

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

# ЛЬВІВСЬКИЙ КЛІНІЧНИЙ ВІСНИК

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 1(33) – 2(34) 2021

**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) і затверджено Наказом МОНУ № 32 від 15.01.2018 р., за наказом МОНУ № 612 від 07.05.2019 р. – у категорію «Б».

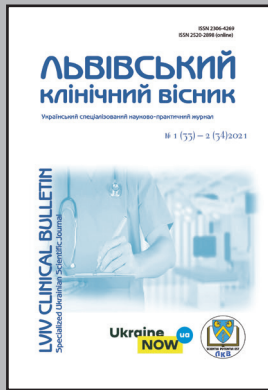
Журнал зареєстровано в наукометричних системах: Google Scholar, CrossRef, DOAJ (Directory of Open Access Journals), Index Copernicus, UlrichsWeb Global Serials Directory, Polska Bibliografia Naukowa (PBN), EuroPub, Open Ukrainian Citation Index (OUCI)

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

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»



Львів 2021



**Головний редактор**  
акад. НАНВОУ, проф. **Абрагамович О. О.**

**Заступники головного редактора:**  
член-кор. АМНУ, проф. **Маркін Л. Б.**,  
акад. НАНВОУ, проф. **Кияк Ю. Г.**

**Наукові редактори**  
проф. **Луцик О. Д.**, проф. **Радченко О. М.**

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

Керівник проєкту  
**Стеців Я. Б.**

Комерційний директор  
**Погребняк О. О.**

Літературні редактори  
**Дячишин Л. В.** (українська),  
**Содомора П. А.** (англійська)

Провідний IT-фахівець  
**Павлів П. М.**

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

Комп'ютерне верстання  
**Омелечко М. І.**

Рекомендовано Вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького  
Протокол №3-ВР від 23.06.2021

**Засновники:**  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Видавництво «Кирилиця»

Свідоцтво про державну реєстрацію  
КВ №19230-9030ПР від 08.08.2012  
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 25.06.2021  
Формат 60x84/8. Друк офсетний.  
Ум. друк. арк. 8,7.  
Наклад 1000 прим. Зам. №1-2.

ЛКВ:  
<https://lkv.biz>  
e-mail: [lkvisnyk@gmail.com](mailto:lkvisnyk@gmail.com)

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

## Львівський клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал  
№1(33) – 2(34) 2021

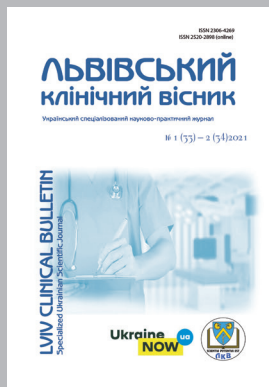
### Редакційна колегія:

проф. **Абрагамович М. О.** (Львів, Україна)  
проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)  
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)  
проф. **Гіорґадзе Т. О.** (Мілуокі, США)  
проф. **Денесюк В. І.** (Вінниця, Україна)  
проф. **Катеренчук І. П.** (Полтава, Україна)  
проф. **Кіладзе Н. П.** (Тбілісі, Грузія)  
доц. **Кліффорд О. Р.** (Квінсленд, Австралія)  
проф. **Левандовіч М.** (Лодзь, Польща)  
проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)  
проф. **Паєнок А. В.** (Львів, Україна)  
проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)  
проф. **Скляров Є. Я.** (Львів, 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. **Волошина О. Б.**  
(Одеса, Україна)  
проф. **Ганич Т. М.**  
(Ужгород, Україна)  
акад. НАНВОУ, проф. **Гнатейко О. З.**  
(Львів, Україна)  
доц. **Гутор Т. Г.**  
(Львів, Україна)  
проф. **Дутка Р. Я.**  
(Львів, Україна)  
проф. **Зінчук О. М.**  
(Львів, Україна)  
акад. АМНУ, проф. **Коркушко О. В.**  
(Київ, Україна)  
проф. **Кравчун П. Г.**  
(Харків, Україна)  
доц. **Леб Б.**  
(Відень, Австрія)  
проф. **Максимович В.**  
(Вінніпег, Канада)  
проф. **Надрага О. Б.**  
(Львів, Україна)  
акад. НАНВОУ, проф. **Новак В. Л.**  
(Львів, Україна)  
проф. **П'єткєвіч П.**  
(Познань, Польща)  
проф. **Присяжнюк В. П.**  
(Чернівці, Україна)  
д-р **Саутнер Ю.**  
(Відень, Австрія)  
проф. **Ягенський А. В.**  
(Луцьк, Україна)

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



#### Editor-in-chief

Prof. **O. Abrahamovych**

#### Editors:

Prof. **L. Markin**, Prof. **J. Kyyak**

#### Scientific Editors

Prof. **A. Lutsyk**, Prof. **O. Radchenko**

#### Secretary

Assoc. Prof. **U. Abrahamovych**

#### Project Manager

**Y. Stetsiv**

#### Manager

**O. Pogrebnyak**

#### Literary Editors

**L. Dyachyshyn** (Ukrainian),

**P. Sodomora** (English)

#### Leading IT-specialist

**P. Pavliv**

#### Moderators (IT)

**Y. Skakun**, **O. Fayura**, **L. Shcherbak**

#### Computer typesetting

**M. Omelechko**

Recommended by the Scientific Council of  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
Protocol №3-SC since 23.06.2021

#### Founded by:

Danylo Halytsky

Lviv National Medical University

Publishing House "Kyrylytsya"

The certificate of state registration

KB №19230-9030PP since 08.08.2012

Issued by the State

Registration Service of Ukraine

#### Publisher:

LLC "Publishing House "Kyrylytsya"

79010 Lviv, Ac. Kravchuka St. 6/3

Tel./Fax: (032) 276-83-28

Signed for publishing 25.06.2021. Format

60x84/8. Circulation: 1000 items. Order N 1-2.

#### LCB:

<https://lkv.biz>

e-mail: [lkvisnyk@gmail.com](mailto:lkvisnyk@gmail.com)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company "Publishing House "Kyrylytsya"

## LIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

№ 1(33) – 2(34) 2021

### 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. **A. Payenok** (Lviv, Ukraine)

Prof. **R. Schwartz** (New Jersey, USA)

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

Prof. **M. Shved** (Ternopil, Ukraine)

Prof. **E. Sklyarov** (Lviv, Ukraine)

Prof. **M. Stanislavchuk** (Vinnytsa, Ukraine)

Prof. **Y. Vares** (Lviv, Ukraine)

### Editorial Council:

Prof. **R. Dutka**

(Lviv, Ukraine)

Assos. Prof. **T. Gutor**

(Lviv, Ukraine)

Prof. **T. Hanych**

(Uzhgorod, Ukraine)

Prof. **O. Hnateyko**

(Lviv, Ukraine)

Prof. **O. Korkushko**

(Kyiv, Ukraine)

Prof. **P. Kravchun**

(Kharkiv, Ukraine)

Prim. Doz. Dr. **B. Leeb**

(Wien, Austria)

Prof. **W. Maksymowych**

(Winnipeg, Canada)

Prof. **A. Nadraga**

(Lviv, Ukraine)

Prof. **V. Novak**

(Lviv, Ukraine)

Prof. **P. Pietkiewicz**

(Poznan, Poland)

Prof. **V. Prysyazhnyuk**

(Chernivtsi, Ukraine)

Dr. **J. Sautner**

(Wien, Austria)

Prof. **I. Vakalyuk**

(Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Prof. **O. Voloshyna**

(Odesa, Ukraine)

Prof. **A. Yagensky**

(Lutsk, Ukraine)

Prof. **O. Zinchuk**

(Lviv, Ukraine)

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

- 6      **СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА**
- 8      **ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**  
**Швед М. І., Ястремська І. О., Добрянський Т. О.**  
Частота порушень ритму і провідності та антиаритмічна ефективність upstream-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідними метаболічним синдромом і ендотеліальною дисфункцією судин
- 14     **Скибчик В. А., Пилипів О. С.**  
Стан когнітивних функцій у хворих на гіпертонічну хворобу I-II стадій, 2–3-го ступенів, помірного й високого кардіоваскулярного ризику та гендерні особливості виявлених порушень
- 19     **Добрянська В. Ю.**  
Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучнотканинною дисплазією; їх корекція завдяки включенню до протокольної програми лікування карнітинаргінінового комплексу
- 26     **Горзов Л. Ф., Гангур І. Ю., Сорокопуд І. В., Танасійчук П. М.**  
Поширеність інфікування SARS-CoV-2 серед лікарів-стоматологів державних і приватних структур та чинники, що впливають на ймовірність виникнення у них коронавірусної хвороби
- 31     **ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ**  
**Дунаєва І. П., Кравчун Н. О.**  
Про артеріальну гіпертензію як чинник ризику за умов пандемії COVID-19 і її лікування (огляд літератури)
- 37     **Кобак Л. О., Абрагамович О. О., Абрагамович У. О., Чемес В. В.**  
Сучасний погляд на проблему системного червоного вовчака без і з коморбідними ураженнями системи кровообігу (огляд літератури; опис клінічного випадку) – повідомлення перше
- 51     **ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ОПИС КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ**  
**Фаюра О. П., Максимук А. О., Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Циганик Л. В.,  
Толопко С. Я., Ферко М. Р.**  
Чинники ризику: методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) – повідомлення перше
- 65     **ВИМОГИ ДО СТАТЕЙ**

## CONTENTS

- 7 EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE
- ORIGINAL RESEARCH
- 8 **Shved M., Yastremskaya I., Dobriansky T.**  
Frequency of Arrhythmias and Conduction and Antiarrhythmic Efficacy of Upstream Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction with Comorbid Metabolic Syndrome and Vascular Endothelial Dysfunction
- 14 **Skybchyk V., Pylypiv O.**  
The Condition of Cognitive Functions in Patients with Stage 1 and Stage 2 Hypertension of 2-3 Degrees, with Moderate and High Cardiovascular Risk and Gender Characteristics of the Revealed Disorders
- 19 **Dobrianska V.**  
Disturbances of Cardiovascular Activity and Endothelial Function in Pregnant Women with Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia and their Correction by Carnitine-arginine Complex Inclusion in the Protocol Treatment Program
- 26 **Horzov L., Hanhur I., Sorokopud I., Tanasiychuk P.**  
Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Among Dentists Public and Private Structures and Factors Influencing the Likelihood of Developing Coronavirus Disease
- VIEW ON THE PROBLEM
- 31 **Dunaieva I., Kravchun N.**  
About the Problem of Arterial Hypertension as a Risk Factor in the COVID-19 Pandemic Conditions and its Treatment (Literature Review)
- 37 **Kobak L., Abrahamovych O., Abrahamovych U., Chemes V.**  
Modern View on the Problem of Systemic Lupus Erythematosus with and without Comorbid Lesions of the Circulatory System (Literature Review, Clinical Case Description) - First Notice
- LITERATURE REVIEW, CLINICAL CASES DESCRIPTION
- 51 **Fayura O., Maksymuk A., Abrahamovych O., Abrahamovych M., Tsyhanyk L., Tolopko S., Ferko M.**  
Risk Factors: Method of Determination and Evaluation, Prognosis in Medicine (Literature Review; Examples of Use in Own Clinical Practice) - First Notice
- 67 REQUIREMENTS FOR THE ARTICLES



## СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

### Вельмишановні колеги!

У 33–34-му числах «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 чотири статті.

У першій із них М. І. Швед зі співавторами оприлюднили результати визначення частоти порушень ритму та провідності й антиаритмічної ефективності *upstream*-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда (ІМ) з коморбідним метаболічним синдромом, яким проведено балонну ангіопластику та стентування інфарктзалежної вінцевої артерії. Дослідники довели, що у цих хворих виражена ендотеліальна дисфункція судин і електрична нестабільність, які супроводжуються виникненням реперфузійних порушень ритму та провідності, а застосування аргінінкарнітинової суміші як *upstream*-терапії сприяє відновленню ендотеліальної функції та виявляє виражений антиаритмічний ефект, що дає змогу суттєво зменшити частоту виникнення і ступінь тяжкості ускладнень гострого періоду ІМ, таких як реперфузійні аритмії.

Актуальній проблемі присвячена стаття В. А. Скибчика та О. С. Пилипів «Стан когнітивних функцій у хворих на гіпертонічну хворобу I–II стадій, 2–3-го ступенів, помірного й високого кардіоваскулярного ризику та гендерні особливості виявлених порушень», у якій вони стверджують – гіпертонічна хвороба є значущим чинником ризику виникнення когнітивних порушень (КП), підтвердженням чого є те, що у 40,00 % цих хворих наявні помірні КП за шкалою MMSE, особливо часто серед чоловіків.

У статті В. Ю. Добрянської «Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучнотканинною дисплазією; їх корекція завдяки включенню до протокольної програми лікування карнітинаргінінового комплексу» подано результати дослідження, які дозволяють стверджувати, що у вагітних із пролапсом мітрального клапана та екстрасистолічною аритмією (ЕКА) за наявності недиференційованої сполучнотканинної дисплазії є порушення ремоделювання серця та ендотеліальної функції (ЕФ), які є тригерами ускладненого перебігу вагітності й пологів, а застосування у комплексному лікуванні L-карнітину та L-аргініну сприяє відновленню ЕФ і супроводжується суттєвим зменшенням частоти ЕКА та ризику виникнення ускладнень вагітності.

Стаття Л. Ф. Горзов і співавторів присвячена з'ясуванню поширеності інфікування SARS-CoV-2 серед лікарів-стоматологів державних і приватних структур та чинників, що впливають на ймовірність виникнення у них коронавірусної хвороби (КВХ). Автори довели, що стоматологи належать до групи ризику інфікування SARS-CoV-2 (22,00 % хворих серед популяції стоматологів проти 2,30 % серед населення України), а також підтвердили, що наявність хронічних недуг призводить до ускладнення перебігу КВХ, і наголосили на ефективності застосування індивідуальних засобів захисту.

У рубриці «Погляд на проблему» опубліковано дві статті.

І. П. Дунаєва та Н. О. Кравчун у статті «Про артеріальну гіпертензію як чинник ризику за умов пандемії COVID-19 і її лікування (огляд літератури)» на основі огляду літератури стверджують, що хворі на артеріальну гіпертензію (АГ) потребують постійного контролю гемодинамічних параметрів, за потреби – і проведення електрокардіографії та ехокардіографії, а оскільки зв'язок застосування блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з підвищеним ризиком інфікування хворих і погіршенням перебігу COVID-19 на сучасному етапі не підтверджено, то хворі на АГ повинні продовжувати їх уживати.

Л. О. Кобак та співавтори у цій рубриці опублікували статтю «Сучасний погляд на проблему системного червоного вовчака без і з коморбідними ураженнями системи кровообігу (огляд літератури; опис клінічного випадку) – повідомлення перше», у якій вказують на важливість проблеми системного червоного вовчака (СЧВ) через його значне поширення серед людей молодого та працездатного віку, брак точних знань про етіологію і патогенез хвороби, виникнення коморбідного синтропічного ураження (КСУ) багатьох органів і систем, зокрема системи кровообігу, виникнення тяжких і часто небезпечних для життя проявів, відсутність чітких рекомендацій, які б передбачали диференційоване застосування лікарських засобів із урахуванням наявності КСУ. На підставі цього автори вважають, що СЧВ потребує подальшого детального дослідження.

У рубриці «Огляд літератури, опис клінічних випадків» опубліковано статтю О. П. Фаюри та співавторів «Чинники ризику: методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) – повідомлення перше», в якій автори стверджують, що визначення чинників ризику, власне ризиків і прогнозування відіграють важливу роль у медицині, адже у практиці лікаря щоденними є ситуації, які потребують обрання оптимальної тактики з урахуванням тенденцій виникнення, перебігу, тяжкості та результатів лікування, а тому їх визначення має бути чітким і зрозумілим. Залежно від випадку лікар може застосовувати аналіз бальної оцінки за певними чинниками, створювати групи ризику, розробляти план спостереження тощо. Як наслідок, можна створити план профілактичних заходів і своєчасно скоригувати лікування.

До друку приймаються праці українською, англійською, німецькою, російською мовами. Наклад часопису, а також розміщення статей на його сайт: <https://lkv.biz>, у тому числі неангломовних статей, перекладених у повному обсязі англійською мовою, дасть змогу донести інформацію до всіх, хто її потребує.

Запрошуємо всіх бажаючих 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 33-34th issue of "Lviv Clinical Bulletin", we continue to implement our plan promoting the ability of clinicians of different specialties to exchange the information that will let to integrate their efforts to solve the actual, often interdisciplinary, problems of the modern medicine.

Four articles have been published in the "Original Research" section.

In the first of them M. Shved et al. published the results of determining the frequency of arrhythmias, conduction disorders and antiarrhythmic efficacy of upstream therapy in patients with acute myocardial infarction (MI) with comorbid metabolic syndrome, who underwent balloon angioplasty and stenting of infarction-dependent artery. The researchers proved that these patients have severe vascular endothelial dysfunction and electrical instability, which are accompanied by reperfusion arrhythmias and conduction disorders. The use of arginine carnitine mixture as an upstream therapy helps to restore endothelial function and often has a pronounced antiarrhythmic effect, that helps to reduce the severity of complications of acute MI, such as reperfusion arrhythmias.

The article of V. Skybchyk and O. Pylypiv "The Condition of Cognitive Functions in Patients with Stage 1 and Stage 2 Hypertension of 2-3 Degrees, with Moderate and High Cardiovascular Risk and Gender Characteristics of the Revealed Disorders" is devoted to the important problem. they claim that hypertension is a significant risk factor for cognitive disorders (CD), as evidenced by the fact that 40.00 % of these patients have moderate CD according to the MMSE scale, especially men.

In the article of V. Dobrianska "Disturbances of Cardiovascular Activity and Endothelial Function in Pregnant Women with Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia and their Correction by Carnitine-arginine Complex Inclusion in the Protocol Treatment Program" the results of the study, which suggest that pregnant women with mitral valve prolapse and extrasystolic arrhythmia (ESA) in the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia have impaired cardiac remodeling and endothelial function (EF), that triggers the complications of pregnancy and delivery are presented. The use of L-carnitine and L-arginine in the complex treatment helps to restore EF and is accompanied by a significant reduction in the frequency of ESA and the risk of pregnancy complications.

The article of L. Horzov et al. is devoted to elucidating the prevalence of SARS-CoV-2 infection among dentists of public and private structures and factors influencing the likelihood of coronavirus disease (CVD) developing. The authors proved that dentists belong to the risk group for SARS-CoV-2 infection (22.00 % of patients in the population of dentists against 2.30 % in the population of Ukraine), they also confirmed that the presence of chronic diseases complicates the course of CVD, and emphasized on the effectiveness of the personal protective equipment use.

Two articles have been published in the "View on the Problem" section.

I. Dunaieva and N. Kravchun in the article "About the Problem of Arterial Hypertension as a Risk Factor in the COVID-19 Pandemic Conditions and its Treatment (Literature Review)" on the basis of a literature review argue that patients with arterial hypertension need constant control of hemodynamic parameters, and if necessary - electrocardiography and echocardiography. Since the connection between the use of renin-angiotensin-aldosterone system blockers with an increased risk of infection of patients and deterioration of COVID-19 is not confirmed at the present stage, patients with hypertension should continue using them.

L. Kobak et al. in this rubric published an article "Modern View on the Problem of Systemic Lupus Erythematosus with and without Comorbid Lesions of the Circulatory System (Literature Review, Clinical Case Description) - First Notice", indicating the importance of systemic lupus erythematosus (SLE) problem due to its widespread prevalence among young and able-bodied people, lack of accurate knowledge about the etiology and pathogenesis of the disease, the presence of comorbid syntropic lesions (CSL) of many organs and systems, including the circulatory system, severe and often life-threatening manifestations, lack of clear recommendations, which would provide the differentiated use of drugs, taking into account the presence of CSL. Based on this, the authors believe that SLE needs further detailed study.

In the section "Literature Review, Clinical Cases Description" the article of O. Fayura et al. "Risk Factors: Method of Determination and Evaluation, Prognosis in Medicine (Literature Review; Examples of Use in Own Clinical Practice) - First Notice" is published. The authors argue in it that the definition of risk factors, risks and prognosis play an important role in medicine, because in the doctors' practice the everyday situations that require optimal tactics, taking into account the trends, course, severity and results of treatment occur, and therefore their definition should be clear and understandable. Depending on the case, the doctor can apply the analysis of the score for certain factors, create risk groups, develop a monitoring plan and more. As a result, a plan of preventive measures can be created and the treatment can be corrected in a timely manner.

Accepted for printing are works in Ukrainian, English, German, Russian. The circulation of the journal, as well as the placement of the articles on its site: <https://lcv.biz/en/>, including the full English translation of non-English articles, will make possible to convey the information to all who need it. We invite everyone to participate in our project. Looking forward to seeing Your works on the pages of "Lviv Clinical Bulletin".

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



**М. І. Швед, І. О. Ястремська,  
Т. О. Добрянський**

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського

## Частота порушень ритму і провідності та антиаритмічна ефективність upstream-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідними метаболічним синдромом і ендотеліальною дисфункцією судин

**Вступ.** Порушення ритму та провідності серця є найбільш частими ускладненнями у хворих на інфаркт міокарда (ІМ) як у гострому, так і в пізньому постінфарктному періодах, що суттєво ускладнює перебіг хвороби й часто призводить до несприятливого прогнозу в ранньому і віддаленому періодах. Крім цього, клінічне значення аритмії у хворих на ІМ визначається можливістю трансформації аритмії в фібриляцію шлуночків (ФШ) і асистолію, а також негативним впливом на гемодинаміку [8, 13].

