinologists. Kyiv; 2009. 10 p.). (Ukrainian).
9. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Методичні рекомендації асоціації кардіологів України та українського товариства з атеросклерозу щодо діагностики профілактики та лікування дисліпідемії. К.; 2017. 28 с. (Mitchenko OI, Lutai MI. Methodical recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine and the Ukrainian Society for Atherosclerosis on the diagnosis of the prevention and treatment of dyslipidemia. Kyiv; 2017. 28 p.). (Ukrainian).
 10. Мітченко ОІ. Від імені Робочої групи з метаболічного синдрому, предіабету і серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів і Української асоціації ендокринологів. Український медичний часопис. 2007;2(58):4–13 (Mitchenko OI. On behalf of the Working Group on Metabolic Syndrome, Prediabetes and Cardiovascular Diseases of the Ukrainian Association of Cardiologists and the Ukrainian Association of Endocrinologists. Ukrainian Medical Journal. 2007;2(58):4–13). (Ukrainian).
 11. Нетяженко ВЗ. Пацієнт високого кардіоваскулярного ризику: як покращити прогноз. Внутрішня медицина. 2008;5:145–67 (Netiazhenko VZ. The patient high cardiovascular risk: how to improve the prognosis. Internal Medicine. 2008;5:145–167). (Ukrainian).
 12. Хобзей МК, Сіренко ЮМ, Степаненко АВ, Морозов АМ, Амосова КМ та ін. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної та третинної медичної допомоги «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST». К.; 2014. 78 с. (Khobzei MK, Sirenko YuM, Stepanenko AV, Morozov AM, Amosova KM et al. Unified clinical protocol for emergency, primary, secondary and tertiary medical care "Acute coronary syndrome with elevation of segment ST". Kyiv; 2014. 78 p.). (Ukrainian).
 13. Хотіна СГ, Соколов МЮ, Пархоменко ОМ, Ліщишина ОМ, Амосова КМ та ін. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної та третинної медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST». К.; 2015. 67 с. (Khotina SH, Sokolov MYu, Parkhomenko OM, Lishchysyna OM, Amosova KM et al. Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary and tertiary medical care and medical rehabilitation "Acute coronary syndrome without elevation of the ST segment". Kyiv; 2015. 67 p.). (Ukrainian).
 14. Швед МІ, Бенів МЯ, Левицька ЛВ, Цуглевич ЛВ. Вплив основних факторів ризику на перебіг інфаркту міокарда у хворих з надмірною масою тіла. Вісник наукових досліджень. 2017;1(86):21–27 (Shved MI, Beniv MYa, Levytska LV, Tshulevych LV. Influence of the main risk factors on the course of myocardial infarction by the patients with overweight. Bulletin of Scientific Research. 2017;1(86):21–27). (Ukrainian).
 15. Di Nicolantonio JJ. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings. 2013; 88(6):544–51. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.02.007>
 16. Orea-Tejeda A, Orozco-Gutierrez JJ, Castillo-Martinez L, Keirns-Davies C, Montano-Hernandez P, Vazquez-Diaz O et al. Influence of L-arginine and citrulline on vascular endothelial function in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. Therapia [Internet]. 2012 [cited 2018 Mar. 12];5(69):44–48. Available from: <http://www.uf.ua/kardiology/vlyyanye-l-argynyna-y-tsytrullyna-na-funktsyyu-endotelyya-sosudov-u-patsyentov-s-serdechnoj-nedostatochnostyu-s-sohranenoj-fraktsyej-vybrosa-levogo-zheludochka-serdtsa/>.
 17. Paulson DJ. Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. Molecular and Cellular Biochem. 1998;180(1,2):33–41.

Стаття надійшла до редакції журналу 18.04.2018 р.

Ефективність L-аргініну та L-карнітину в складі комплексного лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним метаболічним синдромом

М. І. Швед, М. Я. Пельо

Вступ. Важливе значення у патогенезі атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда (ІМ) зокрема, має синергічний вплив різних компонентів метаболічного синдрому (МС), які формують низку гемодинамічних, нейрогуморальних, імунзапальних, прокоагулянтних реакцій, що своєю чергою призводять до порушень метаболізму в серцевому м'язі та судинної ендотеліальної дисфункції. Ці патогенетичні чинники виникнення ІМ, його ускладнень і наростання їх важкості властиві усім хворим на ІМ з коморбідним МС. Попри це специфічне лікування дисфункції ендотелію ще не включено до відповідних протоколів лікування ІМ.

Мета. Оцінити клінічну ефективність L-аргініну та L-карнітину в складі комплексного лікування хворих на гострий ІМ з коморбідним МС.

Матеріали й методи. Обстежено 82 хворих із діагностованим гострим ІМ та МС, яких залежно від використовуваних програм лікування поділено на дві групи. Хворим проводили стандартне клінічно-анамнестичне обстеження, антропометрію з визначенням індексу маси тіла, дослідження розгорнутої ліпідограми, біомаркерів некрозу міокарда, а також оцінювали електрофізіологічний стан міокарда за даними електрокардіографії (ЕКГ), холтеровського моніторингу ЕКГ й артеріального тиску, трансторакальної ехокардіоскопії (ЕХОКС).

Результати. Порівняльний аналіз структурно-функціональних показників серця за даними ЕХОКС у 34 хворих на ІМ з МС, які отримували стандартне протокольне лікування з відповідними параметрами, та у 48 пацієнтів, які додатково отримували курс лікування L-аргініном та L-карнітином, показав, що у обстежених

дослідної групи достовірно зменшилися розміри лівого передсердя ($p = 0,02$) та дещо зменшилися розміри аорти, товщини міжшлуночкової перегородки, кінцево-діастолічного розміру лівого та правого шлуночків, що зумовлювало суттєве зростання величини фракції викиду лівого шлуночка на 9,1 % ($p = 0,01$). Одночасно у пацієнтів цієї групи після курсу комбінованої терапії з включенням тіворелю достовірно рідше виникали гостра серцева недостатність ($p = 0,03$), гостра аневризма лівого шлуночка ($p = 0,04$), тромбоемболія міокарда ($p = 0,03$), епістенокардитичний ендокардит ($p = 0,03$) і порушення ритму та провідності ($p = 0,03$).

Висновки. У хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним метаболічним синдромом до лікування спостерігаються суттєві порушення структурно-функціонального стану серця та його електрична нестабільність, що супроводжується зниженням скоротливої функції міокарда, виникненням порушень ритму та провідності, причиною яких є судинна ендотеліальна дисфункція і порушення енергозабезпечення кардіоміоцитів. Включення до комплексного лікування хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним метаболічним синдромом препарату тіворелю, до складу якого входять L-аргінін та L-карнітин, дає змогу суттєво підвищити скоротливу функцію міокарда й забезпечити його електричну стабільність, що супроводжується достовірним зниженням частоти виникнення життєво загрозливих ускладнень.

Ключові слова: інфаркт міокарда, метаболічний синдром, ендотеліальна дисфункція, L-аргінін, L-карнітин.

Efficiency of L-arginine and L-carnitine in the Complex Treatment of Patients with Acute Myocardial Infarction and Comorbid Metabolic Syndrome

M. Shved, M. Pelo

Introduction. According to the results of numerous studies, synergistic effects of various components of the metabolic syndrome (MS) play a major role in the development of atherosclerosis, coronary artery disease and myocardial infarction (MI), due to the formation of numerous hemodynamic, neurohumoral, immuno-inflammatory, procoagulant reactions, leading to metabolic disorders in the cardiac muscle and vascular endothelial dysfunction. These pathogenetic factors of MI development, its complications and their progression are present in all patients with MI associated with this comorbid condition. However, modern specific treatment of endothelial dysfunction and energy supply of the myocardium is not included in the relevant protocols for the treatment of MI due to the lack of sufficient evidence.

The aim of the study. Evaluation of the clinical efficiency of L-arginine and L-carnitine in the complex treatment of patients with acute MI and comorbid metabolic syndrome.

Materials and methods. 82 patients diagnosed with acute MI and MS were examined and divided into 2 groups depending on the type of treatment program. Patients were examined by the standard clinical and anamnestic examination, anthropometry with body mass index identification, determining the lipid panel parameters, myocardial necrosis biomarkers, electrophysiological state assessment of the myocardium according to ECG, Holter monitoring of ECG and blood pressure, transthoracic echocardiogram.

Results. The comparative analysis of the structural and functional parameters of the heart, according to echocardiographic data of 34 patients with MI, who received standard protocol treatment, with the corresponding parameters in 48 patients, who received additional treatment including L-arginine and L-carnitine, showed that the size of the left atrium was significantly lower in the examined test group ($p = 0.02$), and there were slight decrease of the aorta size, the thickness of the interventricular septum, the diastolic size of the left and right ventricles, which led to the significant increase of left ventricle ejection fraction by 9,1 % ($p = 0.01$).

Conclusions. Patients with myocardial infarction and comorbid metabolic syndrome have significant disorders of the structural and functional state of the heart and its electrical instability, which is accompanied by the decrease of myocardial contractile function, rhythm and conduction disorders, which cause the development of vascular endothelial dysfunction and violation of energy supply of cardiomyocytes. Complex treatment of patients with acute myocardial infarction and comorbid metabolic syndrome, including L-arginine and L-carnitine, can significantly increase the myocardial contractile function and ensure its electrical stability, which is accompanied by the significant frequency of decreasing life-threatening complications.

Keywords: myocardial infarction, metabolic syndrome, endothelial dysfunction, L-arginine, L-carnitine.



С. О. Зубченко, В. В. Чоп'як

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі у пацієнтів з алергічними хворобами

Вступ. За останні десятиліття поширення алергії стало глобальною медико-соціальною проблемою. Незважаючи на значні досягнення фундаментальних і прикладних медичних наук, глибоке вивчення механізмів формування алергопатології, створення нових засобів протиалергічного лікування і профілактики, сьогодні відзначається тенденція не лише до росту поширеності алергічних хвороб, а й до формування їх ускладнень. Це неминує призводить до зростання тимчасової непрацездатності, інвалідизації населення і зниження якості життя. Багато дослідників вважають, що однією з провідних причин цієї проблеми є вплив хронічних інфекцій на різні патогенетичні ланки алергії [7, 8].

Одним із інфекційних агентів, для якого характерна пожиттєва персистенція в організмі людини, є вірус М. Епштейна – І. Барр (Epstein-Barr Virus – EBV). Інфікованість цим вірусом дитячого населення становить 50,0–80,0 %, а дорослого – 90,0–100,0 % [1, 15]. Вірус у більшості інфікованих організмів перебуває в фазі латенції, коли кількість вірусних копій незначна і клітини не руйнуються. Ослаблення загального та місцевого імунітету за будь-яких причин є потенційним активатором хронічної EBV-інфекції в організмі. За умов неякісної чи ослабленої відповіді, насамперед клітинної ланки імунітету, хронічна EBV-інфекція активується і стає тригером різних патологічних процесів [2, 13].

Сьогодні, згідно з результатами численних досліджень [1, 7, 15], доведено асоціацію EBV з низкою онкологічних, лімфопроліферативних, аутоімунних хвороб, синдромом хронічної втоми, вторинними імунodefіцитами, неврологічними синдромами, а також зі стертими й атиповими формами хвороб різного генезу, які не піддаються традиційним протокольним методам лікування. Проте досить мало по-

відомлень щодо асоціації EBV з алергічними хворобами.

Тривалі дослідження (з 1987 по 2002 роки) японських учених підтвердили, що серед немовлят з відсутністю або низькими титрами специфічних антитіл до ядерних антигенів EBV (anti-Epstein-Barr viral nuclear antigen – EBNA) та капсидних антигенів вірусу (anti-Epstein-Barr viral capsid antigen – VCA) зростала поширеність алергічних хвороб у майбутньому. На основі цього була висунута гіпотеза, що збільшення кількості алергічних хвороб як у Японії, так і в інших розвинутих країнах могла спровокувати низька інфікованість EBV у ранньому дитинстві [16]. M. Calvani та ін. [6] також повідомили про значну поширеність atopії серед EBV-серонегативних дітей у віковій групі від народження до шести років. Зокрема, вони з'ясували, що у дітей віком до трьох років із великим вмістом IgE антитіл і клінічними симптомами atopії була менша частка EBV-серопозитивних осіб порівняно з контрольною групою.

Однак R. Okudaira та ін. [11] виявили позитивну кореляцію між маркерами перенесеної EBV-інфекції (підвищеним титром EBNA і атиповими моноклони-арами) та маркерами atopічних захворювань (умістом загального сироваткового імуноглобуліну класу E (total immunoglobulin E – IgE), специфічних імуноглобулінів класу E (specific immunoglobulin E – sIgE) та еозинofilією). Окрім цього, число копій дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) EBV було значно більшим у осіб із atopією, ніж у здорових осіб контрольної групи. Проте це дослідження не враховувало впливу первинного інфікування EBV на перебіг алергічних хвороб залежно від віку.

Науковці під керівництвом С. Nilsson [10] провели масштабне проспективне дослідження взаємозв'язку між 13 різними вірусами та IgE-залежною

сенсibilізацією у дворічних дітей, більшість із яких мали обтяжений алергологічний анамнез. За результатами цього дослідження був сформульований висновок, що раннє інфікування EBV (до двох років) знижує ризик IgE-сенсibilізації. Щодо інших вірусів (серопозитивність до аденовірусу, вірусів грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіальних вірусів, вірусів герпесу людини 1-го, 2-го, 3-го і 6-го типів) статистично значущої різниці не виявлено. Подальше обстеження цих дітей у п'ятирічному віці, до якого долучились S. Saghaian-Hedengren та ін. [14], дало змогу з'ясувати певні закономірності: у п'ятирічних дітей, що були EBV-серопозитивними до дворічного віку, фіксували менший ризик IgE-залежної сенсibilізації, натомість більш пізнє EBV-інфікування збільшувало ризик формування IgE-залежної алергопатології. Низка інформаційних повідомлень підтверджує, що інфікованість EBV у ранньому дитинстві виступала тригером виникнення бронхіальної астми (БА) й atopічного дерматиту (АД) [4, 11, 12, 17]. У наукових працях G. Thyphronitis і співавт. [18] зазначено, що в експерименті *in vitro* збільшений вміст інтерлейкіну 4 (interleukin 4 – IL-4) провокував поліклональну активацію EBV-інфікованих В-лімфоцитів із достовірно інтенсивнішим синтезом цими клітинами імуноглобуліну IgE.

Є також повідомлення, що в патогенезі хронічної EBV-інфекції ключову роль відіграє клональна експансія EBV Т-лімфоцитів і натуральних кілерних клітин (natural killer cells – NK cells). Відтак у пацієнтів із переважним ураженням вірусом саме цих клітин виявляли достовірно більший вміст загального сироваткового IgE за наявності порівняно низьких титрів IgM, IgG. Також у цих осіб фіксували гіперергічну реакцію на укуси комарів [19, 20]. Як свідчать результати досліджень В. В. Чоп'як і співавт. [3], у хворих на хронічну EBV-інфекцію в активній фазі були комбіновані імунні порушення за лімфоцитарно-фагоцитарним типом, ускладнені у 18,0 % гіпер-IgE-залежним синдромом. У деяких осіб із переважним ураженням нервової системи вміст сироваткового IgE становив понад 3000,0 МО/мл і часто без явних клінічних проявів алергічних реакцій у анамнезі.

Підсумувавши результати аналізу наукової літератури, бачимо, що вони мають контрверсійний характер. З одного боку, наявність EBV-інфекції може мати превентивний вплив на формування IgE-залежної алергопатології у певне сприйнятливое модифікаційне вікно (у ранньому дитячому віці). З іншого боку, EBV може виступати пусковим механізмом виникнення алергічних хвороб, у т.ч. тригером загострень хронічної алергопатології, що супроводжується гіпер-IgE-синдромом.

Мета дослідження. Дослідити клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі пацієнтів з алергічними хворобами.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження проводили відповідно до 7-го перегляду принципів Гельсінкської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України. У рандомізований спосіб обстежено 298 хворих, яких консультували у Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології впродовж 2016–2017 рр. із попередньою стратифікацією за наявністю у них алергічних симптомів. Усім пацієнтам проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження, інструментальні, цитологічні та специфічні алергологічні дослідження. Шкірні прик-тести (ШПТ) виконували (хворим зі шкірними проявами в анамнезі ШПТ проводили у фазі ремісії) екстрактами алергенів (Diater, Іспанія), постановку та оцінку результатів проводили відповідно до європейських вимог [5]. Для визначення загального IgE та sIgE до алергенів застосовували метод імуноферментного аналізу з використанням тест-систем Euroimmun (Німеччина), згідно з інструкцією фірми виробника.

Пацієнтам зі скаргами на кашель і періодичну задишку проводили оцінку функції зовнішнього дихання на підставі результатів спірометрії (Vitalograf ALPHA № AL011734, Німеччина). Діагноз «алергічний риніт» (АР) та / або «БА» поставлено за критеріями Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016), Global initiative for asthma (GINA, 2016–2017), уніфікованим клінічним протоколом «Атопічний дерматит» (2016).

Герпесвірусні інфекції виявляли за допомогою молекулярно-генетичних досліджень, ДНК EBV у крові, слині та слизовій задньої стінки глотки визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на діагностикумах AmpliSens (ПФ) з використанням Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралія). Для визначення специфічних антитіл класу G до антигенів EBV VCA (IgG to viral capsid antigen - VCA-IgG) та EBNA (IgG to Epstein-Barr virus nuclear antigen - EBNA-IgG) застосовували метод імуноферментного аналізу з використанням тест-систем Euroimmun (Німеччина), згідно з інструкцією фірми-виробника.

На підставі наявності специфічних EBNA-IgG та EBV-VCA-IgG верифікували латентну фазу EBV-інфекції, а на підставі виявленої ДНК EBV «+» і підвищених у 5–10 разів, порівняно з контрольною групою, титрів EBV-VCA-IgG та EBNA-IgG – активну фазу хронічної EBV-інфекції.

Для подальшого дослідження сформували групу з 62 хворих із верифікованими алергічними хворобами, які інфіковані лише EBV (33 (53,3 %) жінки і 29 (46,7 %) чоловіків віком $28,6 \pm 2,4$ року).

Для досягнення мети дослідження 62 інфікованих EBV хворих на алергію стратифіковані на дві групи: 1-ша група (дослідна) – 30 осіб із алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією в активній фазі, 2-га група (порівняння) – 32 особи з алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією у латентній фазі; контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідних статі й віку.

Результати досліджень аналізували методом варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA) із застосуванням t-критерію Стьюдента. Варіанти констеляцій симптомів визначали за біномом І. Ньютона.

Результати дослідження та їх обговорення. У 62 пацієнтів алергія виявлялася такими клінічними ознаками: 55 (88,70 %) скаржилися на періодичне чхання, 51 (82,25 %) – на періодичну ринорею, 50 (80,64 %) – закладений ніс, 45 (72,58 %) – свербіж носа/очей, 34 (54,83 %) – на ринокон'юнктивіт, 24 (38,70 %) – на сухість шкірних покривів, 19 (30,64 %) – на еритематозно-сквамозні висипання на шкірі верхніх кінцівок, верхньої частини грудної клітки, шиї тощо зі свербінням, 11 (17,74 %) – на напади сухого кашлю і задишки.

У загальному аналізі крові (ЗАК) у 9 (14,51 %) осіб виявлено еозинофілію легкого ступеня (від 0,6 до 1,5 Г/л).

У мазку-відбитку слизової порожнини носа 22 (35,48 %) осіб виявлено збільшену кількість еозинофілів (від 17,00 до 65,00 % у полі зору).

Усім пацієнтам проведені ШПТ екстрактами суміші різних груп респіраторних алергенів. Результати ШПТ показали, що у 33 хворих (53,22 %) була сенсibilізація алергенами кліщів домашнього пилу (КДП), у 26 (41,93 %) – до екстракту трав, у 25 (40,32 %) – до алергенів весняних дерев, у 10 (16,12 %) – до суміші бур'янів, у 4 (6,45 %) – до домашніх тварин (кіт, собака), у 3 (4,83 %) – до цвілевих грибків (*A. Alternata*). У 47 (75,80 %) пацієнтів виявлено полісенсibilізацію. Дослідження загального сироваткового IgE підтвердили в половині (50,00 %) хворих підвищення його у крові в межах 119,00–325,60 МО/мл.

Пацієнтам зі скаргами на кашель і періодичну задишку провели оцінку функції зовнішнього дихання – відхилене у показниках спірометричних досліджень не зафіксовано.

На підставі суб'єктивних і об'єктивних показників, результатів лабораторних і специфічних алергологічних досліджень поставили діагноз:

інтерміттивний (сезонний) АР, сенсibilізація до екстрактів весняних дерев і/або трав і/або бур'янів – 20 осіб (32,26 %);

персистивний (цілорічний) АР, сенсibilізація до КДП і/або домашніх тварин і/або цвілевих грибків – 28 осіб (45,16 %);

атопічний дерматит дорослого типу, локалізована еритематозно-сквамозна форма, легкого ступеня тяжкості (SCORAD від 14,00 до 18,00 %), неповна або повна ремісія – 14 осіб (22,58 %).

Таким чином, кількість хворих із верифікованими алергічними хворобами становила 20,08 %. Найбільше було пацієнтів із персистивним АР. Серед найпоширеніших сенсibilізуючих алергенів – КДП, пилок трав і весняних дерев. Більша частина пацієнтів мала полісенсibilізацію, а 50,00 % – підвищений вміст IgE, що свідчить про реакційний механізм формування алергопатології.

За результатами визначення ДНК EBV у слині, крові та слизовій задньої стінки глотки у 30 (48,38 %) хворих виявлено ДНК EBV «+»: з них у 12 (40,00 %) – у слизовій задньої стінки глотки, у 9 (30,00 %) – у слині, у 9 (30,00 %) – одночасно в слині та слизовій задньої стінки глотки (кількість копій від 10^2 до 10^7). Серед обстежених ДНК EBV «+» у крові не виявлено. На підставі ДНК EBV «+» і підвищених у 5–10 разів, порівняно з контрольною групою, титрів EBV-VCA-IgG та EBNA-IgG, пацієнтам поставили діагноз «хронічна EBV-інфекція, активна фаза» (1-ша група, дослідна). У 32 (51,62 %) хворих реплікації ДНК вірусу не виявлено. На підставі наявності у цих хворих специфічних EBNA-IgG та EBV-VCA-IgG верифікована EBV-інфекція, латентна фаза (2-га група, порівняння).

Результати аналізу анамнестичних, клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень пацієнтів із алергічними хворобами у різних фазах хронічної EBV-інфекції наведені в таблиці.

Порівняльний аналіз результатів клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень пацієнтів із алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією у різних фазах персистенції

Показники	1-ша група, (n = 30)	2-га група, (n = 32)
Наявність алергічних хвороб у родині, n (%)	19 (63,33 %)°	12 (37,50 %)
Клінічні симптоми, n (%)*		
Чхання	27 (90,00 %)	28 (87,50 %)
Ринорея	24 (80,00 %)	27 (84,38 %)
Закладеність носа	24 (80,00 %)	26 (81,25 %)
Свербіж	26 (86,67 %)°	21 (65,63 %)
Ринокон'юнктивіт	16 (53,33 %)	18 (56,25 %)
Шкірні прояви	14 (46,67 %)°	7 (21,88 %)
Кашель	11 (36,67 %)	11 (34,38 %)
Утруднене дихання	5 (16,67 %)	6 (18,75 %)
Наявність еозинофілії, n (%) (еозинофілів $\geq 0,6$ Г/л)	4 (13,33 %)	5 (15,63 %)
Цитологічне дослідження слизової носа, n (%) (еозинофілія $>10,0$ % у п/з)	11 (36,67 %)	11 (34,38 %)
Результати спірометрії: ОФВ1, % ($>80,0$ %)	98,20 $\pm$ 2,10	98,80 $\pm$ 1,80
ШПТ: n (%) $>3,0$ mm) *:		
Екстракт «КДП»	20 (66,67 %)°	13 (40,63 %)
Екстракт трав	12 (40,00 %)	14 (43,75 %)
Екстракт дерев	16 (53,33 %)°	9 (28,13 %)
Екстракт бур'янів	5 (16,67 %)	5 (15,63 %)
Екстракт «Кіт»	2 (6,67 %)	3 (9,38 %)
Екстракт «Собака»	1 (3,33 %)	-
Екстракт <i>A. Alternata</i>	1 (3,33 %)	2 (6,25 %)
Кількість осіб з полісенсibilізацією, n (%)	26 (86,67 %)°	21 (65,63 %)
Кількість осіб з гіпер-IgE синдромом (tIgE $\geq 100,0$ МО/мл), n (%)	221,00 $\pm$ 9,20° 15 (50,00 %)	196 $\pm$ 5,40 16 (50,00 %)

Примітки: * – можлива комбінація симптомів; ° – вірогідність різниці між групами дослідження, $p < 0,05$.

Як бачимо з таблиці, у більшості частини (63,33 %) пацієнтів 1-ї групи були алергічні хвороби у близьких родичів. Найчастіші симптоми – чхання, ринорея, свербіння, закладеність носа, ринокон'юнктивіт. У 8 (26,66 %) осіб скарги виявлялись лише у весняно-літній період, у 14 (46,66 %) – весь рік із періодами загострення за вологої погоди, під час перебування у старих приміщеннях, при контакт з домашніми тваринами тощо. Загострення цих симптомів у 36,67 % осіб виявлялось кашлем і/або утрудненим диханням (16,67 %) при нормальних показниках функції зовнішнього дихання (ОФВ₁ 98,20 ± 2,10). У 46,67 % пацієнтів були скарги на сухість шкіри, причому з дитинства, у період загострення – еритематозно-сквамозні висипання зі свербжем і локалізацією на різних ділянках тіла (за шкалою SCORAD від 14,00 до 18,00 %). У загальному аналізі крові у 13,33 % осіб виявлено еозинофілію легкого ступеня, у 36,67 % – збільшену кількість еозинофілів у назоцитогамі, що, ймовірно, свідчить на алергічний характер ринореї. За результатами ШПТ, у 86,67 % була полісенсibiliзація, найчастіше – сенсibiliзація до алергенів екстрактів КДП (66,67 %) і суміші весняних дерев (береза, вільха, ліщина, ясен) (53,33 %). Половина пацієнтів 1-ї групи мала підвищений рівень загального IgE зі середнім значенням 221±9,20. На підставі клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень у пацієнтів 1-ї групи верифіковано інтермітентний (сезонний) АР, сенсibiliзацію до екстрактів весняних дерев і/або трав і/або бур'янів – 8 осіб (26,66 %); персистивний (цілорічний) АР, сенсibiliзацію до КДП і/або домашніх тварин і/або цвілевих грибків – 14 осіб (46,66 %); атопічний дерматит дорослого типу, локалізовану еритематозно-сквамозну форму легкого ступеня тяжкості (SCORAD від 14,00 до 18,00 %), неповну або повну ремісію – 8 осіб (26,66 %).

Серед пацієнтів 2-ї групи наявність алергічних хвороб у близьких родичів підтвердили 37,50 % осіб. Найчастіше називали симптоми – чхання, ринорею, свербіння, закладений ніс, ринокон'юнктивіт. У 12 (37,50 %) осіб загострення мали сезонний характер, у 14 (43,75 %) – симптоми не зникали весь рік. У 6 (18,75 %) виявлено симптоми, характерні для дорослої форми АД. У загальному аналізі крові в 15,63 % осіб – еозинофілія легкого ступеня, у 34,38 % – збільшена кількість еозинофілів у назоцитогамі. За результатами ШПТ, у 65,63 % осіб виявлено полісенсibiliзацію, найчастіше – ко-сенсibiliзацію до алергенів екстрактів КДП і трав (тимофіївка лучна, мітлиця звичайна, грястиця збірна тощо). Половина пацієнтів 2-ї групи мали підвищений рівень загального IgE зі середнім значенням 196,0 ± 5,4. На підставі клінічних і лабораторно-інструментальних обстежень у пацієнтів 2-ї групи верифіковано інтермітентний (сезонний) АР, сенсibiliзацію до екстрактів весняних дерев і/або трав і/або бур'янів – 12 осіб (37,50 %); персистивний (цілорічний) АР, сенсibiliзацію до КДП і/або домашніх тварин і/або цвілевих грибків – 14 осіб (43,75 %); атопічний дер-

матит дорослого типу, локалізована еритематозно-сквамозна форма, легкого ступеня тяжкості (SCORAD від 14,00 до 18,00 %), неповна або повна ремісія – 6 осіб (18,75 %).

Оскільки в жодного пацієнта обох груп моносимптоматики не спостерігали, проведено порівняльний аналіз варіантів констеляцій симптомів (рис. 1, 2). Як бачимо з рисунків, у пацієнтів дослідної групи (1-ша група) і групи порівняння (2-га група) найпоширенішими симптомами були поєднання чхання (90,00 і 87,50 %), ринореї (80,00 і 84,38 %) і закладеності носа (80,00 і 81,25 %).

Однак у 1-й групі частіше, ніж у 2-й траплялося поєднання свербіння і шкірних проявів. Зокрема, констеляція свербіж + шкірні прояви + чхання (30,00 і 9,38 %, $p < 0,05$), шкірні прояви + кашель + свербіж (23,33 % проти 3,13 %, $p < 0,05$), шкірні прояви + кашель (80,01 і 37,52 %, $p < 0,05$). Констеляцію закладеність носа + утруднене дихання + шкірні прояви не зафіксовано жодного разу серед пацієнтів 2-ї групи, тоді як у дослідній таке поєднання було у 10,00 % хворих.

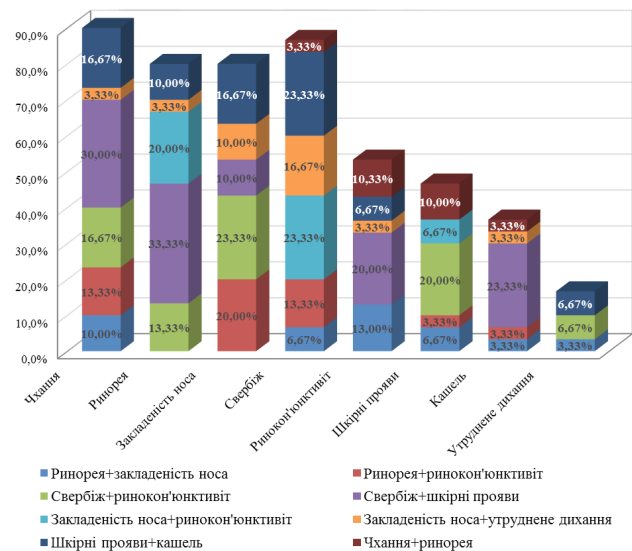


Рис 1. Варіанти констеляцій симптомів у пацієнтів 1-ї групи (n = 30).

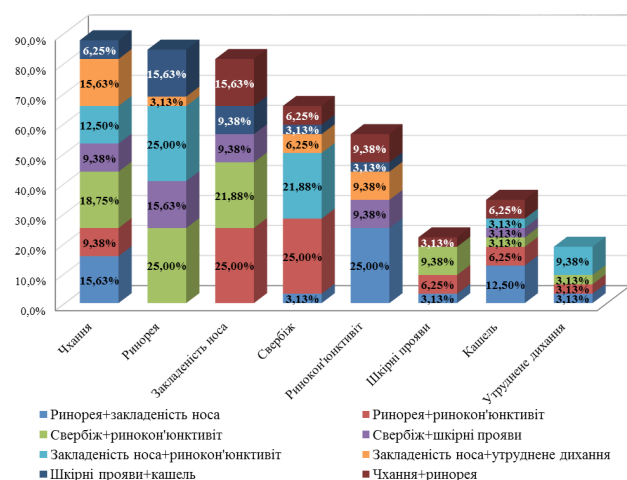


Рис 2. Варіанти констеляцій симптомів у пацієнтів 2-ї групи (n = 32).

Таким чином, порівняльний аналіз симптоматики у виокремлених групах хворих показав, що у 1-й групі вірогідно частіше, ніж у 2-й групі, виявлявся кутанний синдром, що характеризувався еритематозно-сквамозним висипанням зі свербіжем і транзиторним синдромом експіраторної задишки, що супроводжувався утрудненим диханням. Щодо ринокон'юнктивального синдрому, який характеризувався симптомами чхання, ринореї і закладеності носа, різниці у виокремлених групах не виявлено. Для 1-ї групи дослідження також характерна частіша наявність алергопатології у близьких родичів, що вказує на ймовірність генетичної схильності до алергічних хвороб (63,33 % проти 37,50 %, $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз результатів ШПТ показав, що у пацієнтів 1-ї групи частіше виявлялась сенсibiliзація до екстракту весняних дерев (53,33 % проти 28,13 %, $p < 0,05$) і КДП (66,67 % проти 40,63 %, $p < 0,05$) порівняно з 2-ю групою. Серед пацієнтів 1-ї групи визначено також більшу кількість осіб із полісенсibiliзацією (86,67 % проти 65,63 %, $p < 0,05$). Кількість пацієнтів із гіпер-IgE-синдромом однакова (по 50,00 %) в обох групах, а інтенсивність синтезу загального IgE у сироватці крові вірогідно вища у пацієнтів із хронічною EBV-інфекцією в активній фазі ($p < 0,05$).

Отже, за результатами проведеного дослідження, пацієнти з алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією в активній фазі характеризувались полісенсibiliзацією, клінічними проявами IgE-залежних АР (переважаючою сенсibiliзацією до алергенів весняних дерев), АД (переважаючою сенсibiliзацією до алергенів КДП).

Отримані результати підтверджують асоціативний зв'язок EBV-інфекції в активній фазі з гіпер-IgE-синдромом, полісенсibiliзацією, а відтак – важливу роль вірусу в перебігу алергічних хвороб у дорослих.

Висновки. Кількість хворих на алергічні хвороби становила 20,08 %. Найчастіше верифіковано персистивний алергічний риніт. Поширеними сенсibiliзуючими алергенами були алергени кліщів домашнього пилу, трав і весняних дерев. Більша частина (75,80 %) пацієнтів мала полісенсibiliзацію, а 50,00 % – гіпер-IgE-синдром. У 48,38 % пацієнтів з алергічними хворобами виявлено хронічну М. Епштейна – І. Барр вірусну інфекцію у активній фазі. У хворих із алергопатологією і хронічною М. Епштейна – І. Барр вірусною інфекцією в активній фазі вірогідно частіше фіксували генетичну детермінованість до цих хвороб (63,33 %), полісенсibiliзацію (86,67 %), сенсibiliзацію до весняних дерев (53,33 %) і кліщів домашнього пилу (66,37 %). Клінічні ознаки алергопатології у пацієнтів із хронічною М. Епштейна – І. Барр вірусною інфекцією в активній фазі виявляли ринокон'юнктивальним, кутанним синдромами, транзиторним синдромом експіраторної задишки та гіпер-IgE-синдромом, причому з вірогідно більшим умістом IgE ($p < 0,05$), ніж у хворих із хронічною М. Епштейна – І. Барр вірусною інфекцією у латентній фазі. Результати досліджень підтверджують вплив М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі на перебіг алергічних хвороб у дорослих, вказують на актуальність цієї медико-соціальної проблеми.

Список літератури

1. Зубченко СО. Поширеність Епштейна–Барр вірусної інфекції серед студентської молоді. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2012;2:153–156 (Zubchenko SO. Prevalence of Epstein Barr virus infection among students. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2012;2:153-156) (Ukrainian).
2. Чоп'як ВВ, Зубченко СО, Пасічнюк ІП. Аналіз поширеності гіпер IgE-синдрому серед практично здорових осіб юнацького віку. Вісник проблем біології і медицини. 2014;3(1):380–387 (Chopyak VV, Zubchenko SO, Pasichnyuk IP. Analysis of hyper-IgE-syndrome prevalence among practically healthy adolescent individuals. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2014;3(1):380-387) (Ukrainian).
3. Чоп'як ВВ, Потьомкіна ГО, Білянська ЛМ, Щепанкевич І. Епштейна–Барр вірусна інфекція в стадії реактивації: клініко-імунологічні критерії діагностики та принципи лікування. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2010;1:129. (Chopyak VV, Potemkina HO, Bilianska LM, Shchepankevich I. Epstein-Barr viral infection at the stage of reactivation: clinical and immunological criteria of diagnosis and principles of treatment. *Immunology and Allergy: Science and Practice*. 2010; 1: 129) (Ukrainian).
4. Arianna Mareri, Stuart P, Adler K. Herpesvirus-associated acute urticaria: an age matched case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;8:203-209. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085378>
5. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N, Bousquet P, Burney P et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>
6. Calvari M, Alassandri C, Paolane G. Correlation between Epstein-Barr virus antibodies, serum IgE and atopic disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(1):91-96. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.1997.tb00150.x>
7. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 2000;343:481-492. <https://doi.org/10.1056/NEJM200008173430707>
8. Li L, Liu D, Hutt-Fletcher L, Morgan A, Masucci MG, Levitsky V. Epstein-Barr virus inhibits the development of dendritic cells by promoting apoptosis of their monocyte precursors in the presence of granulocyte macrophage-colony-stimulating factor and interleukin-4. *Blood*. 2002;99(10):3725-3734. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.10.3725>
9. Nilsson C, Larsson Sigfrinius AK, Montgomery SM, Sverremark-Ekström E, Linde A, Lilja G et al. Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus are differentially associated with numbers of cytokine-producing cells and early atopy. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):509-517. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03147.x>
10. Nilsson C, Linde A, Montgomery SM, Gustafsson L, Näsman P, Blomberg MT et al. Does early EBV infection protect against IgE sensitization? *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):438-444. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.027>

11. Reiko Okudaira, Tokuko Mukoyama, Naohito Suzuki, Kohei Hashizume, Tsutomu Iwata, Fumiko Juli et al. Epstein-Barr virus infection in childhood may precipitate atopic diseases. *Allergology International*. 2005;54:483-490. <https://doi.org/10.2332/allergolint.54.483>
12. Rystedt I, Strannegard IL, Strannegard O. Increased serum levels of antibodies to Epstein Barr virus in adults with history of atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1984;75(2):179-183. <https://doi.org/10.1159/000233610>
13. Saghaian-Hedengren S, Sundström Y, Sohlberg E, Nilsson C, Linde A, Troye-Blomberg M et al. Herpesvirus seropositivity in childhood associates with decreased monocyte-induced NK cell IFN-gamma production. *J Immunol*. 2009;182(4):2511-2517. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801699>
14. Saghaian-Hedengren S, Sverremark-Ekström E, Linde A, Lilja G, Nilsson C. Early-life EBV infection protects against persistent IgE-sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):433-438. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.033>
15. Savard M, Bélanger C, Tardif M, Gourde P, Flamand L, Gosselin J. Infection of primary human monocytes by Epstein-Barr virus. *J Virol*. 2000;74(6):2612-2619. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.6.2612-2619.2000>
16. Sidorchuk A, Wickman M, Pershagen G, Lagarde F, Linde A. Cytomegalovirus infection and development of allergic diseases in early childhood: interaction with EBV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6):1434-1440. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.08.009>
17. Strannegard IL, Strannegard O. Epstein-Barr virus antibodies in children with atopic disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1981;64(3):314-319. <https://doi.org/10.1159/000232709>
18. Thyphronitis G, Tsokos GC, June CH, Levine AD, Finkelman FD. IgE secretion by Epstein-Barr virus infected purified human B-lymphocytes is stimulated by interleukin 4 and suppressed by interferon gamma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989;86(14):5580-5584. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.14.5580>
19. Tsuge I, Morishima T, Morita M, Kimura H, Kuzushima K, Matsuoka H. Characterization of Epstein-Barr virus (EBV) infected natural killer (NK) cell proliferation in patients with severe mosquito allergy, establishment of an IL-2-dependent NK-like cell line. *Clin Exp Immunol*. 1999;115(3):385-392. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00836.x>
20. Votava M, Bartosová D, Krchnáková A, Črhová K, Kubínová L. Diagnostic importance of heterophile antibodies and immunoglobulins IgA, IgE, IgM and low-avidity IgG against Epstein-Barr virus capsid antigen in children. *Acta Virol*. 1996;40(2):99-101.
21. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N, Bousquet P, Burney P et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>

Стаття надійшла до редакції журналу 9.11.2018 р.

Клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі у пацієнтів з алергічними хворобами

С. О. Зубченко, В. В. Чоп'як

Вступ. За неякісної чи зниженої імунної відповіді активація хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції ініціює різні патологічні порушення, одним із яких є алергія.

Мета. Дослідити клінічно-лабораторні особливості перебігу хронічної М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі у пацієнтів з алергічними хворобами.

Матеріали й методи. У рандомізований спосіб обстежено 298 хворих, яких консультували у Львівському регіональному медичному центрі клінічної імунології та алергології впродовж 2016–2017 років із попередньою стратифікацією за наявністю у них алергічних симптомів. Усім пацієнтам проведено клінічні, лабораторно-інструментальні, специфічні алергологічні обстеження. Виявлення герпесвірусних інфекцій проводили за допомогою молекулярно-генетичних досліджень. У дослідження залучено 62 хворих із верифікованими на підставі критеріїв ARIA (2016), GINA (2016–2017), уніфікованого клінічного протоколу «Атопічний дерматит» (2016) алергічними хворобами, які інфіковані лише EBV (33 (53,3 %) жінок і 29 (46,7 %) чоловіків віком $28,6 \pm 2,4$ року).

Результати. Кількість хворих на алергічні хвороби становила 20,08 %. Найчастіше верифіковано персистивний алергічний риніт, сенсibiliзацію алергенами кліщів домашнього пилу, трав і весняних дерев. Полісенсibiliзацію виявлено у 75,80 % осіб, а гіпер-IgE-синдром – у 50,00 %. У 48,38 % пацієнтів із алергічними хворобами діагностовано хронічну М. Епштейна – І. Барр вірусну інфекцію в активній фазі (1-ша група). Клінічні ознаки алергопатології у пацієнтів 1-ї групи виявлялись ринокон'юнктивальним, кутанним синдромами ($p < 0,05$), транзиторним синдромом експіраторної задишки ($p < 0,05$) та гіпер-IgE-синдромом, причому з вірогідно більшим умістом IgE ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами з хронічною М. Епштейна – І. Барр вірусною інфекцією у латентній фазі (2-га група). У пацієнтів 1-ї групи частіше визначали полісенсibiliзацію ($p < 0,05$) і наявність алергопатології у близьких родичів, що вказує на ймовірність генетичної схильності до алергічних хвороб ($p < 0,05$).

Висновки. Результати досліджень, що підтверджують вплив М. Епштейна – І. Барр вірусної інфекції в активній фазі на перебіг алергічних хвороб у дорослих, свідчать про актуальність і перспективність цього напрямку досліджень.

Ключові слова: алергічний риніт, атопічний дерматит, М. Епштейна – І. Барр вірусна інфекція, гіпер-IgE-синдром, полісенсibiliзація.

Clinical and Laboratory Peculiarities of Chronic Active M. Epstein - I. Barr Virus Infection Course in Patients with Allergic Diseases

S. Zubchenko, V. Chopyak

Introduction. In case of weak or insufficient immune response, activation of chronic M. Epstein - I. Barr virus infection initiates different pathological disorders, one of which is allergy.

The aim of the study. To specify the features of patients with allergic diseases and investigate clinical and laboratory peculiarities of chronic active M. Epstein - I. Barr virus infection course.

Materials and methods. Totally, 298 patients, who were consulted at Lviv regional medical center of clinical immunology and allergology in 2016-2017 years with prior stratification by the presence of allergic symptoms, were examined randomly. All patients underwent clinical, laboratory and instrumental, specific allergy tests. Detection of herpes virus infections was performed by the results of molecular and genetic investigations. In general, the research involved 62 patients with verified allergic diseases, who were infected only with M. Epstein - I. Barr virus (33 (53.3 %) females and 29 (46.7 %) males aged 28.6 ± 2.4 years). The diseases were verified based on ARIA (2016), GINA (2016-2017) criteria and unified clinical protocol "Atopic dermatitis" (2016).

Results. Allergic diseases constituted 20.08 %. Verified persistent allergic rhinitis as well as sensitization with house dust mites, grass and spring trees were the most common. Polysensitization was detected in 75.80 % of individuals, and hyper-IgE syndrome in 50.00 %. Chronic active M. Epstein - I. Barr virus infection was detected in 48.38 % of patients with allergic diseases (1st group). Clinical signs of allergopathy in patients of the 1st group were manifested by rhino-conjunctivitis, cutaneous syndrome ($p < 0.05$), transitory syndrome of expiratory breathlessness ($p < 0.05$) and hyper-IgE-syndrome, namely with reliably higher IgE content ($p < 0.05$) compared to the patients with chronic active M. Epstein - I. Barr virus infection in latent phase (2nd group). In patients of the 1st group, polysensitization and the presence of allergopathy in close relatives were more common ($p < 0.05$), indicating the probability of genetic predisposition to allergic diseases ($p < 0.05$).

Conclusions. The results of investigation prove the influence of chronic active M. Epstein - I. Barr virus infection on the course of allergic diseases in adults and indicate the applicability and perspectives of the research in this direction.

Keywords: allergic rhinitis, atopic dermatitis, M. Epstein - I. Barr viral infection, hyper-IgE-syndrome, polysensitization.



**О. Б. Волошина, Т. О. Дичко,
І. С. Лисий, В. О. Збітнєва**

Одеський національний медичний університет

Ефективність застосування пацієнтоорієнтованої корекції прихильності до лікування у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень

Вступ. Серцево-судинні захворювання посідають чільне місце в загальній структурі смертності як в Україні, так і в усьому світі [4]. За офіційними даними Європейського товариства з артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (ESH/ESC)), загальна поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у 2015 р. становила 1,13 млрд [14], із поширеністю понад 150 млн у Центральній і Східній Європі. Поширеність АГ серед дорослих сягнула близько 30,0–45,0 %, (24,0 і 20,0 % серед чоловіків і жінок відповідно) [9].

Сьогодні науковці багатьох країн активно обговорюють проблему надання медичної допомоги пацієнтам із коморбідними ураженнями [1, 2].

Як відомо, АГ часто супроводжується іншими хворобами, зокрема, хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Майже 7,0 % дорослого населення України (близько 3 млн), страждають на цю хворобу [5], а АГ з коморбідним ХОЗЛ спостерігається в середньому у 35,0 % хворих [7,10].

Патогенетичні механізми АГ і ХОЗЛ багаті в чому подібні, поєднання цих хвороб погіршує їх перебіг, збільшує ризик виникнення загострень і ускладнень, які супроводжуються додатковими витратами, значно погіршує прогноз [3, 4], потребує удосконалення діагностики. Лікування цієї категорії хворих, попри велику кількість лікарських засобів на сучасному фармацевтичному ринку, недостатньо ефективне.

Неефективна курація може бути спричинена, зокрема, поганою прихильністю пацієнтів до лікування. Її оцінка та з'ясування причин дасть змогу обґрунтувати визначення нових шляхів оптимізації лікування цієї категорії хворих.

Мета дослідження. З'ясувати ефективність застосування пацієнтоорієнтованої корекції прихильності

до лікування у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень після визначення й усунення основних причин порушення прихильності до антигіпертензивного (АГЛ) і бронхолітичного лікування (БЛЛ).

Матеріали й методи дослідження. У дослідженні за амбулаторних умов поліклінічного відділення Університетської клініки Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю АГ II стадії тривалістю не менше року (Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [5]) та ХОЗЛ 2-ї або 3-ї клінічних груп (групи В і С) тривалістю не менше 5 років (Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. [6]) у фазі стабільного перебігу захворювань включено 94 хворих віком від 45 до 74 років (середній вік $58,3 \pm 0,4$ року): 55 (58,5 %) чоловіків і 39 (41,5 %) жінок, яких лікували відповідно до сучасних протоколів [5, 6].

Пацієнтів поділено на дві групи: 1-ша група (основна – ОГ) – 51 хворий (54,3 %) на АГ з коморбідним ХОЗЛ, яку додатково поділено на підгрупи В і С (відповідно до клінічних груп ХОЗЛ); 2-га група (порівняння – ГП) – 43 пацієнти (45,7 %) тільки з есенціальною АГ. До контрольної групи увійшли 30 здорових осіб аналогічних статі й віку.

Під час дослідження в обох групах хворих проаналізовано анамнез, суб'єктивні й об'єктивні клінічні показники, виміряно зріст і масу тіла, визначено показники офісного та домашнього моніторингу артеріального тиску.

Пацієнтам ОГ, крім зазначеного вище, розраховано індекс тютюнопаління, оцінено результати опитування впливу ХОЗЛ на їхнє повсякденне життя і здоров'я – за опитувальником COPD Assessment Test (CAT)) [12], результати оцінки тяжкості задишки – за моди-

фікованою шкалою Британської медичної дослідницької ради modified Medical Research Council (mMRS) [8], а також виконано спірометричне дослідження функції зовнішнього дихання.

Усі пацієнти ОГ мали ХОЗЛ 2-ї або 3-ї стадії за класифікацією GOLD, з відповідними показниками функції зовнішнього дихання: індекс R. Tiffeneau (співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до життєвої ємності легень – $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЄЛ}$) $\leq 70,0\%$, ОФВ_1 від $30,0$ до $80,0\%$ і приріст ОФВ_1 після бронхолітичного тесту $<12,0\%$ показника ОФВ_1 до проведення тесту. Ці показники підтверджено спірографією, виконаною за допомогою комп'ютерного спірографа SpirobankG/MIR (Italy) та його програмного устаткування winspiro PRO. Зворотність бронхообструкції визначено за допомогою β -адреноміметика короткої дії ($400,0$ мкг салбутамолу).

Крім цього, всіх пацієнтів ОГ віднесено до клінічних груп В або С. Приналежність до клінічної групи визначали за класифікацією GOLD.

До клінічної групи В увійшли пацієнти з малим ризиком несприятливих подій у майбутньому та великою кількістю симптомів (зі ступенем бронхообструкції GOLD 1 і 2 ($\text{ОФВ}_1 > 50,0\%$ належних величин) і/або 0–1 загострення на рік, оцінкою симптомів ≥ 2 балів за шкалою mMRC або ≥ 10 балів згідно з опитувальником CAT). До клінічної групи С віднесено пацієнтів із великим ризиком несприятливих подій у майбутньому та невеликою кількістю симптомів (зі ступенем бронхообструкції GOLD 3 і 4 ($\text{ОФВ}_1 < 50,0\%$ належних величин), і/або ≥ 2 загострень на рік, оцінкою симптомів 0–1 бал за шкалою mMRC або <10 балів згідно з опитувальником CAT).

Згідно з останньою рекомендацією GOLD–2018 [11] діагностика ХОЗЛ має бути комплексною, тобто враховувати як ступінь, так і клінічну групу ХОЗЛ, а стратифікація пацієнтів за клінічними групами ABCD для подальшого вибору лікувального комплексу має базуватися на оцінці симптомів та історії загострень, а не на результатах спірометрії. Тож, клінічну групу ХОЗЛ визначали за результатами оцінки тяжкості симптомів. Якщо кількість балів за опитувальниками CAT і mMRS становила <10 та <2 балів відповідно, а загострення траплялося лише раз на рік, то навіть за значного погіршення функції зовнішнього дихання (ОФВ_1 від $30,0$ до $50,0\%$) пацієнтів віднесено до ХОЗЛ клінічної групи В.

Для з'ясування прихильності до лікування у хворих ОГ та ГП використано опитувальник D. E. Morisky – L. W. Green (0 балів – висока прихильність до лікування, 1–2 бали – помірна, 3 бали і більше – низька прихильність) [13].

Після ретельного аналізу результатів опитувальника хворим проведено пацієнтоорієнтовану корекцію прихильності до лікування, ефективність якої оцінювали за динамікою показників артеріального тиску (АТ) й результатів оцінки показників функції зовнішнього дихання.

Матеріали публікації є фрагментом наукової роботи кафедри загальної практики ОНМедУ, яка виконується з дотриманням Гельсінкської декларації 1975 р. (та перегляду 1983 р.) і погоджена з локальною етичною комісією Університетської клініки Одеського національного медичного університету (протокол № 7, 06.10.2016 р.). На всі процедури дослідження отримано інформовану згоду пацієнтів. Статистичну обробку результатів проводили на Microsoft Excel 2010. Достовірність різниці між показниками визначали з урахуванням типу розподілу за допомогою t-критерію Student і критерію K. Pearson, беручи за пороговий показник статистичної значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з інформацією з амбулаторних карт, стаж тютюнопаління більше 10 пачко/років зафіксовано у 46 (48,9 %) пацієнтів ОГ з АГ та коморбідним ХОЗЛ ($p < 0,05$).

За результатами оцінки впливу ХОЗЛ на щоденне життя і здоров'я пацієнтів за допомогою опитувальника CAT [12] <10 балів було у 28 хворих (54,9 %), а >10 балів – у 23 (45,1 %) ($p < 0,05$).

Аналіз результатів оцінки тяжкості задишки за модифікованою шкалою mMRS [8] показав, що <2 балів мали 30 (58,8 %) пацієнтів, а ≥ 2 балів – 21 (41,2 %) ($p < 0,05$).

Як свідчить інформація з амбулаторних карт, <2 загострень ХОЗЛ за попередній рік мав 31 (60,8 %) хворий, а 2 загострення і більше на рік – 20 (32,9 %) ($p < 0,05$).

Визначення показників функції зовнішнього дихання за допомогою спірометрії показало, що у 32 (62,7 %) пацієнтів ОФВ_1 становив від $50,0$ до $80,0\%$ належного, а у 19 (37,3 %) – від $30,0$ до $50,0\%$ належного ($p < 0,05$).

Керуючись останньою рекомендацією GOLD–2018 [11], ми з'ясували, що 36 (70,6 %) пацієнтів із ОГ мають ХОЗЛ клінічної групи В, а 15 (29,4 %) – ХОЗЛ клінічної групи С ($p < 0,05$).

Для визначення прихильності до лікування всі пацієнти ОГ та ГП на початку дослідження заповнили опитувальник D. E. Morisky, L. W. Green [13]. Результати оцінки заповнених опитувальників представлені на рис. 1.

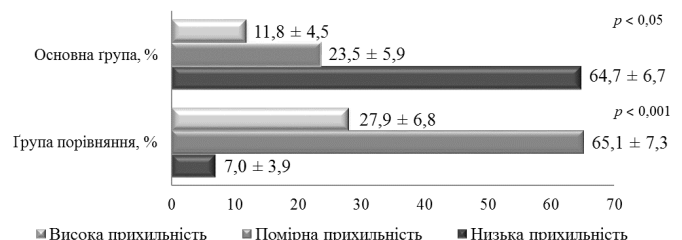


Рис. 1. Прихильність до антигіпертензивного лікування у хворих на АГ залежно від наявності ХОЗЛ ($P \pm q$, %).

Порівняння результатів у двох групах показало, що хворі ОГ мали значно гіршу прихильність до лікування, ніж пацієнти ГП. Так, якщо хворим ГП з есенціальною АГ здебільшого притаманна помірна прихильність до АГЛ ($65,1 \pm 7,3$ %; $p < 0,001$), то пацієнтам ОГ з АГ та коморбідним ХОЗЛ – низька прихильність ($64,7 \pm 6,7$ %; $p < 0,05$).

Пацієнти ОГ мали вірогідно гіршу прихильність узагалі до лікування через наявність у них ХОЗЛ. Із огляду на це, їм окремо проведено аналіз прихильності до антигіпертензивного (АГЛ) та бронхолітичного (БЛЛ) лікування (рис. 2).

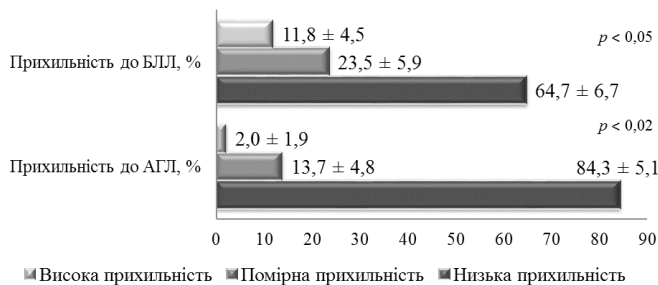


Рис. 2. Прихильність до антигіпертензивного та бронхолітичного лікування у пацієнтів із АГ та коморбідним ХОЗЛ ($P \pm q$, %).

За отриманими результатами, у хворих ОГ з АГ і коморбідним ХОЗЛ низька прихильність до БЛЛ виявлялася частіше, ніж до АГЛ ($84,3 \pm 5,1$ й $64,7 \pm 6,7$ % відповідно; $p < 0,02$). При цьому низька прихильність до лікування бронхолітиками частіше спостерігалась у пацієнтів ОГ з ХОЗЛ клінічної групи В ($47,1 \pm 7,0$ %), ніж у пацієнтів групи С ($37,3 \pm 6,8$ %; $p < 0,001$).