З'ясовано, що основними чинниками ризику ІМ та його ускладнень є артеріальна гіпертензія, порушення ліпідного обміну, інсулінорезистентність і цукровий діабет, а також абдомінальний тип ожиріння, які об'єднано в поняття метаболічного синдрому (МС) [1]. За останні роки досягнуто значних успіхів у вивченні патофізіології МС та його несприятливого впливу на виникнення фатальних і нефатальних серцево-судинних подій. За результатами численних досліджень дуже важливе значення у патогенезі атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, зокрема ІМ, має синергічний вплив різних компонентів МС, які формують низку гемодинамічних, нейрогуморальних, імунзапальних, прокоагулянтних реакцій, що призводять до порушень метаболізму в серцевому м'язі та ендотеліальної дисфункції судин [2, 4].

Досить докладно вивчено роль метаболічних і ендотеліальних порушень механізмів ремоделювання серця, різних типів серцевої недостатності й наростання тяжкості перелічених вище коморбідних уражень [3, 15]. Водночас недостатньо досліджено вплив цих чинників ризику на механізми формування порушень ритму та провідності у хворих на ІМ в поєднанні з

МС, а також не розроблено адекватних методик лікування і профілактики вказаних ускладнень, що й стало обґрунтуванням проведення цього дослідження.

**Мета дослідження.** Оцінити частоту порушень ритму та провідності й антиаритмічну ефективність upstream-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідними метаболічним синдромом і ендотеліальною дисфункцією судин.

**Матеріали й методи дослідження.** Після отримання письмової згоди на проведення обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України й міжнародних актів, а також погодження з Етичною комісією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, у дослідження, яке проводили у Комунальному некомерційному підприємстві «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю у хворих ІМ з коморбідним МС та ендотеліальною дисфункцією судин, діагностованих згідно з Наказами МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. та № 164 від 03.03.2016 р. [6, 7], у дослідження включено 80 хворих (27 (33,75 %) жінок і 53 (66,25 %) чоловіки, вік обстежених 42–84 роки) на гострий ІМ з коморбідним МС, яким проведено ургентну коронарографію з наступною балонною ангіопластикою і стентуванням інфарктзалежної вінцевої артерії.

До дослідної групи (ДГ) увійшли 42 хворих (15 (35,7 %) жінок і 27 (64,3 %) чоловіків, вік обстежених 42–84 роки, медіана 64,5 року) які отримували стандартне медикаментозне лікування згідно з уніфікованим клінічним протоколом МОЗ (Наказ МОЗ України



№ 455 від 02.07.2014 р. та № 164 від 03.03.2016 р.), а також п'ять внутрішньовенних вливань аргінінкарнітинової суміші (відповідно 4,2 г і 2,0 г) в 100,0 мл. Контрольну групу (КГ) сформували з 38 хворих (12 (31,6 %) жінок і 26 (68,4 %) чоловіків віком від 42 до 82 років, медіана 63,3 року), які не отримували додаткового лікування та були зіставні за віком і статтю.

Діагностику метаболічного синдрому проводили відповідно до рекомендацій Міжнародної діабетологічної федерації (International Diabetes Federation (IDF), 2016).

Функціональний стан судинного ендотелію з'ясували за концентрацією ендотеліну-1 (ЕТ-1) у плазмі крові та вмістом стабільних метаболітів монооксиду азоту (NO). ЕТ-1 у сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного набору фірми Amersham Pharmacia Biotech і колонок для афінної хроматографії. Метод визначення кінцевих стабільних метаболітів NO у крові ґрунтується на відновленні нітратів (NO<sub>3</sub>) до нітритів (NO<sub>2</sub>) з визначенням останніх у реакції з реактивом П. Гріса. Кількість нітритів визначали за калібрувальним графіком. Обстеження пацієнтів проводили під час шпиталізації та через 10 і 28 днів лікування.

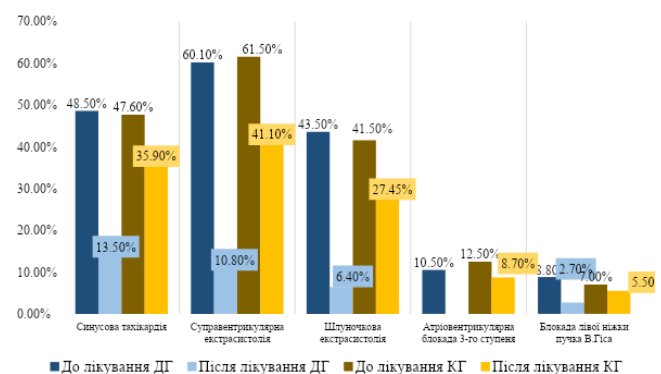
Окрім загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів (загальний аналіз крові, МВ фракції креатинфосфокінази, тропоніну Т, насичення артеріальної крові киснем, електрокардіографія (ЕКГ) у 12 стандартних відведеннях тощо) проводили цілодобове ЕКГ-моніторування усіх пацієнтів із автоматичним визначенням частоти й типу порушення ритму та провідності.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет прикладних програм STATISTICA (StatSoft, USA, v 6.0). Дані оцінювали за допомогою непараметричних методів статистики – Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні, U-тесту для порівняння показників у двох групах ( $p < 0,05$ ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Клінічно гострий коронарний синдром (ГКС) у обстежених хворих виявлявся класичним ангінозним синдромом, характерними змінами електрокардіограми та діагностичним підвищенням показників маркерів некрозу міокарда. За результатами добового моніторингу ЕКГ порушення ритму та провідності серця до лікування діагностували у 95,55 % хворих ДГ й у 94,74 % хворих КГ. Зокрема, найчастіше реєстрували суправентрикулярні або шлуночкові екстрасистоли (60,10 % проти 61,50 % ( $p = 0,03$ ) і 43,50 % проти 41,50 % ( $p = 0,03$ ) відповідно), синусову тахікардію (48,50 % проти 47,60 %), блокади різного ступеня та локалізації (19,30 % проти 19,50 % ( $p = 0,02$ )). Водночас зауважено несуттєву різницю частоти виникнення порушень ритму та провідності у виділених групах хворих до лікування (див. рисунок).

Констатовано, що у хворих ДГ, яким після балонної ангіопластики та стентування інфарктзалежної артерії до стандартного протокольного лікування додатково призначали цитопротектори, достовірно рідше виникали прояви реперфузійного синдрому, порівняно з хво-

рими КГ, зокрема, синусова тахікардія (13,50 % проти 35,90 %,  $p < 0,05$ ), шлуночкова екстрасистолія високих градацій (6,40 % проти 27,45 %,  $p < 0,05$ ) та суправентрикулярна екстрасистолія (10,80 % проти 41,10 %,  $p < 0,05$ ). У 12,50 % хворих КГ, які отримували стандартне лікування, виникали такі життєво небезпечні порушення ритму, як шлуночкова тахікардія і ФШ, що їх не фіксували у хворих ДГ. Крім цього, порівняння частоти виникнення порушень провідності показало достовірно частіше виникнення блокади лівої ніжки пучка В. Гіса (5,50 % проти 2,70 %,  $p < 0,05$ ) та повної атріовентрикулярної блокади (8,70 % проти 0,00 %,  $p < 0,05$ ) у хворих КГ, яким не призначали метаболічну терапію L-аргініном і L-карнітином. Зазначмо також, що у хворих ДГ, які отримували цитопротектори, частота виникнення аритмій і блокад у гострий період ІМ суттєво нижча, ніж у пацієнтів без додаткової метаболічної цитопротекції.



Динаміка частоти порушень ритму та провідності у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним мієлопластичним синдромом під впливом запропонованої програми лікування.

Перспективним завданням було також дослідження стану ендотеліальної функції судинного русла у хворих на гострий ІМ з коморбідним МС та можливої ролі ендотеліальної дисфункції у генезі реперфузійних аритмій. Саме антиаритмічна ефективність цитопротекторної upstream-терапії аргінінкарнітиновим комплексом може підтвердити концепцію мультифакторного патогенезу порушень ритму і провідності в разі реперфузійного синдрому. Водночас з'ясовано, що до лікування показники функціонального стану ендотелію у всіх хворих на ГКС (ІМ) в поєднанні з МС достовірно не відрізнялись між собою, але були суттєво порушені порівняно з референтними показниками (див. таблицю). Під час стандартного лікування у пацієнтів КГ вміст ЕТ-1 суттєво зменшувався, але й наприкінці стаціонарного етапу не досягав показників у здорових осіб ( $p < 0,05$ ). У хворих ДГ, яким після інтервенційного втручання на вінцевих судинах до комплексного лікування додатково включали курс лікування L-аргініном і L-карнітином, уже в наступні 10 діб активність ЕТ-1 знижувалась на 34,50 % ( $p < 0,05$ ).

**Динаміка показників ендотеліальної функції судин у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда) в поєднанні з метаболічним синдромом під впливом запропонованих програм лікування ( $M \pm m; p$ )**

Показники та обстежені групи		1-й день	10-й день	$p_1$	$p_2$
ЕТ-1, нг/мл	1	0,47 ± 0,02	0,48 ± 0,03	>0,05	>0,05
	2	0,96 ± 0,04	<u>0,65 ± 0,04</u>	<0,05	>0,05
	3	0,97 ± 0,04	<u>0,76 ± 0,03</u>	<0,05	<0,05
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	1	11,51 ± 0,33	11,57 ± 0,43	>0,05	>0,05
	2	4,87 ± 0,39	<u>7,79 ± 0,37</u>	<0,05	<0,05
	3	5,68 ± 0,38	<u>6,68 ± 0,35</u>	<0,05	<0,05
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	1	25,38 ± 0,41	25,43 ± 0,58	>0,05	>0,05
	2	12,91 ± 0,51	<u>18,91 ± 0,48</u>	<0,05	<0,05
	3	13,35 ± 0,38	<u>18,71 ± 0,37</u>	<0,05	<0,05
NO, мкмоль/л	1	36,89 ± 0,43	37,34 ± 0,45	>0,05	>0,05
	2	17,65 ± 0,32	<u>25,84 ± 0,62</u>	<0,05	>0,05
	3	19,47 ± 0,42	<u>24,45 ± 0,52</u>	<0,05	<0,05

**Примітки:** 1, 2, 3 – відповідно показники здорових осіб ( $n = 16$ ), у дослідній групі хворих і в групі контролю;  $p_1, p_2$  – відповідно достовірність різниці між параметрами у перший і десятий день лікування та десятим днем лікування і групою здорових; підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних показників здорових осіб.

Одночасно зі змінами активності ЕТ-1 у хворих на ГКС (ІМ) із коморбідним МС у фазі загострення хвороби зменшувався вміст метаболітів оксиду азоту, що може свідчити про виражене порушення мікроциркуляції [17, 19]. Так, уміст NO<sub>3</sub> і NO<sub>2</sub> у плазмі крові до лікування у хворих на ГКС (ІМ) з коморбідним МС зменшувався майже вдвічі, а загальний їх уміст у плазмі крові зменшувався на 45,0 % порівняно зі значеннями у здорових осіб. Водночас зауважмо, що загальноприйняте протокольне лікування не забезпечувало повного відновлення ендотеліальної функції судин у пацієнтів КГ із ГКС (ІМ) та коморбідним МС, загальний уміст метаболітів NO в плазмі крові у них був на 19,00 % менший ніж референтний показник ( $p < 0,05$ ). Водночас під впливом лікування з включенням аргінінкарнітинового комплексу у хворих ДГ вміст NO<sub>3</sub> і NO<sub>2</sub> у плазмі крові суттєво збільшувався вже до десятої доби лікування, а по завершенню лікування досягав референтних показників.

Підсумовуючи отримані результати дослідження, слід підкреслити клінічну однорідність і зіставність показників у хворих ДГ та КГ до лікування та несуттєву різницю в частоті виникнення у них порушень ритму і провідності. Проте структура ускладнень суттєво змінювалася залежно від використаної програми лікування. Так, у хворих ДГ, яким проведено ангіопластику і стентування інфарктзалежної вінцевої артерії з одночасним застосуванням цитопротекторів L-аргініном і

L-карнітином, достовірно зменшилися частота синусової тахікардії та суправентрикулярна і шлуночкова екстрасистолія. У 12,50 % хворих КГ, які отримували стандартне лікування, виникали такі життєво небезпечні порушення ритму, як шлуночкова тахікардія і ФШ, що їх не фіксували у хворих ДГ. Крім цього, у хворих КГ, які отримували стандартне лікування без додаткових цитопротекторних засобів, достовірно частіше виникали блокада лівої ніжки пучка В. Гіса та повна атріовентрикулярна блокада.

На нашу думку, достовірного позитивного результату впливу запропонованої цитопротекторної upstream-терапії для зниження частоти й вираженості аритмій у ранньому періоді ІМ (ГКС), в т. ч. реперфузійних аритмій, досягнуто саме завдяки кардіометаболічному впливу L-карнітину, який поліпшує енергетичний обмін у кардіоміоцитах, обмежує зону некрозу міокарда, запобігаючи ремоделюванню камер серця [5, 11, 18], зменшує оксидативний стрес, модулюючи співвідношення КоА до КоА-SH, що асимілює масив вільнорадикальних сполук у органелах, блокує нагромадження в цитоплазмі кардіоміоцитів ефірів жирних кислот, які можуть призводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [10, 12].

Запропонований медикаментозний комплекс у хворих на ГКС (ІМ) з коморбідним МС сприяв швидкому і повному відновленню досліджуваних показників ендотеліальної функції судин, що можна пояснити застосуванням L-аргініну, як основного субстрату для синтезу оксиду азоту [4, 9], та його вираженими антиоксидантними властивостями. Так, у багатьох дослідженнях продемонстровано, що в разі застосування L-аргініну після проведення стентування зменшувалася кількість рестенозів [5], завдяки його антигіпоксичній, антиоксидантній і мембраностабілізуючій активності, але основна його фізіологічна роль – це регуляція функціонального стану судин і забезпечення належної мікроциркуляції органів і тканин організму [14, 16, 17].

**Висновки.** У хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідним метаболічним синдромом, яким проведено балонну ангіопластику та стентування інфарктзалежної вінцевої артерії, спостерігається виражена судинна ендотеліальна дисфункція та електрична нестабільність, що супроводжується виникненням реперфузійних порушень ритму та провідності. Застосування аргінінкарнітинової суміші як upstream-терапії сприяло відновленню ендотеліальної функції і мало виражений антиаритмічний ефект, що дало змогу суттєво зменшити частоту виникнення і ступінь тяжкості таких ускладнень гострого періоду інфаркту міокарда як реперфузійні аритмії.

## Список літератури

1. Костіна ВМ, Зюзін ОВ, Зінченко ТМ. Метаболічний синдром: методи діагностики та реабілітації. Екологія. 2011;152(140):76–78 (Kostina VM, Ziuzin OV, Zinchenko TM. Metabolic syndrome: methods of diagnosis and rehabilitation. Ecology. 2011;152(140):76-78) (Ukrainian)
2. 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)
3. Мищенко Н. Влияние L-аргинина на уровень артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты двойного слепого рандомизированного клинического исследования. Диабетология, Тиреодология, Метаболічні розлади. 2017;2(38):26 (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. 2017;2(38):26) (Ukrainian)
4. Швед МІ, Пельо МЯ. Вплив кардіопротекторної метаболічної терапії на виникнення порушень ритму та провідності у хворих на інфаркт міокарда із метаболічним синдромом. Аритмологія. 2018;2(26):53–55 (Shved M, Pello M. Influence of cardioprotective metabolic therapy on the occurrence of rhythm and conduction disorders in patients with myocardial infarction with metabolic syndrome. Arithmology. 2018;2(26):53-55) (Ukrainian)
5. Швед МІ, Цуглевич ЛВ, Геряк СМ. Клінічна ефективність кардіоцітопротекторної терапії у хворих на гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда), яким проведено балонну ангіопластику та стентування коронарної артерії. Архів клінічної медицини. 2019;(1):31–37 (Shved MI, Tsuglevich LV, Geryak SM. Clinical efficacy of cardiocytoprotective therapy in patients with acute coronary syndrome (myocardial infarction) who underwent balloon angioplasty and coronary artery stenting. Archive of Clinical Medicine. 2019;(1):31-37) (Ukrainian) <https://doi.org/10.21802/acm.2019.1.2>
6. 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”. K.; 2014. 78 p.) (Ukrainian).
7. 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, Lishchyshyna 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”. K.; 2015. 67 p.) (Ukrainian).
8. Bhar-Amato J, Davies W, Agarwal S. Ventricular Arrhythmia after Acute Myocardial Infarction: The Perfect Storm. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2017;6(3):134-139. <https://doi.org/10.15420/aer.2017.24.1>
9. Catherine J, Cynthia J, Deepika R et al.: Safety and Effectiveness of Arginine in Adults. J Nutr. 2016;146(12):2587S-2593S. <https://doi.org/10.3945/jn.116.234740>
10. Colonna P, Iliceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: Results of the CEDIM trial. Am Heart J. 2000;139(2):124-130. <https://doi.org/10.1067/mhj.2000.103918>
11. DiNicolantonio J, Lavie C, Fares H, Menezes A, O’Keefe J. L-Carnitine in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2013;88(6):544-551. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.02.007>
12. George J, Shmuel S, Roth A, Herz I, Izraelov S, Deutsch V et al. L-Arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. Atherosclerosis. 2004;174(2):323-327. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.025>
13. Gorenk B, Blomström Lundqvist C, Brugada Terradellas J et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA and EAPCI task force. EuroIntervention. 2015;10:1095-1108. [https://doi.org/10.4244/EIJY14M08\\_19](https://doi.org/10.4244/EIJY14M08_19)
14. McKnight JR, Satterfield MC, Jobgen WS, Smith SB, Spencer TE, Meiningner CJ et al. Beneficial effects of L-arginine on reducing obesity: potential mechanisms and important implications for human health. Amino Acids. 2010;39:349-357. <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0598-z>
15. Paulson DJ. Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. Mol Cell Biochem. 1998;180(1,2):33-41. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5687-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5687-9_3)
16. Popolo A, Adesso S, Pinto A, Autore G, Marzocco S. L-arginine and its metabolites in kidney and cardiovascular disease. Amino Acids. 2014;46:2271-2286. <https://doi.org/10.1007/s00726-014-1825-9>
17. Suzuki T, Hirata K, Elkind MSV, Jin Z, Rundek T, Miyake Y et al. Metabolic Syndrome, Endothelial Dysfunction, and Risk of Cardiovascular Events: the Northern Manhattan Study. Am Heart J. 2008;156(2):405-410. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.02.022>
18. Wang ZY, Liu YY, Liu GH, Lu HB, Mao CY. L-Carnitine and heart disease. Mao CY. Life Sci. 2018;194:88-97. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.015>
19. Widmer J, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Glob Cardiol Sci Pract. 2014(3):291-308. <https://doi.org/10.5339/gcsp.2014.43>

Стаття надійшла до редакції журналу 09.05.2021 р.

**Конфлікт інтересів**

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

## Частота порушень ритму і провідності та антиаритмічна ефективність upstream-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідними метаболічним синдромом і ендотеліальною дисфункцією судин

М. І. Швед, І. О. Ястремська, Т.О. Добрянський

**Вступ.** Аритмії серця є найбільш частими реперфузійними ускладненнями у хворих на гострий інфаркт міокарда (ІМ).

**Мета.** Оцінити частоту порушень ритму та провідності й антиаритмічну ефективність upstream-терапії у хворих на гострий ІМ з коморбідними метаболічним синдромом (МС) і ендотеліальною дисфункцією судин.

**Матеріали й методи.** До дослідної групи увійшли 42 хворих із гострим ІМ з коморбідним МС, яким разом зі стандартним медикаментозним лікуванням проведено балонну ангіопластику та стентування інфарктзалежної вінцевої артерії. Пацієнти дослідної групи додатково отримали також п'ять внутрішньовенних вливань аргінінкарнітинової суміші. Група контролю (38 хворих на ІМ в поєднанні з МС) не отримувала додаткового лікування.

**Результати.** У хворих на гострий коронарний синдром (ІМ) з коморбідним МС після перкутанного коронарного втручання найчастіше виникав реперфузійний синдром з проявами порушень ритму і провідності. Під впливом стандартного медикаментозного лікування у хворих контрольної групи фіксували суттєве клінічно-функціональне поліпшення, проте резистентними до лікування залишились синусова тахікардія, шлуночкова екстрасистолія високих градацій і суправентрикулярна екстрасистолія. Одночасно у цих пацієнтів спостерігали виражену ендотеліальну дисфункцію судин. У хворих дослідної групи під впливом комплексного медикаментозного лікування із включенням L-аргініну та L-карнітину достовірно зменшилися частота порушень ритму і провідність уже на другу добу спостереження.

**Висновки.** У хворих на гострий ІМ з коморбідним МС, яким проведено балонну ангіопластику та стентування інфарктзалежної вінцевої артерії, спостерігається виражена судинна ендотеліальна дисфункція та електрична нестабільність, що супроводжується виникненням реперфузійних порушень ритму та провідності. Застосування аргінінкарнітинової суміші як upstream-терапії сприяло відновленню ендотеліальної функції та виявило виражений антиаритмічний ефект, що дало змогу суттєво зменшити частоту виникнення і ступінь тяжкості таких ускладнень гострого періоду ІМ як реперфузійні аритмії.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, метаболічний синдром, реперфузійний синдром, upstream-терапія, L-аргінін, L-карнітин.

## Frequency of Arrhythmias and Conduction and Antiarrhythmic Efficacy of Upstream Therapy in Patients with Acute Myocardial Infarction with Comorbid Metabolic Syndrome and Vascular Endothelial Dysfunction

M. Shved, I. Yastremskaya, T. Dobriansky

**Introduction.** Cardiac arrhythmias and conduction disorders are the most common reperfusion complications in patients with myocardial infarction (MI) in both acute and late postinfarction periods, which significantly complicates the course of the disease and often leads to an unfavorable prognosis for the early and distant periods.

**The aim of the study.** To evaluate the frequency of arrhythmias and conduction and the antiarrhythmic efficacy of upstream therapy in patients with acute MI with comorbid metabolic syndrome (MS) and endothelial vascular dysfunction.