Аналіз опитувальників показав, що найчастіше порушення прихильності до АГЛ у пацієнтів ГП з тільки есенціальною АГ провокують суб'єктивні чинники: 16 (37,2 %) хворих не вважали за потрібне вживати лікарські засоби регулярно, 7 (16,3 %) пацієнтів забували вживати призначені ліки, а 5 (11,6 %) опитаних не відчували ефекту від лікування ($p < 0,05$). Незначна кількість, а саме 3 (6,9 %) з цієї групи, відчували побічний ефект після вживання антигіпертензивних лікарських засобів ($p < 0,05$).

У пацієнтів ОГ з АГ та коморбідним ХОЗЛ виокремлено причини порушення прихильності не лише до АГЛ, але й до БЛЛ. За результатами опитування, 16 (31,4 %) хворих не вважали за потрібне вживати призначені їм лікарські засоби регулярно, 11 (21,6 %) пацієнтів не могли придбати ліки через високу вартість, 8 (15,7 %) опитаних не бажали вживати велику кількість лікарських засобів одночасно, 7 (13,7 %) хворих забували вживати ліки, 4 (7,8 %) відчували побічний ефект від комплексного лікування, а 2 (3,9 %) пацієнти не відчували ефекту від призначених їм антигіпертензивних засобів і бронхолітиків ($p < 0,05$).

Причини недостатньої прихильності безпосередньо до БЛЛ у цієї категорії хворих частіше реєстрували за більш легкого перебігу ХОЗЛ. Зокрема, 31 (60,8 %) пацієнт із групи В не вважав за потрібне регулярно лікуватися, а 17 (33,3 %) хворих із групи С не могли придбати ліки через їх високу вартість ($p < 0,05$).

З'ясувавши причини низької прихильності до АГЛ та БЛЛ, 48 (94,1 %) пацієнтам ОГ провели корекцію прихильності до лікування: 24 (47,1 %) хворим – звичайну корекцію прихильності, а 24 (47,1 %) – індивідуалізовану корекцію порушення прихильності, яка крім загальноприйнятих роз'яснювальних заходів включала додаткові рекомендації щодо самоконтролю з уживання лікарських засобів, дзвінки з нагадуванням контролю АТ та вживання ліків, запрошення на позапланові візити до лікаря тощо.

Через місяць після індивідуалізованої корекції прихильності до лікування у пацієнтів ОГ з АГ та коморбідним ХОЗЛ прихильність до АГЛ підвищилася на $39,2 \pm 1,2$ %, а у пацієнтів цієї ж групи, яким проводили звичайну корекцію, – лише на $23,5 \pm 1,7$ % ($p < 0,01$). Прихильність до БЛЛ частіше поліпшувалася після індивідуалізованої корекції ($37,3 \pm 1,4$ %), ніж після звичайної ($25,5 \pm 6,7$ %) ($p < 0,001$).

Досягти цільового показника систолічного АТ в ОГ вдалося у 16 (66,7 %) пацієнтів, яким проведено орієнтовану корекцію прихильності, та лише у 10 (41,7 %) пацієнтів, яким виконано звичайну корекцію прихильності ($p < 0,05$).

Загалом досягти такого показника систолічного АТ в ОГ вдалося у $73,1 \pm 6,9$ % хворих на ХОЗЛ клінічної групи В та лише у $57,6 \pm 5,3$ % пацієнтів клінічної групи С ($p < 0,02$). Таким чином, навіть у разі поліпшення прихильності до АГЛ і БЛЛ, у пацієнтів із тяжчим перебігом ХОЗЛ значно важче отримати позитивний результат контролю АТ.

Крім цього, всім пацієнтам ОГ виконано повторну спірометрію, яка виявила більш значне поліпшення показників функції зовнішнього дихання саме після індивідуалізованої корекції прихильності до лікування. Так, у пацієнтів ОГ з орієнтованою корекцією прихильності показник $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ (індекс R. Tiffeneau) зріс на $9,4 \pm 4,1$ %, а зі звичайною корекцією прихильності – лише на $5,9 \pm 3,3$ % ($p > 0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів ОГ з АГ та коморбідним ХОЗЛ спостерігається більш значне порушення прихильності до БЛЛ, ніж до АГЛ, а індивідуалізована корекція прихильності до лікування у цієї категорії хворих дає змогу поліпшити контроль АТ та показники функції зовнішнього дихання. Тому орієнтовану корекцію прихильності до лікування у хворих на АГ з коморбідним ХОЗЛ можна вважати ефективним методом, який дає змогу оптимізувати лікування цієї категорії хворих.

Висновки. У хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень частіше спостерігається низька прихильність до антигіпертензивного лікування, ніж у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію ($88,2 \pm 4,5$ % та $72,1 \pm 6,8$ % відповідно; $p < 0,05$). При цьому низька прихильність до бронхолітичного лікування у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним хро-

нічним обструктивним захворюванням легень виявляється частіше, ніж до антигіпертензивного і становить $84,3 \pm 5,1$ % та $64,7 \pm 6,7$ % відповідно ($p < 0,02$).

Проведення пацієнтоорієнтованої корекції прихильності до лікування забезпечує достовірно кращий контроль артеріального тиску у хворих на артеріаль-

ну гіпертензію з коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень (у $73,1 \pm 6,9$ % хворих клінічної групи В та лише у $57,6 \pm 5,3$ % пацієнтів клінічної групи С ($p < 0,02$) та поліпшує показники функції зовнішнього дихання, зокрема, індекс R. Tiffeneau на $9,4 \pm 4,1$ % ($p > 0,05$).

Список літератури

1. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше). Львівський клінічний вісник. 2015;4(12):56–64 (Abrahamovych OO, Fayura OP, Abrahamovych UO. Comorbidity: a modern view on the problem; classification (first notice). Lviv Clinical Bulletin. 2015;4(12): 56–64). (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2015.04.056>.
2. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення друге). Львівський клінічний вісник. 2016;1(13):31–39 (Abrahamovych OO, Fayura OP, Abrahamovych UO. Comorbidity: a modern view on the problem; classification (second notice)). Lviv Clinical Bulletin. 2016;1(13):31–39). (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2016.01.031>
3. Настрога ТВ. Оптимізація лікування коморбідної патології – артеріальної гіпертензії у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень в практиці сімейного лікаря. Сімейна медицина. 2015;3(59):95–98 (Nastroga TV. Optimization of the treatment of comorbid pathology - arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease in the practice of a family doctor. Family Medicine. 2015;3(59):95–98). (Ukrainian).
4. Сіренко ЮМ. Медико-соціальні проблеми кардіологічної допомоги в Україні: шляхи вирішення. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2014;2:6–10 (Sirenko YM. Medical and social problems of cardiac care in Ukraine: ways of solving. Problems of Continuous Medical Education and Science. 2014;2:6–10). (Ukrainian).
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України № 384 від 24.05.2012. [Інтернет]. 2012. Доступно: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/384_2012/384_2012_kn_ag.pdf (Unified clinical protocol for primary, emergency and secondary (specialized) medical aid «Arterial hypertension». Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 384 dated 24.05.2012. [Internet]. 2012. Available from: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/384_2012/384_2012_kn_ag.pdf). (Ukrainian).
6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень». Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013. [Інтернет]. 2013. Доступно: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_555_HOZL/2013_555hozl_ykpm.pdf (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical aid and medical rehabilitation «Chronic Obstructive Pulmonary Disease». Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 555 dated June 27, 2013. [Internet]. 2013. Available from: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_555_HOZL/2013_555hozl_ykpm.pdf). (Ukrainian).
7. Фадєєнко ГД, Гріндєв ОЄ, Несен АО. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик – ключові питання сучасної медицини. Український терапевтичний журнал. 2013;1:102–107 (Fadeenko DG, Grindnev OE, Nessen AO. Comorbidity and high cardiovascular risk are the key issues of modern medicine. Ukrainian Therapeutic Journal. 2013;1:102–107). (Ukrainian).
8. Bestall JC, Paul EA, Garrod R. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54(7):581–586. <https://doi.org/10.1136/thx.54.7.581>
9. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA. 2013;310:959–968. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>
10. Franssen FM. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? Pulmonary Rehabilitation. 2014;23:131–14. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007613>
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) [Internet] Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [updated 2018]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
12. Jones P, Harding G, Berry P. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Resp J. 2009;34(3):648–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>
13. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. J Med Care. 1986;24(1):67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
14. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet. 2017;389:37–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)

Стаття надійшла до редакції журналу 12.11.2018 р.

Ефективність застосування пацієнтоорієнтованої корекції прихильності до лікування у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень

О. Б. Волошина, Т. О. Дичко, І. С. Лисий, В. О. Збітнева

Вступ. Сьогодні лікування хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) залишається недостатньо ефективним. Причиною цього може бути не лише взаємно обтяжуючий перебіг цих хвороб, але й порушення прихильності до антигіпертензивного та бронхолітичного лікування цієї категорії хворих.

Мета. З'ясувати ефективність застосування орієнтованої корекції прихильності до лікування у хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідним хронічним обструктивним захворюванням легень після визначення й усунення основних причин порушення прихильності до антигіпертензивного та бронхолітичного лікування.

Матеріали й методи. Обстежено 94 хворих із діагнозом АГ II стадії та ХОЗЛ 2-ї або 3-ї клінічних груп (групи В і С), поділених на дві групи: основна – 51 хворий (54,3 %) на АГ з коморбідним ХОЗЛ і порівняння – 43 пацієнти (45,7 %) з тільки есенціальною АГ. Проаналізовано показники офісного й домашнього моніторингу артеріального тиску, спірометрії, результати опитування впливу ХОЗЛ на повсякденне життя і здоров'я хворих за опитувальником COPD Assessment Test, оцінки тяжкості задишки за модифікованою шкалою Британської медичної дослідницької ради modified Medical Research Council та D. E. Morisky – L. W. Green щодо прихильності до лікування.

Результати. У хворих на АГ з коморбідним ХОЗЛ крім значного зменшення загальної прихильності до лікування частіше виявляється, низька прихильність до бронхолітичного лікування, ніж до антигіпертензивного: $84,3 \pm 5,1$ % і $64,7 \pm 6,7$ % відповідно ($p < 0,02$). Проведення пацієнтоорієнтованої корекції прихильності до лікування забезпечує достовірно кращий контроль артеріального тиску у хворих на АГ з коморбідним ХОЗЛ – у $73,1 \pm 6,9$ % хворих на ХОЗЛ клінічної групи В та лише у $57,6 \pm 5,3$ % пацієнтів клінічної групи С ($p < 0,02$)), а також поліпшує показники функції зовнішнього дихання, зокрема, співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до життєвої ємності легень (індекс R. Tiffeneau) на $9,4 \pm 4,1$ % ($p > 0,05$).

Висновки. Констатовано, що у хворих на АГ з коморбідним ХОЗЛ крім значного зменшення загальної прихильності до лікування трапляється достовірно частіше низька прихильність до бронхолітичного лікування, ніж до антигіпертензивного лікування. Проведення пацієнтоорієнтованої корекції прихильності до лікування забезпечує достовірно кращий контроль артеріального тиску у хворих на АГ з коморбідним ХОЗЛ та поліпшує показники функції зовнішнього дихання.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, коморбідні ураження, прихильність до лікування.

The Effectiveness of Patient-Oriented Correction of Adherence to Treatment in Patients with Arterial Hypertension and Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease

O. Voloshyna, T. Dychko, I. Lysyi, V. Zbitneva

Introduction. For today, the treatment of patients with comorbid pathology arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains insufficiently effective. The reason for this may be not only mutually aggravating course of these diseases, but also violations of adherence to antihypertensive and bronchodilator therapy in this category of patients.

The aim of the study. To determine the effectiveness of patient - oriented correction of adherence to treatment in patients with comorbid pathology arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease after determining and eliminating the main causes of violations of adherence to antihypertensive (AHT) and bronchodilator treatment (BDT).

Materials and methods. 94 patients with the established diagnosis of stage II hypertension and COPD of the 2nd or 3rd clinical groups (groups B and C) were examined, divided into two groups: the main group - 51 patients (54.3 %) with hypertension and concomitant COPD and comparison group - 43 patients (45.7 %) with essential hypertension. The data were analyzed by office and home blood pressure monitoring, spirometry parameters, the results of the questionnaires mMRS (modified Medical Research Council), CAT (COPD Assessment Test) and D. E. Morisky - L. W. Green's commitment to the treatment.

Results. It was found that in patients with AH and concomitant COPD, in addition to the significant reduction in overall adherence to treatment, low attachment to bronchodilator therapy is more often than antihypertensive: $84.3 \pm 5.1 \%$ and $64.7 \pm 6.7 \%$ respectively ($p < 0.02$). Conducting the patient-oriented correction of adherence to treatment leads to significantly better control of blood pressure in patients with hypertension associated with COPD - in $73.1 \pm 6.9 \%$ of COPD patients in clinical group B and only in $57.6 \pm 5.3 \%$ of patients with clinical group C ($p < 0.02$) and improves the function of external respiration, including FEV_1/FVC at $9.4 \pm 4.1 \%$ ($p < 0.05$).

Conclusions. In patients with comorbid pathology of AH and COPD, in addition to the significant reduction in overall adherence to treatment, low bronchodilator tolerance is significantly more common than antihypertensive therapy. Conducting the patient-oriented correction of adherence to treatment leads to significantly better control of blood pressure in patients with hypertension associated with COPD and improves the function of external respiration.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, comorbid pathology, adherence to treatment.

**Р. Р. Гута, О. М. Радченко**Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Показники ліпідного спектра крові у хворих на ішемічну хворобу серця впродовж п'яти років після реваскуляризації з приводу інфаркту міокарда

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС), що виникає внаслідок атеросклерозу вінцевих артерій, є провідною проблемою сучасної кардіології. Попри значні досягнення в її профілактиці та лікуванні, зокрема, активне впровадження хірургічних методик, вона домінує у структурі захворюваності й смертності. Пацієнти з ІХС після реваскуляризації міокарда належать до групи дуже високого ризику й потребують нормалізації ліпідного спектра крові: зменшення вмісту загального холестерину (ХС) $<4,0$ ммоль/л і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛНЩ) $<1,8$ ммоль/л або ≤ 50 % початкових показників [4, 6]. Сьогодні зібрано достатню доказову базу щодо позитивного впливу статинотерапії на віддалені результати оперативного лікування [1–3, 7], проте у більшості хворих на ІХС після реваскуляризації міокарда недовго утримується цільовий показник ХС. Питання контролю ліпідного метаболізму після реваскуляризації міокарда має не лише теоретичне, а й практичне значення, що зумовило актуальність і доцільність нашого дослідження, адже такий контроль допоможе ефективніше впливати на вторинну профілактику ІХС.

Мета дослідження. Дослідити показники ліпідного спектра крові у хворих на ішемічну хворобу серця впродовж п'яти років після реваскуляризації серця з приводу інфаркту міокарда (ІМ).

Матеріали й методи дослідження. Проспективне дослідження здійснено на клінічних базах кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Після отримання письмової згоди з дотриманням принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України в рандомізований спосіб обстежено 59 (12 жінок і 47 чоловіків) хворих

на ІХС (гострий Q-ІМ з елевацією ST 59,5 %, не Q-ІМ з елевацією ST 24,5 %, ІМ без елевації ST 16,0 %) віком $60,4 \pm 1,2$ року після аортокоронарного шунтування (25,0 %) і стентування вінцевих артерій (75,0 %), із яких сформували основну групу (ОГ).

Одразу після хірургічного відновлення кровоплину хворим призначали ліпідознижувальну терапію: аторвастатин – 10,0 мг (1,7 %), 20,0 мг (15,3 %), 40,0 мг (18,6 %) і 80,0 мг (10,1 %); розувастатин – 5,0 мг (1,7 %), 10,0 мг (8,5 %), 20,0 мг (13,6 %), 40,0 мг (27,1 %), а також ловастатин 3,4 % пацієнтів. Група порівняння (ГП) налічувала 24 (5 жінок і 19 чоловіків) хворі на ІХС (гострий Q-ІМ з елевацією ST 58,3 %, не Q-ІМ з елевацією ST 25,0 %, ІМ без елевації ST 16,7 %) віком $67,9 \pm 2,1$ року, яких не оперували, а проводили тільки медикаментозне лікування. Для корекції ліпідогрामी хворим призначали аторвастатин – 20,0 мг (12,5 %), 40,0 мг (29,2 %), і 80,0 мг (37,5 %), розувастатин – 10,0 мг (8,3 %) і 20,0 мг (12,5 %). Обидві групи за статтю, віком, супутніми хворобами, артеріальним тиском, частотою серцевих скорочень, індексом маси тіла та ліпідним метаболізмом не відрізнялися.

Діагностику ІМ проводили відповідно до наказів МОЗ України (№ 455 від 2.07.2014 р. та № 164 від 3.03.2016 р.), а лікування ІХС – відповідно до наказів МОЗ України (№ 152 від 2.03.2016 р. та № 564 від 13.06.2016 р.), рекомендацій Асоціації кардіологів України та Європейського кардіологічного товариства [5, 8]. Метаболізм ліпідів оцінювали через кожні шість місяців впродовж п'яти років за показниками: ХС, β -ліпопротеїди (β -ЛП), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛВЩ) та ХСЛНЩ, коефіцієнт атерогенності (КА). Цифрові дані опрацьовували за допомогою методів варіаційної

статистики з використанням t-критерію Стюдента, результати вважали істотними за $p < 0,05$. Показники на початку спостереження були взяті за 100,0 %.

Результати дослідження та їх обговорення. Через три місяці після стаціонарного лікування у хворих

ОГ показники ліпідограми істотно знизилися: ХС – на 20,5 %, β -ЛП – на 25,9 %, ХСЛПНЩ – на 28,3 %, ТГ – на 29,9 % (усі $p < 0,05$). У хворих ГП тільки вміст ХС і β -ЛП істотно зменшився (на 19,6 і 28,7 % відповідно, обидва $p < 0,05$) (див. таблицю).

Динаміка показників ліпідограми у групах

Час спостереження, місяці	ХС		β -ЛП		ХСЛПВЩ		ХСЛПНЩ		ТГ		КА	
	М $\pm$ m	%	М $\pm$ m	%	М $\pm$ m	%	М $\pm$ m	%	М $\pm$ m	%	М $\pm$ m	%
ОГ												
0	5,17 ¹ $\pm 0,22$	100	56,74 $\pm 3,08$	100	1,06 $\pm 0,07$	100	3,18 $\pm 0,27$	100	2,23 $\pm 0,31$	100	4,32 $\pm 0,48$	100
3	4,11 ² $\pm 0,20$	79,5	42,07 ³ $\pm 2,25$	74,1	1,14 $\pm 0,07$	107,9	2,28 ⁶ $\pm 0,01$	71,7	1,56 ⁷ $\pm 0,15$	70,1	2,64 ¹¹ $\pm 0,01$	61,1
6	4,32 $\pm 0,19$	83,6	43,24 ⁴ 91,1 $\pm 3,07$	76,2	1,27 ⁵ $\pm 0,06$	119,6	2,60 $\pm 0,27$	81,9	1,26 ⁸ $\pm 0,08$	56,4	2,66 ¹² $\pm 0,28$	61,5
12	4,71 $\pm 0,25$	91,1	49,15 $\pm 2,95$	86,6	1,14 $\pm 0,07$	107,6	3,00 $\pm 0,23$	94,5	1,52 ⁹ $\pm 0,20$	67,9	3,29 $\pm 0,35$	76,2
18	4,86 $\pm 0,26$	94,0	51,13 $\pm 3,42$	90,1	1,14 $\pm 0,11$	107,5	2,96 $\pm 0,26$	93,1	1,42 ¹⁰ $\pm 0,16$	63,7	3,14 $\pm 0,26$	72,7
24	4,69 $\pm 0,20$	90,7	51,33 $\pm 3,04$	90,5	1,24 $\pm 0,07$	117,4	2,80 $\pm 0,34$	88,1	1,71 $\pm 0,24$	76,8	3,06 $\pm 0,38$	70,9
30	4,64 $\pm 0,35$	89,8	52,10 $\pm 4,89$	91,8	1,07 $\pm 0,06$	101,4	2,93 $\pm 0,34$	92,3	1,65 $\pm 0,22$	73,9	3,65 $\pm 0,69$	84,6
36	4,65 $\pm 0,32$	89,9	48,09 $\pm 5,03$	84,7	1,10 $\pm 0,07$	103,5	3,05 $\pm 0,31$	96,0	1,68 $\pm 0,25$	75,4	3,98 $\pm 0,73$	92,1
42	5,00 $\pm 0,47$	96,6	51,25 $\pm 6,22$	90,3	1,27 $\pm 0,14$	120,2	3,39 $\pm 0,88$	106,7	1,81 $\pm 0,35$	81,1	3,39 $\pm 0,77$	78,4
48	5,21 $\pm 0,58$	100,9	65,38 $\pm 7,64$	115,2	1,19 $\pm 0,19$	112,1	3,24 $\pm 1,02$	101,8	1,66 $\pm 0,22$	74,2	3,73 $\pm 1,10$	86,4
54	5,12 $\pm 0,44$	99,0	55,67 $\pm 8,84$	98,1	0,84 $\pm 0,27$	78,9	3,18 $\pm 0,68$	100,0	1,03 $\pm 0,17$	46,2	3,47 $\pm 0,67$	80,2
60	5,31 $\pm 0,35$	102,7	57,00 $\pm 6,13$	100,4	0,99 $\pm 0,08$	93,5	2,81 $\pm 0,32$	88,4	1,14 $\pm 0,07$	51,1	3,52, 0,65	81,4
ГП												
0	5,44 $\pm 0,32$	100	59,00 $\pm 3,18$	100	1,24 $\pm 0,21$	100	3,86 $\pm 0,33$	100	1,51 $\pm 0,14$	100	3,83 $\pm 0,48$	100
3	4,37 ¹³ $\pm 0,34$	80,4	42,08 ¹⁴ $\pm 4,09$	71,3	1,51 $\pm 0,39$	121,6	2,97 $\pm 0,83$	76,7	1,29 $\pm 0,35$	85,7	2,65 $\pm 0,70$	69,2
6	4,94 $\pm 0,30$	90,9	59,57 $\pm 5,54$	101,0	1,21 $\pm 0,31$	97,4	3,51 $\pm 0,47$	90,9	2,30 ¹⁵ $\pm 0,47$	152,5	5,26 $\pm 1,24$	137,3
12	5,06 $\pm 0,34$	93,1	54,77 $\pm 4,00$	92,8	1,16 $\pm 0,12$	93,5	2,82 ¹⁶ $\pm 0,36$	73,0	1,67 $\pm 0,09$	110,9	3,35 $\pm 0,52$	87,4
18	5,46 $\pm 0,84$	100,4	62,80 $\pm 7,39$	106,4	0,95 $\pm 0,14$	76,8	3,30 $\pm 1,83$	85,3	2,41 $\pm 0,72$	159,5	4,14 $\pm 2,05$	108,1
24	5,65 $\pm 0,39$	103,9	67,38 $\pm 5,69$	114,2	1,12 $\pm 0,10$	90,2	3,89 $\pm 0,37$	100,6	2,40 ¹⁷ $\pm 0,51$	159,3	4,67 $\pm 0,63$	121,9
30	5,81 $\pm 0,20$	106,7	65,17 $\pm 4,61$	110,5	0,95 $\pm 0,05$	76,8	4,13 $\pm 0,47$	106,9	1,82 $\pm 0,37$	120,8	5,09 $\pm 0,63$	132,8
36	5,74 $\pm 0,36$	105,6	63,22 $\pm 6,16$	107,2	1,04 $\pm 0,07$	83,7	3,49 $\pm 0,41$	90,4	1,93 $\pm$ 0,28	128,0	4,34 $\pm 0,55$	113,2
42	4,60 $\pm 0,31$	86,6	47,50 $\pm 5,62$	80,5	1,07 $\pm 0,07$	86,1	2,76 $\pm 0,14$	71,4	2,09 $\pm 0,49$	138,2	3,44 $\pm 0,76$	89,8
48	5,28 $\pm 0,21$	97,1	58,00 $\pm 4,16$	98,3	1,37 $\pm 0,31$	110,3	3,38 $\pm 0,27$	87,4	1,86 $\pm 0,63$	123,3	3,24 $\pm 0,73$	84,5
54	5,86 $\pm 0,70$	107,8	75,83 ¹⁸ $\pm 11,38$	128,5	1,42 $\pm 0,35$	114,7	3,71 $\pm 0,63$	96,0	2,98 ¹⁹ $\pm 1,36$	197,8	4,66 $\pm 2,24$	121,7
60	5,69 $\pm 0,57$	104,6	52,80 $\pm 8,24$	89,5	1,36 $\pm 0,34$	109,9	4,03 $\pm 0,73$	104,2	2,18 $\pm 1,51$	144,2	4,21 $\pm 2,10$	109,8

Примітка. 1–19 – $p \leq 0,05$ порівняно з початковим вмістом.

Через шість місяців пацієнти обох груп почали різнитися за низкою показників. У хворих ІП вміст β -ЛП, ТГ та КА стали більшими, ніж під час перебування у стаціонарі, тоді як у хворих ОГ після реваскуляризації міокарда збереглися істотно нижчі показники ХС, β -ЛП, ТГ та КА. Важливо, що вміст ХСЛПВЩ у них був більшим на 19,6 % порівняно з вмістом у хворих ІП, у яких показник знизився до 97,4 % початкового. Через 12 і 18 місяців у пацієнтів ОГ після реваскуляризації міокарда суттєвих змін не відбулося, хоча спостерігалася тенденція до поліпшення показників ліпідного метаболізму, а вміст ТГ був істотно меншим від початкових значень (на 32,1 і 36,3 %, обидва $p < 0,05$).

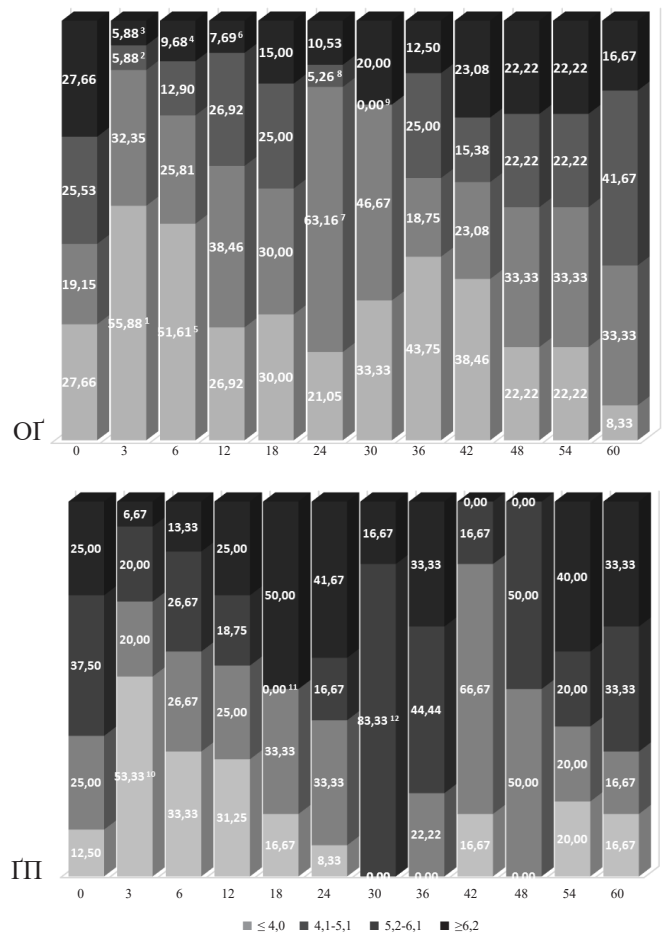
У хворих ІП, навпаки реєстрували погіршення усіх показників, передусім вмісту ТГ, який збільшився на 10,6 ($p > 0,05$) і 59,5 % ($p < 0,05$) від початкових показників і достовірно різнився від показників у хворих ОГ через півтора року. Через 24 місяці спостереження ліпідограми у хворих обох груп істотно відрізнялися між собою майже за всіма показниками, причому у хворих ОГ параметри були нижчі від початкових, тоді як у хворих ІП всі показники стали вищими від початкових. Аналогічні зміни фіксували через 30 місяців. Через 36 місяців після реваскуляризації вміст ХС та β -ЛП у крові хворих ОГ був істотно меншим, ніж у хворих ІП, проте за жодним показником не виявлено істотності.

Отже, через три роки відмінність показників ліпідного метаболізму між хворими ОГ та ІП починає зникати. Надалі в обох групах реєстрували негативну динаміку змін показників ліпідограми – збільшення вмісту ХС, ХСЛПНЩ та зменшення – ХСЛПВЩ. Зокрема, вміст ХСЛПНЩ став більшим уже через 42 місяці після реваскуляризації міокарда. Через 54 місяці вміст ХС, ТГ та β -ЛП також перевищив початкові значення. Наприкінці дослідження групи перестали відрізнятися за показниками ліпідного метаболізму.

Ми проаналізували частоту виявлення різних показників ХС у крові за п'ять років спостереження. На час включення в дослідження в ОГ було трохи більше пацієнтів із гіперхолестеринемією ($>6,2$ ммоль/л) і цільовим вмістом ХС ($<4,0$ ммоль/л [6, 7]) – по 27,66 %, тоді як оптимальні (4,0–5,2 ммоль/л) і межові (5,2–6,2 ммоль/л) значення – у 19,15 і 25,53 % відповідно. У ІП переважали пацієнти з межовим вмістом ХС (37,50 %), найменше було осіб із ХС $<4,0$ ммоль/л – 12,50 % (див. рисунок).

Через три місяці в обох групах лише половина пацієнтів (в ОГ – 55,90 %, у ІП – 53,30 %) досягла цільового показника ХС ($p < 0,05$). Через шість місяців у хворих ОГ утримувався цільовий показник (51,61 %) на відміну від хворих у ІП, у яких показник знизився (33,33 %). Упродовж 12 місяців у ОГ кількість хворих, які мали вміст ХС $>6,2$ ммоль/л, була достовірно меншою, ніж спочатку. Надалі частота гіперхолестеринемії поступово зростала і через 60 місяців становила 16,67 %, на відміну від частоти у хворих

ІП, серед яких уже через 18 місяців у половини ХС перевищував 6,2 ммоль/л. Згодом частота гіперхолестеринемії почала знижуватися і через 60 місяців становила 33,33 %. Отже, через п'ять років після реваскуляризації міокарда цільовий показник ХС спостерігався у 8,33 % пацієнтів ОГ, а гіперхолестеринемія – у 16,67 %, тоді як у хворих ІП ці цифри були вищими – 16,67 і 33,33 % відповідно.



Примітка. 1–12 – $p \leq 0,05$ порівняно з початковим вмістом.

Частота виявлення різного вмісту холестерину у хворих після реваскуляризації (ОГ) та без неї (ІП)

Висновки. Для пацієнтів основної групи після оперативної реваскуляризації міокарда характерна позитивна динаміка показників ліпідного спектра крові впродовж 18 місяців, яка потім починає щезати й через 42 місяці стає негативною. У результаті тільки медикаментозного лікування хворих групи порівняння параметри ліпідограми поступово погіршуються, а різниця між групами втрачається через три роки після стаціонарного лікування. Імовірно, причиною виявлених нами закономірностей є неналежна й різна сприйнятливості до ліпідознижувальних лікарських засобів у хворих на ішемічну хворобу серця впродовж п'яти років після реваскуляризації серця з приводу інфаркту міокарда та в неоперованих.

Список літератури

1. Беш ДІ. Порівняльна оцінка впливу стентування коронарних артерій і консервативної стратегії ведення хворих на стабільну стенокардію на толерантність до фізичного навантаження, систолічну функцію лівого шлуночка та якість життя протягом однорічного спостереження. Серце і судини. 2010;4:55–61 (Besh DI. Comparative evaluation of influence of coronary arteries stenting and conservative strategy of curation of the patients with stable angina on the tolerance to the physical activity, systolic function of the left ventricle and quality of life during one-year period of supervision. Heart and Vessels. 2010;4:55-61). (Ukrainian)
2. Жарінов ОІ, Студникова ОП, Надорак ВВ та ін. Ранні ускладнення після операцій аортокоронарного шунтування у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутнім цукровим діабетом. Український кардіологічний журнал. 2014;2:55–61 (Zharinov OY, Studnikova OP, Nadorak VV et al. Early complications after the aortocoronary shunting in the patients with ischemic heart disease and concomitant diabetes mellitus. Ukrainian Cardiology Journal. 2014;2:55-61). (Ukrainian)
3. Коваль ЕА. Факторы, влияющие на течение ишемической болезни сердца после стентирования коронарных артерий: данные пятилетнего проспективного наблюдения. Серце і судини. 2012;2:67–80 (Koval EA. Factors influencing on the course of ischemic heart trouble after the stenting of koronarnikh arteries: information of fiveflyng prospektivnogo supervision. Heart and Vessels. 2012;2:67-80) (Russian)
4. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування 2014. Український кардіологічний журнал. 2011;1:48 с. (Mitchenko OI, Lutay MI. Recommendations of Association of Cardiologists of Ukraine on dyslipidemia: diagnostics, prophylaxis and treatment 2014. Ukrainian Cardiology Journal. 2011;1:48). (Ukrainian)
5. Пархоменко ОМ, Шумакова ВО. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо лікування пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевачії сегменту ST. Український кардіологічний журнал. 2013;2:50. (Parikhomenko OM, Shumakova VO. Recommendations of Association of Cardiologists of Ukraine on the treatment of patients with acute coronary syndrome without stable elevation of ST-segment. Ukrainian Cardiology Journal. 2013;2:50). (Ukrainian)
6. Соколов МЮ, Талаєва ТВ, Ліщишина ОМ та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Профілактика серцево-судинних захворювань»: метод. рекомендації. 2016. 127 с. Доступно: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_564_PSSZ/2016_564_AKN_PSSZ.pdf (Sokolov MY, Talaeva TV, Lischishina OM et al. Adapted clinical guidance, based on the evidence of "Prevention of cardiovascular diseases": method. recommendations 2016. 127 p.). (Ukrainian)
7. Хорсун АТ. Аналіз причин кардіальних ускладнень у хворих із хронічною формою ІХС після стентування коронарних артерій. Медичні перспективи. 2007;12,4:25–30. (Horsun AT. Analysis of the causes of cardiac complications in the patients with chronic form of IHD after the coronary arteries stenting. Medical Perspectives. 2007; 12.4: 25-30). (Ukrainian)
8. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal. 2016. 33 p. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/011f/19ae72536c80354796472fd5b4e96ea0a> 538. Pdf

Стаття надійшла до редакції журналу 2.11.2018 р.

Показники ліпідного спектра крові у хворих на ішемічну хворобу серця впродовж п'яти років після реваскуляризації з приводу інфаркту міокарда

Р. Р. Гута, О. М. Радченко

Вступ. Ішемічна хвороба серця – провідна проблема сучасної кардіології. Попри досягнення в її профілактиці та лікуванні, зокрема, активне впровадження хірургічних методик, вона домінує у структурі захворюваності й смертності.

Мета. Дослідити показники ліпідного спектра крові у хворих на ішемічну хворобу серця у віддалені терміни після реваскуляризації міокарда з приводу інфаркту міокарда.

Матеріали й методи. Проведено динамічне спостереження за 83 хворими на ішемічну хворобу серця після перенесеного інфаркту міокарда. Пацієнтів поділено на дві групи залежно від того, чи була проведена реваскуляризація міокарда.

Результати. Через три місяці після стаціонарного лікування у хворих основної групи параметри ліпідограми істотно знизилися на відміну від групи порівняння, де істотно зменшився тільки вміст холестерину та β-ліпопротеїдів. Через рік у пацієнтів основної групи спостерігалася тенденція до поліпшення показників ліпідного метаболізму, особливо вміст тригліцеридів, а в групі порівняння, навпаки, реєстрували погіршення всіх показників. Через три роки відмінність показників ліпідограми між хворими обох груп зникає, а надалі реєструється негативна динаміка. Наприкінці дослідження між собою групи не відрізнялися за показниками.

Аналіз частоти параметрів загального холестерину показав, на час включення до дослідження в основній групі було більше пацієнтів з гіперхолестеринемією і цільовим вмістом, а в групі порівняння переважали пацієнти з межим вмістом. Через три місяці в обох групах тільки половина пацієнтів досягли цільового показника холестерину. Надалі частота гіперхолестеринемії поступово зростала і через 60 місяців у третини пацієнтів групи порівняння перевищувала 6,2 ммоль/л, а в основній групі гіперхолестеринемія спостерігалась у 16,67 %.

Висновки. Для пацієнтів основної групи після оперативної реваскуляризації міокарда характерна позитивна динаміка показників ліпідного спектра крові впродовж 18 місяців, яка потім починає щезати й через 42 місяці стає негативною. У результаті тільки медикаментозного лікування хворих групи порівняння параметри ліпідогамі поступово погіршуються, а різниця між групами втрачається через три роки після стаціонарного лікування. Імовірно причиною виявлених нами закономірностей є неналежна та різна сприйнятливність до ліпідознижувальних лікарських засобів у хворих на ішемічну хворобу серця впродовж п'яти років після реваскуляризації серця з приводу інфаркту міокарда та в неоперованих.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ліпідограма, реваскуляризація міокарда.

Parameters of Blood Lipid Spectrum in Patients with Ischemic Heart Disease During Five Years After the Revascularization Due to Myocardial Infarction

R. Guta, O. Radchenko

Introduction. Ischemic heart disease is a leading issue in modern cardiology. Despite the advances in its prophylaxis and treatment, in particular, in the active implementation of surgical techniques, this disease predominates in the structure of morbidity and mortality. At present, there is a sufficient evidence base on the positive effects of statin therapy on long-term results of surgical treatment, but unfortunately, in most patients with an ischemic heart disease after the revascularization of the myocardium, the target for total cholesterol is short-lived. The question of controlling the lipid metabolism after myocardial revascularization has determined the relevance and feasibility of our study and will help to influence secondary prevention more effectively.

The aim of the study. To investigate the lipid profile of blood during five years in patients with ischemic heart disease in the long term after the revascularization due to the myocardial infarction.

Materials and methods. The prospective study was carried out at the clinical bases of the Department of Internal Medicine N 2 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. After obtaining the written consent in accordance with the principles of Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine and the relevant laws of Ukraine, in a randomized manner, 59 (12 women and 47 people) patients with ischemic heart disease at the age of 60.4 ± 1.2 years after aortic coronary shunting (25.0 %) and stenting of coronary arteries (75.0 %), which formed the main group, were examined. The comparative group included 24 (5 women and 19 men) patients with ischemic heart disease at the age of 67.9 ± 2.1 years, which had no surgical corrections of it and was treated with medication only. Immediately after the surgical restoration of blood flow, lipid lowering therapy was prescribed to the patients. Gender, age, concomitant diseases, blood pressure, heart rate, body mass index, and lipid metabolism did not differ in these patients. The lipid metabolism including the evaluation of such parameters: total cholesterol, β -lipoproteins, triglycerides, high density lipoproteins, low density lipoproteins and the atherogenicity index were evaluated every 6 months during five years.

Results. In three months after providing the inpatient treatment in persons of the main group (after revascularization of the myocardium), the parameters of lipidogram decreased significantly, in contrast to the persons of the comparative group (without revascularization of the myocardium), in which only the contents of cholesterol and β -lipoproteins decreased significantly. After a year of observation of the patients from the main group, the tendency to improve all the indicators of lipid metabolism was found, also the level of triglycerides was significantly lower than the baseline (32.1 % and 36.3 %, both $p < 0.05$). In patients of the comparative group, a year and a half later, we recorded, on the contrary, the deterioration of all indicators, which primarily concerns the content of triglycerides, which increased by 59.5 % ($p < 0.05$) from the baseline level and significantly differed from the main group. After two years of observation, the groups significantly differed practically in all indicators of lipidogram, the parameters in the main group remained below the baseline level, for the comparative group the increase in all the indicators above the baseline level was also characteristic. After three years, the difference in lipidogram parameters between the patients in both groups disappears. In particular, the content of low density lipoprotein was higher than in early 42 months after the revascularization of the myocardium. Subsequently, in both groups, we recorded the negative dynamics of lipidogram changes.

During the analysis the frequency of total cholesterol parameters, we found that at the time of inclusion into the study there were more patients with hypercholesterolemia and target content of cholesterol in the main group, and in the comparative group the patients with borderline content of cholesterol predominated. After three months, in both groups only half of the patients achieved the target level of cholesterol. Subsequently, the incidence of hypercholesterolemia gradually increased, and after 60 months in 1/3 of the patients from the comparative group it was greater than 6.2 mmol/l, and in the primary hypercholesterolemia group it was observed at 16.67 %.

Conclusions. For the patients from the main group (after the myocardial revascularization), the positive dynamics of lipid profile of the blood has been observed for 18 months, that begins to disappear and becomes negative after 42 months. As a result of only the medical treatment of patients from the comparative group, the parameters of lipidogram gradually deteriorate, and the difference between the groups was lost after three years of the inpatient treatment. The possible reason for the revealed patterns of our investigations is improper and different adherence to the lipid-lowering drugs in patients with ischemic heart disease during five years after the revascularization due to the myocardial infarction and untreated.

Keywords: ischemic heart disease, lipidogram, revascularization of the myocardium.



А. В. Ковчун, В. В. Кмита, Л. Н. Приступа
Сумський державний університет, медичний інститут

Клінічно-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) характеризується персистивним обмеженням швидкості повітряного потоку, тяжкість якого зазвичай наростає, та спричинюється хронічною запальною відповіддю легень на вплив токсичних часточок або газів [8]. Циркуляція запальних медіаторів провокує системні прояви ХОЗЛ, до яких належить і анемія хронічного захворювання (АХЗ), що виникає у пацієнтів із гострими або хронічними імунно-активними процесами [2, 11, 13, 17–19]. Патогенез цієї анемії недостатньо зрозумілий, але існує багато результатів досліджень, що підтверджують вплив запальних цитокінів на гомеостаз заліза, вміст гемоглобіну та чутливість кісткового мозку до еритропоєтину [14, 18]. Епідеміологічні дослідження останніх років свідчать, що у 17,0–24,0 % хворих на ХОЗЛ є анемія та лише у 6,0–10,0 % – поліцитемія [1, 7, 13]. Більшість авторів наголошують на істотному впливі анемії на вираженість диспное, толерантність до фізичного навантаження і летальність у хворих на ХОЗЛ [12, 16].

Мета дослідження. З'ясувати клінічні й функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів (рТФР).

Матеріали й методи дослідження. Після отримання згоди відповідно до Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження» у рандомізований спосіб на базі пульмонологічного відділення Комунального закладу Сумської обласної ради «Сумська обласна

клінічна лікарня» і терапевтичного відділення Комунального закладу «Сумська міська клінічна лікарня № 4», з попередньою стратифікацією за наявністю ХОЗЛ (згідно з адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень» МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р., та рекомендаціями GOLD (2014) [8]), у дослідження включено 202 хворих (73 жінки та 129 чоловіків) віком понад 40 років. Дослідження схвалила Комісія з питань дотримання біоетики під час проведення експериментальних і клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 2/1 від 14 лютого 2017 р.). Критеріями виключення були тяжкі супутні хвороби (туберкульоз легень, онкопатологія, алкогольна та/або наркотична залежність, СНІД, серцева недостатність ІІБ, ІІІ стадій, а також декомпенсована печінкова, ниркова тощо недостатність), наявність визначеного джерела кровотечі (ускладнення виразкової хвороби, неспецифічний виразковий коліт, хронічний геморой тощо), попередньо діагностовані істинні анемії (мегалобластні, апластичні, гемолітичні), застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, період вагітності чи лактації, постійне вживання системних кортикостероїдів.

Ступінь обструкції визначали за допомогою комп'ютерної спірографії (об'єм форсованого видиху за першу секунду – ОФВ₁), зафіксований через 15 хв після інгаляції 400,0 мкг салбутамолу), ступінь диспное – за модифікованою шкалою медичної дослідницької ради (мМДР), а якість життя – за тестом із оцінки ХОЗЛ (ТО ХОЗЛ).

Згідно з класифікацією, наведеною у рекомендаціях GOLD (2014), І ступінь бронхіальної обструкції

діагностували за $85,4 \pm 2,7$ % ОФВ₁ від належної, II ступінь – $65,7 \pm 7,31$ % ОФВ₁ від належної, III ступінь – $42,8 \pm 4,3$ % ОФВ₁ від належної, IV ступінь – $27,9$ % ОФВ₁ від належної.

Анемію діагностували відповідно до рекомендацій ВООЗ (гемоглобін $<130,0$ г/л для чоловіків і $<120,0$ г/л для жінок), а також уніфікованого клінічного протоколу первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія» № 709 від 02.11.2015 р. Усім обстеженим проводили загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. Відповідно до зазначеного вище протоколу проводили диференційну діагностику анемій, а саме – АХЗ та залізодефіцитної анемії (ЗДА). Діагноз АХЗ ставили, якщо вміст рТФР був у межах референтних значень ($8,7$ – $28,1$ нмоль/л), ЗДА – якщо вміст рТФР перевищував референтні значення.

Хворих на ХОЗЛ поділили на чотири групи залежно від показників червоного паростка крові та вмісту рТФР: 1-шу групу склали пацієнти без анемії, 2-гу – з АХЗ, 3-тю – з еритроцитозом, 4-ту – зі ЗДА.

До групи контролю увійшли 62 практично здорові особи (25 жінок, 37 чоловіків) віком понад 40 років.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми SPSS-21. Середні значення представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення параметра, m – стандартна похибка. Вірогідність відмінностей між середніми значеннями декількох груп визначали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з критерієм Р. Е. Фішера та поправкою К. Е. Бонферроні, значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими. Як коефіцієнт кореляції між значеннями інтервальної шкали застосовували коефіцієнт кореляції К. Пірсона з визначенням статистичної значущості ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з класифікацією, наведеною у рекомендаціях GOLD (2014), I ступінь бронхіальної обструкції ($85,4 \pm 2,7$ % ОФВ₁ від належної) діагностовано у 37 (18,3 %) хворих, II ступінь ($65,7 \pm 7,31$ % ОФВ₁ від належної) – у 85 (42,1 %), III ступінь ($42,8 \pm 4,3$ % ОФВ₁ від належної) – у 79 (39,1 %), IV ступінь ($27,9$ % ОФВ₁ від належної) – у 1 (0,5 %) хворого.

Проаналізувавши результати клінічного аналізу крові, з'ясували, що анемія спостерігається у 46 (22,7 %) пацієнтів, тоді як еритроцитоз – у 12 (5,9 %) хворих, що збігається з результатами досліджень А. Chambellan, С. Cote, S. Parveen, M. Halpern [5, 6, 9, 15], які виявляли анемію у 12,6–21,0 % хворих на ХОЗЛ. У результаті детального аналізу анамнезу, об'єктивного обстеження і результатів лабораторних досліджень 13 (6,5 %) хворим діагностовано ЗДА та виявлено супутні хвороби (у 5 хворих хронічний неатрофічний гастрит, у 4 – хронічний гастродуоденіт, у 2 – виразкову хворобу шлунка, у 1 – виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, а в 1 – хронічний гастродуоденіт і хронічний панкреатит із зовніш-

ньосекреторною недостатністю), що призвели до порушення всмоктування заліза і, як наслідок, виникнення ЗДА.

Деякі дослідники вивчали тип анемії у хворих на ХОЗЛ. Так, у одному з досліджень хворих на ХОЗЛ [7] анемію виявили у 19,6 %. На думку авторів, лише у 70,0 % пацієнтів вона була патогенетично зв'язана із ХОЗЛ, інші хворі мали анемію, спричинену залізодефіцитом. А. К. Boutou та ін. [3] з'ясували, що АХЗ легкого ступеня тяжкості трапляється у 10,24 % хворих на ХОЗЛ, будь-які інші причини анемії дослідники виключили.

Згідно із запланованим дизайном дослідження, усіх хворих на ХОЗЛ поділили на чотири групи залежно від показників червоного паростка крові та вмісту рТФР. 1-шу групу склали 144 пацієнти без анемії, 2-гу – 33 із АХЗ, 3-тю – 12 із еритроцитозом, 4-ту – 13 із ЗДА.

Щоб з'ясувати частоту анемії залежно від ступеня обструкції, проведено аналіз розподілу всіх хворих на ХОЗЛ залежно від ступеня обструкції, показників червоного паростка крові та вмісту рТФР (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від ступеня обструкції, показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинних рецепторів

Група хворих на ХОЗЛ	Ступінь обструкції за GOLD (кількість хворих, %)								Загальна кількість хворих
	I		II		III		IV		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
1-ша	37	100,0	60	71,4	47	58,8	0	0,0	144
2-га	0	0,0	8	9,5	24	30,0	1	0,0	33
3-тя	0	0,0	5	5,9	7	8,8	0	0,0	12
4-та	0	0,0	11	13,2	2	2,4	0	0,0	13
Загальна кількість хворих	37		84		80		1		202

Таким чином, АХЗ виявляли у хворих на ХОЗЛ із II–IV ступенями обструкції та не фіксували серед хворих на ХОЗЛ із I ступенем обструкції. АХЗ наявна у 9,5 % хворих із II ступенем обструкції, у 30,0 % – із III ступенем та у 100,0 % – із IV ступенем. Отже, частота АХЗ зростає відповідно до ступеня обструкції, що збігається з результатами дослідження А. Fidan та ін. [7], які спостерігали зростання частоти анемії у міру наростання ступеня обструкції (не виявлено у хворих із I ступенем і виявлено у більшості пацієнтів із IV ступенем обструкції).

Щоб з'ясувати наявність достовірних відмінностей між ОФВ₁ у хворих на ХОЗЛ залежно від показників гемограми, проаналізували ОФВ₁ залежно від ступеня обструкції (табл. 2).

Таблиця 2

Показники спірограми у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові, вмісту розчинних трансферинових рецепторів і ступеня обструкції

Ступінь обструкції за GOLD	Групи хворих, ОФВ ₁ (М ± m)					F
	1-ша, n = 144	2-га, n = 33	3-тя, n = 12	4-та, n = 13	p	
I	85,41 ± 0,44	-	-	-	-	-
II	69,75 ± 0,44	54,67 ± 1,26	59,41 ± 2,84	55,29 ± 0,92	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,121$ $p_4 = 1,0$ $p_5 = 0,188$	82,13
III	45,68 ± 0,26	38,37 ± 0,44	41,91 ± 0,76	41,34 ± 1,44	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,001$ $p_4 = 0,245$ $p_5 = 1,0$	77,12
IV	-	24,2	-	-	-	-

Примітки: p_1 – статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$) між 1-ю і 2-ю групами; p_2 – статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$) між 1-ю і 3-ю групами; p_3 – статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$) між 2-ю і 3-ю групами; p_4 – статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$) між 2-ю і 4-ю групами; p_5 – статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$) між 3-ю і 4-ю групами; F – критерій Р. Е. Фішера.

Таким чином, хворі на ХОЗЛ із АХЗ та ЗДА мали достовірно нижчі показники ОФВ₁ порівняно із хворими без анемії та з еритроцитозом.

Результати оцінювання рівня диспное наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Оцінка тяжкості задишки за модифікованою шкалою Медичної дослідницької ради й стану здоров'я за тестом оцінювання хронічного обструктивного захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів

Опитувальник	Групи хворих, кількість балів (М ± m)				p	F
	1-ша, n = 144	2-га, n = 33	3-тя, n = 12	4-та, n = 13		
мМДР	1,43 ± 0,079	1,75 ± 0,22	1,16 ± 0,29	1,92 ± 0,17	$p_1 = 0,192$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 0,478$ $p_4 = 1,0$ $p_5 = 0,354$	2,20
ТО ХОЗЛ	9,5 ± 0,43	14,4 ± 1,7	8,9 ± 0,9	18,6 ± 2,2	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 1,0$ $p_3 = 0,019$ $p_4 = 0,14$ $p_5 < 0,001$	16,67

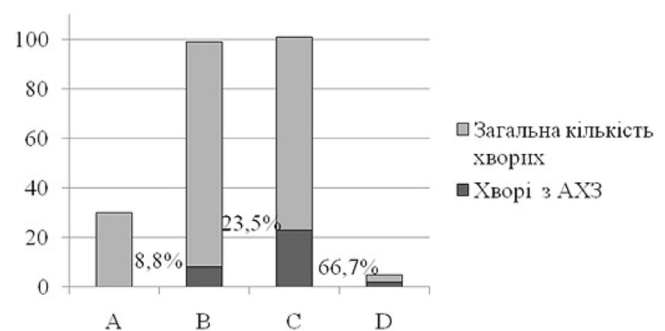
Примітки: p_1 – статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$) між 1-ю і 2-ю групами; p_2 – статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$) між 1-ю і 3-ю групами; p_3 – статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$) між 2-ю і 3-ю групами; p_4 – статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$) між 2-ю і 4-ю групами; p_5 – статистична значущість відмінностей ($p < 0,05$) між 3-ю і 4-ю групами; F – критерій Р. Е. Фішера.

Отже, у хворих на ХОЗЛ не виявлено статистично значущої різниці між показниками тяжкості задишки залежно від червоного паростка крові та вмісту рТФР. З'ясовано також, що хворі на ХОЗЛ із АХЗ та ХОЗЛ із ЗДА мали вищий показник згідно з опитуванням за ТО ХОЗЛ та відповідно нижчу якість життя порівняно з хворими без анемії та з еритроцитозом.

Проведено дослідження кореляційних зв'язків між ступенем обструкції, результатами оцінки тяжкості задишки за мМДР та якості життя і здоров'я пацієнта за ТО ХОЗЛ у хворих на ХОЗЛ із АХЗ. Кореляційний аналіз показав, що існує зворотний кореляційний зв'язок між ступенем обструкції та показниками мМДР ($r = -0,591$; $p = 0,001$) та ТО ХОЗЛ ($r = -0,608$; $p = 0,001$). Отже, зі зростанням ступеня обструкції достовірно посилюється диспное та погіршується якість життя і здоров'я хворих на ХОЗЛ із АХЗ.

Згідно з рекомендаціями GOLD, які передбачають визначення категорій хворих А, В, С, D, групу А сформували з 30 (14,9 %) хворих, групу В – з 91 (45,0 %), групу С – із 78 (38,6 %), групу D – із 3 (1,5 %).

З метою дослідити зв'язок між тяжкістю перебігу ХОЗЛ та частотою АХЗ визначали частоту АХЗ у хворих на ХОЗЛ залежно від тяжкості основного захворювання, що відображено на рисунку.



Частота анемії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від категорій тяжкості захворювання.

З'ясовано, що частота АХЗ зростає відповідно до тяжкості основного захворювання. Отже, ризик виникнення несприятливих подій і загострень у майбутньому у хворих на ХОЗЛ із АХЗ зростає відповідно до тяжкості основного захворювання. Отримані нами результати збігаються з результатами А. Chambellan і G. Jian [4, 10], які довели негативний вплив анемії на диспное, фізичну активність та якість життя, а також із результатами дослідження А. Boutou, який виявив, що анемія хронічного захворювання посилює задишку та обмежує фізичне навантаження [3].

Проведено аналіз частоти загострень у хворих дослідних груп впродовж останнього року. Результати досліджень наведено в табл. 4.

Таблиця 4

Частота загострень протягом останнього року у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та розчинних трансферинових рецепторів

Група хворих	Кількість загострень упродовж останнього року, %				Загальна кількість хворих
	<2		≥2		
	Абс.	%	Абс.	%	
1-ша	96	66,6	48	33,4	144
2-га	8	24,2	25	75,8	33
3-тя	5	41,6	7	58,4	12
4-та	11	84,6	2	15,4	13

З'ясовано, що у хворих на ХОЗЛ із АХЗ упродовж останнього року загострення трапляються частіше, ніж у хворих інших груп.

Висновки. Анемія виявляється у 22,7 % хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, зокрема, залізодефіцитна анемія – у 6,4 %, анемія хронічного захворювання – у 16,3 %. Хворі на хронічне обструктивне захворювання легень із анемією (анемія хронічного захворювання або залізодефіцитна анемія) мають достовірно менший показник об'єму форсованого видиху за 1 с, ніж хворі без анемії та з еритроцитозом. Анемія погіршує якість життя хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, причому зі зростанням ступеня обструкції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із анемією хронічного захворювання достовірно посилюється диспное, погіршується якість життя і здоров'я. Частота анемії хронічного захворювання збільшується у міру того як зростають ступінь обструкції і тяжкість перебігу хронічного обструктивного захворювання легень. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із анемією хронічного захворювання зафіксовано більшу частоту загострень, ніж у хворих інших груп.