**Materials and methods.** The experimental group consisted of 42 patients with acute myocardial infarction in combination with MS, who underwent urgent coronary angiography followed by balloon angioplasty and stenting of the infarct-dependent coronary artery, as well as standard drug therapy according to the MOH protocol. Patients in the experimental group also received 5 intravenous infusions of arginine-carnitine mixture (4.2 g and 2.0 g, respectively) in 100 ml of solvent. The nature of the clinical course of MI was compared with that in 38 patients with MI in combination with MS (control group), who did not receive additional treatment and were comparable in age ( $56.64 \pm 0.91$  and  $54.85 \pm 0.76$  years, respectively).

**Results.** It was found that patients with MI with comorbid MS on percutaneous coronary intervention most often developed reperfusion syndrome with manifestations of arrhythmias and conduction. Under the influence of standard

drug treatment in patients of the control group there was a significant clinical and functional improvement, though sinus tachycardia, ventricular extrasystole of high grades and supraventricular extrasystole remained resistant to treatment. There was also a pronounced endothelial vascular dysfunction, which in the process of standard treatment in patients of the control group did not reach the level of healthy individuals ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** In patients with acute MI with comorbid MS, who underwent balloon angioplasty and stenting of the infarct-dependent coronary artery, a pronounced vascular endothelial dysfunction and electrical instability is observed, accompanied by reperfusion arrhythmias and arrhythmias. The use of arginine-carnitine mixture as upstream therapy helped to restore endothelial function and showed a pronounced antiarrhythmic effect, which significantly reduced the incidence and severity of complications of acute MI such as reperfusion arrhythmias.

**Keywords:** acute coronary syndrome, metabolic syndrome, upstream therapy, reperfusion syndrome, L-arginine, L-carnitine.

#### Відомості про авторів

1. Швед Микола Іванович; Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; +38(050)978-31-35; shved@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5331-5602>; Researcher ID F-6783-2016.
2. Ястремська Ірина Олександрівна; Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, кафедра невідкладної та екстреної медичної допомоги (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1); аспірантка кафедри; +38(096)557-39-29; yastremskaio@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6884-6705>.
3. Добрянський Тарас Олегович; Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, кафедра хірургії № 2 (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1); аспірант кафедри; +38(097)678-04-67; dobrianskyi@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0377-7002>.

**В. А. Скибчик<sup>1</sup>, О. С. Пилипів<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького<sup>2</sup> КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради»

## Стан когнітивних функцій у хворих на гіпертонічну хворобу I–II стадій, 2–3-го ступенів, помірного й високого кардіоваскулярного ризику та гендерні особливості виявлених порушень

**Вступ.** Сьогодні значну увагу приділяють раннім проявам ураження головного мозку як «органа-мішені» у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) [3, 6], адже відомо, що підвищений артеріальний тиск (АТ) є не лише чинником ризику інсультів і транзиторних ішемічних атак, але й вагомим предиктором виникнення когнітивних порушень (КП) [5, 6]. Доведено, що підвищення АТ на 10 мм рт. ст. у людей молодого та середнього віку збільшує ризик виникнення когнітивних розладів на 40,0 % у старшого віку [7, 8]. Навіть серед хворих на ГХ 1–2-го ступенів, які не мають цереброваскулярних хвороб у анамнезі, у 60,2 % виявляють ознаки порушення когнітивних функцій за результатами нейропсихологічного тестування [1]. Водночас розлади когнітивних функцій істотно впливають на якість життя, знижують здатність до навчання, надбання нових знань і навичок, змушують змінювати звичний спосіб життя й часто припиняти або обмежувати професійну діяльність [4]. Оскільки у світі спостерігається старіння населення, зростання поширеності основних чинників ризику серцево-судинних хвороб, збереження когнітивних функцій у хворих на ГХ набуває особливої актуальності.

**Мета дослідження.** Оцінити стан когнітивних функцій у хворих на гіпертонічну хворобу I–II стадій, 2–3-го ступенів, помірного й високого кардіоваскулярного ризику та з'ясувати гендерні особливості виявлених порушень.

**Матеріали й методи дослідження.** Набір клінічного матеріалу здійснювали в кардіологічному та поліклінічному відділеннях КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради». Після отримання письмової згоди на проведення обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України, у рандомізований

спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю АГ I–II стадій, 2–3-го ступенів, помірного та високого кардіоваскулярного ризику до дослідження включено 90 пацієнтів (переважали чоловіки (58,89 %), середній вік  $49,66 \pm 8,74$  року). Середня тривалість хвороби становила  $7,7 \pm 3,9$  року.

Діагноз АГ поставлено відповідно до рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів з ведення хворих на АГ, розроблених у 2013 і 2018 рр., рекомендацій комітету ВООЗ (1996) та Уніфікованого клінічного протоколу з артеріальної гіпертензії (2012).

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, яке включало збір скарг, анамнезу захворювання та життя, повне фізикальне обстеження, антропометричні виміри з визначенням індексу маси тіла (ІМТ), лабораторні (визначення показників загального холестеролу (ЗХС), холестеролу ліпопротеїнів низької і високої щільності (ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), глюкози крові, креатиніну з обчисленням швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ, електролітів крові) та інструментальні методи дослідження (амбулаторне моніторування АТ, електрокардіографія, ехокардіографія).

Для об'єктивізації когнітивних порушень використовували нейропсихологічне тестування згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги «Деменція» (2016) [2]: опитування пацієнтів, шкала оцінки когнітивних функцій лікарем загальної практики (General Practitioner Assessment of Cognition - GPCOG), коротка шкала дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination - MMSE). Стійкість уваги та швидкість сенсомоторних реакцій оцінювали за допомогою таблиць В. Шульте. Нейропсихологічне тестування

проводили в першій половині дня в тихому, добре освітлюваному приміщенні. Тестування тривало не більше 30 хв, щоб звести до мінімуму вплив втоми на його результати. Згідно з критеріями MMSE, сумарну кількість балів менше 26 оцінювали як помірні КП.

Після отримання результатів нейропсихологічного тестування для з'ясування гендерних особливостей КП усіх хворих стратифікували на дві групи – жінки ( $n = 37$ , середній вік  $48,54 \pm 8,87$  року) та чоловіки ( $n = 53$ , середній вік  $50,43 \pm 8,65$  року). До контрольної групи увійшли 46 здорових осіб аналогічних статі й віку з нормальним рівнем АТ і без наявності ГХ в анамнезі. Базова характеристика пацієнтів, включених у дослідження, представлена в табл. 1.

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика хворих на гіпертонічну хворобу та осіб контрольної групи**

Показники (референтні значення)	Хворі на ГХ (n = 90)	Практично здорові особи (n = 46)	P
	M ± SD	M ± SD	
Вік, роки	47,54 ± 3,33	45,88 ± 3,03	0,12
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> )	26,66 ± 3,29	25,38 ± 2,7	0,02
ЗХС, ммоль/л (<5,0 ммоль/л)	5,1 ± 1,22	4,24 ± 1,02	0,01
ХС ЛПНЦ, ммоль/л (<3,0 ммоль/л)	3,2 ± 1,09	2,15 ± 0,98	0,001
Глюкоза, ммоль/л (3,5–5,5 ммоль/л)	4,91 ± 0,77	4,24 ± 1,02	0,64
Креатинін, мкмоль/л (53,0–97,0 мкмоль/л (ж) 80,0–115,0 мкмоль/л (ч))	75,07 ± 17,74	74,2 ± 18,29	0,86
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> (>90 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> )	94,58 ± 17,26	95,78 ± 18,2	0,81
GPCOG, бали (>5 балів)	6,86 ± 1,68	8,26 ± 0,68	0,001
MMSE, бали (>27 балів)	27,02 ± 1,19	28,67 ± 0,72	0,001
Таблиці В. Шульте, с (30–40 с)	45,86 ± 8,71	39,21 ± 5,77	0,01

**Примітка.** Розбіжності достовірні за  $p < 0,05$ .

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на комп'ютері з використанням пакета статистичного аналізу Microsoft Excel 2016 та програми IBM SPSS Statistics 20. Різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною за  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед обстежених хворих на ГХ I–II стадій, 2–3-го ступенів, помірного та високого кардіоваскулярного ризику помірні КП виявлено у 36 (40,00 %), тобто сумарний бал MMSE у них становив 24–26 балів (рис. 1). Сума балів за шкалою MMSE у пацієнтів із КП становила  $25,47 \pm 0,88$  бала й була достовірно нижча, ніж у пацієнтів без КП ( $p = 0,001$ ).



Рис. 1. Частота виявлення когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу за шкалою MMSE.

Хворі на ГХ найчастіше скаржилися на біль голови (81,11 %), запаморочення (67,78 %), шум у вухах і голові (64,44 %), розлади сну (57,61 %), загальну слабкість і підвищену втомлюваність (54,44 %), порушення пам'яті й уваги (47,78 %), швидку втомлюваність під час розумової діяльності (45,56 %). Зазначимо, що у пацієнтів із діагностованими КП скарги були більш виражені (рис. 2).

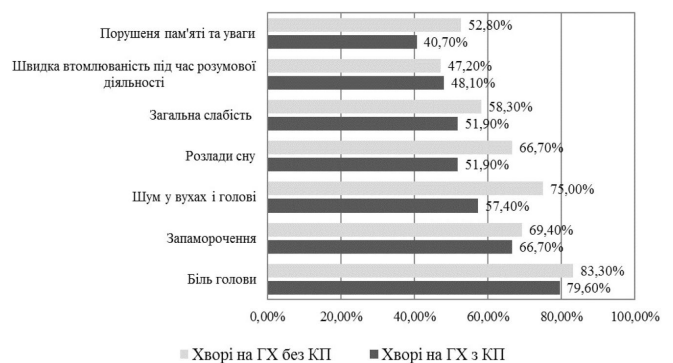


Рис. 2. Розподіл скарг серед хворих на гіпертонічну хворобу з когнітивними порушеннями та без них.

Аналіз результатів опитування показав, що більшість хворих на ГХ не могли дібрати потрібні слова під час розмови (61,11 %), а також мали проблеми зі запам'ятовуванням подій чи розмов, що відбулися останнім часом (56,67 %). 35,56 % опитуваних забували вживати ліки або вживали в неналежний час. Ще 23,33 % пацієнтів не могли впоратися із фінансовими справами та управлінням грошима (оплата рахунків, складання бюджету) (рис. 3).

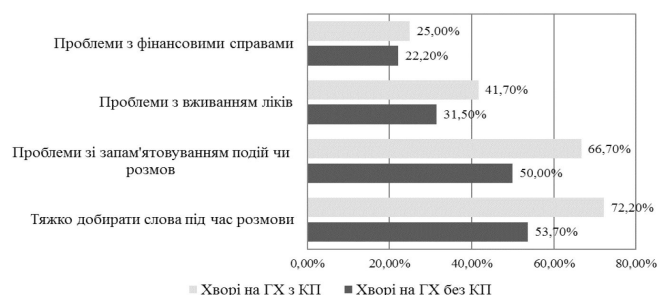


Рис. 3. Розподіл результатів опитування серед хворих на гіпертонічну хворобу з когнітивними порушеннями та без них.

Серед чоловіків КП виявлено у 43,4 % випадків ( $n = 23$ ), тоді як серед жінок – у 35,1 % ( $n = 13$ ). Пацієнти чоловічої та жіночої статей достовірно не відрізнялися за віком ( $p = 0,32$ ), середньою величиною ІМТ

( $p = 0,63$ ), ЗХС ( $p = 0,27$ ), ХС ЛПНЩ ( $p = 0,29$ ), ХС ЛПВЩ ( $p = 0,26$ ) і ТГ ( $p = 0,11$ ) у крові. Чоловіки достовірно частіше курили (частка курців серед чоловіків становила 66,0 %, серед жінок – 13,5 %,  $p = 0,001$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика показників у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від статі**

Показники (референтні значення)	Жінки (n = 37)		Чоловіки (n = 53)		t	p
	M ± SD	Me [Q1;Q3]	M ± SD	Me [Q1;Q3]		
Вік, роки	48,54 ± 8,87	50,00 [40,00; 56,00]	50,43 ± 8,65	52,00 [47,00; 58,00]	1,01	0,32
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (18,5–24,9 кг/м <sup>2</sup> )	26,88 ± 3,79	25,80 [24,20; 29,20]	26,51 ± 2,93	26,30 [24,20; 28,10]	0,49	0,63
ЗХС, ммоль/л (<5,0 ммоль/л)	4,93 ± 1,29	4,80 [4,1; 5,6]	5,22 ± 1,17	5,10 [4,3; 6,1]	1,10	0,27
ХС ЛПНЩ, ммоль/л (<3,0 ммоль/л)	3,13 ± 1,21	2,8 [2,39; 3,62]	3,39 ± 0,99	3,40 [2,7; 4,12]	1,44	0,15
ХС ЛПВЩ, ммоль/л (>1,2 ммоль/л)	1,36 ± 0,34	1,40 [1,2; 1,6]	1,27 ± 0,34	1,40 [1,1; 1,4]	1,14	0,26
ТГ, ммоль/л (<1,7 ммоль/л)	1,38 ± 0,28	1,40 [1,2; 1,6]	1,47 ± 0,26	1,50 [1,3; 1,7]	1,62	0,11
MMSE, бали (>27 балів)	27,19 ± 1,41	27,00 [26,00; 28,00]	26,57 ± 1,37	27,00 [26,00; 27,00]	2,09	0,04
GPCOG, бали (>5 балів)	6,89 ± 1,85	7,0 [6,00; 7,00]	6,45 ± 1,89	6,0 [6,00; 8,00]	1,15	0,26
Тест В. Шульте, с (30–40 с)	44,73 ± 7,99	43,22 [39,23; 51,23]	47,74 ± 8,85	47,21 [41,39; 53,34]	1,68	0,10

**Примітки:** t – критерій Стьюдента; розбіжності достовірні за  $p < 0,05$ .

Порівняння результатів нейропсихологічного тестування жінок і чоловіків засвідчило більш достовірно виражені зміни когнітивних функцій у осіб чоловічої статі. Зокрема, у хворих на ГХ чоловіків середній показник за шкалою MMSE становив 26,57 ± 1,37 бала, тоді як у жінок – 27,19 ± 1,41 бала ( $p = 0,04$ ). На основі проведеного аналізу субтестів MMSE серед чоловіків виявлено достовірно менші параметри лічильних функцій ( $p = 0,01$ ), ніж серед жінок. Також у чоловіків були нижчі показники короткотривалої

пам'яті та орієнтування у часі, а жінки гірше відтворювали вербальний матеріал, хоча достовірної різниці між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ) (рис. 4).

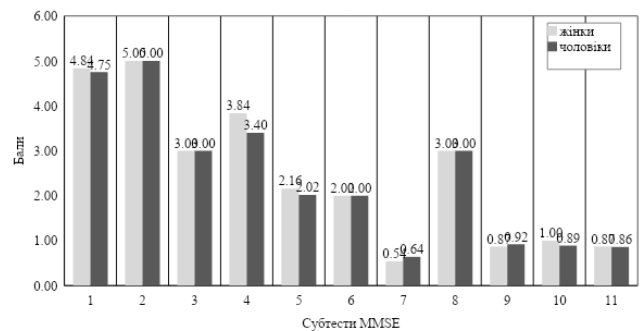


Рис. 4. Порівняння виконання субтестів MMSE між жінками та чоловіками.

**Примітки:** 1 і 2 – орієнтація в часі та просторі; 3 – запам'ятовування трьох слів; 4 – уважність і лічба; 5 – відтворення слів; 6 – найменування предметів; 7 – повторення речення; 8 – виконання трьохстадійного завдання; 9 – виконання написаного завдання; 10 – написання простого речення; 11 – копіювання малюнка.

Середній бал тесту GPCOG у жінок становив 6,89 ± 1,85, тоді як у чоловіків 6,45 ± 1,89 ( $p = 0,26$ ). Гірші показники швидкості виконання завдань за таблицями В. Шульте також констатовано у чоловіків – 47,74 ± 8,85 с проти 47,73 ± 7,99 с у жінок, проте відмінність статистично незначуща ( $p = 0,10$ ).

Отримані результати кореляційного аналізу засвідчили обернений слабкий кореляційний зв'язок із чоловічою статтю та показниками когнітивних функцій за шкалою MMSE ( $r = -0,22$ ,  $p = 0,03$ ). Також виявлено, що ризик виникнення КП у хворих на ГХ чоловіків на 42,00 % вищий, ніж у хворих на ГХ жінок (OR = 1,42 ± 0,32, при 95% ДІ [0,18–2,65]).

**Висновки.** Серед хворих молодого та середнього віку з гіпертонічною хворобою I–II стадій, 2–3-го ступенів, помірного та високого кардіоваскулярного ризику у 40,00% виявлено помірні когнітивні порушення за шкалою MMSE.

Когнітивні порушення частіше діагностували у чоловіків (43,40 %), ніж у жінок (35,10 %), зокрема, у чоловіків були гірші параметри лічильних функцій, короткотривалої пам'яті та орієнтування в часі.

## Список літератури

- Боев СС, Доценко МЯ, Шехунова Ю, Дедова ВО, Герасименко ЛВ. Корекція та лікування помірних когнітивних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію. Рациональна фармакотерапія. 2015;3(36):55–60 (Boev SS, Dotsenko MYa, Shekhunova IO, Dedova VO, Herasimenko LV. Correction and treatment of moderate cognitive impairment in patients with arterial hypertension. Rational Pharmacotherapy. 2015;3(36):55-60) (Ukrainian)
- Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 19.07.2016 р. № 736 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при деменції». 2016. (Ministry of Health of Ukraine. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 19.07.2016 № 736 "On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for dementia". 2016) (Ukrainian)
- Мищенко ЛА, Гулкевич ОВ. Кардіocereбральний континуум при артеріальній гіпертензії: шляхи корекції. Міжнародний неврологічний журнал. 2019;1(103):60–65 (Mishchenko LA, Hulkevich OV. Cardiocerebral continuum in arterial hypertension: ways of correction. International Journal of Neurology. 2019;1(103):60-65) (Ukrainian) <https://doi.org/10.22141/2224-0713.1.103.2019.158640>



4. Старчина ЮА. Недементные когнитивные нарушения: современный взгляд на проблему. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(2):71–76 (Starchina YuA. Non-dementia cognitive impairment: a modern view on the problem. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017;9(2):71-76) (Russian) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-2-71-76>
5. Hughes TM, Sink KM. Hypertension and its role in cognitive function: current evidence and challenges for the future. Am J Hypertens. 2016;29:149-157. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv180>
6. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB et al. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2016;68:e67-e94. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000053>
7. Kimm H, Lee PH, Shin YJ, Park KS, Jo J, Lee Y et al. Mid-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. Arch Gerontol Geriatr. 2011;52(3):117-122. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.09.004>
8. Yasar S, Schuchman M, Peters J, Anstey KJ, Carlson MC, Peters R. Relationship between antihypertensive medications and cognitive impairment: Part I. Review of human studies and clinical trials. Curr Hypertens Rep. 2016;18(8):67. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0674-1>

Стаття надійшла до редакції журналу 15.03.2021 р.

#### Конфлікт інтересів

Автори статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

## Стан когнітивних функцій у хворих на гіпертонічну хворобу I–II стадій, 2–3-го ступенів, помірного й високого кардіоваскулярного ризику та гендерні особливості виявлених порушень

В. А. Скибчик, О. С. Пилипів

**Вступ.** Як відомо, підвищений артеріальний тиск (АТ) є вагомим предиктором виникнення когнітивних порушень (КП). Доведено, що підвищення АТ на 10 мм рт. ст. у молодому та середньому віці збільшує ризик виникнення когнітивних розладів на 40,0 % у старшому віці.

**Мета.** Оцінити стан когнітивних функцій у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) I–II стадій, 2–3-го ступенів, помірного й високого кардіоваскулярного ризику та з'ясувати гендерні особливості виявлених порушень.

**Матеріали й методи.** Обстежено 90 хворих на ГХ I–II стадій, 2–3-го ступенів, помірного та високого кардіоваскулярного ризику (середній вік  $49,66 \pm 8,74$  року). Для об'єктивізації КП проводили нейропсихологічне тестування: опитування пацієнтів, шкала оцінки когнітивних функцій лікарем загальної практики (General Practitioner Assessment of Cognition - GPCOG), коротка шкала дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination - MMSE), таблиці В. Шульте. Згідно з критеріями MMSE, сумарну кількість балів менше 26 оцінювали як помірні КП.

**Результати.** Серед обстежених хворих на ГХ I–II стадій, 2–3-го ступенів, помірного та високого кардіоваскулярного ризику помірні КП виявлено у 36 (40,00 %). Сума балів за шкалою MMSE у пацієнтів із КП становила  $25,47 \pm 0,88$  бала і була достовірно нижча, ніж у пацієнтів без КП ( $p = 0,001$ ). Більш достовірно вираженими зміни когнітивних функцій були у чоловіків, середній показник за шкалою MMSE у яких становив  $26,57 \pm 1,37$  бала, тоді як у жінок –  $27,19 \pm 1,41$  бала ( $p = 0,04$ ).

**Висновки.** ГХ є значущим чинником ризику виникнення когнітивних порушень. Зокрема, у 40,00 % хворих на ГХ I–II стадій, 2–3-го ступенів, помірного та високого кардіоваскулярного ризику виявлено помірні КП за шкалою MMSE, при цьому частіше серед чоловіків.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, когнітивні порушення, нейропсихологічне тестування.

## The Condition of Cognitive Functions in Patients with Stage 1 and Stage 2 Hypertension of 2-3 Degrees, with Moderate and High Cardiovascular Risk and Gender Characteristics of the Revealed Disorders

V. Skybchik, O. Pylypiv

**Introduction.** It is known that in addition to transient ischemic attacks and insults, hypertension is often the cause of asymptomatic brain damage, including cognitive impairment (CI). Most of these studies show a positive relationship between midlife hypertension and cognitive decline at the advanced age. CI significantly affect the quality of life

of patients, reduce the ability to learn, acquire new knowledge and skills, force them to change their usual way of life and often stop or reduce professional activities.