Список літератури

- Attaran D, Khajedalouee M, Ahmadi F et al. Anemia in COPD patients and its relation to serum levels of erythropoietin. Tanaffos. 2009;8(2):11-16.
- Barnes P, Celli B. Systematic manifestation and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009;33:1165-1185. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128008>
- Boutou AK, Karrar S, Hopkinson NS et al. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor. Respiration. 2013;85:126-131. <https://doi.org/10.1159/000338792>
- Chambellan A, Coulon S, Cavailles A et al. COPD and erythropoiesis: Interactions and consequences. Rev Mal Respir. 2012;29:213-231. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.12.004>
- Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. Chest. 2005;128:1201-1208. <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1201>
- Cote C, Zilberberg M, Mody S et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. Eur Respir J. 2007;29:923-929. <https://doi.org/10.1183/09031936.00137106>
- Fidan A, Tokmak M, Kiral N et al. Anemia in COPD and related factors. Chest. 2010;138:457A. <https://doi.org/10.1378/chest.10779>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [homepage on the Internet]. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [updated 2014]. Available from: www.goldcopd.org.
- Halpern M, Zilberberg M, Schmier J et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Cost EffResourAlloc. 2006;4:17. <https://doi.org/10.1186/1478-7547-4-17>
- Jian G, Cong Z, Qiang X et al. Impact of anaemia on lung function and exercise capacity in patients with stable severe chronic obstructive pulmonary disease. BMJ Open. 2015;5(10).
- John M, Lange A, Hoernig S et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. Int J Cardiol. 2006;111:365-370. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.07.043>
- Krishnan G, Grant B, Muti P et al. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2006;6:23. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-6-23>
- Means R, Krantz S. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood. 1992;80:1639-1647.
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen B, Ganz T. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest. 2004;113:1271-1276. <https://doi.org/10.1172/JCI200420945>
- Parveen S, Rangreze I, Ahmad SN et al. Prevalence of Anemia in patients with COPD and its potential impact on morbidity of COPD Patients. Int J Clin Med. 2014;5:452-458. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2014.58063>
- Similowski T, Agusti A, MacNee W et al. The potential impact of anemia of chronic disease in COPD. Eur Respir J. 2006;27:390-396. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00143704>
- van Helvoort H, Heijdra Y, Dekhuijzen P. Systemic immunological response to exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what does it mean? Respiration. 2006;73:255-264. <https://doi.org/10.1159/000091117>
- Weiss G, Goodnough L. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352:1011-1023. <https://doi.org/10.1056/NEJM-ra041809>
- Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. Blood Rev. 2002;16:87-96. <https://doi.org/10.1054/blre.2002.0193>

Стаття надійшла до редакції журналу 9.11.2018 р.

Клінічно-функціональна характеристика хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів

А. В. Ковчун, В. В. Кмита, Л. Н. Приступа

Вступ. Епідеміологічні дослідження останніх років демонструють, що у 17,0–24,0 % хворих на хронічне обструктивне захворювання (ХОЗЛ) наявна анемія, у 6,0–10,0 % – поліцитемія.

Мета. З'ясувати клінічні й функціональні особливості перебігу ХОЗЛ залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів.

Матеріали й методи. У дослідження включено 202 хворих на ХОЗЛ. Ступінь обструкції визначали за допомогою комп'ютерної спірографії, ступінь диспное – за опитувальником modified Medical Research Council (mMRC), якість життя – за Chronic obstructive pulmonary disease Assessment test (CAT). Хворих на ХОЗЛ поділили на чотири групи залежно від показників червоного паростка крові та вмісту розчинних трансферинових рецепторів: 1-ша група – 144 пацієнти без анемії, 2-га – 33 із анемією хронічного захворювання (АХЗ), 3-тя – 12 із еритроцитозом, 4-та група – 13 із залізодефіцитною анемією (ЗДА). Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми SPSS-21.

Результати. Виявлено, що частота АХЗ зростає відповідно до ступеня обструкції і тяжкості перебігу захворювання. Хворі на ХОЗЛ із АХЗ та ЗДА мали достовірно менші показники $ОФВ_1$ порівняно з хворими без анемії та еритроцитозу. Хворі на ХОЗЛ із АХЗ та ХОЗЛ із ЗДА мали гіршу якість життя, ніж хворі без анемії та еритроцитозу. У результаті проведеного кореляційного аналізу з'ясовано, що існує зворотний кореляційний зв'язок між ступенем обструкції та результатами mMRC. Хворі на ХОЗЛ із АХЗ мали більшу частоту загострень протягом останнього року порівняно з хворими інших груп.

Висновки. ЗДА виявляється у 6,4 % хворих на ХОЗЛ, АХЗ – у 16,3 %. Частота АХЗ збільшується у міру того як зростає ступінь обструкції і тяжкість перебігу ХОЗЛ. Хворі на ХОЗЛ із анемією мають показник $ОФВ_1$ і якість життя достовірно гірші порівняно з хворими інших груп. Хворі на ХОЗЛ та АХЗ мають більшу частоту загострень.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, клінічно-функціональний стан, розчинні трансферинові рецептори, анемія хронічного захворювання, диспное, якість життя, спірографія.

Clinical-Functional Characteristics of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Depending on the Parameters of the Red Branch of Blood and the Content of Soluble Transferrin Receptors

A. Kovchun, V. Kmita, L. Prystupa

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was associated with polycythemia as a result of respiratory failure and regarded as a compensatory response of erythropoiesis to chronic hypoxia for a long time. Recent epidemiological studies have shown that anemia is observed in 17.0-24.0 % of patients with COPD and only 6.0-10.0 % of such patients have polycythemia

The aim of the study. To find out the clinical and functional features of COPD course, depending on the red branch of blood and content of soluble transferrin receptors (sTFR).

Materials and methods. The study enrolled 202 patients aged >40 years with COPD who have signed the consent to participate in the study. The exclusion criteria were: severe concomitant diseases (pulmonary tuberculosis, oncopathology, alcohol and/or drug addiction, AIDS, heart failure – class IIB stage III, and decompensated liver failure, kidney failure, or other failures); defined source of bleeding (complications of peptic ulcer, nonspecific ulcerative colitis, chronic hemorrhoids, etc.); diagnosed true anemias (megaloblastic, aplastic, hemolytic); use of angiotensin-converting enzyme inhibitors; pregnancy or lactation; chronic administration of systemic corticosteroids. All examined patients underwent the general clinical, laboratory and instrumental examination. The degree of obstruction and severity of the disease were determined in accordance with GOLD (2014) recommendations: the degree of obstruction was determined by computer spirometry (FEV_1 , detected 15 minutes after inhalation of 400.0 mcg of salbutamol), the severity of dyspnea was determined by the modified Medical Research Council (mMRC), and quality of life was determined by COPD Assessment Test (CAT). Patients with COPD were divided into 4 study groups depending on the hemogram parameters and sTFR: 1 group included 144 patients without anemia, 2 group – 33 with anemia of chronic disease (ACD), 3 group – 12 with erythrocytosis, and 4 group – 13 with iron deficiency anemia (IDA). Statistical analysis of the results was performed using SPSS-21 program.

Results. As a result of the detailed analysis of the anamnesis, objective examination and laboratory results in patients from group 4, the cause of IDA was established, namely, 5 patients were diagnosed with chronic non-atrophic gastritis, 4 had chronic gastroduodenitis, 2 had peptic ulcer of stomach, 1 had peptic ulcer of duodenum, and in 1 – chronic gastroduodenitis and chronic pancreatitis with exocrine insufficiency. It has been found that ACD is present in patients with COPD II – IV stage of obstruction and is not observed among COPD patients with degree I obstruction. It is established that the frequency of ACD increases according to the degree of obstruction and the severity of the disease. Patients with COPD with ACD and IDA had significantly lower levels of FEV₁ compared to patients without anemia and erythrocytosis. It was revealed that patients with COPD with ACD and COPD with IDA had a higher rate according to CAT and, lower quality of life compared with patients without anemia and erythrocytosis accordingly. As a result of the correlation analysis, it was found that there is a negative correlation between the degree of obstruction and the results of mMRC ($r = -0.591$; $p = 0.001$) and CAT ($r = -0.608$; $p = 0.001$). Consequently, dyspnea significantly increases and the quality of life decreases in the patients with COPD and ACD with the increase of the degree of obstruction. The frequency of exacerbations was higher in patients with COPD and ACD compared with other groups.

Conclusions. Anemia is detected in 22.7 % of patients with COPD, specifically, IDA – in 6.4 % of patients, and ACD – in 16.3 %. The frequency of ACH increases with the degree of obstruction and the severity of COPD. Patients with COPD with anemia (ACD or IDA) have significantly lower levels of FEV₁, dyspnea and quality of life are significantly worsened with the increase of the obstruction degree in patients with COPD and ACD. The frequency of exacerbations was higher in patients with COPD and ACD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary diseases, clinical and functional state, soluble transferrin receptors, anemia of chronic disease, dyspnea, quality of life, spirometry.



**O. Voloshyna, V. Zbitnieva, I. Lisiy, T. Dychko,
V. Samorukova, O. Dukova**

Odessa National Medical University

Comparative Study of Methods of Differential Diagnosis of Essential Resistant and Pseudoresistant Arterial Hypertension in the Practice of Doctor of General Practice

Introduction. Arterial hypertension is the most common risk factor of cardio-vascular complications, while most objectively controlled by physician [3]. According to different studies, the effective control of blood pressure level in the population of patients with elevated blood pressure is not achieved [4]. It should be recognized that in majority of patients with hypertension, the prescribed treatment is ineffective. Clearly, this situation is the cause for concern and requires the measures for the improvement.

The prevalence of arterial hypertension in Ukraine reaches 35.0 % among the adult population [1]. The frequency of cases of resistant hypertension in the population of patients with hypertension varies from 5.0 to 18.0 % [7], however, there is no single view of its true prevalence. The number of these patients varies considerably depending on the place of the study [6]. Resistant hypertension occurs in 5.0-10.0 % of patients with hypertension in primary care practice, and in 25.0-30.0 % of hospitalized patients with hypertension [5]. However, the true prevalence of resistant hypertension is difficult to quantify because many patients actually suffer from pseudoresistant hypertension, the main reasons of which are the lack of adherence to treatment and ineffective antihypertensive therapy (the choice of ineffective drugs, their insufficient number, the use of them in small doses etc.) [9]. In the structure of resistant arterial hypertension, pseudoresistant is observed in 90.0-95.0 % of cases [8].

Existing general guidelines for the treatment of arterial hypertension do not provide doctors with a clear plan of selecting antihypertensive drugs and individualization of therapy in each particular case [1,7]. At the same time, in patients with pseudoresistant arterial hypertension, antihypertensive drugs effectively control the blood pressure, compared to patients with the resistant arterial hypertension [6]. In this regard, it is relevant to work out the methods of differential diagnosis of essential resistant

and pseudoresistant arterial hypertension in the practice of doctor of general practice, which will accelerate the achievement of effective blood pressure control in this category of patients.

The aim of the study. To compare the various methods of differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension in the practice of doctor of general practice.

Materials and methods. After obtaining the written consent for the comprehensive survey in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, relevant laws of Ukraine and international acts, in a randomized way with preliminary stratification by the presence of arterial hypertension (Order of the Ministry of Health of Ukraine N 436 dated July 03, 2006 "On Approval of Medical Treatment Protocols on the Specialty "Cardiology"), 317 patients were involved in the study (157 (49.5 %) women and 160 (50.5 %) men, aged 45 to 74 years (average age 55.2 ± 9.4 years), who were treated in 2014-2017 in the Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of the Odessa National Medical University, Department of General Practice-Family Medicine.

After complex clinical-laboratory and instrumental examination of patients before start of treatment, they were stratified by the presence of symptomatic arterial hypertension and uncontrolled essential arterial hypertension when taking three antihypertensive drugs, one of which is a diuretic. In all the patients, at first, the differential diagnosis between essential hypertension and symptomatic hypertension in accordance with the recommendations of the European and Ukrainian Cardiology Associations [1,7] was conducted. There were detected 120 patients were detected with uncontrolled essential arterial hypertension, when taking three antihypertensive drugs, one of which is a diuretic, in stable therapeutic doses for at least 30

days (50 (41.7 %) women and 70 (58.3 %) men, middle average age 54.9 ± 8.7 years), which were randomly assigned to two groups, which were approximately identical in clinical-functional and demographic parameters.

The main group included 60 patients (26 (43.3 %) women and 34 (56.7 %) men, average age 54.6 ± 9.2 years), in which conducted a differential diagnosis of uncontrolled essential arterial hypertension in order to identify the patients with resistant and pseudoresistant arterial hypertension using the diagnostic method suggested by us. This method consisted of measuring the level of office blood pressure and electrocardiogram registration before and 3 hours after taking of the three previously prescribed antihypertensive drugs in maximum single doses, including diuretics without changing the dosage. The decrease of systolic blood pressure in comparison with its baseline by more than 5.0 % and/or improved electrocardiogram repolarization processes (an increase in T wave amplitude in V5 or V6 leads by more than 0.5 mm and/or a decrease in depression of the ST segment), allowed us to diagnose the pseudoresistant arterial hypertension, and the absence of such changes - resistant arterial hypertension.

The comparison group consisted of 60 patients (24 (40.0 %) women and 36 (60.0 %) men, average age 55.4 ± 8.5 years) for which the differential diagnosis of uncontrolled essential arterial hypertension in order to identify the patients with resistant and pseudoresistant arterial hypertension using the traditional method, namely, in accordance with national recommendations, by empirically increasing the dose of three previously assigned antihypertensive drugs to the maximum tolerated, with an assessment of the effectiveness of such treatment (measuring the parameters of office blood pressure): on the 3th-5th day, on the 14th ± 2 days and on the 28th ± 3 days was conducted. At each re-visit (on the 3th-5th day, on the 14th ± 2 days and on the 28th ± 3 days), the indexes of office blood pressure were evaluated and in those patients in which three antihypertensive drugs at the maximum tolerated dosages effectively lowered the arterial pressure to target indicators, we diagnosed the pseudoresistant arterial hypertension. In those patients, in whom at the time of the re-visit, three antihypertensive drugs at the maximum tolerated dose did not effectively reduce blood pressure, we continued treatment, increasing the doses. In those patients who failed to correct blood pressure for 28 ± 3 days effectively, we diagnosed resistant arterial hypertension.

The study consisted of three stages.

At the first stage, the frequency of resistant and pseudoresistant arterial hypertension in the main group (using the method proposed by us) was determined. Patients with detected pseudoresistant arterial hypertension by our acute pharmacological test continued to participate in the study and to take three previously assigned antihypertensive drugs in maximal tolerated doses in order to evaluate the sensitivity and specificity of our method and to verify the authenticity of pseudoresistant arterial hypertension by the traditional method, which is described above.

At the second stage, the frequency of resistant and pseudoresistant arterial hypertension in the comparison group (using the traditional method) was determined and compared with the frequency of resistant and pseudoresistant arterial hypertension in the main group (using the method proposed by us).

At the third stage, we evaluated the parameters of office blood pressure in patients of the main group (the differential diagnosis by our proposed method) and in the patients of comparison group (the differential diagnosis using the traditional method) on each visit (respectively, on the 3th-5th day, on the 14th ± 2 days and on the 28th ± 3 days).

The statistical processing of the obtained results was carried out using the Microsoft Excel 2010 statistical analysis package (Microsoft, USA, 2010) and Statistica 6.0 (StatSoft, 2006). To describe the data in normal distribution, the arithmetic mean and standard deviation ($M \pm SD$), frequency and standard error ($P \pm q$) were used. To determine the significance of the difference between the proportions (percentages, frequencies), the Z-criterion test, the criterion χ^2 were used. To compare the two groups, an independent t-test was used for the mean (for independent groups). The dynamics of the indicators in the same group at the stages of treatment was compared with the help of the dual double-test t-test for the middle (for dependent groups). For the threshold level of statistical significance were taken $p < 0.05$. The calculation of sensitivity, specificity, predictive value of the diagnostic test, the likelihood ratio, and their 95.0 % confidence interval (CI) were performed using the Latin square (four-field table) method.

Results and discussion. According to the results of the application of our proposed method of differential diagnosis of pseudoresistant and resistant hypertension, the frequency of pseudoresistant arterial hypertension detection in the main group of patients was 83.3 % ($n = 50$), the incidence of resistant arterial hypertension was 16.7 % ($n = 10$). That is, according to the results of an acute pharmacological test with three previously assigned antihypertensive drugs developed by us, pseudoresistant arterial hypertension was determined in 50 patients (83.3 %), who have continued to participate in the study and to take three previously assigned antihypertensive drugs in maximal tolerated doses, because these drugs were used in low-therapeutic doses, although they effectively lowered the blood pressure.

In order to evaluate the sensitivity and specificity of our method and to verify the authenticity of detected pseudoresistant arterial hypertension, we measured the office blood pressure of these patients on the 3th-5th day, on the 14th ± 2 days and on the 28th ± 3 days of treatment. At each re-visit (on the 3th-5th day, on the 14th ± 2 days and on the 28th ± 3 days), the indexes of office blood pressure were evaluated and in those patients in which three antihypertensive drugs at the maximum tolerated dosages lowered the arterial pressure to target indicators effectively, we diagnosed pseudoresistant arterial hypertension. In those patients, in whom at the time of the re-visit, three

antihypertensive drugs at the maximum tolerated dose did not effectively reduce blood pressure, we continued treatment, increasing the doses. In those patients who failed to correct the blood pressure for 28 ± 3 days effectively, we diagnosed resistant arterial hypertension.

On the 3th-5th day, 18 (36.0 %) patients failed to reach the target level of systolic blood pressure, they continued therapy with drugs at increased doses, assessing the effectiveness of such therapy by measuring the office blood pressure on the 14 ± 2 days of treatment. In 32 (64.0 %) patients, three antihypertensive drugs were effective in controlling blood pressure, so they continued to take three antihypertensive drugs at the previous doses.

On the 14 ± 2 days, the target blood pressure level ($<140/90$ mm Hg) was not achieved in 22.0 % ($n = 11$) patients, so they continued therapy with drugs at increased doses, assessing the effectiveness of such therapy by measuring the office blood pressure in 14 days, that is on the 28 ± 3 days of treatment. In 78.0 % ($n = 39$) of the patients, the target blood pressure level was achieved and they continued to take three antihypertensive drugs at the previous doses.

On the 28 ± 3 days of treatment, only 6 (12.0 %) patients failed to reach the target level of systolic blood pressure, they got the final diagnosis of resistant arterial hypertension and they were referred to a cardiologist for further correction of treatment. In 88.0 % ($n = 44$) of patients, three prescribed antihypertensive drugs effectively controlled the blood pressure, so they got a final diagnosis of pseudoresistant arterial hypertension.

The calculation of the reliability of the new method of differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension was carried out using the Latin square (four-field table) method. It is established that the sensitivity of the proposed method of differential diagnosis is 95.7 % (95.0% CI 91.8-99.6), the specificity is 57.2 % (95.0% CI 47.5-66.9), compared to the traditional one. The accuracy index (diagnostic value of the test) is 86.7 % (95.0% CI 80.1-93.3) (Table).

True presence or absence of a disease (four-field table for calculating the reliability of a diagnostic test)

Test results	There is a disease	No disease	Total
Positive diagnosis of pseudoresistant arterial hypertension	44 (really positive) a	6 (not really positive) b	50 a+b
Negative diagnosis of pseudoresistant arterial hypertension	2 (false negative) c	8 (true negative) d	10 c+d
Total	46 a+c	14 b+d	60

At the second stage of the study, in patients of the comparison group, which empirically increased the dose of three previously assigned antihypertensive drugs to the maximum tolerated, the effectiveness of such therapy

was evaluated by the traditional method: by measuring the office blood pressure on the 3th-5th day, on the 14 ± 2 days and on the 28 ± 3 days of treatment.

On the 3th-5th day of treatment, the target blood pressure level ($<140/90$ mm Hg) in the patients of the comparison group was achieved only in 11.7 % ($n = 7$) of patients, who have continued to take three antihypertensive drugs at previous doses. That is, previously prescribed antihypertensive drugs in these patients effectively lowered blood pressure, but were used in low-therapeutic doses, which prevented previously effective control of blood pressure. In the remaining 88.3 % ($n = 53$) of patients, the blood pressure remained above the target level ($<140/90$ mm Hg) against the background of receiving three previously prescribed antihypertensive drugs at maximum tolerated doses, they continued to take three antihypertensive drugs in increased dosages.

On the 14 ± 2 days, 32 (53.3 %) patients failed to reach the target level of systolic blood pressure, they continued therapy with drugs at increased dosages, assessing the effectiveness of such therapy by measuring the office blood pressure on the 14 ± 2 days of treatment. In 28 (46.7 %) patients, three antihypertensive drugs were effective in controlling blood pressure, so they continued to take three antihypertensive drugs at the previous doses.

That is, on the 28 ± 3 days of treatment, the target blood pressure level ($<140/90$ mm Hg) was achieved in 80.0 % ($n = 48$) patients of comparison group, so they got the final diagnosis of pseudoresistant arterial hypertension. In the remaining 20.0 % ($n = 12$) patients, true essential resistant arterial hypertension was identified and they were referred to a cardiologist for further correction of treatment.

The frequency of pseudoresistant arterial hypertension detection in the comparison group of patients was 80.0 %, in the main group - 88.0 %, the incidence of resistant arterial hypertension was 20.0 and 12.0 %, respectively ($\chi^2 = 1.7$; $df = 1$; $p > 0.05$). That is, according to the results of the differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension, as a traditional method and developed by us, pseudoresistant arterial hypertension was determined in 92 patients (83.6 %) and resistant arterial hypertension – in 18 patients (16.4 %).

At the third stage of the study, evaluation of the parameters of office blood pressure in patients of the main group and comparison group on each visit showed, that the method proposed by us, due to the original approach to the determination of the effectiveness of the three previously prescribed antihypertensive drugs in the control of blood pressure, allowed to reduce the timing of the differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension significantly - to 3.9 ± 2.6 days, in comparison with the traditional method - 16.4 ± 6.8 days ($p < 0.05$), which allowed to achieve the significant decrease in systolic blood pressure (>10.0 % of the baseline level) on average 4.5 ± 1.5 days than in the traditional method - (20.2 ± 3.6) days ($p < 0.05$) (Fig. 1).

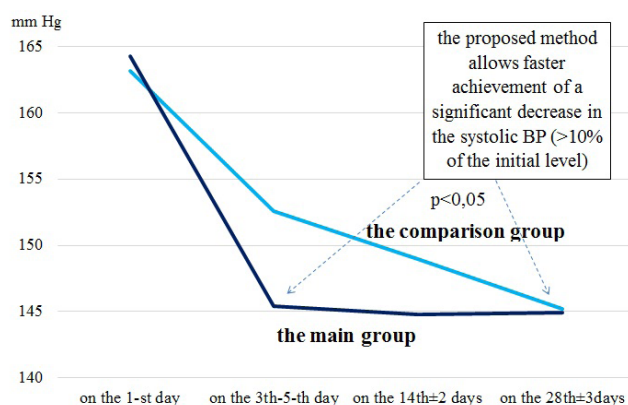


Fig. 1. Dynamics of the average systolic blood pressure level for patients of the comparison group and of the main group on Day 1, Day 3-5, 14 ± 2 days and 28 ± 3 days of treatment.

The dynamics of diastolic blood pressure indicators was less pronounced, but it had a similar orientation as systolic blood pressure (Fig. 2).

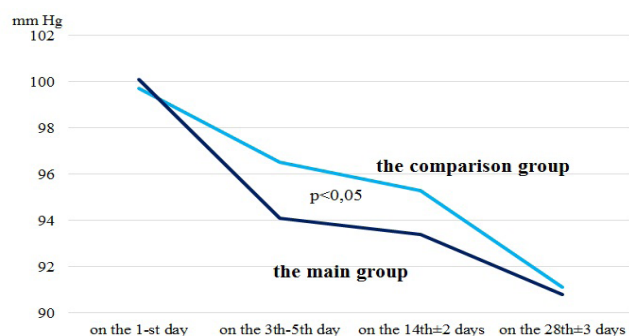


Fig. 2. Dynamics of the average diastolic blood pressure level for patients of the comparison group and of the main group on Day 1, Day 3-5, 14 ± 2 days and 28 ± 3 days of treatment.

On the 3th-5th day of treatment in the comparison group, in which differential diagnosis was carried out in the traditional way, reaching the target level of blood pressure, the diagnosis of pseudoresistant arterial hypertension was established only in 11.7 ± 4.2 % of patients, against 64.0 ± 6.2 % of patients from the main group ($p < 0.01$), and on the 14th ± 2 days - in 46.7 ± 6.4 % of patients against 78.0 ± 5.3 % of patients from the main group ($p < 0.05$). Thus, in two weeks of the treatment the target level of blood pressure (BP < 140/90 mm Hg) was achieved in the majority of patients in the main group and the diagnosis of pseudoresistant arterial hypertension was established (Fig. 3).

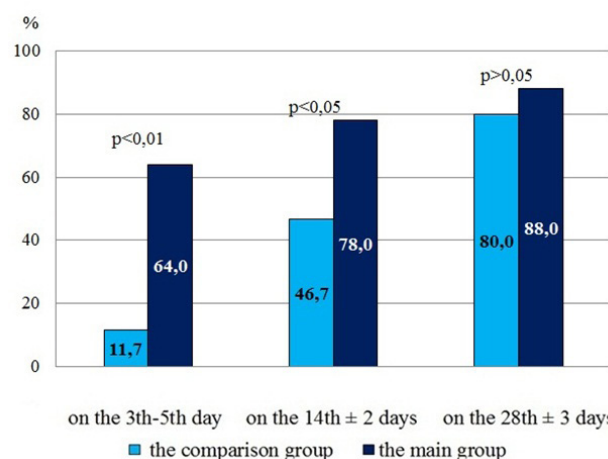


Fig. 3. Percentage of patients who have reached the target level of blood pressure.

Thus, based on the conducted research, the effectiveness of the new method of differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension in the reduction of the timing of the diagnosis of pseudoresistant arterial hypertension and the faster achievement of blood pressure control in this category of patients is scientifically substantiated.

Conclusions. The sensitivity of the proposed method of differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension, in comparison with the traditional one, is 95.7 % (95.0% CI 91.8-99.6), the specificity is 57.2 % (95.0% CI 47.5-66.9), the accuracy index (diagnostic value of the test) is 86.7 % (95.0% CI 80.1-93.3), compared to the traditional one.

The frequency of pseudoresistant arterial hypertension detection in the comparison group of patients was 80.0 %, in the main group - 88.0 %, the incidence of resistant arterial hypertension was 20.0 and 12.0 %, respectively ($\chi^2 = 1.7$; $df = 1$; $p > 0.05$).

The application of the developed by us method of differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension can significantly reduce the timing of differential diagnosis and accelerate the timing of the diagnosis of pseudoresistant arterial hypertension - to 3.9 ± 2.6 days, compared with the traditional method - 16.4 ± 6.8 days ($p < 0.05$), that allows to achieve a significant reduction in systolic blood pressure (> 10% of the baseline level) on average 4.5 ± 1.5 days than with the traditional method - 20.2 ± 3.6 days ($p < 0.05$).

References

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах [Інтернет]. Рекомендовано: Наказ МОЗ України від 24.05.2012, № 384. 64 с. [оновлено 2012 Лип 10; цитовано 2018 Жовт 2]. Доступно: <http://www.apteka.ua/article/151151> (Hypertension. Updated and adapted clinical guidelines based on evidence [Internet]. Order of Ministry of Health of Ukraine N 384, 64 p.; 2012 [updated 2012 July 10; cited 2018 Oct 2]. Available from: <http://www.apteka.ua/article/151151>).

2. Волошина ОБ, Удовиця ВО, Лисий ІС, Дукова ОР, Чайка АО, Дичко ТО, винахідники; Одеський національний медичний університет МОЗ України, патентовласник. Спосіб диференційної діагностики псевдорезистентної артеріальної гіпертензії від резистентної артеріальної гіпертензії. Патент України № 110884. 2016 Лют 25. (Voloshyna OB, Udovytysya VO, Lysyy IS, Dukova OR, Chayka AO, Dychko TO, inventors. Odessa National Medical University, Ukraine, assignee. Method of differential diagnosis of pseudoresistant arterial hypertension and resistant arterial hypertension. Patent of Ukraine 110884. 2016 Feb 25.)
3. Сіренко ЮМ. Медико-соціальні проблеми кардіологічної допомоги в Україні: шляхи вирішення. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2014;2:6–10 (Sirenko YM. Medical and social problems of cardiac care in Ukraine: ways of solving. Probl of Continuous Med Education and Science. 2014;2:6-10).
4. Borghi C, Tubach F, De Backer G, Dallongeville J, Guallar E, Medina J et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURICA study. *Int J Cardiol*. 2016;218:83-88. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.044>
5. Burnier M. Managing "resistance". *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2014;23(5):439-443. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000045>
6. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common secondary causes of resistant hypertension and rational for treatment. *Int J Hypertension*. 2011;1:17. <https://doi.org/10.4061/2011/236239>
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. ESH / ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension*. 2013;31:1281-1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>
8. Morisky DE, Di Matteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: Final response. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:258-263. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.02.023>
9. Yaxley J, Thamba S. Resistant hypertension: an approach to management in primary care. *J Family Med Prim Care*. 2015;4:193-199. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.154630>

Стаття надійшла до редакції журналу 30.10.2018 р.

Порівняльне дослідження методик диференційної діагностики есенціальної резистентної та псевдорезистентної артеріальної гіпертензії у практиці сімейного лікаря

О. Б. Волошина, В. О. Збітнєва, І. С. Лисий, Т. О. Дичко,
В. В. Саморукова, О. Р. Дукова

Вступ. Частота випадків резистентної гіпертензії у популяції хворих на артеріальну гіпертензію коливається в межах 5,0–18,0 %. У структурі резистентної артеріальної гіпертензії псевдорезистентна становить 90,0–95,0 %.

Мета. Порівняти методики диференційної діагностики есенціальної резистентної та псевдорезистентної артеріальної гіпертензії у практиці сімейного лікаря.

Матеріали й методи. Обстежено 120 пацієнтів із неконтрольованою есенціальною артеріальною гіпертензією. У рандомізований спосіб їх поділено на дві групи – основну – 60 пацієнтів (26 (43,3 %) жінок і 34 (56,7 %) чоловіки, середній вік $54,6 \pm 9,2$ року та групу порівняння – 60 пацієнтів (24 (40,0 %) жінки та 36 (60,0 %) чоловіків, середній вік $55,4 \pm 8,5$ року). Дослідження поділили на три етапи.

На першому етапі пацієнтам основної групи проводили диференційну діагностику есенціальної резистентної та псевдорезистентної артеріальної гіпертензії за допомогою власної методики. Надалі пацієнти з діагнозом «псевдорезистентна артеріальна гіпертензія» за результатами запропонованої нами методики продовжили участь у дослідженні. Вони вживали три раніше призначені антигіпертензивні лікарські засоби у максимально переносимих дозах із оцінкою ефективності такого лікування шляхом вимірювання показників офісного артеріального тиску на 3–5-й день, на 14-й ± 2 дні, на 28-й ± 3 дні.

На другому етапі за традиційною методикою оцінювали результати проведення диференційної діагностики есенціальної резистентної та псевдорезистентної гіпертензії у групі порівняння. Емпірично збільшували дози трьох раніше призначених антигіпертензивних препаратів до максимально переносимих, оцінюючи ефективність лікування шляхом вимірювання показників офісного артеріального тиску на 3–5-й день, на 14-й ± 2 дні, на 28-й ± 3 дні. На третьому етапі оцінювали показники офісного артеріального тиску у пацієнтів обох груп на кожному візиті.

Результати. Чутливість, специфічність, індекс точності (діагностичну цінність) нового методу диференційної діагностики есенціальної резистентної і псевдорезистентної артеріальної гіпертензії та їх 95,0% довірчий інтервал (ДІ) визначали за методом латинського квадрата (чотирипільної таблиці). Чутливість запропонованого нами способу диференційної діагностики, з традиційним, становить 95,7 % (95,0% ДІ 91,8–99,6), специфічність – 57,2 % (95,0% ДІ 47,5–66,9), індекс точності (діагностична цінність тесту) – 86,7 % (95,0% ДІ 80,1–93,3).

Частота виявлення псевдорезистентної артеріальної гіпертензії у пацієнтів групи порівняння досягала 80,0 %, в основній групі – 88,0 %, частота виявлення резистентної артеріальної гіпертензії – відповідно 20,0 і 12,0 % ($\chi^2=1,7$; $df=1$; $p > 0,05$). Тобто за результатами проведеної диференційної діагностики есенціальної резистентної і псевдорезистентної артеріальної гіпертензії, як загальноприйнятим методом, так і розробленим нами, переважно була визначена псевдорезистентна артеріальна гіпертензія – 92 пацієнти (83,6 %), резистентна артеріальна гіпертензія – 18 пацієнтів (16,4 %).

На основі порівняльного дослідження різних методів диференційної діагностики есенціальної резистентної та псевдорезистентної гіпертензії науково обґрунтовано ефективність удосконаленого нами методу в значному зменшенні тривалості проведення диференційної діагностики та в скороченні термінів виставлення діагнозу псевдорезистентної гіпертензії, завдяки оригінальному підходу до визначення ефективності трьох раніше призначених антигіпертензивних препаратів у контролі артеріального тиску, та більш швидкому досягненню контролю артеріального тиску цієї категорії хворих.

Висновки. Чутливість запропонованого нами способу диференційної діагностики, порівняно з традиційним, становить 95,7 % (95,0% ДІ 91,8–99,6), специфічність – 57,2 % (95,0% ДІ 47,5–66,9), індекс точності (діагностична цінність тесту) – 86,7 % (95,0% ДІ 80,1–93,3).

Частота виявлення псевдорезистентної артеріальної гіпертензії у групі порівняння досягала 80,0 %, у основній групі – 88,0 %, частота резистентної артеріальної гіпертензії становила 20,0 і 12,0 % відповідно ($\chi^2 = 1,7$; $df = 1$; $p > 0,05$).

Науково обґрунтовано ефективність удосконаленого нами методу в значному зменшенні тривалості проведення диференційної діагностики до $3,9 \pm 2,6$ днів, порівняно з традиційною методикою – $16,4 \pm 6,8$ днів ($p < 0,05$), що дає змогу досягти суттєвого зниження систолічного артеріального тиску ($>10,0$ % від показників на початку лікування) у середньому за $4,5 \pm 1,5$ днів порівняно з традиційною методикою – $20,2 \pm 3,6$ днів ($p < 0,05$).

Ключові слова: резистентна гіпертензія, псевдорезистентна гіпертензія, диференційна діагностика псевдорезистентної гіпертензії від резистентної.

Comparative Study of Methods of Differential Diagnosis of Essential Resistant and Pseudoresistant Arterial Hypertension in the Practice of Doctor of General Practice

O. Voloshyna, V. Zbitnieva, I. Lisiy, T. Dychko, V. Samorukova, O. Dukova

Introduction. The prevalence of arterial hypertension in Ukraine reaches 35.0 % among the adult population. The frequency of cases of resistant hypertension in the population of patients with hypertension varies from 5.0 to 18.0 %. In the structure of resistant arterial hypertension, pseudoresistant is observed in 90.0-95.0 % of cases.

The aim of the study. To compare the various methods of the differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension in the practice of doctor of general practice.

Materials and methods. 120 patients with uncontrolled essential arterial hypertension, taking three antihypertensive drugs, and randomly divided into two groups - the main group - 60 patients (26 (43.3%) women and 34 (56.7 %) men, average age 54.6 ± 9.2 years) and comparison group - 60 patients (24 (40.0 %) women and 36 (60.0 %) men, average age 55.4 ± 8.5 years) were examined. The study consisted of three stages. At the first stage, the differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension, using the method proposed by us for the patients from the main group was performed. Subsequently, the patients with detected by our acute pharmacological test pseudoresistant arterial hypertension continued to participate in the study and to take three previously assigned antihypertensive drugs in maximal tolerated doses in order to evaluate the sensitivity and specificity of our method and to verify the authenticity of pseudoresistant arterial hypertension by the traditional method. At the second stage, the differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension using the traditional method for the patients from the comparison group was performed and the frequency of resistant and pseudoresistant arterial hypertension in both groups was determined. In the third stage, the assessment of the parameters of office blood pressure in the patients of both groups was performed on each visit.

Results. Based on the conducted research, the effectiveness of the new method of differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension in the reduction of the timing of the diagnosis of pseudoresistant arterial hypertension and the faster achievement of blood pressure control in this category of patients is scientifically substantiated.

Conclusions. The sensitivity of the proposed method of differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension, in comparison with the traditional one, is 95.7 % (95% CI 91.8-99.6), the specificity is 57.2 % (95% CI 47.5-66.9), the accuracy index (diagnostic value of the test) is 86.7 % (95% CI 80.1-93.3), compared to the traditional one.

The frequency of pseudoresistant arterial hypertension detection in the comparison group of patients was 80.0 %, in the main group - 88.0 %, the incidence of resistant arterial hypertension was 20.0 and 12.0 %, respectively ($\chi^2 = 1.7$; $df = 1$; $p > 0.05$).

The application of the developed by us method of differential diagnosis of essential resistant and pseudoresistant arterial hypertension can significantly reduce the timing of differential diagnosis and accelerate the timing of the diagnosis of pseudoresistant arterial hypertension - to 3.9 ± 2.6 days, compared with the traditional method - 16.4 ± 6.8 days ($p < 0.05$), that allows to achieve the significant reduction of systolic blood pressure (>10.0 % of the baseline level) on average 4.5 ± 1.5 days earlier than using the traditional method – 20.2 ± 3.6 days ($p < 0.05$).

Keywords: resistant hypertension, pseudoresistant hypertension, differential diagnosis of pseudoresistant and resistant hypertension.

**М. І. Швед**

Ужгородський національний університет

Особливості клінічних, електрокардіографічних і ехокардіоскопічних показників у хворих різної статі з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST з коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією, інфікованих *Helicobacter pylori*

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема гострий коронарний синдром (ГКС), є основною причиною інвалідизації та смерті в усьому світі. Одним із найчастіших коморбідних уражень і основних чинників ризику ГКС, що поглиблює невідповідність потреби та постачання ішемізованого міокарда киснем, є есенціальна артеріальна гіпертензія (ЕАГ) [1, 4].

За останні роки зросла частота ГКС без елевації сегмента ST, що виникає у хворих старшого віку, яким притаманна коморбідність, характеризується торпідним перебігом, порівняно з ГКС із елевацією сегмента ST, супроводжується багатосудинним ураженням міокарда і призводить до високої летальності. Спостереження у віддаленому періоді виявило вдвічі вищі показники смертності у хворих із ГКС без елевації сегмента ST порівняно з хворими після ГКС з елевацією ST [4], що свідчить про особливу актуальність проблеми ГКС без елевації ST і потребу в оптимізації лікування з метою корекції чинників ризику віддалених ускладнень.

Відомо, що частота ГКС значно вища серед чоловіків, ніж серед жінок. Гендерні відмінності у хворих із ГКС охоплюють як усвідомлення ними свого стану і чинників ризику, так і клінічні прояви, структуру супутніх захворювань, вибір тактики ведення та наслідки [4].

Жінки з ГКС без елевації сегмента ST, на відміну від чоловіків, здебільшого пізно звертаються за допомогою і характеризуються гіршим клінічним профілем під час шпиталізації та полікоморбідністю, а також рідше лікуються із застосуванням сучасних

інвазивних методик, передбачених протоколами. Серед чоловіків частіше реєструються позитивні результати стрес-тесту, вищі показники ранньої смертності, гірший віддалений прогноз [7], що зумовлює особливу актуальність дослідження ГКС у них.

Helicobacter pylori (HP) – одна з найпоширеніших інфекцій, що спостерігається у близько 60,0 % загальної популяції, і частота інфікування постійно зростає. Патологічний вплив HP не обмежується шлунком і дванадцятипалою кишкою, а характеризується також екстраабдомінальними порушеннями, зокрема системним запаленням, яке вважається критичним компонентом атеросклерозу і чинником ризику ГКС [2, 5, 8].

HP провокує запальні та імунні реакції як на локальному, так і на системному рівні. Можливий зв'язок HP і ГКС пояснюється, з одного боку, системним ефектом місцевого запалення слизової оболонки гастродуоденальної зони, а з іншого – хронічною імуннозапальною відповіддю із залученням у процес віддалених структур за рахунок прямих і непрямих механізмів [5]. Прямий вплив на судинну стінку включає безпосереднє ураження ендотелію циркулюючими ендотоксинами з виникненням дисфункції, спазму гладеньких м'язів і локального запалення, тоді як непрямий зумовлений збільшенням умісту медіаторів запалення, що виявляють прокоагулянтний і атерогенний ефект, а також можуть бути причиною синтезу перехресних антитіл [9].

Електрокардіографія і ехокардіоскопія (ЕхоКС) відіграють важливу роль у ранньому виявленні ГКС і виборі тактики лікування, особливо за умов торпід-

ного перебігу і наявності атипичних симптомів, зокрема диспептичних, що часто притаманні хворим із ГКС без елевації сегмента ST. Водночас характер змін електрокардіограми (ЕКГ) і показників ЕхоКС у хворих різної статі з ГКС із коморбідною ЕАГ, а також можливий зв'язок таких змін із інфікуванням НР вивчені недостатньо й вимагають уточнення.

Мета дослідження. З'ясувати особливості клінічних, електрокардіографічних і ехокардіоскопічних показників у хворих різної статі з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST з коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією, інфікованих *Helicobacter pylori*.

Матеріали й методи дослідження. У рандомізований спосіб, після роз'яснення мети, завдань і методів обстеження та підписання інформованої згоди на включення у дослідження згідно з Гельсінкською декларацією прав людини, Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, з попередньою стратифікацією за наявністю ГКС з коморбідною ЕАГ та ознаками шлункової диспепсії (Наказ МОЗ від 03.03.2016 р., № 164. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST»; Наказ МОЗ від 24.05.2012 р. № 384. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія»; Наказ МОЗ № 600 від 03.08.2012 р. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Диспепсія»), ушпиталено в Закарпатський обласний клінічний кардіологічний диспансер і кардіореанімаційне відділення Центральної міської клінічної лікарні (м. Ужгород) 197 хворих (99 чоловіків, середній вік $65,8 \pm 4,2$ року, і 98 жінок, середній вік $66,5 \pm 5,7$ року), які мали певні диспептичні скарги, різні за інтенсивністю й характером.

Окрім клінічно-лабораторного та інструментального обстеження згідно з рекомендованими протоколами, в тому числі ЕКГ, ЕхоКС та коронарографії, всім хворим імуноферментним аналізом визначено сумарні антитіла до НР за допомогою набору Vitrotest *Helicobacter screen* (виробник – «ТОВ «Інноваційно-виробнича компанія «Рамінтек», Україна), проведено езофагогастроуденофіброскопію з біопсією, після чого надано консультацію гастроентеролога. Оскільки при попередньому відборі хворих із ГКС у нашому дослідженні органічна патологія гастродуоденальної зони виявлялась рідко, то надалі таких пацієнтів не включали в дослідний контингент, а у всіх інших хворих відсутність органічних змін у шлунку та дванадцятипалій кишці за наявності періодичних місцевих скарг слабкої чи помірної інтенсивності трактували як функціональну диспепсію.

Після попереднього поділу пацієнтів за статтю на дві групи (чоловіки та жінки), їх стратифіковано залежно від титру сумарних антитіл до НР на підгрупи хелікобактерпозитивних (НР+) – 67 чоловіків (середній

вік $64,3 \pm 6,8$ року) і 66 жінок (середній вік $62,8 \pm 5,3$ року) та негативних (НР-) – 32 чоловіки (середній вік $68,2 \pm 5,4$ року) і 32 жінки (середній вік $67,6 \pm 6,7$ року). Клінічні підгрупи істотно не відрізнялися за віком.

Статистичну обробку інформації проводили за допомогою програм Microsoft Office Excell 2010 і Statistica v10.0 із визначенням середнього значення (М), його стандартної похибки (m) та оцінкою достовірності виявлених змін із використанням парного критерію Стюдента. Різницю вважали вірогідною за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час аналізу клінічно-функціональних показників виявлено більшу інтенсивність больового синдрому за 10-бальною шкалою у групах пацієнтів обох статей, інфікованих НР, порівняно з неінфікованими, а також у чоловіків порівняно з жінками незалежно від інфікування НР. Так, середня інтенсивність болю у грудях серед чоловіків НР+ становила $9,04 \pm 0,4$ бала порівняно з $7,26 \pm 0,35$ бала в групі чоловіків НР- ($p < 0,05$), серед жінок – відповідно $7,22 \pm 0,44$ бала і $6,87 \pm 0,63$ бала ($p < 0,05$).

Об'єктивне обстеження виявило достовірно вищу частоту ознак серцевої недостатності серед чоловіків і жінок, інфікованих НР. Так, пастозність гомілок або периферійні набряки спостерігалися у 80,0 % чоловіків групи НР+ (із них у 30,0 % – пастозність гомілок, у 50,0 % – набряки), тоді як серед чоловіків групи НР- – тільки у 28,0 % ($p < 0,05$). Серед 25,0 % жінок групи НР+ виявлено набряки нижніх кінцівок, тоді як у групі НР- набряків не спостерігали, лише у 20,0 % фіксували пастозність гомілок.

Результати УЗД органів черевної порожнини показали збільшення печінки порівняно з віковою нормою у групі чоловіків НР+ на $1,46 \pm 0,28$ см і на $0,73 \pm 0,31$ см – у групі НР- ($p < 0,001$). Серед жінок істотної різниці цього показника не виявлено: печінка була збільшена на $0,68 \pm 0,23$ см у групі НР+ і на $0,72 \pm 0,28$ см – у групі НР- ($p > 0,05$).

Основні зміни ЕКГ вказані в табл. 1.

Таблиця 1

Основні зміни електрокардіограми у хворих різної статі, ушпиталених із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, інфікованих *Helicobacter pylori* та неінфікованих

Ознака	Чоловіки		Жінки	
	НР+	НР-	НР+	НР-
Порушення ритму	20,0 %*	42,0 % ⁺	25,0 %	12,0 %
Тахікардія	10,0 %	15,0 %	18,0 % ⁺	3,0 %
Брадикардія	10,0 % ⁺	1,0 %	38,0 %*	12,0 %
Знижений вольтаж	10,0 %	18,0 %	12,0 %	15,0 %
Відхилення електричної осі серця вліво	7,0 %	78,0 % ⁺	63,0 %	56,0 %
Ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ)	40,0 %	27,0 %	50,0 %*	24,0 %
Ознаки ішемії міокарда	60,0 %	42,0 %	63,0 %*	27,0 %

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з неінфікованими *Helicobacter pylori*; ⁺ – $p < 0,05$ порівняно з жінками.

Серед жінок, інфікованих НР, достовірно частіше, порівняно з неінфікованими, фіксували зміни частоти серцевих скорочень (як тахікардія, так і брадикардія), а також ознаки гіпертрофії ЛШ та ішемії міокарда. Серед чоловіків такої тенденції не спостерігалось, а порушення ритму достовірно частіше реєстрували у групі НР-, ніж у групі НР+.

Основні зміни показників ЕхоКС наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Характеристика окремих показників ехокардіоскопії у хворих різної статі, ушпиталених із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST, інфікованих *Helicobacter pylori* та неінфікованих (М ± м)

Показник	Чоловіки		Жінки	
	НР+	НР-	НР+	НР-
Фракція викиду (ФВ), %	51,50 ± 3,46* ⁺	58,21 ± 3,74	56,17 ± 2,13	56,68 ± 3,56
Кінцевий систолічний резерв (КСР), см	3,94 ± 0,38*	3,39 ± 0,40	3,95 ± 0,15*	3,25 ± 0,26
Кінцевий діастолічний резерв (КДР), см	5,07 ± 0,22	5,37 ± 0,23	5,30 ± 0,40	4,83 ± 0,18
Кінцевий систолічний об'єм (КСО), мл	56,33 ± 9,04	57,71 ± 8,97	58,75 ± 8,99	53,33 ± 8,29
Кінцевий діастолічний об'єм (КДО), мл	137,57 ± 5,13* ⁺	119,67 ± 4,83	122,33 ± 4,62*	110,75 ± 6,64
Товщина міжшлуночкової перегородки у діастолу (МШПД), см	1,28 ± 0,09*	1,17 ± 0,02	1,2 ± 0,04*	1,06 ± 0,02
Задня стінка лівого шлуночка в фазі діастолу (ЗСЛШ), см	1,13 ± 0,09	1,16 ± 0,03	1,10 ± 0,06	1,03 ± 0,03
Правий шлуночок (ПШ), см	3,80 ± 0,17* ⁺	3,39 ± 0,16	3,20 ± 0,30	3,13 ± 0,10

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з неінфікованими *Helicobacter pylori*; + – $p < 0,05$ порівняно з жінками.

Серед обстежених чоловіків, інфікованих НР, порівняно з неінфікованими, а також порівняно з жінками (як НР+, так і НР-), виявлено достовірно нижчий показник ФВ. Крім цього, серед представників обох

статей, інфікованих НР, порівняно з неінфікованими, показники КСР, КДО і розміру МШПД були істотно вищими. При цьому показник КСР перевищував вікову норму в усіх клінічних підгрупах, КДО був істотно вищим за нормальні показники тільки у жінок, інфікованих НР, а розмір МШПД був більший від нормального в обох групах чоловіків, а також серед жінок, інфікованих НР, тоді як у групі жінок НР- не виходив за межі норми.

Привертає увагу значно більша частота гіпертрофії ЛШ як серед чоловіків (80,0 %), так і серед жінок (40,0 %), інфікованих НР, порівняно з неінфікованими (40,0 і 28,0 % відповідно), а також дилатації лівого передсердя (у 70,0 % чоловіків у групі НР+ і 56,0 % – у групі НР-, 50,0 і 14,0 % у групах жінок НР+ і НР- відповідно). Отримані результати можуть свідчити про зв'язок хронічного системного запалення, індукованого НР, і більш вираженого перевантаження лівих відділів серця у хворих із ГКС без елевації сегмента ST, особливо чоловіків, за умов інфікування НР.

Висновки. Результати загальноклінічного обстеження хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST з коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією, інфікованих *Helicobacter pylori*, порівняно з неінфікованими, вказують на гірший клінічний профіль, особливо у чоловіків. Аналіз електрокардіограм показав, що порушення ритму переважає серед чоловіків із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST з коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією, інфікованих *Helicobacter pylori*, тоді як зміни частоти серцевих скорочень – серед жінок. Серед хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST з коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією, інфікованих *Helicobacter pylori*, порівняно з неінфікованими, а також серед чоловіків порівняно з жінками, фракція викиду була істотно нижчою, а також достовірно частіше спостерігали гіпертрофію лівого шлуночка та дилатацію лівого передсердя. Виявлені закономірності вимагають уточнення та оптимізації діагностично-лікувального алгоритму ведення таких хворих.

Список літератури

1. Артеріальна гіпертензія. Уніфікований клінічний протокол надання первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. К., 2012. 72 с. (Arterial hypertension. Unified clinical protocol of primary, emergency and secondary (specialized) medical care. Kyiv, 2012. 72 p.). (Ukrainian).
2. Катеренчук ІП, Свінціцький АС. Гастродуоденальна патологія як ініціююча ланка розвитку і прогресування ішемічної хвороби серця. Вісник проблем біології і медицини. 2013;1(102):95–99 (Katerenchuk IP, Svintsitsky AS. Gastrointestinal pathology as an initiating link in the development and progression of coronary heart disease. Journal of Biology and Medicine Issues. 2013;1(102):95-99). (Ukrainian).
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 03.08.2012 №600. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Диспепсія». К., 2012. 26 с. (Order of the Healthcare Ministry of 03.08.2012 N 600. Unified clinical protocol of primary care "Dyspepsia". Kyiv, 2012. 26 p.). (Ukrainian).
4. Уніфікований клінічний протокол надання первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST. К., 2016. 79 с. (Unified clinical protocol of primary, emergent and secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation. Acute coronary syndrome without ST segment elevation. Kyiv, 2016. 79 p.). (Ukrainian).

5. Andreolla HF, Bona LR, Sander GB, Mazzoleni LE, Tavares RG, Prolla JC. Lack of association between *Helicobacter Pylori*'s virulence and increased serum C-reactive protein levels in functional dyspeptic patients. *Arq Gastroenterol*. 2016;53:49-54. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000100010>
6. Budzyński J, Kozłowski M, Kłopotka M, Kubica JM, Kubica J. Clinical significance of *Helicobacter pylori* infection in patients with acute coronary syndromes: an overview of current evidence. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(11):855-886. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0720-4>
7. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
8. Mansour H, Reda A, Mena M, Ghaleb R, Elkersh A. Pattern of risk factors and management strategies in patients with acute coronary syndrome, in different age groups and sex categories. *Atherosclerosis Suppl*. 2017;25:e1-e11. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2017.03.014>
9. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res*. 2014;114(12):1867-1879. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302699>

Стаття надійшла до редакції журналу 14.11.2018 р.

Особливості клінічних, електрокардіографічних та ехокардіоскопічних показників у хворих різної статі з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST з коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією, інфікованих *Helicobacter pylori*

М. І. Швед

Вступ. Зв'язок інфікування *Helicobacter pylori* (HP) з клінічними особливостями, а також показниками електрокардіограми та ехокардіоскопії у хворих різної статі з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST (ГКС без ST) з коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією (ЕАГ) вивчений недостатньо.

Мета. З'ясувати особливості клінічних, електрокардіографічних та ехокардіоскопічних показників у хворих різної статі з гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST з коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією, інфікованих *Helicobacter pylori*.

Матеріали й методи. Обстежено 197 хворих із діагнозом ГКС без елевації ST з коморбідною ЕАГ з диспептичними скаргами відповідно до чинних протоколів. Пацієнтів поділили на групи: чоловіки та жінки, інфіковані й неінфіковані HP (HP+ і HP- відповідно).

Результати. Серед хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST з коморбідною есенціальною артеріальною гіпертензією, інфікованих *Helicobacter pylori*, констатовано вищу інтенсивність болювого синдрому та вираженіші набряки нижніх кінцівок, ніж у неінфікованих. ЕКГ хворих у групі HP+ порівняно з групою HP- показали істотно частіші порушення ритму у чоловіків, а зміни частоти серцевих скорочень – у жінок. Зафіксовано істотно нижчу фракцію викиду, достовірно вищу частоту гіпертрофії лівого шлуночка і дилатації лівого передсердя у групах HP+ порівняно з HP-, а також у чоловіків порівняно з жінками.

Висновки. Отримані результати вказують на можливий зв'язок гелікобактерної інфекції та перевантаження лівих відділів серця із поглибленням серцевої недостатності.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, *Helicobacter pylori*, чоловіки, жінки, електрокардіограма, ехокардіоскопія.

The Clinical Presentation, Electrocardiogram and Echocardiography Features in Case of Acute Coronary Syndrome without ST Elevation in Patients of Different Gender with Essential Arterial Hypertension and *Helicobacter Pylori* Infection

M. Shved

Introduction. The acute coronary syndrome is one of the main causes of cardiovascular mortality, especially in case of comorbidities. One of the most common concomitant diseases and a risk factor of acute coronary syndrome development is essential arterial hypertension. The *Helicobacter pylori* infection is one of the most common infections worldwide and there is an evidence about extra abdominal manifestation of this infection including coronary artery

disease due to the systemic inflammation that leads to the endothelium damage with the consequent dysfunction and enhances coagulation and atherogenesis. Nevertheless, different trials showed controversial results regarding *Helicobacter pylori* infection impact on coronary artery disease development and course. The possible link between *Helicobacter pylori* infection and electrocardiogram (ECG) and echocardiography changes in acute coronary syndrome without ST segment patients with essential hypertension of different age is unclear and requires clarification.

The aim of the study. To investigate the clinical presentation features, electrocardiogram and echocardiography changes acute coronary syndrome without ST segment elevation patients of different age with essential hypertension and *Helicobacter pylori* infection.