**The aim of the study.** To analyze the condition of cognitive functions in patients with stage 1 and stage 2 hypertension of 2nd-3rd degrees, with moderate and high cardiovascular risk and evaluate their gender peculiarities.

**Materials and methods.** The study included 90 patients with stage 1 and stage 2 hypertension. The average age of patients with hypertension was  $49.66 \pm 8.74$  years old. The average course of the disease was  $7.7 \pm 3.9$  years. The comparison group consisted of 46 healthy individuals with normal blood pressure levels and without hypertension in anamnesis (the average age -  $45.88 \pm 3.03$  years old). Applied methods included general clinical, methods of neuropsychological testing (MMSE, GPCOG, W. Schulte test), standard general clinical and biochemical laboratory methods (blood lipid spectrum, blood glucose, creatinine with GFR, electrolytes), instrumental (12-lead ECG, ambulatory monitoring of blood pressure, echocardiography in B-, D-modes), and statistical methods.

**Results.** Patients with hypertension scored significantly less on the MMSE scale ( $26.82 \pm 1.41$  scores vs.  $28.89 \pm 0.82$  scores,  $p = 0.001$ ) and GPCOG ( $6.63 \pm 1.88$  scores vs.  $8.35 \pm 0.71$  scores,  $p = 0.001$ ) compared with healthy individuals and spent more time on performing Walter Schulte test ( $46.51 \pm 8.59$  seconds vs.  $36.69 \pm 6.77$  seconds,  $p = 0.001$ ). Moderate CI were detected in 36 patients (40.00 %) among the examined hypertensive patients; it means that the total score of MMSE was 24-26 scores (the norm is 27-30 scores). The total score on the MMSE scale was  $25.47 \pm 0.88$  in hypertensive patients with CI and was significantly lower than in hypertensive patients without CI ( $p = 0.001$ ). Cognitive functions in patients with CI were characterized by poorer indices of memory, counting and executive functions.

It should be noted that the revealed changes had more reliable manifestations in male hypertensive patients. In particular, the total score on the MMSE scale was  $26.57 \pm 1.37$ , while in female ones it was  $27.19 \pm 1.41$  scores ( $p = 0.04$ ). CI on the MMSE scale were diagnosed in 43.4 % ( $n = 23$ ) of male patients and in 35.1 % ( $n = 13$ ) of female patients. The total score was also higher on the GPCOG scale in female patients -  $6.89 \pm 1.85$  scores vs.  $6.45 \pm 1.89$  scores,  $p = 0.26$ . Instead, the time to complete the tasks according to the Walter Schulte tables was longer in male patients -  $47.74 \pm 8.85$  seconds vs.  $47.73 \pm 7.99$  seconds,  $p = 0.10$ , respectively. The parameters of counting functions were significantly lower ( $p = 0.01$ ) in the group of male hypertensive patients compared with female ones. Besides, men had lower indicators of short-term memory and orientation, women reproduced worse verbal material, but the difference was statistically insignificant ( $p > 0.05$ ).

The sum of scores on the MMSE scale conversely correlated with male gender ( $r = -0.22$ ,  $p = 0.03$ ). The risk of low values of MMSE indices in male patients with hypertension was 42.00 % higher than in female ones (OR =  $1.42 \pm 0.32$ , with 95% CI [0.18-2.65]).

**Conclusions.** Hypertension is a significant independent risk factor for developing new cases of cognitive impairment. In particular, among the patients with stage 1 and stage 2 hypertension of 2nd-3rd degrees, with moderate and high cardiovascular risk, moderate cognitive impairment was revealed in 36 patients (40,00 %), the revealed changes were more manifested in male hypertensive patients.

**Keywords:** arterial hypertension, cognitive impairment, neuropsychological testing.

#### Відомості про авторів

1. Скибчик Василь Антонович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини ФПДО (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); доктор медичних наук, професор, професор кафедри; 79045, м. Львів, вул. Стрийська, 292; +38(050)370-35-89, profvas292@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7140-0162>
2. Пилипів Олеся Сергіївна; КП «Центральна міська лікарня Червоноградської міської ради» (80100, м. Червоноград, вул. Івасюка, 2; +38(032)492-15-07); кандидатка медичних наук, лікарка-кардіологиня; 80100, м. Червоноград, вул. Івасюка, 9, кв. 33; +38(063)968-49-13; olesia.peleshko@yahoo.com

**В. Ю. Добрянська**

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучнотканинною дисплазією; їх корекція завдяки включенню до протокольної програми лікування карнітинаргінінового комплексу

**Вступ.** Аналіз причин оперативних розроджень, акушерських і перинатальних ускладнень, у т. ч. травматизації, маткових кровотеч, дав змогу визначити роль вроджених і набутих аномалій розвитку сполучної тканини (СТ) у функціональному стані вагітної матки [8, 12, 13, 22, 27]. Частота діагностики проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) серед жінок репродуктивного віку досягає 33,1 % [21, 23, 30]. Найбільш поширеними, такими, що ускладнюють перебіг вагітності, є недиференційовані дисплазії СТ: нейроциркуляторна дистонія, структурні аномалії серця (пролапси мітрального клапана або клапана аорти), венозні варикозні процеси, пролапси геніталій тощо [1, 9, 23]. Водночас поширеність пролапсу мітрального клапана (ПМК) незначно переважає серед жінок. Беручи до уваги негативний вплив ПМК на скоротливу здатність міокарда й часте поєднання з порушеннями ритму серця і провідності, можна передбачити їх несприятливий вплив на перебіг вагітності, пологів і розвиток плода [7, 16, 24, 25].

Доведено також єдність між дефектами СТ і формуванням матково-плацентарної недостатності не лише внаслідок ураження сполучнотканинних волокон артерій еластичного або змішаного типу, але й через виникнення ендотеліальної дисфункції мікросудин [14, 15], що й зумовлює схильність до маткових кровотеч (менорагій, патологічної крововтрати після пологів і абортів), а в перинатальному аспекті – підвищену частоту формування крововиливів, зокрема кефалогематом [18–20].

Наведені механізми патогенезу фенотипних проявів дисплазії СТ у вагітних та їх тригерного впливу на виникнення ante- і перинатальних ускладнень передбачають можливість впливу лікарських засобів метаболічної та цитопротекторної дії на ці патологічні процеси [6, 10, 26]. Найбільш перспективними та фізіологічними можуть бути L-карнітин і L-аргінін, які володіють антигіпоксичною, мембраностабілізуювальною, антиоксидантною і дезінтоксикаційною активністю [3, 17], регулюють функціональний стан ендотелію судин і забезпечують відповідну якість мікроциркуляції органів і тканин організму [5, 11]. L-карнітин відіграє також важливу роль у енергетичному обміні в міокарді завдяки перенесенню вільних жирних кислот із цитозолу всередину мітохондрій для окисного метаболізму в кардіоміоциті [2, 28], що позитивно впливає на функціональний стан лівого шлуночка [4, 29]. Зазначені факти стали обґрунтуванням для потреби оцінки стану серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із НДСТ та дослідження клінічної ефективності корекції карнітинаргініновим комплексом таких проявів сполучнотканинної дисплазії, як систолічна та ендотеліальна дисфункції.

**Мета дослідження.** З'ясувати особливості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою дисплазією сполучної тканини та ефективність їх корекції, завдяки включенню до протокольної програми лікування карнітинаргінінового комплексу.

**Матеріали й методи дослідження.** Після отримання письмової згоди на проведення обстеження,

згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю недиференційованої сполучнотканинної дисплазії у вагітних, яких лікували в Тернопільському обласному перинатальному центрі «Мати і дитина», в дослідження включено 47 жінок, у яких діагностовано від двох до восьми окремих ознак НДСТ, в т. ч. ПМК, із та без частої екстрасистолії. Вік пацієнток від 19 до 30 (у середньому  $21,9 \pm 2,8$ ) років. Контрольну групу сформували із 15 здорових вагітних такого ж віку й терміну вагітності. Для ідентифікації синдрому НДСТ використовували міжнародну фенотипну шкалу М. Gleshbi (1989), для визначення клінічної значущості сукупності ознак НДСТ в межах середнього й важкого ступенів дисплазії – оцінку таблицю Л. Н. Фоміної (2000).

Дослідження передбачало: 1) загальноклінічне та лабораторно-біохімічне обстеження; 2) анкетування за розробленою анкетною для виявлення фенотипних маркерів сполучнотканинної дисплазії і стигм дисембріогенезу, обтяженої спадковості за різними недугами; 3) визначення функціонального стану судинного ендотелію за вмістом ендотеліну-1 (ЕТ-1) у плазмі крові (за допомогою імуноферментного набору Amersham Pharmacia Biotech і колонок для афінної хроматографії) та вмістом стабільних метаболітів монооксиду азоту (NO) в реакції з реактивом П. Гріса. Кількість нітритів визначали за калібрувальним графіком [22]; 4) електрокардіографічне дослідження в 12 загальноприйнятих відведеннях; 5) холтеровський моніторинг електрокардіограми за допомогою програмно-апаратного комплексу DiaCard («Сольвейг», Україна); 6) ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) в М-, В- і Д-режимах на апараті Toshiba istyle SSA-580A.

Під час передпологової підготовки вагітних із НДСТ і для профілактики акушерських ускладнень, спричинених порушеннями серцево-судинної діяльності, в дослідній групі (ДГ), до якої включили 27 вагітних, застосовували метаболічну підтримку, призначивши внутрішньовенне вливання 2,0 г L-карнітину та 4,2 г L-аргініну в формі розчину для інфузій по 100,0 мл один раз на добу курсом 10 днів. До контрольної групи (КГ) увійшли 20 пацієнток зі стандартним веденням жінок із НДСТ перед пологами.

Клінічну й антиаритмічну ефективність лікування оцінювали за клінічно-інструментальними показниками через 10–15 днів лікування, повторне комплексне обстеження проводили на 36-му тижні вагітності та через добу після пологів.

Для статистичної обробки отриманих результатів застосовували пакет статистичних програм SPSS Statistica v18 та програми Microsoft Excel-2013. Отримані результати оцінювали за допомогою непараметричних методів статистики – Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні й U-тесту для порівняння показників у двох групах ( $p < 0,05$ ).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Ретроспективним аналізом визначено, що НДСТ є у 29,3 % вагітних, що відповідає популяційній поширеності, а також поширеності НДСТ в Україні [30]. До чинників акушерського ризику увійшли такі характерні для НДСТ конституціональні особливості, як астенічна статура з дефіцитом маси тіла (вірогідний ризик (ВР) 5,57; довірчий інтервал (ДІ) 4,01–7,67;  $p < 0,05$ ), маса тіла менше 55,0 кг перед вагітністю (ВР 2,4; ДІ 1,48–3,64;  $p < 0,05$ ). Серед перегестаційних чинників часто виявляли патологічні стани, що їх вважають «асоційованими» з НДСТ: ПМК, артеріальна гіпотонія, вегетосудинна дистонія, варикозна хвороба, схильність до частих застудних хвороб, дискінезія жовчевих шляхів, хронічна патологія органів сечовиділення. У репродуктивному анамнезі фіксували високу частоту передчасних пологів (ВР 4,43; ДІ 1,87–10,52;  $p < 0,05$ ), загрози викидня (ВР 1,88; ДІ 1,07–3,31;  $p < 0,05$ ), перинатальних втрат (ВР 1,57; ДІ 5,13–16,58;  $p < 0,05$ ), маткових кровотеч після пологів і викиднів (ВР 3,05; ДІ 2,03–4,55;  $p < 0,05$ ), що статистично підтверджує патологічний вплив НДСТ на перебіг вагітності й пологів.

Через природні шляхи народили 79,3 % жінок із НДСТ, а висока частота кесарських розтинів (20,7 %, у тому числі 14,0 % за екстреною потребою – кровотеча внаслідок передчасного відшарування нормально розміщеної плаценти, передлежання плаценти, поперечне/косе положення плода, а також 9,0 % через диспропорцію таза та голівки, розгинального вставлення голівки, аномалії пологової діяльності) вдвічі більша, ніж у контролі, що дає підставу вважати осіб із НДСТ групою ризику для оперативного розродження і проведення ургентних кесарських розтинів у зв'язку з патологічним перебігом пологів.

Таким чином, результати проведеного ретроспективного дослідження свідчать, що наявність ознак НДСТ є чинником акушерського ризику і передумовою спадкового характеру щодо виникнення аномалій пологової діяльності.

Додатковим специфічним чинником ризику і загрози патологічного перебігу вагітності та пологів у обстежених була наявність у них ПМК в поєднанні з частою екстрасистолією. Як фенотипні маркери аритмогенезу (в т. ч. екстрасистолічної аритмії) у жінок із ПМК слід розглядати: зріст  $> 180,0$  см, гіпермобільність суглобів, підвищену розтяжність шкіри, ознаки зап'ястка та великого пальця, варикоз ( $p < 0,001$ ), які виявляють позитивні кореляційні зв'язки ( $r$  від 0,19 до 0,25,  $p < 0,05$ ) із такими характеристиками ПМК, як ступінь пролабування передньої стулки мітрального клапана, наявність міксоматозної дегенерації стулок, мітральної регургітації та двохстулкового пролабування, що певним чином визначає тяжкість і особливості перебігу ПМК у вагітних.

Серед пацієнток цієї групи було 27 (57,4 %) вагітних із ПМК і частою шлуночковою екстрасистолією, 15 (31,9%) – із частою суправентрикулярною екстрасистолією, 5 (10,6 %) – із комбінованими аритміями (часта

шлуночкова та суправентрикулярна екстрасистолія). У вагітних із ПМК і частою шлуночковою екстрасистолією медіана добової кількості екстрасистолії становила 867, за 1 год дослідження – 37,2. Майже в половині (48,9 %) пацієнток реєстрували парні та групові екстрасистоли (медіана добової кількості парних і групових шлуночкових екстрасистол становила 38,7). Водночас у пацієнток із частою суправентрикулярною екстрасистолією медіана добової кількості екстрасистолії становила 968,0, за 1 год дослідження – 43,4. У 80,0 % пацієнток із частою суправентрикулярною екстрасистолією впродовж доби спостерігали епізоди синусової тахікардії (медіана добової кількості епізодів 2,0, максимальна тривалість епізодів 12 с).

Результати аналізу ЕхоКГ-дослідження засвідчили, що у пацієнток із ПМК і екстрасистолією, на відміну від вагітних без аритмії, спостерігається достовірне збільшення кінцево-систоличного розміру лівого шлуночка та його індексу (35,1 проти 30,8 мм і 18,9 проти 16,7 мм/м<sup>2</sup> відповідно,  $p < 0,05$ ), товщини задньої стінки лівого шлуночка (9,7 проти 8,9 мм,  $p < 0,05$ ), товщини міжшлуночкової перегородки (9,8 проти 8,8 мм,  $p < 0,001$ ), відносної товщини міокарда (0,39 проти 0,35,  $p < 0,05$ ), розміру правого шлуночка (ПШ) (33,0 проти 29,0 мм,  $p < 0,05$ ), індексу маси міокарда лівого шлуночка (114,8 проти 96,5 г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). Одночасно у цих пацієнток фіксували виникнення помірної систоло-діастолічної дисфункції серця, що виявлялось у сповільненні часу раннього діастолічного наповнення (179 проти 166 мс,  $p < 0,05$ ) та ізоволюметричного розслаблення міокарда (82 проти 71 мс,  $p < 0,05$ ) і зменшенні величини фракції викиду (56,7 проти 63,2 %,  $p < 0,001$ ), швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда (1,11 проти 1,22 м/с,  $p < 0,05$ ) та співвідношення ліве передсердя/праве передсердя (1,2 проти 1,3,  $p < 0,05$ ). Таким чином, наявність екстрасистолії у вагітних із ПМК асоціюється з більш вираженими порушеннями внутрішньосерцевої гемодинаміки, а саме – з ознаками початкового структурно-геометричного ремоделювання стінок і камер серця з тенденцією до формування дилатації шлуночків і передсердь, погіршенням контрактильних і релаксаційних властивостей міокарда.

Аналіз стану клапанного апарату у вагітних із ПМК та екстрасистолією, у порівнянні з пацієнтками з ПМК без аритмії, підтвердив достовірне збільшення товщини стулок мітрального клапана (1,5 проти 1,0 мм,  $p < 0,05$ ), частоти реєстрації випадків аномальних хорд лівого шлуночка (45,3 проти 28,3 %,  $p < 0,05$ ) і ПШ (26,2 проти 9,4 %,  $p < 0,001$ ). Такі зміни ехоструктурних аномалій серця, цілком імовірно, можна розглядати як структурні предиктори виникнення аритмій у хворих із ПМК.

Для уточнення цього припущення ми дослідили ефективність кардіопротекторного й антиаритмічного впливу карнітаргінінового комплексу у вагітних із ПМК та екстрасистолією аритмією. З'ясовано, що під впливом лікування суттєво зменшувалася частота порушень ритму і провідності вже на другу або третю

добу спостереження, а після завершення курсу комплексного лікування (8–10-та доба) частота порушень ритму у вагітних дослідної групи достовірно знижувалась і була нижча, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Ліпший антиаритмічний ефект від комплексного лікування фіксували в групі пацієнток із ПМК та частою шлуночковою екстрасистолією або зі змішаною екстрасистолією аритмією. Частота екстрасистолії зменшилася відповідно на 90,6 і на 77,8 %, медіана добової кількості екстрасистол у вагітних цих груп становила 284, за 1 год дослідження – 7,4. У групі вагітних із суправентрикулярною екстрасистолією антиаритмічний ефект спостерігали лише в 37,5 %.

Досліджували також ефективність запропонованого комплексного лікування ендотеліальної дисфункції мікросудин. До лікування показники функціонального стану ендотелію у всіх вагітних із ПМК та частою екстрасистолією достовірно не відрізнялись, але були суттєво порушені порівняно з референтними показниками (див. таблицю). Під час лікування у пацієнток КГ, яким проводили стандартний протокольний медикаментозний супровід вагітності, показник ЕТ-1 суттєво знижувався, але не досягав показника здорових вагітних ( $p < 0,05$ ). У вагітних ДГ, яким у комплексне курсове лікування додатково включали L-карнітин і L-аргінін, у наступні 10 діб лікування активність ЕТ-1 знижувалась на 42,7 % ( $p < 0,05$ ). Тобто лікування у вагітних із ПМК і частою екстрасистолією сприяло швидкому зниженню активності ЕТ-1 в плазмі крові.

**Динаміка показників ендотеліну-1 і метаболітів оксиду азоту у вагітних із пролапсом мітрального клапана та екстрасистолією під впливом запропонованих програм лікування (M±m; p)**

Показники		До лікування	Через 10 днів лікування	$p_1$	$p_2$
Ендотелін-1, нг/мл	1	0,46 ± 0,03	0,47 ± 0,04	>0,05	>0,05
	2	0,88 ± 0,03	0,52 ± 0,05	<0,05	>0,05
	3	0,87 ± 0,05	0,73 ± 0,04	<0,05	<0,05
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	1	11,46 ± 0,34	11,56 ± 0,43	>0,05	>0,05
	2	6,87 ± 0,42	10,86 ± 0,39	<0,05	>0,05
	3	6,65 ± 0,43	7,72 ± 0,32	>0,05	<0,05
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	1	25,46 ± 0,53	25,58 ± 0,63	>0,05	>0,05
	2	16,85 ± 0,46	21,86 ± 0,51	<0,05	<0,05
	3	16,86 ± 0,43	19,34 ± 0,42	<0,05	<0,05
NO <sub>e</sub> , мкмоль/л	1	35,92 ± 0,37	36,04 ± 0,47	>0,05	>0,05
	2	23,74 ± 0,42	33,75 ± 0,52	<0,05	>0,05
	3	23,36 ± 0,42	27,64 ± 0,52	<0,05	<0,05

**Примітки:** 1,2,3 – показники у здорових вагітних (n = 16), у дослідній групі хворих і в контрольній групі відповідно;  $p_1$ ,  $p_2$  – достовірність різниці між параметрами до і після лікування і групою здорових відповідно; підкреслені показники достовірно відрізняються від відповідних показників здорових осіб.

Одночасно зі змінами активності ЕТ-1 у вагітних із ПМК та екстрасистолією зменшувалася вміст метаболітів NO у плазмі крові, що може свідчити про виражене порушення мікроциркуляції. Вміст нітратів і нітритів до лікування у вагітних обох груп зменшувалася в 1,7

разу, а загальний їх вміст у плазмі крові зменшувався на 34,3 % порівняно зі значеннями у здорових вагітних. Зауважмо, що загальноприйняте протокольне ведення вагітності за наявності стигм НДСТ не забезпечувало повного відновлення ендотеліальної функції судин у КГ вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією, загальний вміст метаболітів оксиду азоту в плазмі крові у них був на 23,5 % менший ніж референтний показник ( $p < 0,05$ ). Водночас застосування комплексного медикаментозного лікування із включенням карнітин-аргінінового комплексу у пацієнок ДГ суттєво впливало на вміст нітритів і нітратів у плазмі крові, їх показник достовірно збільшувався вже через 10 діб лікування і по його завершенні досягав референтної норми.

Таким чином, отримані результати комплексного дослідження клінічно-функціонального стану вагітних із фенотипними ознаками НДСТ, ПМК та екстрасистолічною аритмією дають змогу зробити висновок, що вони переважно перебігають з помірно вираженим ремоделюванням серця і значною ендотеліальною дисфункцією мікросудинного русла, що супроводжується суттєвим погіршенням акушерської ситуації у цих вагітних. У разі застосування стандартного медикаментозного супроводу у вагітних КГ не фіксували суттєвого зменшення частоти порушень ритму, поліпшення інотропної здатності міокарда та відновлення ендотеліальної функції мікросудин. Резистентними до стандартного лікування були суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли, що спонукало до застосування додаткових антиаритмічних лікарських засобів. Водночас у вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією ДГ, яким у комплексне лікування додатково включали L-карнітин і L-аргінін, уже через дві-три доби спостереження суттєво зменшилася частота порушень ритму, поліпшилася скоротлива здатність міокарда й відновилися ендотеліальна функція мікросудин.

Отриманий позитивний результат впливу запропонованого лікування на інотропну функцію серця і достовірне зменшення частоти й вираженості екстрасистолічних аритмій, на нашу думку, досягнуто саме завдяки кардіометаболічному впливу L-карнітину, який включається у ланцюг перенесення вільних жирних кислот із цитозолу всередину мітохондрій і тим самим забезпечує біодоступність високоенерге-

тичного субстрату для окисного метаболізму в кардіоміоциті [2]. Ще одним важливим лікувальним чинником є швидке та повне відновлення показників ендотеліальної функції мікросудин завдяки антигіпоксичній, антиоксидантній і мембраностабілізуючій активності L-аргініну, який є основним субстратом для синтезу оксиду азоту, що регулює функціональний стан мікросудин і забезпечує належну мікроциркуляцію органів і тканин організму [4]. Окрім цього з'ясовано, що L-карнітин, асимілюючи масив вільнорадикальних сполук, забезпечує стабілізацію органел і клітинних мембран і запобігає нагромадженню в цитоплазмі кардіоміоцитів ефірів жирних кислот, які можуть призводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [14].

Загалом завдяки комплексному лікуванню із включенням L-карнітину та L-аргініну у вагітних із ПМК і екстрасистолічною аритмією за наявності НДСТ досягнуто достовірного поліпшення параметрів центральної кардіогемодинаміки та відновлення ендотеліальної функції судин, що супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти виникнення та вираженості екстрасистолічної аритмії.

**Висновки.** Наявність ознак недиференційованої сполучнотканинної дисплазії є чинником акушерського ризику і передумовою спадкового характеру щодо виникнення аномалій пологової діяльності. У вагітних із пролапсом мітрального клапана та екстрасистолічною аритмією за наявності недиференційованої сполучнотканинної дисплазії констатовано порушення морфофункціональних параметрів серця з ендотеліальною дисфункцією мікросудин. Ремоделювання серця, екстрасистолічна аритмія та порушення ендотеліальної функції мікросудин призводили до ускладненого перебігу вагітності й пологів. У разі застосування комплексного лікування із включенням L-карнітину та L-аргініну у вагітних із пролапсом мітрального клапана та екстрасистолічною аритмією за наявності недиференційованої сполучнотканинної дисплазії достовірно поліпшуються параметри центральної кардіогемодинаміки, відновлюється ендотеліальна функція мікросудин, що супроводжується суттєвим зменшенням частоти виникнення та вираженості екстрасистолічної аритмії, зменшується ризик ускладнень вагітності й пологів.

## Список літератури

1. Газазян М. Особенности течения беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани. Акушерство и гинекология. 2007;121:7. (Gazazyan, M.G. Features of the course of pregnancy and childbirth in patients with connective tissue dysplasia. Obstetrics and Gynecology. 2017;121:7) (Russian)
2. Геряк СМ, Добрянська ВЮ, Добрянський ТО, Корда ІВ, Швед МІ, Петренко НВ. Електролітні порушення як предиктор розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з пролапсом мітрального клапана. Збірник наукових праць акушерів-гінекологів України. 2019:11–19 (Geryak SM, Dobryanska VYU, Dobryansky TO, Korda IV, Shved MI, Petrenko NV. Electrolyte disorders as a predictor of obstetric and perinatal complications in pregnant women with mitral valve collapse. Coll. Sci. Works of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 2019:11-19) (Ukrainian) [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(43\).2019.177813](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(43).2019.177813)

3. Доброхотова ЮЕ, Боровкова ЕИ. Прегравидазная подготовка и ведение беременности у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Гинекология. 2017;19(5):44–49 (Dobrokhotova YuE, Borovkova EI. Pregravid preparation and management of pregnancy in patients with connective tissue dysplasia. Gynecology. 2017;19(5):44-49) (Russian) [https://doi.org/10.26442/2079-5696\\_19.5.44-49](https://doi.org/10.26442/2079-5696_19.5.44-49)
4. Добрянська ВЮ, Геряк СМ, Швед МІ. Предиктори екстрасистолічної аритмії та її лікування у вагітних із первинним пролапсом мітрального клапана. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;2:48–52 (Dobryanska VYu, Heraiak SM, Shved MI. Predictors of extrasystolic arrhythmia and its treatment in pregnant military valve prolapses. Achievements of Clinical and Experimental Medicine. 2018;2:48-52) (Ukrainian)
5. Заремба ЄХ, Карпляк ВМ, Рак НО, Заремба-Федчишин ОВ, Заремба ОВ. Оптимальний метод лікування артеріальної гіпертензії, поєднаної з дисплазією сполучної тканини. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;3:61–68 (Zaremba EH, Karplyak VM, Rak NO, Zaremba-Fedchishyn OV, Zaremba OV. Optimal method of treatment of arterial hypertension combined with dysplasia of connective tissue. Achievements of Clinical and Experimental Medicine. 2018;3:61-68) (Ukrainian)
6. Ильина ЮИ, Чикишева АА. Особенности течения беременности у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Мать и дитя. 2020;3:182–188 (Ilyina IYu, Chikisheva AA. Features of the course of pregnancy in patients with connective tissue dysplasia. Mother and Child. 2020;3:182-188) (Russian) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-182-188>
7. Казачкова ЕА. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца и беременность. Акушерство и гинекология. 2017;1:127–132 (Kazachkova EA. Dysplasia of the connective tissue of the heart and pregnancy. Obstetrics and gynecology. 2017;1:127-32) (Russian)
8. Кононенко І. Поліморфізми генів трансформуючого ростового фактора b1 і матричної металопротеїнази 9 як молекулярно-генетическі предиктори формування істміко-цервікальної недостаточності у пацієнток с недифференційованою дисплазією сполучної тканини. Вестник ВГМУ. 2020;19(3):50–58 (Kononenko IS. Genes polymorphisms of transforming growth factor b1 and matrix metalloproteinase 9 as molecular and genetic predictors of isthmic-cervical insufficiency development in female patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Vestnik VGMU. 2020;19(3):50-58) (Russian) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.3.50>
9. Павленко М. Істміко-цервікальна недостатність [Електронний ресурс]. 2018. (Pavlenko M. Isthmic-cervical insufficiency. 2018) (Ukrainian)
10. Рекомендации ВОЗ по оказанию рододовой помощи для формирования положительного опыта беременности. Женева; 2017 (WHO recommendations for antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva; 2017) (Russian)
11. Сарыева ОП, Перетьяко ЛП, Вахромеев АП, Парейшвили ВВ. Патоморфология внеплацентарных оболочек при их преждевременном разрыве и недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин. Архив патологии. 2019;81(4):26–32 (Saryeva OP, Peretyatko LP, Vakhromeev AP, Pareishvili VV. Pathomorphology of the extraplacental membranes with their premature rupture and undifferentiated connective tissue dysplasia in women. Archive of Pathology. 2019;81(4):26-32) (Russian) <https://doi.org/10.17116/patol20198103126>
12. Сіромаха СО, Давидова ЮВ, Волкова НІ, Лазорішинець ВВ. Синдром марфана та вагітність. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:94–101 (Siromakha SO, Davydova YuV, Volkova NI, Lazoryshynets VV. Marfan syndrome and pregnancy. Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2020;1:94-101) (Ukrainian) <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11492>
13. Смирнова ТЛ, Герасимова ЛІ, Сидоров АЕ, Чернышов ВВ, Губанова ЕА. Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Практическая медицина. 2018;16(6):39–44 (Smirnova TL, Gerasimova LI, Sidorov AE, Chernyshov VV, Gubanova YE. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia. Practical Medicine. 2018;16(6):39-44) (Russian) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-6-39-44>
14. Тереховская ЮВ, Смирнова ЕА. Нарушения ритма сердца у беременных. "Наука молодых – Eruditio Juvenium". 2017:462–480 (Terekhovskaya YuV, Smirnova EA. Heart rhythm disorders in pregnancy. Science of the young - Eruditio Juvenium. 2017:462-480) (Russian) <https://doi.org/10.23888/HMJ20173462-480>
15. Тетелютина ФК, Лагутко НН, Сушенцова ТВ, Бадриева ЮН, Ахмедьянова РД. Показатели биополимеров соединительнотканной дисплазии в оценке плацентарной недостаточности. Вятский медицинский вестник. 2018;2(58):27–31 (Tetelyutina FK, Lagutko NN, Sushentsova TV, Badrieva YuN, Akhmedyanova RD. Indicators of biopolymers of conjunctive tissue dispersion in assessment of placental insufficiency. Medical Newsletter of Vyatka. 2018;2(58):27-31) (Russian) <https://doi.org/10.17116/rosakush20191902127>
16. Филипенко ПС, Малоокая ЮС. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана. Клиническая медицина. 2006;84(12):13–19 (Filipenko PS, Malookaya YuS. The role of connective tissue dysplasia in the formation of mitral valve prolapse. Clinical Medicine. 2006;84(12):13-19) (Russian)
17. Чайка ВК, Железная АА, Лунева НН. Ведение осложненной беременности у беременной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (клинический случай). Медико-социальные проблемы семьи. 2019;24(1):104–111 (Chaika VK, Zheleznyaya AA, Luneva NN. Management of complicated pregnancy in a pregnant woman with undifferentiated connective tissue dysplasia (clinical case). Medical and Social Problems of the Family. 2019;24(1):104-111) (Russian)
18. Яшук АГ, Масленников АВ, Ширяев АА. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Практическая медицина. 2016;1(93):37–40 (Yashchuk AG, Maslennikov AV, Shiryaev AA. Functioning of the hemostatic system in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. Practical Medicine. 2016;1(93):37-40) (Russian)
19. Artal R, Greenspoon JS, Rutherford S. Transient ischemic attack: a complication of mitral valve prolapse in pregnancy. Obstet Gynecol. 1988;71(6 Pt 2):1028-1030.(17)
20. Chia YT, Yeoh SC, Lim MC, Viegas OA, Ratnam SS. Pregnancy outcome and mitral valve prolapse. Asia Oceania J Obstet Gynaecol. 2016;20(4):383-388. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.1994.tb00485.x>
21. Faiz SA, Al-Meshari AA, Sporrang BG. Pregnancy and valvular heart disease. Saudi Med J. 2003;24(10):1098-1101.
22. Garcia-Gonzalez M, Rodríguez-Lozano B, Bustabad S, Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into defined disease. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(5):739-745.

23. Jana N, Vasishta K, Khunnu B. Pregnancy in association with mitral valve prolapse. Asia Oceania J Obstet Gynaecol. 2017;19(1):61-65. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.1993.tb00348.x>
24. Jeresaty RM. Mitral valve prolapse. An update. JAMA. 1985;254(6):793-795. <https://doi.org/10.1001/jama.1985.03360060095033>
25. Kucharczyk-Petryka E, Mamcarz A, Braksator W, Sawicki W, Dłużniewski M. Mitral valve prolapse at pregnancy: is it a real clinical problem? Pol Arch Med Wewn. 2005;114(5):1084-1088.
26. Lichodziejewska B, Klos J, Rezler J. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesaemia and attenuated by magnesium supplementation. Am J Cardiol. 2017;79(6):768-772. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(96\)00865-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(96)00865-X)
27. Nanna M, Stergiopoulos K. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. J Am Heart Assoc. 2017;3(3):76-80. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000712>
28. Ohata Y, Ozono K, Michigami T. Current concepts in perinatal mineral metabolism. Clin Pediatr Endocrinol. 2016;25(1):9-17. <https://doi.org/10.1297/cpe.25.9>
29. Shankar H, Kumar N, Sandhir R, Singh MP, Mittal S, Adhikari et al. Association of dietary intake below recommendations and micronutrient deficiencies during pregnancy and low birthweight. J Perinat Med. 2019;47(7):724-731. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0053>
30. Zoloto EV. Connective tissue dysplasia – a problem in modern medicine. University Clinic. 2018;4(29):109-116.

Стаття надійшла до редакції журналу 06.05.2021р.

#### Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

## Порушення серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучнотканинною дисплазією; їх корекція завдяки включенню до протокольної програми лікування карнітинаргінінового комплексу

В. Ю. Добрянська

**Вступ.** Негативний вплив недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) на ендотеліальну дисфункцію та виникнення порушень ритму серця передбачає несприятливий перебіг вагітності та пологів.

**Мета.** З'ясувати особливості порушень серцево-судинної діяльності та ендотеліальної функції у вагітних із недиференційованою сполучнотканинною дисплазією та ефективність їх корекції завдяки включенню у склад протокольної програми лікування карнітинаргінінового комплексу.

**Матеріали й методи.** Обстежено 47 вагітних із НДСТ та пролапсом мітрального клапана (ПМК) із та без екстрасистолії, а також 15 вагітних контрольної групи. Для профілактики акушерських ускладнень у дослідній групі застосовано метаболічну підтримку карнітинаргініновим комплексом.

**Результати.** У вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією за наявності НДСТ до лікування спостерігаються порушення ендотеліальної функції мікросудин. У них достовірно частіше діагностували ускладнення вагітності та пологів. Екоструктурні аномалії серця і порушення центральної гемодинаміки виступали як предиктори виникнення аритмій і акушерських ускладнень.

Під впливом комплексного медикаментозного лікування із включенням L-карнітину та L-аргініну суттєво зменшувалася частота шлуночкової або змішаної екстрасистолії (на 90,6 і 77,8 %), а за наявності суправентрикулярної екстрасистолії антиаритмічний ефект спостерігали лише у 36,2 % пацієнток. Одночасно таке комплексне лікування сприяло відновленню досліджуваних показників ендотеліальної функції мікросудин.

**Висновки.** У вагітних із ПМК та екстрасистолічною аритмією за наявності НДСТ спостерігаються порушення ремоделювання серця та ендотеліальна дисфункція, які є тригерами ускладненого перебігу вагітності й пологів. Застосування у комплексному лікуванні L-карнітину та L-аргініну сприяло відновленню ендотеліальної функції і супроводжувалось суттєвим зменшенням частоти екстрасистолічної аритмії та ризику виникнення ускладнень вагітності.

**Ключові слова:** вагітність, недиференційована дисплазія сполучної тканини, пролапс мітрального клапана, екстрасистолія, ремоделювання серця, ендотеліальна дисфункція, карнітин, аргінін.



# Disturbances of Cardiovascular Activity and Endothelial Function in Pregnant Women with Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia and their Correction by Carnitine-arginine Complex Inclusion in the Protocol Treatment Program

V. Dobrianska

**Introduction.** Undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) has negative impact on myocardial contractility and endothelial microvascular dysfunction and their frequent combination with cardiac arrhythmias suggests an unfavorable course of pregnancy and childbirth due to the formation of uteroplacental dysfunction.

**The aim of the study.** To reduce the incidence of obstetric complications associated with cardiovascular disorders in women with UCTD by including carnitine-arginine complex in the treatment program.

**Materials and methods.** 58 pregnant women with diagnosed signs of UCTD, including mitral valve prolapse (MVP) with and without frequent extrasystoles, and 14 pregnant women of control group were examined. Metabolic support with 4.2 g of L-arginine and 2.0 g of L-carnitine in the form of a solution for intravenous infusion once a day for 5 days were used for prenatal care of pregnant women with UCTD and prevention of obstetric complications in the experimental group.

**Results.** There are violations of morpho-functional parameters of the heart with the development of moderate systolic-diastolic myocardial dysfunction and endothelial microvascular dysfunction in the initial state of pregnant women with MVP and extrasystolic arrhythmia against the background of UCTD. They were significantly more often diagnosed with miscarriage, late preeclampsia, placental dysfunction, birth defects, birth trauma, postpartum hemorrhage, etc. Echostructural abnormalities of the heart acted as predictors of arrhythmias, the presence of which was associated with more pronounced disorders of intracardiac hemodynamics.

The results of a comprehensive study of the clinical and functional status of pregnant women with phenotypic signs of UCTD, MVP and extrasystolic arrhythmia suggest that in most cases they occur with moderate heart remodeling and significant endothelial dysfunction of the microvascular circulation, that was accompanied by significant deterioration of the obstetric situation. The use of standard medication by pregnant women did not significantly restore the incidence of arrhythmias, inotropic capacity of the myocardium and endothelial function of microvessels. Supraventricular and ventricular arrhythmias remained resistant to standard treatment, which justified the use of additional antiarrhythmic drugs.

At the same time, there was a significant reduction in the incidence of arrhythmias in the group of patients with MVP and frequent ventricular or mixed extrasystoles - by 90.6 and 77.8 % respectively under the influence of complex drug treatment with the inclusion of L-carnitine and L-arginine. In the group of pregnant women with supraventricular arrhythmias, the antiarrhythmic effect was observed in only 37.5 % of patients, which justified the additional use of nebivolol hydrochloride at a dose of 2.5 mg/day. At the same time, such a comprehensive treatment in pregnant women with MVP and arrhythmia on the background of UCTD contributed to the restoration of the studied indicators of endothelial function of microvessels.

**Conclusions.** In pregnant women with MVP and extrasystolic arrhythmia against the background of UCTD in the initial state there are violations of morpho-functional parameters of the heart with the development of moderate systolic-diastolic myocardial dysfunction and endothelial microvascular dysfunction, which are triggers of complicated pregnancy and childbirth. The inclusion of L-arginine and L-carnitine led to a significant improvement in the parameters of central cardiohemodynamics and restoration of endothelial function of microvessels and accompanied by a significant reduction of the incidence of extrasystolic arrhythmia and pregnancy complications.

**Keywords:** pregnancy, undifferentiated connective tissue dysplasia, mitral valve prolapse, extrasystole, heart remodeling, endothelial dysfunction, carnitine, arginine.

## Відомості про автора

Добрянська Вікторія Юріївна; Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології № 1 (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1); аспірантка кафедри; (46003, м. Тернопіль, вул. За Рудкою, 21, кв. 1; +38(098)626-41-69). [dobrianska@tdmu.edu.ua](mailto:dobrianska@tdmu.edu.ua); <http://orcid.org/0000-0001-8631-4438>.



**Л. Ф. Горзов, І. Ю. Гангур, І. В. Сорокопуд,  
П. М. Танасійчук**

Державний вищий навчальний заклад  
«Ужгородський національний університет»

## Поширеність інфікування SARS-CoV-2 серед лікарів-стоматологів державних і приватних структур та чинники, що впливають на ймовірність виникнення у них коронавірусної хвороби

**Вступ.** Коронавіруси – це оболонкові віруси з одноланцюговою «плюс» рибонуклеїною кислотою (РНК), з розмірами геному від 25 до 32 тис. нуклеотидів. За звичайних умов коронавіруси мають сувору видову приналежність. Захворювання у людей найчастіше викликають чотири варіанти коронавірусів, які широко циркулюють: HCoV2-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 і HCoV-NKU1. Зазвичай ці варіанти провокують гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) з ураженням верхніх дихальних шляхів і клінічно не відрізняються від інших ГРВІ. Відомо, що коронавіруси, як і віруси грипу, здатні до мутації: за поєднання певних чинників коронавіруси тварин заражають людей, викликаючи коронавірусну хворобу, і згодом передаються від людини до людини [2]. У 2002–2003 рр. стався спалах інфекції у людей, спричинений коронавірусом SARS-CoV, природним господарем якого були кажани. Клінічно виникав тяжкий гострий респіраторний синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS). Як свідчить офіційна статистика, тоді захворіло 8 098 осіб у 26 країнах світу, у 774 з них хвороба закінчилася летально. Найбільше випадків SARS реєстрували в Китаї. Від червня 2003 р. до сьогодні нових випадків цієї інфекції у світі не зареєстровано [5]. Однак у 2012 р. в Саудівській Аравії з'явився новий «реасортантний» вірус, що викликає так званий близькосхідний респіраторний синдром (Middle East respiratory syndrome - MERS). Цей вірус передається під час дуже тісного контакту з людиною або одногорбими верблюдами, а тому не набув великого поширення [8].

Коронавірус, який з'явився у грудні 2019 р. в Китаї, є третім «реасортантним» вірусом цієї групи з початку XXI ст. Вірус, ідентифікований на початку січня 2020 р., отримав назву 2019 nCoV. До середи-

ни січня 2020 р. стали реєструвати випадки передавання нового коронавірусу між людьми. Генетичне розшифрування показало, що цей вірус походить від коронавірусу кажанів, але через «проміжного господаря». Яка тварина стала проміжним господарем, поки що достовірно невідомо. 11 лютого 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) присвоїла новому вірусу офіційну назву COVID-19. Міжнародний комітет із таксономії вірусів присвоїв новому коронавірусу назву SARS-CoV-2. Це ланцюговий РНК-вірус, який належить до родини Coronaviridae, лінії Beta-CoV B, II групи патогенності, як і деякі інші представники цієї родини (вірус SARS-CoV, MERS-CoV). Генетична послідовність SARS-CoV-2 подібна до послідовності SARS-CoV щонайменше на 79,0 %.

Поява нового «реасортантного» вірусу, що легко передається від людини до людини, викликає спалах, швидко поширюється між країнами й може призвести до тяжкого перебігу хвороби, стала об'єктом пильної уваги світової системи охорони здоров'я, дії якої регулюються Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 р. Критеріями оголошення ВООЗ 30 січня 2020 р. Надзвичайної ситуації у сфері охорони здоров'я, що має міжнародне значення (НСОЗМЗ), стали не частка випадків тяжкого перебігу хвороби і кількість летальних випадків, а швидкість і раптовість її виникнення (екстраординарність), що «загрожує наслідками для здоров'я населення за межами національних кордонів ураженої держави та може вимагати негайних заходів на міжнародному рівні». Оголошення НСОЗМЗ є підставою для подальших посиленних скоординованих дій і суворих обов'язкових протиепідемічних заходів. Зараження відбувається

ся так, як і у випадках інших ГРВІ – під час тісного контакту з інфікованим [3, 4], а тяжкі випадки інфекції, часто з летальними наслідками, частіше спостерігаються у хворих віком 60 років і більше. Частка дітей у структурі захворілих на цю мить становить близько 2,0 %. На час написання статті у світі зафіксовано 167 млн випадків захворювання, з яких 2,24 млн випадків в Україні [9].