Materials and methods. We examined 197 patients that were hospitalized with acute coronary syndrome without ST segment elevation and preexisting essential arterial hypertension with dyspeptic complaints in the Thanscarpathian Regional Clinical Cardiology Dispensary and cardiology intensive care unit in the Central City Clinical Hospital (Uzhhorod). The patients were examined and treated according to the acute coronary syndrome without ST segment elevation, essential arterial hypertension and dyspepsia management protocols. All patients were divided by the groups of men and women infected and not infected with *Helicobacter pylori* (HP + and HP - respectively).

Results. The pain syndrome evaluation by the 10-point scale revealed significantly higher pain intensity in HP+ groups of acute coronary syndrome without ST segment elevation and essential arterial hypertension patients in both genders versus HP- groups and in men versus women regardless of HP infection. Physical examination showed significantly higher prevalence of calf edema among both male and female acute coronary syndrome without ST segment elevation and essential arterial hypertension patients infected with HP versus the groups of HP- ones. Abdominal ultrasound detected the significant progression of hepatomegaly in HP+ versus HP- males while in females the liver size difference in HP+ versus HP- group was not significant.

ECG of HP+ versus HP- acute coronary syndrome without ST and essential arterial hypertension patients showed significantly higher frequency of rhythm disorders among men, while in women the heart rate changes (both tachycardia and bradycardia) prevailed as well as signs of left ventricular hypertrophy and myocardium ischemia.

Echocardiography revealed significantly lower ejection fraction in the group of HP+ acute coronary syndrome without ST segment elevation and essential arterial hypertension males versus HP- ones and in men versus women regardless of HP infection while in women the difference in ejection fraction was not significant in HP+ and HP- groups. The frequency of left ventricular hypertrophy was higher in the groups of HP+ patients (80.0 % in men and 40.0 % in women) versus HP- groups (70.0 % among men and 28.0 % in women respectively) as well as the prevalence of left atrium dilatation (in 70.0 % of HP+ men versus 56.0 % in HP- men and 50.0 % versus 14.0 % in HP+ and HP- women respectively). The obtained data indicate the possible association of *Helicobacter pylori* infections and left heart overload with heart failure progression.

Conclusions. The pain intensity and calf edema degree were significantly higher in HP+ acute coronary syndrome without ST segment elevation patients with essential arterial hypertension versus HP- ones showing worse clinical profile in case of *Helicobacter pylori* infection, especially in men. ECG of acute coronary syndrome without ST segment elevation with essential hypertension and *Helicobacter pylori* infection patients versus HP- patients detected significantly higher prevalence of arrhythmias in men and the heart rate changes in women infected with *Helicobacter pylori*. Echocardiography revealed significantly lower ejection fraction as well as left ventricular hypertrophy and left atrium dilatation in the HP+ acute coronary syndrome without ST segment elevation and essential arterial hypertension patients and in men versus women. The obtained data indicate a possible association of *Helicobacter* infection and left heart overload with heart failure progression.

Keywords: acute coronary syndrome, *Helicobacter pylori*, men, women, clinical profile, electrocardiogram, echocardiography. Abdominal ultrasound detected the significant progression of hepatomegaly in HP+ versus HP- males, while in females the liver size difference in HP+ versus HP- group was not significant.



**Л. В. Циганик, О. О. Абрагамович,
У. О. Абрагамович, О. Т. Романюк, С. І. Гута**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Аналіз взаємозв'язків маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчака

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – викликана різноманітними ендегенними й екзогенними чинниками системна аутоімунна хвороба, яка характеризується мультиорганными ураженнями, зокрема кісток.

Більшість хворих, у яких діагностовано СЧВ, – жінки з гендерно-специфічними ризиками втрати кісткової маси. Крім цього, на мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) впливають різноманітні чинники, асоційовані з хворобою та її лікуванням [5]. Очікувано, що в численних дослідженнях підтверджено збільшення частоти остеопорозу (ОП) та симптоматичних переломів у хворих на СЧВ порівняно з контрольною групою (КГ) здорових відповідних віку й статі [4, 5].

Вважається, що основним патогенетичним чинником у виникненні ОП у хворих на СЧВ є прискорений остеокластогенез, індукований прозапальними цитокінами, які в надлишку продукуються у фазі загострення хвороби, та порушення остеобластогенезу в результаті пригнічення ВМР-2-індукованої диференціації остеобластів, унаслідок чого порушуються процеси метаболізму кістки [8]. Інтенсивність ремоделювання кістки (утворення кісткової тканини та її руйнування) можна оцінити, визначивши вміст біохімічних ферментів, що утворюються внаслідок активності остеокластів чи остеобластів. Біохімічними маркерами кісткового формування є остеокальцин – кістковий глютаміновий білок, що вивільняється остеобластами під час утворення кісткової тканини, та P₁NP – амінотермінальний пропептид проколагену I типу, специфічний для формування колагену I типу. Процес кісткової резорбції характеризує β-crosslaps – ізомеризований C-кінцевий телопептид, специфічний для деградації колагену I типу в кістці. Роль показників кісткового обміну як прогностичних маркерів остеопенії вивчали в багатьох дослідженнях. Зокрема, з'ясовано, що зменшення вмісту P₁NP у

сироватці крові є предиктором втрати кісткової маси впродовж наступних 12 місяців у жінок, хворих на СЧВ, у перименопаузі [7]. У результаті п'ятирічних досліджень Т. Y. Zhu та співавтори [9] виявили зв'язок між зменшенням показників МЩКТ у хворих на СЧВ, активністю хвороби та індексом ушкодження органів.

У нашому недавньому дослідженні [1] впливу окремих показників перебігу СЧВ та його лікування на МЩКТ доведено, що стан кісткової тканини не залежить від індексу активності СЧВ (ІАСЧВ). Очевидно, що виникнення ОП – тривалий процес, і навіть важке загострення не має достатнього «миттєвого» впливу, який би відразу позначився на стані кістки і міг бути оцінений за допомогою денситометрії. Тому є потреба у пошуку більш інформативних показників, які б могли відразу стати своєрідним маркером активності СЧВ та важкості ОП.

Усебічне дослідження у хворих на СЧВ залежності стану кістки, оціненої за результатами дослідження маркерів кісткового ремоделювання, від визначеного окремого параметра та сумарного ІАСЧВ дасть змогу знайти нові можливості для з'ясування патогенетичних особливостей виникнення ОП у них, а тим самим його профілактики та лікування.

Мета дослідження. Проаналізувати взаємозв'язки маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчака.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження здійснено на базі ревматологічного відділу КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня». Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, а також відповідними законами України, в рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за жіночою статтю й наявністю перименопаузального статусу проведено

комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем (відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. та «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія», рекомендацій Європейської ліги (2010) і Американської колегії ревматологів ACR (2010, 2012)) 123 хворих, яким діагностовано СЧВ згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (1997). Вік хворих дослідної групи (ДГ) від 21 до 51 року (середній вік на момент обстеження – $41,13 \pm 12,04$); середня тривалість хвороби $10,08 \pm 0,72$ року; 100,0 % хворих уживали метилпреднізолон дозою (у перерахунку на преднізолон) від 5,0 до 30,0 мг/добу (середня доза $8,99 \pm 0,65$ мг/добу, середня курсова доза $224,69 \pm 97,6$ г) та лікарські засоби кальцію (добова доза 1000,0 мг) у комбінації з вітаміном D (добова доза 400,0 МО); середня тривалість лікування глюкокортикоїдами та комбінованими лікарськими засобами кальцію відповідала середній тривалості хвороби.

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

Для оцінки активності СЧВ використовували ІАСЧВ за С. Bombardier et al. (1992).

Індекс активності системного червоного вовчака
за С. Bombardier et al. (1992)

Прояви СЧВ	Бали
Ураження центральної нервової системи	8x7=56 (макс)
Епілептичний напад	8
Психоз	8
Органічні мозкові синдроми	8
Порушення зору	8
Хвороби 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
Зменшення вмісту комплементу	2
Збільшення титрів анти-ДНК	2
Лихоманка	1
Тромбоцитопенія	1
Лейкопенія	1
Усього	105

Для оцінки швидкості ремоделювання кісткової тканини в обох групах досліджували маркери формування кісткової тканини: остеокальцин і P_1NP , а також біохімічний маркер кісткової резорбції β -crosslaps. Маркери ремоделювання кісткової тканини та antidsDNA в сироватці крові визначали методом імунохімічного аналізу за допомогою автоматичного імунохімічного аналізатора COBAS E 411 фірми Roche (Швейцарія) з використанням комерційного тест-набору цієї ж фірми, згідно з доданими інструкціями.

Норми базувались на референтних значеннях, вказаних виробником тест-систем у інструкції: остеокальцин (у жінок до 50 років – 11,00–43,00 нг/мл; після 50 років – 15,00–46,00 нг/мл), P_1NP (у жінок від 14 років – 15–50 нг/мл, від 24 до 30 років – 22,50–120,00 нг/мл, від 30 років – 10,20–95,00 нг/мл), β -crosslaps (у жінок <0,57 нг/мл).

Для досягнення зазначеної мети зроблено три кроки. *Перший крок* присвячено дослідженню стану остеобластної функції за результатами оцінки вмісту в сироватці крові остеокальцину, P_1NP та остеокластної – за результатами вмісту в сироватці крові β -crosslaps у ДГ та КГ, порівнянню їх. *Другий крок* присвячений дослідженню залежності маркерів кісткового метаболізму від активності хвороби за ІАСЧВ, *третій* – визначенню показників ІАСЧВ та їх констеляцій, які мали найбільший вплив на маркери кісткового ремоделювання.

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 лабораторних та інструментальних методів обстеження у КГ й ДГ. Проведено Т-тест для визначення достовірності різниці між середніми значеннями, обчисленими для обох груп. Для аналізу категорійних показників обчислено абсолютні та відносні значення (загальну кількість і частку), а також оцінено зв'язок між категорійними й кількісними показниками за допомогою методу точково-бісерійної кореляції. Для аналізу взаємозв'язків між кількісними показниками застосовували метод регресійного аналізу. Аналізували також чутливість і специфічність показників ІАСЧВ до маркерів кісткового ремоделювання на основі побудованих таблиць спряженості. Обчислено показники співвідношення шансів, відносного ризику та прогностичної цінності: ризик отримати змінений досліджуваний показник за наявності та відсутності симптомів, відносний ризик – ступінь ризику мати змінений показник за наявності симптомів, абсолютне й відносне зниження ризику – співвідношення ризику мати змінений показник у разі відсутності й наявності визначених симптомів, прогностичну цінність позитивного результату – прогноз імовірності отримати змінений показник за наявності симптомів, прогностичну цінність негативного результату – прогноз імовірності отримати незмінений показник за відсутності симптомів. Також досліджено коефіцієнт асоціації (підтвердженням вважався зв'язок із коефіцієнтом асоціації >0,5). Під час проведення Т-тесту для двох вибірок, при обчис-

ленні точково-бісерійної кореляції, проведенні регресійного аналізу та порівнянні часток достовірними вважали зв'язок, вплив або різницю за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Перший крок присвячений дослідженню маркерів остеобластної та остеокластної функції кісткової тканини у хворих на СЧВ (ДГ) та здорових осіб (КГ) (табл. 1).

Таблиця 1

Середні значення показників ремоделювання кісткової тканини у сироватці крові хворих дослідної групи та у здорових осіб контрольної групи

Показники	ДГ, нг/мл	КГ, нг/мл
Остеокальцин	$13,42 \pm 5,43^*$	$18,3 \pm 0,37$
P_1NP	$39,86 \pm 22,85$	$39,67 \pm 11,70$
β -crosslaps	$0,40 \pm 0,25^{***}$	$0,26 \pm 0,08$

Примітки: * – $p < 0,001$ за t-критерієм Стюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку й статі; *** – $p < 0,05$ за t-критерієм Стюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку й статі.

Оцінюючи маркери остеобластної функції, виявили відмінність між показниками у ДГ та КГ, які полягали в тому, що середні значення остеокальцину у хворих було достовірно нижчим, ніж у здорових осіб, і становило відповідно $13,42 \pm 5,43$ нг/мл ($p < 0,001$) й $18,3 \pm 0,37$ нг/мл. Достовірної різниці між середніми значеннями P_1NP у жінок із ДГ і КГ не виявлено – $39,86 \pm 22,85$ нг/мл ($p > 0,05$) та $39,67 \pm 11,70$ нг/мл відповідно.

Щодо оцінки показників остеокластної функції, то за середніми значеннями β -crosslaps спостерігалася достовірна різниця між двома обстежуваними групами з більш високими показниками у хворих на СЧВ – $0,40 \pm 0,25$ нг/мл порівняно зі здоровими – $0,26 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,05$).

Для визначення діапазону й варіантності розподілу значень маркерів остеобластної та остеокластної функцій у ДГ та КГ проведено їх персентильний аналіз (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ремоделювання кісткової тканини в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак і здорових осіб відповідних віку й статі за результатами персентильного аналізу

Показники	Остеокальцин, нг/мл		P_1NP , нг/мл		β -crosslaps, нг/мл	
	ДГ	КГ	ДГ	КГ	ДГ	КГ
Медіана	12,39	17,70	32,82	41,20	0,34	0,23
P_5	7,51	15,22	10,34	19,53	0,11	0,15
P_{10}	7,94	15,30	14,05	20,65	0,15	0,17
P_{25}	9,24	15,50	24,75	34,85	0,25	0,21
P_{75}	16,71	19,10	56,98	46,02	0,48	0,31
P_{90}	21,04	20,12	67,20	50,72	0,71	0,38
P_{95}	22,73	27,76	84,20	58,34	1,01	0,42

У осіб ДГ вміст остеокальцину становив 7,51–22,73 нг/мл, медіана – 12,39 нг/мл, а у здорових жінок – від 15,22 до 27,76 нг/мл, медіана – 17,70 нг/мл (рис. 1).

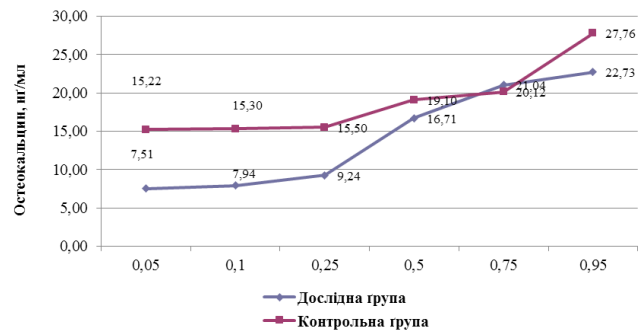
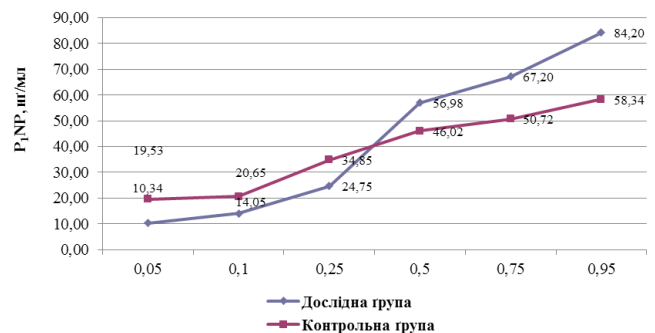
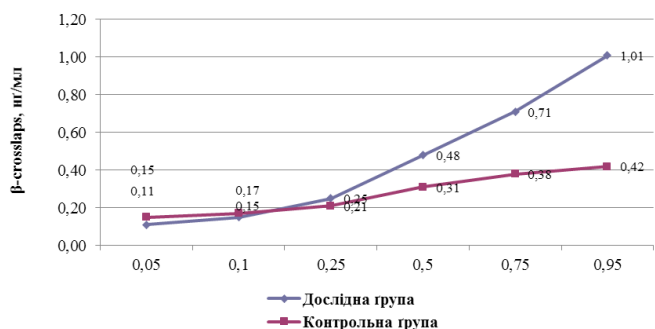


Рис. 1. Персентильний аналіз остеокальцину.

За результатами персентильного аналізу у хворих на СЧВ P_1NP становив 10,34–84,20 нг/мл, медіана – 32,82 нг/мл, у здорових жінок – 19,53–58,34 нг/мл, медіана – 41,20 нг/мл (рис. 2).

Рис. 2. Персентильний аналіз P_1NP .

У пацієнтів ДГ β -crosslaps досягав 0,11–1,01 нг/мл (P_5 – P_{95}), медіана – 0,34 нг/мл, КГ – 0,15–0,42 нг/мл (P_5 – P_{95}), медіана – 0,23 нг/мл (рис. 3).

Рис. 3. Персентильний аналіз β -crosslaps.

Для оцінки частоти розподілу отриманих результатів маркерів кісткового метаболізму у хворих ДГ та осіб КГ на основі персентильних шкал виділено три умовні групи: з низькими (0–25), середніми (25–75), високими (75–100) показниками.

Показники остеокальцину, віднесені до низьких у КГ (15,22–15,50 нг/мл), значно перевищували показ-

ники аналогічної групи й збігалися зі середніми показниками у ДГ (9,24–16,71 нг/мл), що свідчить про ослаблення остеокластної функції у хворих на СЧВ.

За результатами персентильного аналізу, середні та високі показники P_1NP у хворих ДГ (56,98–67,20 нг/мл) відповідали високим і дуже високим у осіб КГ (50,72–58,34 нг/мл).

Порівнюючи β -crosslaps за аналогічними групами показників у ДГ та КГ, вищі показники фіксували у групах зі середніми (0,250–0,480 нг/мл і 0,210–0,310 нг/мл відповідно) та високими (0,480–0,710 нг/мл і 0,310–0,380 нг/мл відповідно) показниками у хворих ДГ на СЧВ і були майже рівнозначними низькими показниками із незначно вищими показниками в осіб КГ, що дозволяє стверджувати про посилення остеокластної функції у хворих на СЧВ.

Для виконання *другого кроку* – вивчення взаємозв'язку між маркерами кісткового метаболізму та ІАСЧВ використано метод лінійної кореляції.

За результатами дослідження (табл. 3), сумарний показник активності за ІАСЧВ обернено корелює із вмістом остеокальцину в сироватці крові ($r = (-0,21)$, $p < 0,05$), а зростання показника активності за ІАСЧВ негативно впливає на маркер формування кісткової тканини, а саме – зі зростанням активності за ІАСЧВ на 1 бал вміст остеокальцину в сироватці крові зменшується на 0,19 нг/мл.

Зафіксовано достовірний прямий зв'язок між ІА-СЧВ та β -crosslaps (0,30; $p < 0,01$). Зростання активності СЧВ за ІАСЧВ на 1 бал призводить до збільшення вмісту β -crosslaps у сироватці крові на 0,010 нг/мл, а тому можна стверджувати, що в разі посилення активності хвороби інтенсивніше руйнується кісткова тканина.

Таблиця 3

Взаємозв'язок між сумарним балом індексу активності системного червоного вовчака за С. Bombardier et al. (1992) та маркерами кісткового ремоделювання

Показник	Остеокальцин	P_1NP	β -crosslaps
Сума балів	-0,21***	-0,03	0,30**

Примітки: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

Третій крок присвячено визначенню показників за ІАСЧВ та їх констеляцій, які мали найбільший вплив на маркери кісткового ремоделювання (табл. 4).

За результатами дослідження, у пацієнтів, у яких одним із проявів СЧВ є психоз, достовірно менший вміст у сироватці крові остеокальцину, тобто виявлено обернену залежність між наявністю психозу, як симптому СЧВ, та маркером остеокластної функції кісткової тканини – остеокальцином ($r = (-0,20)$, $p < 0,05$).

Таблиця 4

Взаємозв'язок між показниками індексу активності системного червоного вовчака за С. Bombardier et al. (1992) та маркерами кісткового ремоделювання за методом точково-бісерійної кореляції

Прояви СЧВ	Пацієнти, %	Остеокальцин	P_1NP	β -crosslaps
Ураження ЦНС				
Психоз	15,7	-0,20***	-0,01	0,17
Органічні мозкові синдроми	8,6	-0,27**	-0,29**	-0,01
Біль голови	8,6	-0,14	0,11	-0,11
Васкуліт	2,0	0,19*	0,15	0,03
Артрит	77,4	0,05	-0,13	-0,09
Міозит	14,3	0,31*	0,26**	0,12
Ураження нирок				
Гематурія	5,7	-0,05	0,17	0,18
Протеїнурія (>0,5 г/добу)	8,6	-0,14	0,29**	0,45***
Лейкоцитурія	5,0	0,01	0,11	0,13
Шкірний синдром	24,3	-0,01	-0,15	0,14
Алопеція	40,0	-0,14	-0,32***	0,02
Виразкове ураження слизових оболонок	14,3	-0,01	0,03	0,05
Плеврит	2,0	0,09	-0,23	-0,1
Перикардит	7,4	0,94	-0,09	-0,04
Зменшення вмісту комплементу	47,1	-0,08	-0,03	-0,31
Збільшення титрів анти-ДНК	77,8	0,01	0,04	-0,04**
Лихоманка	20,0	-0,06	0,04	-0,04
Тромбоцитопенія	16,2	-0,22***	-0,22***	0,18
Лейкопенія	12,9	-0,08	-0,22	0,36***
Сума балів		-0,21***	-0,03	0,30**

Примітки: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

Хворі на СЧВ із переважним ураженням нервової системи, яке виявляється органічними мозковими симптомами, мають також достовірно менший вміст у сироватці крові остеокальцину та P_1NP , оскільки спостерігається обернений зв'язок між наявністю цієї ознаки та маркерами формування кісткової тканини ($r = (-0,27)$, $p < 0,01$ та $(-0,29)$, $p < 0,01$ відповідно).

У пацієнтів із васкулітом, діагнованим у 2,0 % жінок із ДГ, очікуємо більший вміст у сироватці крові остеокальцину ($r = 0,19$, $p < 0,05$).

Міозит, який виявлено у 14,3 % хворих на СЧВ, асоціювався з двома досліджуваними біохімічними маркерами кісткоутворення: остеокальцином ($r = 0,31$,

$p < 0,001$) і P_1NP ($r = 0,26$, $p < 0,01$), тобто у хворих із міозитом показники обох маркерів остеобластної функції були достовірно більшими.

Наявність протеїнурії, яка спостерігалася у 8,6 % хворих на СЧВ, прямо залежить від показників як кісткоутворення, а саме P_1NP ($r = 0,29$, $p < 0,01$), так і резорбції кісткової тканини – β -crosslaps ($r = 0,45$, $p < 0,001$).

У хворих на СЧВ, одним із проявів якого була алопеція, виявлено порушення остеобластної функції. Алопеція спостерігалася у 40,0 % хворих на СЧВ і корелювала з P_1NP ($r = (-0,32)$, $p < 0,001$).

Зменшення кількості тромбоцитів у сироватці крові у 16,2 % хворих на СЧВ асоційоване із показниками остеобластної функції кісткової тканини – остеокальцином ($r = (-0,22)$, $p < 0,05$) і P_1NP ($r = (-0,22)$, $p < 0,05$).

Існує пряма залежність між лейкопенією, яка на момент обстеження була виявлена у 12,9 % жінок ДГ, та маркером руйнування кісткової тканини ($r = 0,36$, $p < 0,01$).

У хворих зі збільшеним вмістом $anti\text{dsDNA}$ спостерігається посилене руйнування кісткової тканини в результаті збільшення вмісту в сироватці крові β -crosslaps – маркера резорбції кісткової тканини.

Отже, показники ремоделювання кісткової тканини у хворих на СЧВ відрізнялися від аналогічних показників здорових людей, а саме: вміст маркера формування кісткової тканини – остеокальцину – менший, а резорбції – β -crosslaps – більший, що збігається з результатами дослідження J. Bogaczewicz et al. [3].

Визначено також показники ІАСЧВ, які мають найвищу специфічність, чутливість і коефіцієнт асоціації з маркерами кісткового ремоделювання (табл. 5).

Для остеокальцину такими показниками є органічні мозкові синдроми (чутливість 19,0 %, специфічність 97,0 %, точність 0,63, коефіцієнт асоціації 0,77) і тромбоцитопенія (чутливість 26,0 %, специфічність 96,0 %, точність 0,65, коефіцієнт асоціації 0,83). Малий вміст у сироватці крові остеокальцину у 7 разів частіше фіксували у пацієнтів із органічними мозковими синдромами та у 10 разів – із тромбоцитопенією. Наявність органічних мозкових синдромів і тромбоцитопенії у 84,0 і 86,0 % випадків відповідно свідчить про зменшений вміст у сироватці крові остеокальцину, а їх відсутність у 61,0 % – про незмінений маркер формування кістки.

Беручи до уваги найвищі показники чутливості та специфічності, визначали констеляцію симптомів, найбільш асоційованих зі зменшенням вмісту в сироватці крові остеокальцину. Власне, 65,0 % пацієнтів із поєднанням таких симптомів СЧВ, як психоз, органічні мозкові синдроми, біль голови, тромбоцитопенія, лейкопенія, мають зменшений вміст остеокальцину в сироватці крові, а 77,0 % із незмінним маркером формування кісткової тканини не мають вказаних вище симптомів (чутливість 65,0 %, специфічність 78,0 %, точність 0,72, коефіцієнт асоціації 0,74). Наявність поєднання перелічених вище сим-

птомів у 69,0 % випадків свідчить про малий вміст остеокальцину, а відсутність цих симптомів у 74,0 % – про нормальні показники формування кісткової тканини. Зменшення вмісту в сироватці крові маркера утворення кістки в 6 разів частіше трапляється у пацієнтів із одночасною наявністю психозу, органічних мозкових синдромів, болю голови, тромбоцитопенії, лейкопенії.

Таблиця 5

Діагностична цінність показників індексу активності системного червоного вовчака за С. Bombardier et al. (1992) для характеристики остеокальцину

Показники	Органічні мозкові синдроми	Тромбоцитопенія	Констеляція: психоз, органічні мозкові синдроми, біль голови, тромбоцитопенія, лейкопенія
Чутливість	0,19	0,26	0,65
Специфічність	0,97	0,97	0,78
Співвідношення шансів	7,85	10,5	6,67
Точність	0,63	0,65	0,73
Коефіцієнт асоціації	0,77	0,82	0,74
Ризик мати зменшений вміст у сироватці крові остеокальцину за наявності симптомів	0,83	0,86	0,69
Ризик мати зменшений вміст у сироватці крові остеокальцину за відсутності симптомів	0,38	0,38	0,25
Відносний ризик	2,14	2,26	2,74
Абсолютне зменшення ризику	0,44	0,48	0,44
Відносне зменшення ризику	0,53	0,59	0,63
Прогностична цінність позитивного результату	0,83	0,87	0,69
Прогностична цінність негативного результату	0,61	0,62	0,75

Для β -crosslaps (табл. 6) зафіксовано найбільший коефіцієнт асоціації із наявністю виразок слизових оболонок і протеїнурії. Так, у 23,0 % хворих на СЧВ, у яких були виразки слизових оболонок, виявлено збільшений β -crosslaps. Утричі рідше збільшений вміст у сироватці крові β -crosslaps спостерігали у хворих на СЧВ, у яких не було виразок слизових (чутливість 23,0 %, специфічність

92,0 %, точність 80,0 %, коефіцієнт асоціації 0,59). Наявність виразок слизової оболонки у 41,0 % випадків свідчить про збільшений вміст у сироватці крові β -crosslaps, а їх відсутність у 84,0 % – нормальний показник кісткової резорбції. 47,0 % пацієнтів із підвищеним показником маркера руйнування кісткової тканини мали протеїнурію, а у 95,0 % пацієнтів із нормальним β -crosslaps протеїнурії не було. Таким чином, підвищений показник маркера деструкції кістки у 20 разів частіше трапляється у хворих із протеїнурією, ніж без неї. Ризик мати збільшений вміст у сироватці крові β -crosslaps у 6 разів більший для хворих із протеїнурією. Наявність протеїнурії у 71,0 % випадків свідчить про збільшення вмісту в сироватці крові маркера кісткової резорбції, а відсутність білка в сечі у 89,0 % – що β -crosslaps у межах референтних значень (чутливість – 47,0 %, специфічність 95,0 %, точність 0,87, коефіцієнт асоціації 0,91).