Позаяк зараження SARS-CoV-2 відбувається під час тісного контакту, лікарі-стоматологи перебувають у групі підвищеного ризику, а тому є потреба у їх інформуванні про чинники, які впливають на виникнення і тяжкість цієї недуги [6–8].

**Мета дослідження.** З'ясувати поширеність інфікування Sars-Cov-2 серед лікарів-стоматологів державних і приватних структур та чинники, що впливають на ймовірність виникнення у них коронавірусної хвороби.

**Матеріали й методи дослідження.** Проведено анкетування 50 лікарів-стоматологів (44,0 % жінок і 66,0 % чоловіків віком від 25 до 50 років) із приватних (56,0 %) та державних (44,0 %) установ різних областей України, що надають планову стоматологічну допомогу (74,0 %) або лікують лише ургентні випадки (26,0 %), 60,0 % яких надають допомогу дітям. Із них 90,0 % проживають у місті, 6,0 % – у селі, 4,0 % – в селищах міського типу. Анкета-опитувальник (за постійним посиланням <https://docs.google.com/forms/d/1ESZVGLJFivNDb1MsXUNABroY0jGJoGtWvHXS RjzKyQ4>) містила питання щодо статі, віку, типу установи, кількості лікарів у ній, наявності захворювання на SARS-CoV-2 в анамнезі та характеру перебігу, наявності внутрішньолікарняного зараження, використання засобів індивідуального захисту під час курації і наявності хронічних недуг. Проведено статистичний аналіз отриманої інформації з метою виявлення кореляції між вказаними чинниками та захворюваністю на SARS-CoV-2. Кореляцію оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Ч. Е. Спірмена. Силу кореляційного зв'язку інтерпретували на основі модуля коефіцієнта:

- від 0,0 до 0,09 – кореляції немає;
- від 0,1 до 0,3 – слабка кореляція;
- від 0,3 до 0,5 – кореляція середньої сили;
- від 0,5 до 1,0 – сильна кореляція.

Позитивний коефіцієнт свідчив про наявність позитивної кореляції, а негативний – навпаки. Аналіз проводили в програмі STATISTICA 6.0 (StatSoftInc., США) [1].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дослідження показало, що 27 (54,00 %) опитаних лікарів-стоматологів не хворіли на SARS-CoV-2, 12 (24,00 %) не знають чи хворіли, 11 (22,00 %), із яких 7 (63,63 %) лікують дітей, перехворіли на коронавірусну хворобу, що майже в 10 разів частіше (у 2,30 % населення України діагностовано COVID-19 на час проведення дослідження [10, 11]), ніж у загальній популяції населення України. Серед тих, хто перехворів, 72,72 % опитаних мали легкий, 18,18 % середньої тяжкості і 9,09 % тяжкий перебіг недуги (рис. 1).

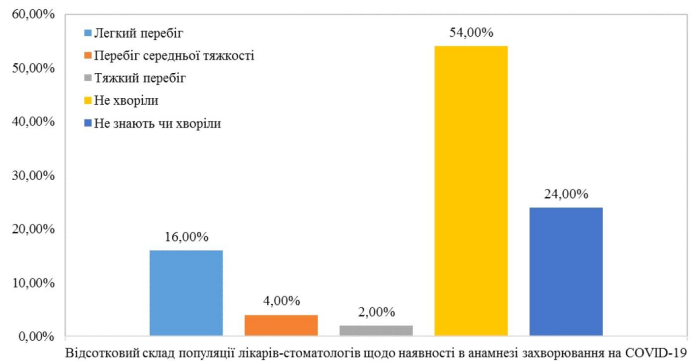


Рис. 1. Відсотковий склад популяції лікарів-стоматологів щодо наявності в анамнезі захворювання на COVID-19 та його тяжкості.

Водночас 54,50 % лікарів-стоматологів, які захворіли, припускають, що заразилися від пацієнтів, 10,00 % спостерігали внутрішньолікарняне зараження пацієнтів, 20,00 % спостерігали випадки реінфекції серед колег, пацієнтів чи родичів.

Серед хронічних хвороб стоматологів у анамнезі переважають аутоімунні (27,00 %), серцево-судинні (27,00 %) ураження та хронічні хвороби легень (9,00 %).

Виявлено слабку позитивну кореляцію між тяжкістю перебігу SARS-CoV-2 і наявністю хронічних хвороб у анамнезі ( $r = 0,21$ ). Це означає, що за наявності хронічних хвороб у анамнезі є ризик тяжчого перебігу коронавірусної недуги.

Виявлено слабку негативну кореляцію між наявністю SARS-CoV-2 (і тяжкістю перебігу) та ставленням до вакцинації ( $r = -0,23$ ), з тим, що 42,00 % опитаних позитивно, 38,00 % нейтрально, 14,00 % негативно та 6,00 % дуже негативно ставляться до вакцинації. Виявлено сильну кореляцію між ставленням до вакцинації та ймовірною згодою на проведення вакцинації ( $r = 0,61$ ), з тим, що 66,00 % опитаних згодні вакцинуватися (рис. 2).

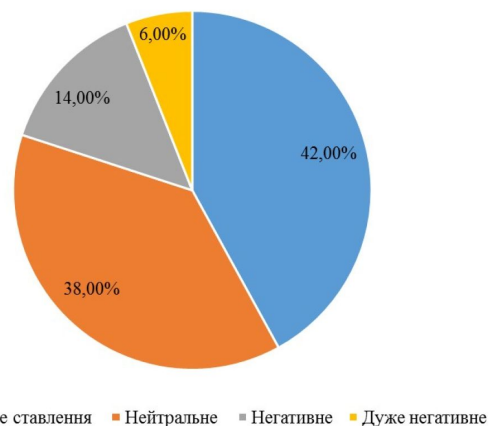


Рис. 2. Ставлення опитаних лікарів-стоматологів до вакцинації.

Водночас 90,00 % опитаних позитивно ставляться до тестування на COVID-19 усього населення країни.

Констатовано негативну кореляцію середньої сили між рівнем застосування засобів індивідуального

захисту та наявністю перенесеної коронавірусної хвороби ( $r = -0,42$ ), що свідчить про ефективність використання цих засобів.

Констатовано слабкий позитивний кореляційний зв'язок між перенесенням COVID-19 і наявністю внутрішньолікарняного інфікування пацієнтів ( $p = 0,2065$ ).

Немає кореляції з перенесеною коронавірусною хворобою і типом установи (державна чи приватна), типом населеного пункту, віком, кількістю лікарів в установі, наявністю інфікування дитячих стоматологів та молодшого медичного персоналу, наявністю випадків інфікування серед пацієнтів чи родичів.

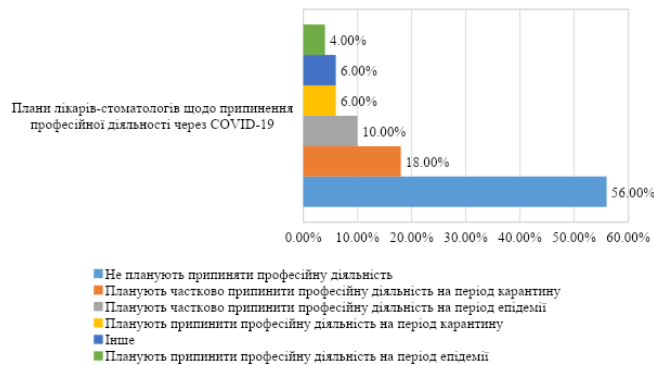


Рис. 3. Плани лікарів-стоматологів щодо припинення професійної діяльності через COVID-19.

У 52,00 % опитаних були труднощі із забезпеченням індивідуальними засобами захисту. Попри це, 56,00 % лікарів-стоматологів не планують призупинити професійну діяльність, 18,00 % планують частково її обмежити на період карантину, 10,00 % – на період епідемії, тоді як лише 6,00 % планують її припинити на період карантину і 4,00 % – на період епідемії (рис. 3).

**Висновки.** Лікарі-стоматологи державних і приватних структур належать до групи підвищеного ризику зараження вірусом SARS-CoV-2, що підтверджує необхідність запобігти поширенню цієї інфекції серед них і зобов'язує посилити загальновідомі профілактичні заходи, зокрема, застосовувати індивідуальні засоби захисту (респіратор ffp3, щиток, маску, рукавички, захисні окуляри, захисний костюм, шапочку), працювати лише в спецзахисті FFP3 з герметичними окулярами і повністю закритим обличчям, не застосовувати в роботі турбінні наконечники з потужним повітряним потоком, а також ультразвук і AirFlow, під час препарування відключати в наконечниках подавання повітря, використовувати кофердам, попередньо усунувши ясенні підтікання, обов'язково обробляючи зуб антисептиком, приймати пацієнтів лише для надання ургентної допомоги, мінімізуючи контакти з ними.

## Список літератури

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика; 1998. 459 с. (Hlanc S. Biomedical statistics. Moscow: Practice; 1988. 459 p.) (Russian)
2. Комісаренко С. Світова коронавірусна криза. К.: ЛАТ&К; 2020. 120 с. (Komisarenko S. World coronavirus crisis. K.: LAT&K; 2020. 120 p.) (Ukrainian)
3. Мульчин МА. Современный взгляд на проблему внутрибольничного инфицирования в стоматологических учреждениях. Научный альманах. 2017;2-3(28):371–373 (Mulchin MA. Modern view of the problem of nosocomial infection in dental facilities. Scientific Almanac. 2017;2-3(28):371-373) (Russian)
4. Широбоков ВП, Понятовський ВА. Коронавірусні інфекції у людини. Інфекційні хвороби. 2020;2(100):31–40 (Shirobokov VP, Poniatovsky VA. Coronavirus infections in humans. Infectious Diseases. 2020;2(100):31-40) (Ukrainian)
5. Cumulative number of reported cases of severe respiratory syndrome (SARS). Geneva: World Health Organization; 2003. Cited 11 July 2003. Available from: [www.who.int/csr/sarscountry/en/](http://www.who.int/csr/sarscountry/en/).
6. Gopikrishna V. Endodontic and Dental Practice during COVID-19 Pandemic: Position Statement from International Federation of Endodontic Associations (IFEA) & Indian Endodontic Society (IES). Available at: [http://www.aede.info/pdf/newsletters/IFEA\\_IES\\_Endodontic\\_and\\_Dental\\_Practice\\_during\\_COVID-19.pdf](http://www.aede.info/pdf/newsletters/IFEA_IES_Endodontic_and_Dental_Practice_during_COVID-19.pdf)
7. Jamal M, Shah M, Almarzooqi SH, Aber H, Khawaja S, El Abed R et al. Overview of transnational recommendations for COVID-19 transmission control in dental care settings. Oral Diseases. 2021;27(3 Suppl):655-664. <https://doi.org/10.1111/odi.13431>
8. Widagdo W, Nisreen MAO, StalinRaj V, Haagmans BL. MERS-coronavirus: From discovery to intervention. OneHealth. 2017;3:11-16. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2016.12.001>
9. WHO, World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
10. Available at: <https://ourworldindata.org/>
11. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

Стаття надійшла до редакції журналу 05.03.2021 р.

## Конфлікт інтересів.

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

## Поширеність інфікування SARS-CoV-2 серед лікарів-стоматологів державних і приватних структур та чинники, що впливають на ймовірність виникнення у них коронавірусної хвороби

Л. Ф. Горзов, І. Ю. Гангур, І. В. Сорокопуд, П. М. Танасійчук

**Вступ.** На початку січня 2020 р. ідентифіковано новий коронавірус. 11 лютого 2020 р. ВООЗ присвоїла йому офіційну назву COVID-19. Критеріями оголошення ВООЗ 30 січня 2020 р. Надзвичайної ситуації у сфері охорони здоров'я, що має міжнародне значення, стали швидкість і раптовість виникнення хвороби, що «загрожує наслідками для здоров'я населення за межами національних кордонів ураженої держави і може вимагати негайних заходів на міжнародному рівні». Оскільки зараження SARS-CoV-2 відбувається під час тісного контакту, то лікарі-стоматологи перебувають у групі підвищеного ризику, а тому є потреба у їх інформуванні щодо чинників, які впливають на виникнення і тяжкість цієї недуги.

**Мета.** З'ясувати поширеність інфікування SARS-CoV-2 серед лікарів-стоматологів державних і приватних структур та чинники, що впливають на ймовірність виникнення у них коронавірусної хвороби.

**Матеріали й методи.** Проведено анкетування 50 лікарів-стоматологів і статистичний аналіз отриманих результатів з метою виявлення кореляції між досліджуваними чинниками та захворюваністю на SARS-CoV-2.

**Результати.** Дослідження показало, що 54,00 % опитаних лікарів-стоматологів не хворіли на SARS-CoV-2, 24,00 % не знають чи хворіли, 22,00 % перехворіли на коронавірусну хворобу, що майже в 10 разів частіше (у 2,30 % населення України діагностовано COVID-19 на час проведення дослідження), ніж у загальній популяції населення України. Серед тих, хто перехворів, 72,72 % опитаних мали легкий, 18,18 % – середньої тяжкості, 9,09 % – тяжкий перебіг недуги. Серед хронічних хвороб лікарів-стоматологів у анамнезі переважають автоімунні (27,00 %), серцево-судинні ураження (27,00 %) та хронічні хвороби легень (9,00 %). Виявлено позитивну кореляцію між тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби та наявністю хронічних недуг. Констатовано негативну кореляцію між показником використання засобів індивідуального захисту й наявністю перенесеної хвороби.

**Висновки.** Стоматологи належать до групи ризику зараження на SARS-CoV-2 (22,00 % хворих серед популяції стоматологів проти 2,30 % серед населення України). Підтверджено, що наявність хронічних недуг призводить до ускладнення перебігу коронавірусної хвороби. Слід наголосити на ефективності застосування індивідуальних засобів захисту.

**Ключові слова:** коронавірус, стоматологія, внутрішньолікарняна інфекція, хронічні хвороби, засоби індивідуального захисту.

## Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Among Dentists Public and Private Structures and Factors Influencing the Likelihood of Developing Coronavirus Disease

L. Horzov, I. Hanhur, I. Sorokopud, P. Tanasiychuk

**Introduction.** Coronaviruses are enveloped viruses with single-stranded “plus” RNA, with genome sizes from 25 to 32 thousand nucleotides. Under normal conditions, coronaviruses have a strict species affiliation. Coronaviruses as well as influenza viruses are known to be capable of mutation: a combination of certain factors make animal coronaviruses acquire the ability to infect humans, causing disease, and then become able to be transmitted from person to person. In early January 2020, a new coronavirus was identified. On February 11, 2020, the WHO gave it an official name - COVID-19. The International Committee on the Taxonomy of Viruses has named the new coronavirus SARS-CoV-2. The criteria for the WHO declaration of the International Health Emergency of 30 January 2020 (International Health Emergency) were the rapidity and suddenness of the disease, which “threatens the consequences for the health of the population outside the national borders of the affected state and may require prompt action at the international level”. Because SARS-CoV-2 infection occurs during close contact, dentists are at increased risk, and therefore there is a need to inform them about the factors that affect the occurrence and severity of this disease.

**The aim of the study.** To find out the prevalence of SARS-CoV-2 infection among dentists engaged in public and private structures and the factors influencing the probability of developing coronavirus disease.

**Materials and methods.** A survey of 50 dentists from private and public institutions in different regions of Ukraine was conducted. Statistical analysis of the obtained data was performed to identify the correlation between these factors and the incidence of SARS-CoV-2.

**Results.** The investigation showed that 54.00 % of dentists surveyed did not have SARS-CoV-2, 24.00 % did not know whether they had it, and 22.00 % of dentists had contracted coronavirus disease, which is almost ten times more common (2.30 % of the population of Ukraine was diagnosed with COVID-19 at the time of the study) than among the general population of Ukraine. Among those who relapsed, 72.72 % of respondents had a mild, 18.18 % moderate and 9.09 % severe course of the disease. Among the chronic diseases of dentists in the case histories, autoimmune (27.00 %), cardiovascular (27.00 %) lesions and chronic lung diseases (9.00 %) predominate. There is a positive correlation between the severity of coronavirus disease and the presence of chronic diseases. There is a negative correlation between the level of use of personal protective equipment and the presence of the disease. There is a positive correlation between the severity of the disease and the presence of chronic diseases. There is a negative correlation between the level of use of personal protective equipment and the presence of the disease.

**Conclusions.** The study found that dentists belong to the risk group for SARS-CoV-2 (22.00 % of patients in the population of dentists against 2.30 % in the population of Ukraine). This fact confirms the importance of preventing the spread of nosocomial infection. Therefore, well-known preventive measures against SARS-CoV-2 infection should be strengthened. It has been confirmed that the presence of chronic diseases complicates the course of SARS-CoV-2. The effectiveness of the use of personal protective equipment should be highlighted.

**Keywords:** coronavirus, dentistry, nosocomial infection, chronic diseases, personal protective equipment.

#### **Відомості про авторів**

1. Горзов Людмила Федорівна; ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедра терапевтичної стоматології (88000, м. Ужгород, вул. Університетська, 16а; 64-03-61) кандидатка медичних наук, доцентка, завідувачка кафедри; 88000, м. Ужгород, вул. Довженка, 18, кв. 3; +38(050)762-61-29, liudmyla.horzov@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5299-3401>
2. Гангур Іван Юрійович; ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедра терапевтичної стоматології (88000, м. Ужгород, вул. Університетська, 16а; 64-03-61); старший викладач; 88000, м. Ужгород, вул. Тлехаса, 16; +38(099)021-61-65, ivan.hanhur@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-0651-0653>
3. Сорокопуд Ігор Володимирович; ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедра терапевтичної стоматології (88000, м. Ужгород, вул. Університетська, 16а; 64-03-61); старший викладач; 88000, м. Ужгород, вул. Острівна, 10, кв. 27; +38(066)234-66-07, ihor.sorokopud@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7892-6004>
4. Танасійчук Павло Михайлович; ДВНЗ «Ужгородський національний університет», стоматологічний факультет (88000, м. Ужгород, вул. Університетська, 16а; 64-03-61); студент; 88000, м. Ужгород, пров. Чорноморський, 4; +38(095)436-51-80 tanasiichuk.pavlo@student.uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-5402-3089>

**І. П. Дунаєва<sup>1</sup>, Н. О. Кравчун<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет  
МОЗ України<sup>2</sup> Багатопрофільний медичний центр Life Park,  
м. Харків

## Про артеріальну гіпертензію як чинник ризику за умов пандемії COVID-19 і її лікування (огляд літератури)

**Вступ.** Відомо, що артеріальна гіпертензія (АГ), особливо з коморбідними цукровим діабетом (ЦД), який суттєво збільшує ризик виникнення мікро- і макросудинних ускладнень, гіперхолестеролемією, ішемічною хворобою серця (ІХС), хронічною серцевою недостатністю (ХСН), є основним чинником ризику виникнення хронічних хвороб, кардіоваскулярної смертності й підвищеної інвалідизації, а також причиною значних медичних, соціальних проблем та економічних витрат [4, 6, 7, 9, 12, 17, 26, 28, 29, 33].

Упродовж останніх десятиріч у світі виникають різні гострі респіраторні вірусні епідемії і пандемії: епідемія тяжкого гострого респіраторного синдрому (Severe Acute Respiratory Syndrome - SARS) у 2003 р., пандемія грипу А, викликана підтипом вірусу групи А штамом А/Н1N1 у 2009 р., пандемія коронавірусної хвороби, що розпочалася в 2019 р. (Coronavirus disease 2019 – COVID-19) – тяжка гостра респіраторна інфекція, спричинена SARS-Coronavirus-2 (CoV-2) [27].

За умов пандемії, спричиненої коронавірусною інфекцією, особливою групу ризику становлять хворі на серцево-судинні хвороби (ССХ), зокрема й передовсім на АГ, яка, як стверджують китайські вчені [13, 14, 24, 30, 35], серед померлих від COVID-19 в Ухані була основною (у 53,8 %) супутньою хронічною хворобою.

Тому вкрай актуальним і своєчасним є з'ясування патогенного впливу цього вірусу на органи, які є «мішенями», висвітлення особливості лікування хворих на АГ з COVID-19.

**Мета дослідження.** Дослідити проблему артеріальної гіпертензії як чинника ризику за умов пандемії COVID-19 та її лікування за результатами вивчення літературних джерел.

**Матеріали й методи дослідження.** Застосовано контент-аналіз, методи системного та порівняльного аналізу результатів, а також бібліосемантичну оцінку актуальних досліджень за темою щодо особливостей

призначення антигіпертензивного лікування хворим на АГ за умов коронавірусної хвороби COVID-19. Пошук джерел інформації здійснювали в наукометричних медичних базах, а саме – PubMedNCBI, Medline, Web of Science Google Scholar, за ключовими словами: АГ, антигіпертензивне лікування, COVID-19, ускладнення, серцево-судинний ризик. Проаналізовано 174 наукові праці англійською, українською та російською мовами й відібрано джерела, в яких висвітлені питання лікування можливих ризиків і ускладнень у хворих на АГ з коронавірусною хворобою, у тому числі й зумовлених призначенням антигіпертензивного лікування.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз джерел інформації з Китаю та Італії показав, що люди похилого віку з хронічними недугами зазнають більшого ризику тяжкого перебігу COVID-19 і смертності, а серед померлих від COVID-19 в Уханю основними супутніми хронічними хворобами були АГ (53,8 %), ЦД (42,3 %) та інші ураження серцево-судинної системи (19,2 %) [1, 14, 16, 18, 30, 35].