Визначено також констеляцію показників, найбільш асоційованих зі збільшенням вмісту в сироватці крові маркера кісткового руйнування. Біль голови, протеїнурія та виразки слизових оболонок спостерігалися у 76,0 % пацієнтів зі збільшеним вмістом у сироватці крові β -crosslaps, а 82,0 % хворих із нормальними показниками кісткової резорбції такого поєднання показників не мали (чутливість 76,0 %, специфічність 82,0 %, точність 81,0 %, коефіцієнт асоціації 0,88). Поєднання виразок слизових, болю голови, протеїнурії у хворих на СЧВ допомагає правильно передбачити зміни β -crosslaps у 81,0 %. Збільшений вміст у сироватці крові маркера кісткової деструкції у 15 разів частіше фіксували у хворих із поєднанням наведених вище симптомів (співвідношення шансів – 15,6). Прогностична цінність результату, тобто наявність збільшеного вмісту в сироватці крові маркера кісткової деструкції у хворих із виразками слизових, болем голови, протеїнурією становить 50,0 %, а відсутність цих трьох симптомів у 93,0 % свідчить, що вміст у сироватці крові β -crosslaps є в межах референтних показників.

Вплив активності імунотоксичного запалення на показники кісткового ремоделювання, виявлений за результатами нашого дослідження, відзначено також в працях інших науковців [2, 5, 6]. Зокрема, Q. Guo [6] продемонстрував негативну кореляцію між показниками активності хвороби та вмістом у сироватці крові остеокальцину, а також прямий взаємозв'язок між anti-dsDNA і β -crosslaps, що вказує на те, що зі зростанням активності СЧВ порушуються процеси кісткового ремоделювання, а саме: ослаблюється остеобластна й посилюється остеокластна функція кісткової тканини, що згодом призводить до втрати МЩКТ, а збільшення кількості й тривалості загострень – до ОП [8]. Патогенетичною основою виникнення ОП у хворих на СЧВ можна вважати хронічний аутоімунний запальний процес, який зумовлений дисфункцією Т-лімфоцитів і гіперпродукцією прозапаль-

них чинників (інсуліноподібний фактор росту, гранулоцитарно-макрофагальний фактор росту, фактор некрозу пухлин- α/β , інтерлейкіни (IL 1, IL 6, IL 17)) та інших цитокінів, які найбільше впливають на дозрівання, проліферацію, диференціювання остеобластів і остеокластів, а також їх функцію.

Таблиця 6

Діагностична цінність показників індексу активності системного червоного вовчака за С. Bombardier et al. (1992) для характеристики β -crosslaps

Показники	Виразки слизової оболонки	Протеїнурія	Констеляція: біль голови, протеїнурія і виразки слизових оболонок
Чутливість	0,23	0,47	0,76
Специфічність	0,95	0,96	0,82
Співвідношення шансів	3,88	20,45	15,6
Точність	0,8	0,86	0,82
Коефіцієнт асоціації	0,60	0,91	0,88
Ризик мати зменшений вміст у сироватці крові остеокальцину за наявності симптомів	0,42	0,71	0,5
Ризик мати зменшений вміст у сироватці крові остеокальцину за відсутності симптомів	0,16	0,11	0,06
Відносний ризик	2,68	6,56	8,30
Абсолютне зменшення ризику	0,26	0,61	0,44
Відносне зменшення ризику	0,42	0,85	0,88
Прогностична цінність позитивного результату	0,42	0,71	0,5
Прогностична цінність негативного результату	0,85	0,89	0,94

Висновки. Дослідивши взаємозв'язки маркерів кісткового ремоделювання з індексом активності системного червоного вовчака за С. Bombardier et al. (1992), ми з'ясували, що середнє значення вмісту в сироватці крові остеокальцину у хворих було достовірно нижчим, ніж у здорових ($13,42 \pm 5,43$; $p < 0,05$ та $18,3 \pm 0,37$; $p < 0,05$ відповідно), а β -crosslaps – достовірно більшим ($0,40 \pm 0,25$ $p < 0,05$ та відповідно $0,26 \pm 0,08$), що свідчить про переважання у хворих на системний червоний вовчак процесів кісткової резорбції над процесами утворення кістки.

Сумарний показник за шкалою індексу активності системного червоного вовчака обернено корелює зі вмістом остеокальцину в сироватці крові ($r = (-0,21)$,

$p < 0,05$), зростання індексу на 1 бал призводить до зменшення вмісту остеокальцину в сироватці крові на 0,19 нг/мл, а також достовірно прямо корелює зі вмістом β -crosslaps у сироватці крові (0,30, $p < 0,01$), зростання індексу на 1 бал призводить до збільшення вмісту β -crosslaps у сироватці крові на 0,01 нг/мл, що свідчить про те, що з посиленням активності хвороби послаблюється остеобластогенез та інтенсифікується остеокластогенез.

Існує кореляція між маркерами кісткового ремоделювання як із окремими показниками індексу активності системного червоного вовчак (у пацієнтів із такими проявами хвороби як психоз спостерігається порушена остеобластна функція у вигляді достовірного зменшення вмісту в сироватці крові остеокальцину; алопеція – P_1NP , а органічні мозкові синдроми,

міозит, тромбоцитопенія, протеїнурія – остеокальцину та P_1NP); у хворих із лейкопенією, протеїнурією, підвищенням титру antidsDNA порушення остеокластної функції виявляється як збільшенням вмісту β -crosslaps у сироватці крові), так і констеляціями показників, які мають найвищий коефіцієнт асоціації із маркерами кісткового метаболізму (поєднання психозу, органічних мозкових синдромів, болю голови, тромбоцитопенії та лейкопенії із остеокальцином; болю голови, протеїнурії та виразок слизових оболонок – із β -crosslaps). Це дає змогу виокремити групи ризику щодо наявності порушення кісткового ремоделювання та відповідно обрати коректну тактику дообстеження і лікування хворих на системний червоний вовчак.

Список літератури

1. Циганик ЛВ, Абрагамович УО, Романюк ОТ. Аналіз впливу окремих показників перебігу системного червоного вовчак та його лікування на мінеральну щільність кісткової тканини. Львівський клінічний вісник. 2018;3(23):24–33 (Tsyhanyk L, Abrahamovych U, Romaniuk O. The analysis of the effect of systemic lupus erythematosus selected indicators and its treatment on bone mineral density. Lviv Clinical Bulletin. 2018;3(23):24-33). (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2018.03.024>
2. Шевчук СВ, Денищук ЛП, Маринич ЛІ. Рівень С-кінцевого телопептиду колагену і типу в сироватці крові хворих на системний червоний вовчак: зв'язок зі структурно-функціональним станом кісткової тканини та перебігом захворювання. Український ревматологічний журнал. 2017;67(1):39–43 (Shevchuk SV, Denyschuk LP, Marynych LI. The level of C-terminal telopeptide of type I collagen in patients with systemic lupus erythematosus: the relationship with course of the disease and structural and functional state of bone tissue. Ukrainian Rheumatological Journal. 2017;67(1):39-43). (Ukrainian).
3. Bogaczewicz J, Karczmarewicz E, Pludowski P, Zabek J, Kowalski J, Lukaszkiwicz J et al. Feasibility of measurement of bone turnover markers in female patients with systemic lupus erythematosus. Rev Bras Reumatol. 2015;55(2):133-139. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.004>
4. Bultink IE, Lems WF. Lupus and fractures. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(4):426-432. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000290>
5. 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>
6. Guo Q, Fan P, Luo J, Wu S, Sun H, He L et al. Assessment of bone mineral density and bone metabolism in young male adults recently diagnosed with systemic lupus erythematosus in China. Lupus. 2017;26(3):289-293. <https://doi.org/10.1177/0961203316664596>
7. Seguro LP, Casella CB, Caparbo VF, Oliveira RM, Bonfa A, Bonfa E et al. Lower P1NP serum levels: a predictive marker of bone loss after 1 year follow-up in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. Osteoporos Int. 2015;26(2):459-467. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2860-9>
8. Tang Y, Xie H, Chen J, Geng L, Chen H, Li X et al. Activated NF- κ B in bone marrow mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients inhibits osteogenic differentiation through downregulating Smad signaling. Stem Cells Dev. 2013;22(4):668-678. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0226>
9. 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):1990-1997. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131190>

Стаття надійшла до редакції журналу 13.08.2018 р.

Аналіз взаємозв'язків маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчак

Л. В. Циганик, О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, О. Т. Романюк, С. І. Гута

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – системна аутоімунна хвороба, яка характеризується мульти-органними ураженнями, зокрема кісток. Виникнення остеопорозу (ОП) – тривалий процес, і навіть важке загострення не має достатнього «миттєвого» впливу, який одразу б позначився на стані кістки і міг би бути оцінений за допомогою денситометрії. Тому потрібно шукати більш інформативні показники, які могли б одразу стати своєрідним маркером активності СЧВ та важкості ОП.

Мета. Проаналізувати взаємозв'язки маркерів кісткового ремоделювання та індексу активності системного червоного вовчака.

Матеріали й методи. Дослідження здійснено на базі ревматологічного відділу КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня». У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за жіночою статтю та наявністю пременопаузального статусу проведено комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем 123 хворих, яким діагностовано СЧВ згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (1997), – дослідна група (ДГ). Вік хворих ДГ від 21 до 51 року (середній вік на момент обстеження $41,13 \pm 12,04$); середня тривалість хвороби $10,08 \pm 0,72$ року; 100,0 % хворих уживали метилпреднізолон дозою (у перерахунку на преднізолон) 5,0–30,0 мг/добу (середня доза $8,99 \pm 0,65$ мг/добу, середня курсова доза $224,69 \pm 97,6$ г) та лікарські засоби кальцію (1000,0 мг/добу в комбінації з вітаміном D – 400,0 МО на добу). Середня тривалість лікування глюкокортикостероїдами та комбінованими лікарськими засобами кальцію відповідала середній тривалості хвороби.

До КГ увійшли 25 практично здорових жінок у пременопаузальному статусі відповідного віку. Для оцінки активності СЧВ використовували індекс активності СЧВ (ІАСЧВ) за С. Bombardier et al. (1992).

Для оцінки швидкості ремоделювання кісткової тканини в обох групах досліджували маркери формування кісткової тканини: остеокальцин і P_1NP , а також біохімічний маркер кісткової резорбції β -crosslaps.

Результати. Виявлено відмінність між показниками у хворих ДГ та здоровими КГ. Середні значення остеокальцину у групі хворих було достовірно меншим, ніж у здорових осіб і становило відповідно $13,42 \pm 5,43$ нг/мл ($p < 0,001$) й $18,3 \pm 0,37$ нг/мл. Достовірної різниці між середніми значеннями P_1NP у жінок із ДГ і КГ не було – $39,86 \pm 22,85$ нг/мл ($p > 0,05$) і $39,67 \pm 11,70$ нг/мл відповідно. За середніми значеннями β -crosslaps спостерігали достовірну різницю між двома обстежуваними групами з вищими показниками у хворих на СЧВ – $0,40 \pm 0,25$ нг/мл, порівняно зі здоровими – $0,26 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,05$).

За допомогою персентильного аналізу виявлено, що в осіб ДГ вміст остеокальцину становив 7,51–22,73 нг/мл, медіана – 12,39 нг/мл, а у здорових жінок – від 15,22 до 27,76 нг/мл, медіана – 17,70 нг/мл, P_1NP – 10,34–84,20 нг/мл, медіана – 32,82 нг/мл у хворих на СЧВ і 19,53–58,34 нг/мл, медіана – 41,20 нг/мл у здорових жінок. У ДГ β -crosslaps досягав 0,11–1,01 нг/мл (P5–P95), медіана – 0,34 нг/мл, а в КГ – 0,15–0,42 нг/мл (P5–P95), медіана – 0,23 нг/мл.

Сумарний показник активності за ІАСЧВ обернено корелює із вмістом остеокальцину в сироватці крові ($r = (-0,21), p < 0,05$), а зростання показника активності за ІАСЧВ негативно впливає на маркер формування кісткової тканини, а саме – зростання показника на 1 бал призводить до зменшення вмісту остеокальцину в сироватці крові на 0,19 нг/мл.

Також зафіксовано достовірний прямий зв'язок між ІАСЧВ та β -crosslaps ($0,30; p < 0,01$). У разі зростання активності СЧВ за ІАСЧВ на 1 вміст β -crosslaps у сироватці крові збільшується на 0,010 нг/мл, а тому можна стверджувати, що посилення активності хвороби призводить до інтенсивного руйнування кістки.

Виявлено кореляцію між маркерами кісткового ремоделювання із окремими показниками індексу активності системного червоного вовчака. У хворих із проявами психозу спостерігається порушена остеобластна функція у вигляді достовірного зменшення вмісту остеокальцину в сироватці крові, із алопецією – P_1NP , а з органічними мозковими синдромами (міозит, тромбоцитопенія, протеїнурія) – остеокальцину та P_1NP . У хворих із лейкопенією, протеїнурією, підвищенням титру antidsDNA порушення остеокластної функції виявляється збільшенням вмісту β -crosslaps у сироватці крові. Зафіксовано також кореляцію цих маркерів із констеляціями показників, які мають найвищий коефіцієнт асоціації з маркерами кісткового метаболізму (поєднання психозу, органічних мозкових синдромів, болю голови, тромбоцитопенії та лейкопенії – із остеокальцином; болю голови, протеїнурії та виразок слизових оболонок – із β -crosslaps), що дає змогу виокремити групи ризику щодо наявності порушення кісткового ремоделювання та обрати коректну тактику дообстеження і лікування хворих на системний червоний вовчак.

Висновки. Результати дослідження взаємозв'язків маркерів кісткового ремоделювання з індексом активності системного червоного вовчака за С. Bombardier et al. (1992) показали, що вміст остеокальцину в сироватці крові у хворих був достовірно меншим, а β -crosslaps – достовірно більшим, ніж у здорових осіб, що свідчить про переважання у хворих на системний червоний вовчак процесів кісткової резорбції над процесами утворення кістки.

Сумарний показник за шкалою індексу активності системного червоного вовчака обернено корелює із вмістом остеокальцину в сироватці крові (зростання індексу на 1 бал призводить до зменшення вмісту остеокальцину в сироватці крові на 0,19 нг/мл), а також достовірно прямо корелює із вмістом β -crosslaps у сироватці крові (зростання індексу на 1 бал призводить до збільшення вмісту β -crosslaps у сироватці крові на 0,01 нг/мл), що свідчить про те, що з посиленням активності хвороби послаблюється остеобластогенез та інтенсифікується остеокластогенез.

Є кореляція між маркерами кісткового ремоделювання як із окремими показниками індексу активності системного червоного вовчака, так і з констеляціями показників, які мають найвищий коефіцієнт

асоціації з маркерами кісткового метаболізму (поєднання психозу, органічних мозкових синдромів, болю голови, тромбоцитопенії та лейкопенії – із остеокальцином; болю голови, протеїнурії і виразок слизових оболонок – із β -crosslaps), що дає змогу виокремити групи ризику щодо наявності порушення кісткового ремоделювання та відповідно обрати коректну тактику дообстеження і лікування хворих на системний червоний вовчак.

Ключові слова: системний червоний вовчак, остеопороз, остеокальцин, β -crosslaps.

Analysis of Markers of Bone Remodeling and Systemic Lupus Erythematosus Activity Index Interconnections

L. Tsyhanyk, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, O. Romanyuk, S. Guta

Introduction. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune systemic disease, which is characterized by multiple organ disorders, in particular - bones. The development of osteoporosis (OP) is an extended process and even the complicated aggravation does not have enough «instant» effect, which could be marked on the bone state and could have been tested via densitometry. Therefore, there is a necessity for research of much more important indicators. It became at once a peculiar marker of SLE activity and OP necessity.

The aim of the study. To analyze the interconnections between bone remodeling markers and Systemic Lupus Erythematosus activity index.

Materials and methods. In the randomized way, with the preliminary stratification by female gender and premenopausal status presence 123 patients, diagnosed with SLE according to American Rheumatologist Union (1997) (experimental group (EG)) were included into the study and were provided with the complex clinically laboratory and instrumental examination of all organs and systems. The age of the patients of EG was from 21 to 51 years (the average age on the examination moment - 41.13 ± 12.04 years); the average illness duration was 10.08 ± 0.72 years; 100.0 % of the patients took methylprednisolone in a dose (in recalculation on prednisolone) from 5.0 to 30.0 mg/day (the average dose – 8.99 ± 0.65 mg/day, the average course dose – 224.69 ± 97.6 g) and calcium supplements in a daily dose of 1000.0 mg in a combination with vitamin D in a daily dose 400.00 MO. There were 25 particularly healthy premenopausal women of the appropriate age in the control group (CG).

It was used SLEAI of C. Bombardier et al. (1992) was used to measure the activity of the disease. In both groups we have investigated the levels of osteocalcin, P_1NP and β -crosslaps to measure the remodeling speed.

Results. The average osteocalcin content in patients of both groups was significantly lower in comparison with healthy ones - 13.42 ± 5.43 ng/ml ($p < 0.001$) and 18.3 ± 0.37 ng/ml accordingly. Regarding the average β -crosslaps level, a significant difference between both examined groups was noticed. Higher level of it was found in SLE patients – 0.40 ± 0.25 ng/ml, and 0.26 ± 0.08 ng/ml ($p < 0.05$) in healthy individuals.

Because of the percentile analysis, we have discovered that there was osteocalcin level in a range 7.51-22.73 ng/ml, median – 12.39 ng/ml in EG people and 15.22-27.76 ng/ml, median – 17.70 ng/ml in healthy women. P_1NP level was in a range 10.34-84.20 ng/ml, median – 32.82 ng/ml in SLE people and 19.53-58.34 ng/ml, median – 41.20 ng/ml in healthy women. β -crosslaps content was in a range 0.11-1.01 ng/ml (P5-P95), median – 0.34 ng/ml, and 0.15-0.42 ng/ml (P5-P95), median – 0.23 ng/ml in controls.

Increase of total activity indicator, according to SLEAI, negatively influences the bone tissue formation marker, - SLEAI activity increase by 1 point causes osteocalcin content decrease in blood serum by 0.19 ng/ml.

SLE activity increase, according to SLEAI, by 1 point causes β -crosslaps level in blood serum increase by 0.010 ng/ml, that is why we confirm that the increase of illness activity can cause bone fracture.

The correlation between the bone remodeling markers and some parameters of SLEAI was discovered. The patients with psychosis manifestations were observed to have the disorders of the osteoblastic function because of the osteocalcin level decrease in blood serum; with alopecia – P_1NP , with organic brain syndromes (myositis, thrombocytopenia, proteinuria) – osteocalcin and P_1NP . Leukopenia, proteinuria, high anti-dsDNA, osteoclastic function disorders are associated with β -crosslaps level increase in blood serum. We have also discovered the correlation between the bone remodeling markers and constellation of the indices, which have the highest coefficient of association with bone metabolism markers (combination of psychosis, organic brain syndromes, headache, thrombocytopenia, leukopenia with osteocalcin; headache, proteinuria, mucous membranes ulcerations with β -crosslaps), which let us highlight the risk groups on the presence of bone remodeling disorders and to determine the correct examination tactics and treatment of SLE accordingly.

Conclusions. Researching the interconnections between bone remodeling markers and SLEAI by C. Bombardier et al. (1992), we can state that the average osteocalcin content in blood serum was much lower in experimental

group and β -crosslaps was higher in comparison with the healthy group. It shows us that bone resorption predominates over the bone formation processes in SLE patients. The increase of total activity indicator, according to SLEAI, negatively influences the bone tissue formation marker, - SLEAI activity increase by 1 point causes osteocalcin content decrease in blood serum by 0.19 ng/ml.

SLE activity increase according to SLEAI by 1 point causes β -crosslaps level in blood serum increase by 0.010 ng/ml, that is why we confirm that the increase of illness activity can cause bone fracture. There is a correlation between bone remodeling markers with particular Systemic Lupus Erythematosus activity index and indicators constellation, which have the highest associated coefficient with bone metabolism markers. There are the correlations between the combination of psychosis, organic brain syndromes, headache, thrombocytopenia, leukopenia with osteocalcin; headache, proteinuria, mucous membranes ulcer with β -crosslaps, which let us highlight the risk groups on the presence of bone remodeling disorders and determine the correct examination tactics and treatment of SLE accordingly.

Keywords: systemic lupus erythematosus, osteoporosis, osteocalcin, β -crosslaps.

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 півжирним 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 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 і 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 розміщено 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 й виноски до таблиць потрібно друкувати під ними;

2.9. Усі ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.», розміщуються в тексті після посилання на них та нумеруються за порядком їхнього згадування у статті. Фотографії пацієнтів розміщуються з їхньої письмової згоди. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки. Підписи мають бути набрані окремо від рисунка, розміщені 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-Гузєва, 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 короткі (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) 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 – коротке резюме англійською чи німецькою мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширені (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) українською та російською 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 усіх 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, повні 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 в 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.

REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES

I. General requirements for the works

1. For the print are accepted complete unpublished previously scientific articles in all areas of clinical medicine and pharmacy, descriptions of clinical cases from practice, lectures, literature and other reviews, short reports, etc., which are not pending for publication in other editions.
2. Language of works: Ukrainian, Russian, English and German.
3. Scientific articles must include:
 - 3.1. Stating of the problem in general and its connection with the important scientific or practical tasks;
 - 3.2. Analysis of the recent researches and publications initiating the solution of the described problem; singling out the unsolved earlier parts of the general problem, to which the article is devoted;
 - 3.3. Indication of the aim and the tasks of the article;
 - 3.4. Presentation of the main materials of the research with a thorough reasoning of the obtained scientific results;
 - 3.5. Conclusions and prospects for further research in this area.

II. Requirements for the writing and arrangement of the scientific articles

1. In the headline of the article:
 - 1.1. Name of rubric for which the article is assigned;
 - 1.2. Title of the article (short, specific, without abbreviations);
 - 1.3. The initials and surname of the author (-s), place of work. If the authors work at different establishments – they should be personalized with marks 1, 2, 3 ...;
 - 1.4. Photographs (electronic, color, on white background, with a resolution of 500 dpi) of the first author, if there are only two authors – two photographs;
2. Requirements to the writing of the text:
 - 2.1. Original article should consist of the following sections highlighted in semi-bold: 1) introduction (actuality of the problem); 2) aim of the research; 3) material and methods used in the study with specifying the method (-s) of the statistical processing of the material; 3) results of the research and their discussion; 4) conclusions; 5) references.
 - 2.2. All the denotations of measures, physical quantity units should be presented according to the International System of Units (SI), terms – according to the International Anatomical and Histological Nomenclature, diseases – according to the ICD-10, names of pharmaceutical drugs (PD) – beginning with the small letter (active substance) according to the State Pharmacopoeia (XXI).
 - 2.3. In experimental fragments of the research it should be stated about the compliance with "The rules of conducting the works using experimental animals".
 - 2.4. If there are the clinical works, it should be stated whether the methodology of their conduction complied with the Helsinki Declaration (1975), its revision in 1983 and coordinated with the Ethics Committee.
 - 2.5. The text should be printed on a standard sheet (format A4 210.0×297.0 mm) in Microsoft Word editor, typed Times New Roman Cyr, size 14, leading to 1,5 intervals; upper, lower, right, left fields – 2.0 cm.
 - 2.6. Provided the name of the disease, organ or method that is frequently used, after its initial use it is practical to create an abbreviation and further to write it in the text.
 - 2.7. Do not use the forced and manual word wrapping. Pages should be numbered. References in the text have to be indicated by a figure in square brackets, in case it refers to the specific pages in the cited edition, it should be indicated that these are the page numbers, and not the number of the position in the list of references, for example [1, p. 20].
 - 2.8. Tables are to be presented directly in the text after the paragraphs which contains the link to them. Each table must have a title written in a language of work (without abbreviations), which should be written in a separate line through the center above the table. Above the headline to the right, also in a separate line, the word "Table" and its ordinal number (in Arabic figures) has to be written. Notes and footnotes to the tables are to be printed below them.
 - 2.9. All the illustrative materials (photographs, drawings, sketches, diagrams, graphs, etc.) should be marked as "Fig." and should be located in the text after the link on them and are to be numbered in the same order as they are mentioned in the article. Patients' photographs are to be submitted after signing of their written consent. Chemical and mathematical formulas have to be typed in or inserted. Structural formulas should be executed as pictures. Captions should be typed separately from the figures and numbered according to the numbers of the figures, placed directly under them and should start with the word "Fig." and its ordinal number (using Arabic figures). The type size of the text on illustrations should be no bigger than 8, numbered on the back of the illustration using a soft ordinary pencil, and the following information should be indicated: the ordinal number of place in the text, the surname of the first author, paper title, labels "top", "bottom". If the figure or table, for whatever reason cannot be inserted into the text, it is advisable to place a square with the number of table or figure by hand in the margins of the script in front of the place of their desired location.
3. Reference list in alphabetical order (using Vancouver style).

In the references of the original works (for the last five to eight years) – up to 15 sources, in reviews – up to 50 sources (50.0 % written not more than five years ago). Each source should be written on a separate line. Links to the bibliographical sources (number) in the text have to be written in square brackets. Author is responsible for the authenticity of the bibliographic data.
4. Annotations in two languages (structured, dividing into the actuality (background), aim, material and methods of the research, results of the research, conclusions, keywords). If the article is in Ukrainian so the short (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) abstract in Ukrainian and Russian and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols)

English or German abstract; if in Russian – short abstracts in Ukrainian and Russian (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) English or German abstract; if in English or German – short abstracts in English or German (up to 1 page, 29-30 lines, up to 1 500 symbols) and also extended (up to 2 pages; 58-60 lines, up to 3 000 symbols) Ukrainian and Russian abstracts are needed;

4.1. Keywords (from 3 to 10 words or word-combination in the language of annotation).

5. The volume of the original article 10–20 p., of the review, topical article – up to 30 p., of short reports – 7–10 p. The articles larger in volume are accepted for consideration only on the basis of the decision of the editorial board.

6. Address, phone number, e-mail of one of the authors to be published in the journal (optionally) with the pointing ORCID ID if available.

III. Requirements for submission of the work to the editorial office:

1. Request letter signed by the director;

2. Two copies of the author's original text of the article (A4 format on one side of a sheet). The second copy personally signed by the author (-s) with a countersignature of the head of the institution in which it was carried out confirming the right for publication. Also have to be added – copies of the certificates of authorship, patents, and certificates registering rationalization proposals, which are mentioned in the script;

3. Electronic version of the work (on magnetic medium or sent by e-mail). One text file on the CD-R or DVD-R (with writing speed of min. 4x) must be formatted into Microsoft Word 2003. The name of the file should be written in Latin letters according to the first author's surname and noted on the cover of the disc. If there is an image file on a disk, then illustrations, photographs are to be submitted in separate files in TIFF, JPEG, CDR format with image resolution no less than 500 dpi, formulas – formatted in Microsoft Equation, graphs and charts – in Microsoft Graph and Excel. Figures (sketches, diagrams, graphs, charts, drawings, maps, etc.) in black and white variant or in a grayscale; if needed – in color, background – white, without a frame;

4. Conclusion of the Committee of Experts on the possibility of publication (according to the "Regulations on the procedure for preparing materials for open publishing". Kyiv, 1992);

5. Information about the author(-s) on a separate sheet (and in the file after the article that has to be duplicated in the COPY directory): surname, full name, paternal name, scientific degree and title, professional status, address, phone number, fax, e-mail, ORCID ID if available.

For the authors' attention

1. Works that do not meet the above requirements are not accepted by the editorial offices, the originals, which were not accepted for publication cannot be returned to the authors;

2. All the articles are reviewed incognito by the experts of the different scientific direction. Editors reserve the right for their scientific and literary editing. If necessary, work may be returned to the authors for correcting

3. Author(-s) is (are) fully responsible for the content and authenticity of the publication, and advertisers – for the advertising content;

4. Honorarium is not paid to the author, after publishing the editorial office has all the copyrights, without its permission the reprint of works is prohibited;

5. Publication of the materials in the journal is paid: one page in A4 format (29 lines at interval of 1.5) – \$ 4,0 at the rate of the National Bank of Ukraine + \$ 4,0 USD (at the rate of National Bank of Ukraine) for the article's DOI index received using CrossRef.

Materials can be sent to the editorial office by:

1. Sending by mail to the address: editorial office of the journal "Lviv Clinical Bulletin", ground floor of the therapeutic clinic of Lviv Regional Clinical Hospital, 4 Nekrasova Street, Lviv 79010, Ukraine.

2. Forwarding using e-mail address: "lkvisnyk@gmail.com".

3. Hanging over to the executive secretary – Associate Professor Abrahamovych Ulyana Orestivna, office «LCB», address: editorial office of the journal "Lviv Clinical Bulletin", ground floor of the therapeutic clinic of Lviv Regional Clinical Hospital, 4 Nekrasova Street, Lviv, 79010, Ukraine.