За результатами метааналізу досліджень (46 248 хворих) найчастішою супутньою хворобою стала АГ (17,0 %) разом із ЦД (8,0 %) та іншими (ІХС, серцева недостатність) ССХ (5,0 %), хворобами легень (2,0 %) [11, 13, 14, 17]. Подібних висновків дійшли автори іншого метааналізу [24], який включав шість досліджень із загальною кількістю 1 527 пацієнтів (АГ – 17,0 %, інші ССХ – 16,4 %, ЦД – 9,7 %), а серед хворих із тяжким перебігом, яких переводили у відділення реанімації, АГ реєстрували у 28,8 %, майже трьохкратне співвідношення фіксували для ССХ та ЦД.

Як стверджують F. Zhou та співавтори [36], які провели ретроспективний аналіз 191 випадку лабораторно підтвердженої коронавірусної інфекції з відомим результатом у двох спеціалізованих лікарнях Уханя, найчастішою супутньою недугою була АГ, а летальні випадки частіше фіксували серед хворих за наявності АГ (у 48,0 %), ЦД (у 31,0 %), ІХС (у 24,0 %).

З метою оцінки взаємозв'язку між АГ і тяжкістю перебігу коронавірусної хвороби, спричиненої SARS-CoV-2, проведено метааналіз низки публікацій [24], у яких китайські вчені дійшли висновку, що наявність АГ, незалежно від інших чинників, асоціюється з 2,5-кратним ризиком виникнення важкого перебігу COVID-19 та летального наслідку.

Схильність до важкого перебігу з більшою частотою летальних наслідків у хворих на ЦД можна пояснити особливостями взаємодії вірусу і його рецептора в умовах гіперглікемії й особливостями імунної відповіді, а також станом здоров'я зазначеної вище когорти загалом.

Для того щоб потрапити в «клітини-мішені» людини, вірус SARS-CoV-2 починає контактувати зі своїм рецептором – ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ) типу 2 (АПФ2). Після з'єднання вірусу з АПФ2-рецептором на поверхні «клітин-мішеней» трансмембранна серинова протеаза «розрізає» АПФ2-рецептор і активує вірус, який разом із рецептором проникає в клітину, де й відбувається подальша його реплікація. За наявності гіперглікемії у тканині легень активується зв'язування білка з глюкозою, що підвищує його афінність до вірусу SARS-CoV-2. Усе це провокує більшу чутливість хворих на ЦД з АГ до вірусної атаки [27].

Активно обговорюється питання щодо застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) за умов пандемії COVID-19. Відомо, що інгібітори АПФ2 (іАПФ2) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРАП) – найбільш ефективні лікарські засоби, які призначають для лікування АГ, діабетної нефропатії, серцевої недостатності, а також те [31], що вони вірогідно посилюють секрецію АПФ2, який є рецептором нового вірусу SARS-CoV-2. Тому виникає побоювання, що зазначені вище лікарські засоби можуть спровокувати більш інтенсивне зв'язування вірусу зі своїми рецепторами – АПФ2 й активне проникнення вірусу в клітини. Водночас від початку коронавірусної пандемії не існує доказів про погіршення перебігу COVID-19 у хворих, які їх отримують. Провідні міжнародні медичні асоціації дійшли висновку, що за відсутності будь-яких доказів про шкоду іАПФ або БРАП за умов пандемії COVID-19 зберігаються рекомендації щодо застосування лікарських засобів, які блокують РАС [25].

Під час з'ясування впливу антигіпертензивного лікування на перебіг COVID-19 виявлено, що коронавірус SARS-CoV-2 потрапляє у клітини організму людини шляхом зв'язування протеїну S, який міститься на поверхні вірусу, з екстрацелюлярним доменом мембранної форми АПФ2, а його афінність перевищує таку вірусу SARS-CoV-2. АПФ2 експресується у клітинах ендотелію легень, кишки, нирок, м'язових клітинах, що й зумовлює характер ураження за наявності інфекційного процесу [37].

Деякі дослідники [5] висунули гіпотезу, що циркулювальна форма АПФ2, концентрація якої невелика, може конкурентно зв'язуватися з протеїном S вірусу і таким чином запобігати його потраплянню у клітину. Це підтверджено в експерименті *in vitro* і

може бути перспективним напрямом створення лікарських засобів, які виключатимуть розчинну форму людського рекомбінантного АПФ2 [20, 21].

У ренін-ангіотензин-альдостеронової системі (РААС) АПФ2 є до деякої міри антагоністом АПФ і забезпечує перетворення ангіотензину II на ангіотензин 1-7, через який реалізуються кардіопротекторні ефекти та вазодилатація.

Невелика кількість експериментальних досліджень і клінічних спостережень включає інформацію про посилення експресії й активності АПФ2, особливо в серці й нирках, у разі застосування блокаторів рецепторів до ангіотензину II I-го типу й іАПФ, і тоді є розбіжності залежно від застосування низки конкретних лікарських засобів [11]. Ці результати стали підставою для появи гіпотези, що антигіпертензивне лікування блокаторами РААС може до деякої міри полегшувати проникнення вірусу в клітину і таким чином ускладнювати перебіг інфекції, що призвело до виникнення суперечок у кардіологічній спільноті [4, 31].

У березні 2020 р. G. Kuster зі співавторами [23] висловили точку зору, яка спростувала більший ризик несприятливого результату лікування блокаторами РААС хворих із коронавірусною інфекцією. Цю точку зору підтримують експерти, які засвідчують факт, що складові РААС відіграють важливу роль у виразності ураження легень і вища активність РААС у хворих на ССХ лежить в основі важкого перебігу коронавірусної пневмонії та появи негативних наслідків [32].

За цих умов коронавірус, зв'язуючись із мембранною формою АПФ2 й інактивуючи її, послаблює перетворення ангіотензину II на ангіотензин 1-7 і призводить до збільшення його концентрації. Із такої позиції застосування БРАП може здійснювати протективний ефект у разі вірусного ураження легень – як пригніченням синтезу ангіотензину II, так й посиленням експресії АПФ2 – сприяє зменшенню фіброзу легень [2, 10, 15, 20, 21, 32, 37].

Слід зазначити, що у більшості праць китайських учених фактично немає інформації про лікування коморбідних уражень у хворих на COVID-19, застосування лікарських засобів, що не дає змоги оцінити їх імовірний вплив на перебіг і прогноз хвороби.

Лише Guo T. зі співавторами [13] представили результати щодо частоти летальних випадків серед хворих, які отримували й не отримували блокатори РААС. Вона становила відповідно 36,8 і 25,6 %, ( $p < 0,05$ ), що відображає лише великий відсоток ССХ серед хворих, які отримували іАПФ/БРАП.

Водночас слід звернути увагу на те, що лікарські засоби тривалого призначення взаємодіють і з іншими чинниками.

Сьогодні відомо, що антигіпертензивні лікарські засоби різних класів впливають на метаболізм електролітів і мікроелементів [25]. Так, у хворих із уперше виявленою гіпертензією лікування лише діуретиками чи блокаторами кальцієвих каналів або іАПФ призводить до змін концентрації йонів цинку – посилення циркуляції і зменшення цинкемії за



вживання діуретиків, зменшення вмісту цинку в сироватці крові за умов уживання іАПФ і зменшення концентрації цинку в еритроцитах у разі застосування блокаторів кальцієвих каналів, що в кінцевому підсумку призведе до послаблення реабсорбції цинку нирками і посилення цинкурії. У таких випадках потрібно коригувати діабетний режим зі збагаченням мікроелементами. Слід зауважити, що дефіцит цинку частіше трапляється у людей похилого віку внаслідок впливу лікарських засобів, уражень сечовидільної системи, зловживання алкоголем.

У таких хворих частіше діагностують супутні недуги, підвищується вірогідність виникнення і більш тяжкого перебігу інфекційних хвороб, у них необхідно частіше контролювати концентрацію цинку в крові та клітинах і за потреби своєчасно призначати лікарські засоби, які містять цинк. Також слід зазначити, що наявність йонів цинку відіграє позитивну роль у профілактиці коронавірусної інфекції.

Таким чином, проведений аналіз інформації не дає однозначної відповіді щодо ролі РААС і її блокаторів у виникненні, перебігу та прогнозі коронавірусної хвороби. Водночас доведено, що блокатори РААС є життєво необхідними засобами, які впливають на прогноз хворих із АГ, ХСН, ІХС, тих, що перенесли інфаркт міокарда, хворих на ЦД, і припинення лікування може негативно вплинути на якість життя, зокрема, призвести до зростання смертності [3, 8, 19, 22, 25].

Важливою подією у кардіології стала публікація у 2020 р. Глобальних практичних рекомендацій з АГ Міжнародного товариства АГ (International Society of Hypertension - ISH), у яких представлені інструкції щодо лікування АГ у дорослих віком від 18 років [34] і які є керівництвом до дії у менеджменті допомоги лікарів усіх спеціальностей, у тому числі за умов COVID-19.

У оновленому гайдлайні ISH поділило всі рекомендації на два рівні менеджменту хворих: базовий і оптимальний. Базовий рівень побудований на мінімальних стандартах і, частіше, на думці експертів, а оптимальний – на доказовому стандарті, який наданий у міжнародних настановах. Представлені також кла-

сифікація АГ, основою якої є вимірювання офісного артеріального тиску (АТ), і класифікація АГ, що ґрунтується на вимірюваннях офісного, домашнього та амбулаторного моніторингу АТ. ISH створило нову спрощену стратифікацію ризику у хворих із АТ, у яких відсутня категорія дуже високого ризику.

Цільові оптимальні показники АТ ґрунтуються на рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology - ESC) і становлять для осіб віком менше 60 років <130/80 мм рт. ст. (до >120/70 мм рт. ст.), для хворих віком 65 років і більше <140/90 мм рт. ст., з урахуванням індивідуалізованих показників АТ.

**Висновки.** Вплив вірусу SARS-CoV-2 та інших патогенетичних чинників, які володіють токсичним, прозапальним і прокоагулянтним ефектом, може призвести до виникнення серцево-судинних хвороб, декомпенсації за їх наявності та підвищення шпитальної летальності, а тому хворі на коронавірусну недугу потребують надання допомоги кардіолога з постійним моніторингом гемодинамічних параметрів.

Роль ангіотензинперетворювального ферменту типу 2 як рецептора для зазначеного вище вірусу до певної міри пояснює патофізіологічний зв'язок між коронавірусною хворобою, імунною системою та серцево-судинними хворобами.

Зв'язок застосування блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту 2 та блокатори рецепторів ангіотензину II) з великим ризиком інфікування хворих і погіршенням перебігу COVID-19 на сучасному етапі не підтверджено. Тому люди із серцево-судинними хворобами повинні продовжувати їх уживати, виконуючи настанови Міжнародного товариства артеріальної гіпертензії та Європейського товариства кардіологів, що, як на етапі лікування у стаціонарі, так і на етапі медичної реабілітації, сприятиме одужанню, а також поліпшенню якості життя і зниженню ризику інвалідизації.

## Список літератури

1. Гичка СГ, Горошчак АЮ, Николаєнко СІ, Діброва ВА, Діброва ЮВ, Кузик ПВ, Товкай ОА. Грип А(H1N1) та COVID-19: особливості ураження надниркових залоз. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;2(70):79–85 (Gichka SG, Goroshchak AY, Nikolaenko SI, Dibrova VA, Dibrova SE, Kuzik PV, Tovkai OA. Influenza A (H1N1) and COVID-19 features of adrenal gland damage. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. 2020;2(70):79-85) (Ukrainian) <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-2-79>
2. Коростовцева ЛС, Ротарь ОП, Конради АО. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? Артериальная гипертензия. 2020;26(2):124–132 (Korostovtseva LS, Rotar OP, Konradi AO. COVID-19: what are the risks of patients with arterial hypertension? Arterial Hypertension. 2020;26(2):124-132) (Russian) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132>
3. Agabiti E, France MA, Uk AD, Germany FM, Kerins M, Germany RK et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021-3104.
4. Andreeva-Gateva PA, Mihaleva ID, Dimova II. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk; what the pharmacotherapy can change through the epigenetics. Postgrad Med. 2020 Mar;132(2):109-125. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1681215>
5. Batlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? Clin Sci. 2020;134(5):543-545. <https://doi.org/10.1042/CS20200163>
6. Bendersky M, Sánchez R. Arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2013;70(2):83-90.

7. Chernatska O, Demikhova N. Improvement of treatment in persons with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Georgian Med News*. 2018;(284):47-51.
8. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
9. Cryer MJ, Horani T, DiPette DJ. Diabetes and Hypertension: A comparative review of current guidelines. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(2):95-100. <https://doi.org/10.1111/jch.12638>
10. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID 19 Pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*. 2020;75(6):1382-1385. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>
11. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-2610. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>
12. Galvão RDV, Pereira CS, Freitas EGB, Lima DRART, Santos WAM, Souza DF, Nomelini QSS, Ferreira-Filho SR. Association between diabetes mellitus and central arterial stiffness in elderly patients with systemic arterial hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(8):728-732. <https://doi.org/10.1080/10641963.2020.1783547>
13. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
14. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211-212. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.002>
15. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):537-540. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
16. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C et al. Managing diabetes during the COVID-19 pandemic. The Oxford CEBM COVID-19 Evidence Service. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/managing-diabetes-during-the-covid-19-pandemic/>
17. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):395-403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
18. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
19. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
20. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol*. 2008;93(5):543-548. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040048>
21. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-116. <https://doi.org/10.1038/nature03712>
22. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, Agewall S, Barbato E, Bax JJ et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
23. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020;41(19):1801-1803. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>
24. Lian J, Jin X, Hao S, Cai H, Zhang S, Zheng L et al. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):740-747. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>
25. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
26. Mamedov MN. Arterial hypertension in diabetes mellitus: classical concepts and modern tendencies. *Kardiologiia*. 2013;53(1):87-90.
27. Pashkovska NV, Pankiv VI, Pashkovska OV COVID-19 and diabetes mellitus: management of patients during the pandemic. *Int Endocrin J*. 2020;16(3):180-184. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.3.2020.205264>
28. Pavlou DI, Paschou SA, Anagnostis P, Spartalis M, Spartalis E, Vryonidou A, Tentolouris N, Siasos G. Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management. *Maturitas*. 2018;112:71-77. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.03.013>
29. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: Clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):575-584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
30. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of endocrinology. *Endocrine*. 2020;68(1):2-5. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02294-5>
31. Sommerstein R, Gräni C. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *Br Med J*. 2020;368:m810. <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>
32. Sparks MA, South A, Welling P, Luther JM, Cohen J, Byrd JB et al. Sound science before quick judgement regarding RAS Blockade in COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(5):714-716. <https://doi.org/10.2215/CJN.03530320>
33. Sternfeld B, Gabriel KP, Jiang SF, Whitaker KM, Jacobs DR, Quesenberry CP et al. Risk estimates for diabetes and hypertension with different physical activity methods. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(12):2498-2505. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002083>
34. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>

35. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
36. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
37. Zou Z, Yan Y, Shu Y, Gao R, Sun Y, Li X et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*. 2014;5:3594. <https://doi.org/10.1038/ncomms4594>

Стаття надійшла до редакції журналу 20.01.2021 р.

**Конфлікт інтересів**

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

---

## ПРО АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЯК ЧИННИК РИЗИКУ ЗА УМОВ ПАНДЕМІЇ COVID-19 І ЇЇ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

І. П. Дунаєва, Н. О. Кравчун

**Вступ.** За умов пандемії, спричиненої коронавірусною інфекцією, особливу групу ризику становлять хворі на серцево-судинні хвороби (ССХ), зокрема, артеріальну гіпертензію (АГ) та цукровий діабет (ЦД), які найчастіше трапляються в популяції. Поєднання коронавірусної хвороби та ССХ створює додаткові труднощі в діагностиці, визначенні та призначенні відповідного лікування, зокрема антигіпертензивного лікування. Тому актуальним є висвітлення питань щодо можливих ризиків і ускладнень у хворих на АГ зі супутніми недугами в умовах коронавірусної хвороби COVID-19.

**Мета.** Дослідити особливості лікування хворих на артеріальну гіпертензію за умов пандемії COVID-19, провести аналіз можливих ризиків і ускладнень за результатами вивчення літературних джерел.

**Матеріали й методи.** Застосовано контент-аналіз, методи системного та порівняльного аналізу, а також бібліосемантичну оцінку актуальних досліджень за темою призначення антигіпертензивного лікування хворим на АГ в умовах коронавірусної хвороби COVID-19.

**Результати.** Інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), які забезпечують надійніший контроль АТ, ймовірно, частково допоможуть утримувати дисбаланс імунної системи в разі АГ. У хворих на АГ в період вірусної інфекції слід контролювати рівні АТ та моніторувати серцево-судинний ризик.

**Висновки.** Потрібен постійний контроль гемодинамічних параметрів, ЕКГ та ЕхоКГ – за показаннями. Зв'язок застосування блокаторів РААС (іАПФ та БРА) з підвищеним ризиком інфікування хворих та погіршенням перебігу COVID-19 на сучасному етапі не підтверджено, тому хворі на ССХ повинні продовжувати їх уживати.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, антигіпертензивне лікування, COVID-19.

---

## About the Problem of Arterial Hypertension as a Risk Factor in the COVID-19 Pandemic Conditions and its Treatment (Literature Review)

I. Dunaieva, N. Kravchun

**Introduction.** In a pandemic caused by a coronavirus infection, a special risk group are the patients with cardiovascular disease, hypertension and diabetes mellitus in particular, which are the most common risk groups among the general population. The spread of coronavirus disease is particularly dangerous in terms of decompensation of chronic complications, specific damage to the cardiovascular system, especially in cases of severe infection and high risk of adverse outcomes in the above cohort of patients. The combination of coronavirus disease and cardiovascular disease poses additional difficulties in diagnosing, identifying, and prescribing appropriate therapy, including antihypertensive therapy. Therefore, it is important to address the possible risks and complications in people with

hypertension and diabetes mellitus in the conditions of coronavirus disease COVID-19 and the features of the antihypertensive therapy prescription.

**The aim of the study.** To investigate the peculiarities of treatment of patients with arterial hypertension in the context of the COVID-19 pandemic, to analyze possible risks and complications based on the results of studying the literature.

**Materials and methods.** Content analysis, methods of systemic and comparative results, as well as bibliosemantic evaluation of current research in the literature on the prescription of antihypertensive therapy in patients with hypertension and diabetes in the conditions of coronavirus COVID-19 were used. Sources of information were searched in scientometric medical databases, namely PubMedNCBI, Medline, Web of Science and Google Scholar, etc. by keywords: diabetes, hypertension, antihypertensive therapy, COVID-19, complications, cardiovascular risk. 174 scientific works in English, Ukrainian and Russian were analyzed and sources were selected, which contain questions about the risks of patients with hypertension and diabetes in the conditions of coronavirus disease, including those related to the appointment of antihypertensive therapy.

**Results.** RAAS inhibitors, which provide better blood pressure control, may partially help to maintain the immune system imbalance in hypertension. In patients with hypertension during a viral infection, blood pressure levels and cardiovascular risk should be monitored.

**Conclusions.** Constant monitoring of hemodynamic parameters, ECG and ECHO- CG - should be under the control according to the indications. The association of RAAS blockers (ACE inhibitors and ARBs) with an increased risk of infection in patients and worsening of COVID-19 has not been established so far, so patients with CVD should continue to take them. Patients who have survived coronavirus disease should be included in the medical rehabilitation programs for faster and better recovery of various systems, primarily respiratory and cardiovascular, as well as to improve quality of life and reduce the risk of disability.

**Keywords:** hypertension, diabetes mellitus, antihypertensive therapy, COVID-19.

#### **Відомості про авторів**

1. Дунаєва Інна Павлівна; Харківський національний медичний університет, кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини (61022, м. Харків, проспект Науки, 4; +38(057)707-73-80); кандидатка медичних наук, доцентка; 79034, м. Харків, проспект Любові Малої, 2а; +38(097)254-02-13, innadunaieva@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3061-3230>
2. Кравчун Нонна Олександрівна; Багатопрофільний медичний центр Life Park (61000, м. Харків, вул. Олімпійська, 10; +38 (050) 102-03-33); докторка медичних наук, професорка, медична директорка; +38(067)577-33-44, vladimirovana59@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-7222-8424>.



**L. Kobak, O. Abrahamovych,  
U. Abrahamovych, V. Chemes**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

## Modern View on the Problem of Systemic Lupus Erythematosus with and without Comorbid Lesions of the Circulatory System (Literature Review, Clinical Case Description) – First Notice

**Introduction.** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune rheumatic disease characterized by the accumulation of pathogenic autoantibodies produced by hyperreactive B cells, causing organ damage due to the formation of immune complexes [72]. There are several phenotypes of SLE with different clinical manifestations – from mild mucosal cutaneous to severe multi-organ lesions [81], in particular, the circulatory system can be affected [7]. SLE is a potentially life-threatening disease that depletes the patient, leads to reduced working capacity, disability and, in many cases, death [68].

According to the literature review, the prevalence and incidence of SLE in the world is significant. In particular, in the United States the SLE incidence is 1.0 - 7.6 cases per 100 thousand population per year, the prevalence - 53.3-149.5 patients per 100 thousand population (in average - 81.1), in the United Kingdom - 4.9 and 65.0, respectively [110, 111]. In Ukraine, according to the results published in 2017, the incidence was 0.7 cases per 100 thousand population, prevalence - 17.1 per 100 thousand people [69].

In recent years, there has been a tendency of the SLE prevalence increase, which may be a result of the early diagnosis improvement and timely detection of mild forms of the disease, increasing the treatment effectiveness and life expectancy of patients [163].

To a large extent, success in solving this urgent problem depends on timely, thorough diagnosis and treatment of SLE, taking into account the clinical and pathogenetic features of syntropic lesions of the circulatory system, which the literature review and clinical case description of this article is dedicated to.

**The aim of the study.** To analyze the literature, dedicated to the modern view on the problem of systemic lupus erythematosus with and without comorbid lesions of the circulatory system, describe the clinical case.

**Materials and methods.** Content analysis, method of systemic and comparative analysis, bibliosemantic method of studying the current scientific studies on modern principles of diagnosis and treatment of patients with SLE are used. 167 literature sources in Ukrainian, English and Russian were analyzed. Sources were searched for in scientometric medical databases: PubMed-NCBI, Medline, ResearchGate, CochraneLibrary, EMBASE by keywords: SLE, circulatory system lesions, atherosclerosis, diagnosis and treatment of SLE. A clinical case is described.

**Results.** The etiology of SLE remains unknown today. Genetic predisposition is the important factor in the occurrence of the disease, as evidenced by the increase of SLE incidence of 10.3 times in relatives of the first degree of kinship. SLE occurs more often in monozygotic twins (25.0–30.0 %) than in dizygotic twins (5.0 %). The association of SLE with the region located on the long arm of chromosome-1 (1q 23-24) was also revealed [135]. The importance of innate immunity in the development of SLE is also studied. Involvement of such genes as interferon-regulating factor 5 (T-receptors' signals), gene encoding protein 1, rich in H-leucine, which is repeated (gene for N-leucine-rich-repeat protein - NALP1), interferon-induced helicase C domain 1 gene - 1990760 (interferon-induced helicase 1 rs1990760 - IFIH1 rs1990760), N-acetyltransferase 2 gene (N-acetyltransferase 2 - NAT2) was also confirmed. Interferon is thought to be important in the pathogenesis of SLE as well [73, 76, 79, 80, 121, 126].

Female gender and hormonal exposure are important risk factors for SLE. Estrogens and prolactin promote autoimmunity, increase the production of B-cell activating factor and modulate the activation of lymphocytes and plasma dendritic cells (PDC) [129]. The use of estrogen-containing contraceptives and hormone replacement therapy in the postmenopausal period may cause exacerbation

in patients with SLE and is associated with the diseases incidence increase. In patients with SLE there is an increased content of prolactin, which correlates with the disease activity. Instead, androgens are considered to be protective substances. Low endogenous estrogen concentrations reduce the risk of SLE, and the use of exogenous estrogens increases it [59]. Cyclic fluctuations of the disease activity during the menstrual cycle were revealed. In postmenopausal women, the activity of the disease decreases, so in case if SLE occurs during this period, it will have lower activity, and the prognosis will be more encouraging. The presence of a defect in the hypothalamic-pituitary system functioning in women with SLE who were not treated has been proven. It is believed that women have a single nucleotide polymorphism, disruption of the methylation of deoxyribonucleic acid (DNA) and histone modification. In case of intestinal dysbiosis, microorganisms can produce increased amount of estrogen [13, 31, 166].

Some authors state that the incidence of SLE increases with age, reaching a peak in 30–70 years with a subsequent gradual decrease [111]. The highest prevalence of SLE is in the representatives of Negroid race, the lowest – in Caucasian [79].

Environmental triggers play an important role in the occurrence of SLE [40].

Many drugs, such as hydralazine and procainamide, which are aromatic amines, can trigger lupus-like syndrome, especially in individuals who are genetically determined to be slow acetylators. Aromatic amines, hydrazines, and their derivatives are found in tobacco and tobacco smoke, hair dye, and numerous compounds used in agriculture and industry. Individuals who come into contact with these compounds are prone to lupus-like syndrome [53, 131].

The occurrence of both cutaneous lupus erythematosus and SLE is exacerbated by ultraviolet (UV) radiation, especially of B spectrum. One possible mechanism of influence is that UV radiation affects the structure of DNA, increasing its immunogenicity. In addition, due to the influence of UV radiation on keratinocytes, clusters of apoptotic cells are formed, containing both cytoplasmic and nuclear antigens. This is the manifestation of the own antigens presentation to the immune system mechanism, which provokes the autoimmune process [40,70].

Many investigations have studied the role of infectious agents in the pathogenesis of SLE, including herpesviruses, which theoretically provoke the initiation of SLE exacerbations by B-lymphocyte activation, tissue damage, and autoantigen release. Besides, an important role is played by the viruses triggering properties, in particular M. E. Epstein - I. Barr virus, parvovirus and cytomegalovirus, which are largely common in patients with SLE. They can cause disease by activating the autoimmunity through structural or functional molecular mimicry that encodes proteins that provoke cross-immune reactions with their own antigens or modulate the activation or apoptosis of B and T cells, macrophages or dendritic cells. However, the evidence base of the infectious theory of SLE development is insufficient and this issue needs further study [1, 27, 42,

60]. In addition, some infectious agents, such as malaria, *Toxoplasma gondii* and *Helicobacter pylori*, may have a protective effect. Vaccination may play a dual role in protecting or provoking the onset or exacerbation of SLE symptoms [113].

A case of Herpes zoster infection in a patient with SLE and antiphospholipid syndrome (APLS) has been described. The frequency of Herpes zoster infection in patients with SLE is increased; however, its presence in patients with APLS have not been previously reported. The combination of these diseases requires early and adequate treatment. In addition, extreme caution should be observed when monitoring patients, especially those with antiphospholipid antibodies (APLA) or diagnosed with APLS, in which infection increases the risk of new thrombotic complications [99].

The main links in the pathogenesis of SLE are inflammation, blood vessel abnormalities, in particular, occlusive vasculopathy, vasculitis and deposition of immune complexes. The most specific pathohistological changes for SLE occur in the kidneys. Lesions of other systems and organs in case of SLE are of mostly nonspecific inflammatory and vascular origin. However, immune dysfunction and autoantibody production play a leading role in the development of SLE.

In B-lymphocytes of patients with SLE, autotolerance is impaired and there is excessive production of antibodies directed against several intrinsic molecules contained in the nucleus, cytoplasm, cell membrane, as well as soluble molecules such as immunoglobulin G (immunoglobulin G – Ig G) and coagulation factors. The most typical are antinuclear antibodies (ANA), which are found in 95.0 % of patients with SLE, antibodies to double-stranded DNA (anti-dsDNA) and antibodies to Smith antigen (Anti-Smith - Anti-Sm) are the most specific for SLE [30, 134].

The association of anti-dsDNA with lupus nephritis is important. Studies have shown that most patients with active lupus nephritis have a significant increase of anti-dsDNA titer and the complement content decrease. The accumulation of anti-dsDNA occurs mainly in the kidneys, which helps to conclude that DNA immune complexes - anti-dsDNA are the main mediators of inflammation. According to the literature analysis, the correlation between the content of anti-dsDNA and lupus nephritis is incomplete. Anti-dsDNAs have different properties, including different isotopes, different ability to fix to complement and bind to glomeruli, causing pathological changes. Only part of the anti-dsDNA is pathogenic [167].

Cell-free DNA (cfDNA) is a small part of the total amount of DNA that circulates freely in the blood in both normal and pathological conditions. Study results suggest that cfDNA plays an important role in the pathogenesis of SLE and hypomethylation may be crucial for its immunogenic properties. Although differences in quantification methods prevent comparison of results between studies, cfDNA was found to be significantly increased in patients with SLE and correlated with different antibody titers but not with the disease activity. However, the cfDNA concentration increase may be associated with active

lupus nephritis. Most studies have confirmed apoptosis as the main mechanism of cfDNA release under different conditions, but the formation of extracellular neutrophil traps can significantly contribute to the formation of cfDNA in patients with SLE. Therefore, cfDNA testing for the diagnosis and prediction of SLE remains questionable [143].

The pathogenesis of SLE manifestations other than lupus nephritis has not been sufficiently studied. It is believed that its main mechanism is the corresponding local accumulation of immune complexes and complement activation. Another possible mechanism may be the direct damaging influence of antibodies and cellular cytotoxicity on the “target tissues”.

Patients with SLE have an impaired immune response, involving B-, T-lymphocytes and cells of monocyte origin. It results into polyclonal activation of B-lymphocytes, antibody-producing cells number increase, hypergammaglobulinemia, production of autoantibodies and the immune complexes formation. Patients with SLE have pathological activation of B-lymphocytes, which is manifested by their content increase in the peripheral blood, and they can be at different stages of activation. B-lymphocytes in patients with SLE compared to the control group of almost healthy individuals are more sensitive to the stimulating effects of cytokines, in particular interleukin (Interleukin - IL)-6. Thus, B-lymphocytes in patients with SLE are capable of polyclonal activation due to stimulation by antigens, cytokines, etc. [22].

Changes in the T-lymphocytic branch of the immune system have also been found in patients with SLE. Their content in the peripheral blood decreases. This is caused by the influence of antilymphocytic antibodies. The functional activity of T-lymphocytes changes, which is manifested in most cases by the stimulating effect on B-lymphocytes with increased production of antibodies, as well as the decrease of the ability to proliferate in response to mitogenic stimulation and IL-2 production [52, 84, 136].

In patients with SLE the synthesis of IL-2, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, IL-18 increases, production of IL-12 decreases. Proinflammatory cytokines, in particular tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), have been shown to act as inducers of acute-phase inflammatory enzymes. A direct correlation between the content of this cytokine and the disease activity degree was found, which allows its use as a marker of inflammation.

In case of SLE the changes in immune regulation are revealed. The uptake of immune complexes by phagocytes is disturbed, it is caused by the decrease of the number of complement receptors type 1 (CR1) - complement receptors and functional defects of receptors on the cell membrane. In patients with SLE, the deterioration of the apoptotic cells phagocytosis has been demonstrated, the remnants of which may be an immunogen for the induction of autoreactive lymphocytes or an antigen for immune complexes. Synthesis and secretion of pathogenic autoantibodies in patients with SLE is regulated by the interaction between T-lymphocytes classification determinants (CD) 4+, CD8+, as well as between double-negative

T-lymphocytes (CD4-, CD8-) and B-lymphocytes [87, 142].

The role of interferon- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  in the pathogenesis of SLE was studied [165].

The possible role of purinergic receptors, in particular purinergic ionotropic receptors type 2, subtype 7 (P2X7R), in the pathogenesis of SLE was also studied. Purinergic signaling plays a crucial role in immunity and autoimmunity. The P2X7 receptor (P2X7R) has an indisputable role because it is expressed in high levels by immune cells, causes the release of cytokines and modulates the differentiation of immune cells [33].

Various methods to assess the degree of SLE activity (scales of SLE Disease Activity Index - SLEDAI, SLEDAI-1K, SLEDAI-2K), Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment - SELENA-SLEDAI, SLEDAI, the classic index of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), the European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM)), which is based on the assessment of the severity of the patient's condition based on the combination and degree of clinical and laboratory manifestations of the disease have been developed [77].

To assess the frequency of irreversible changes in organs and systems in patients with SLE, the damage index of Systemic Lupus International Collaboration Clinics of American College of Rheumatology (SLICC/ACR Damage ACR) is used [25].

The results of research indicate that inflammation plays a key role in the pathogenesis of atherosclerosis from initial endothelial dysfunction to the rupture of atherosclerotic plaques. The increase of the atherosclerosis incidence in patients with SLE is probably caused by the complex interaction of traditional and disease-associated, such as drugs, process activity, as well as inflammatory and immunogenic risk factors [139, 156].

Patients with SLE often develop APLS with the formation of APLA and other hemostasis disorders, hyperhomocysteinemia [122, 155].

It was found that the increased content of anticardiolipin antibodies, transforming growth factor 1 $\beta$ , which correlates with the degree of activity, course, stage, duration of the disease, indicates the chronic heart failure severity increase. Therefore, their definition can be used as a marker of the circulatory system diseases.

The role of anticardiolipin antibodies as a risk factor for vascular lesions is also the subject of studies [35]. Phospholipid binding proteins (rather than phospholipid molecules), such as  $\beta$ -2-glycoprotein-1 ( $\beta$ -2-Glycoprotein 1 -  $\beta$ 2GP1) and prothrombin, are thought to be the primary link for antibody damage. The interaction of antibodies with  $\beta$ 2GP1 of endothelial cells membranes causes damage of the endothelium and triggers a chain of subsequent events that provoke endothelial dysfunction and cardiovascular complications. Some researchers believe that APLA are an independent risk factor for cardiovascular events in case of coronary artery disease and hypertension. At the same time, other authors deny this hypothesis. Information of the role of APLA in the formation of atherosclerotic lesions in patients with APLA is also contradictory.

A link between the different classes of APLA and cardiovascular disease has been reported. Strokes and heart attacks, arterial thrombosis of the lower extremities, vascular headache and valvular heart disease were probably more common in patients with high levels of APLA or  $\beta$ 2GP1. There is a relationship between the presence of APLA and subclinical manifestations of atherosclerotic vascular lesions [10].

The clinical manifestations of SLE are very diverse. Specific lesions of the skin, mucous membranes and serous membranes, joints, lungs, nervous system, kidneys, heart, digestive organs can be seen [6, 15, 45]. The problem of comorbidity and syntropy of lesions is relevant, as in such cases their course deteriorates, the number of complications, mortality, and medical costs also increase [4, 5, 50, 153].

The results of the literature analysis show that the range of lesions of the circulatory system is extremely wide [7].

It was found that the heart injury is based on the following factors: inflammatory syndrome, microcirculation disorders, activation of autoimmune, immunocomplex processes [43, 44, 47].

Studies in recent years indicate a close association of heart disease in case of SLE with antibodies to cytoplasmic antigen (antigen of H. S. C. Sjögren's syndrome type A or antigen of H. S. C. Sjögren's syndrome type B (anti-Ro/Sjögren syndrome type A antigen, anti-La/Sjögren syndrome type B antigen - anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B), which lead to direct damage of the structures, and vasculitis, due to trophic disorders, and exudative processes - to indirect damage [74, 78].

Lesions of the cardiovascular system in the case of SLE can manifest itself in the form of pericarditis, myocarditis, endocarditis, lesions of the heart valves, coronary arteries, aorta, conduction system, pulmonary hypertension occurrence [48, 54, 100, 149, 151, 164].

Pericarditis was thought to be the most common heart disease in patients with SLE. Thus, during pathomorphological examinations of patients' hearts, pericardial lesions were observed in 83.0 % of cases, and endocardial lesions in 22.0% [105]. In the modern study, pericarditis was detected in 29.0 % of cases, myocarditis - in 26.0 %, endocardial lesions - in 37.0 % [23].

Pericarditis in case of SLE can be dry or exudative. Clinically pronounced pericarditis in patients is revealed in about 25.0 % of cases. This diagnosis is based on the complaints (cardiac pain of various origin, which is exacerbated in the supine position, shortness of breath), percussion of the chest (expansion of relative cardiac dullness), auscultation - weakening of heart sounds, pericardial friction murmur, electrocardiogram (ECG) - elevation of the ST segment, depression of the PQ segment, decrease of the waves voltage in all leads, X-ray examination - increase of the cardiothoracic index. During echocardiographic examination, pericarditis was revealed in 38.0 % of cases, recording the presence of pathologically increased amount of effusion in the pericardial cavity, which corresponds to the diastolic separation of pericardial leaves and their thickening [37].

Endocardial and valvular lesions diagnosed by echocardiography are present in 60.0 % of patients with SLE and are manifested by heart defects of varying origin and severity. Previously, their structure was dominated by endocarditis of E. Libman - B. Sacks, but with the use of glucocorticosteroids, its frequency significantly decreased [20]. According to the information from other literature sources, the structure of heart valvular lesions in patients with SLE diagnosed by echocardiography looked as follows: thickening of the valvular flaps - in 4.0-51.0 %, valvular vegetations - in 4.0-43.0 %, valvular insufficiency - in 25.0 % (mitral valve - in 39.0 %, aortic valve - in 13.0 %, tricuspid - in 87.0 %), valvular stenosis - in 4.0 % of patients [23, 128].

Valvular vegetations according to the results of histological examination consist of platelets, fibrin, active fibroblasts, newly formed vessels and fibrous tissue, and the valves may have signs of fibrosis and calcification.

The prevalence of myocardial lesions in patients with SLE, as evidenced by the analysis of the literature, has not been definitively determined. Myocarditis was detected during autopsy in 26.0 % of cases [105]. Histological changes in the myocardium biopate are perivascular or interstitial infiltration by macrophages and lymphocytes. Cardiomyocyte degeneration, focal myocardial infiltration by immune cells, and diffuse or focal sclerosis or fibrosis are also possible. Cardiomyopathies induced by antimalarial drugs may occur as well [9, 26].

Clinical manifestations of myocardial damage in patients with SLE are vague. They can be detected only by tachycardia during objective or instrumental examination of the patient [2]. Echocardiography revealed a weakening of the contractility of the myocardial wall in 20.0 % of patients with SLE. Due to its vague clinical signs, and therefore - underdiagnosis, which consequently results in failure to prescribe the appropriate treatment, myocarditis can eventually lead to heart failure and complicate the course of the main disease.

Patients with SLE develop dystrophic processes in the myocardium due to the impaired trophic of cardiomyocytes caused by occlusion of small intramyocardial vessels due to vasculitis. This can result in the disturbance of systolic and diastolic function of the ventricles, structural and functional reorganization of the heart with the formation of concentric and eccentric hypertrophy of the left ventricular myocardium [140].

Some studies have shown that patients with SLE more often than the general population have disorders of lipid metabolism, metabolic syndrome and hyperhomocysteinemia [90, 119, 158].

The course of SLE is accompanied by the risk of circulatory lesions due to the increased atherogenesis, inflammatory lesions of the vascular wall and other complications caused by many pathogenetic factors [41, 106, 154]. Early onset of atherosclerotic cardiovascular disease in patients with SLE is most often associated with autoimmune vascular endothelial damage and APLS, as well as dyslipidemia and atherosclerotic process activation caused by the inflammatory markers increased production



[49, 63, 117]. However, the above list of vascular damage factors in patients with SLE is incomplete [101]. Recently, the pathogenetic significance of acquired and genetically induced disorders of homocysteine metabolism, platelet hyperreactivity, disorders in the protein C system and other risk factors in the formation of vascular lesions in patients with SLE has been actively studied. The role of cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis and atherosclerosis has been described [34]. It is likely that most patients have a combination of different risk factors, which determines the individual prognosis [124].

The main targets of adverse effects of metabolic risk factors are blood vessels. They have different pathogenetic mechanisms of influence on the vascular system or hemostasis system. Excess of homocysteine has a toxic effect on vascular endothelium and vasoconstrictor, proaggregating and procoagulant properties.

Disorders of lipid metabolism are also accompanied by vascular damage due to endothelial dysfunction and the formation of atherosclerotic plaques [148]. APLA causes damage to endothelial cells, which leads to the inflammatory reaction in blood vessels, endothelial dysfunction and atheromatosis.

Differences in the relationship strength between metabolic risk factors and the presence of clinically severe cardiovascular disease were identified. The group of factors with the greatest influence on the cardiovascular lesions occurrence include lipid risk factors (total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides), markers of the inflammatory process (TNF- $\alpha$ ), hyperhomocysteinemia and APLS. Medium-strength factors included platelet hyperreactivity, hyperfibrinogenemia, soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) and L-selectin; low-risk groups included high-density lipoprotein cholesterol content and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism.

The most sensitive metabolic risk factors for coronary artery disease (myocardial infarction, angina) are: total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and TNF- $\alpha$ , for cerebrovascular diseases (ischemic stroke, transient ischemic and ischemic attacks) - content of homocysteine and antibodies to  $\beta$ -2-glycoprotein-1.

There are also significant correlations between dyslipidemia and markers of inflammation. Dyslipoproteinemias are most associated with the content of cellular adhesion molecules (sVCAM-1, L-selectin), less - the content of pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-2 and TNF- $\alpha$  [51].

As a result of increased atherogenesis and arterial hypertension in patients with SLE, the lesions of the coronary and cerebral arteries are observed [3, 56, 107, 154, 161]. This can lead to coronary artery disease, including at a young age (myocardial infarction, angina), as well as stroke, transient ischemic attack, lower extremities peripheral vessels damage, and so on. Therefore, in young patients with SLE, the risk of acute myocardial infarction increases by 5-10 times. Thrombosis or thromboembolism of the coronary arteries in case of APLS and their sclerosis in the presence of coronary arteritis is also possible [108].

In case of SLE, there are changes in the vascular wall in the form of thickening of the intima-media complex

and the common carotid arteries stiffness index compared to healthy people, which directly correlates with the duration of the disease, glucocorticoids use duration and their cumulative dose [21].

It has been shown that such patients have endothelial dysfunction according to the results of the brachial artery endothelium-dependent dilatation test and the determination of the sVCAM-1 content in the serum. Endothelial dysfunction continues to persist even in the absence of the pathological process activity. Changes in the microcirculatory tract in patients with SLE have been identified by digital capillaroscopy of the nail bed [89].

It is known that the formation of endothelial dysfunction and adverse changes in the structure of blood vessels and the heart is the earliest manifestation of vascular damage and appears long before the occurrence of cardiovascular events, both in patients with atherosclerosis and in patients with SLE [98].

To diagnose subclinical atherosclerosis, such markers as the thickness of the carotid tissue intima-media complex, calcium of the coronary artery are determined. Recent studies have described the association of osteoprotegerin as a biomarker of subclinical atherosclerosis in patients with SLE. Osteoprotegerin is a type of tumor necrosis factor receptor. It has recently been shown to be produced by a variety of tissues, including the circulatory system (heart, arteries, veins), lungs, kidneys, immune tissues, and bones. The osteoprotegerin signaling pathway is strongly associated with vascular calcification [36, 64].

Men with SLE have an increased risk of coronary arteries calcification. Among the patients with SLE, the increased risk is caused by the age, chronic diseases (diabetes, etc.) number increase and the cumulative effect of glucocorticoids [116].

About 10.0 % of patients with SLE have arrhythmias and conduction disorders in various manifestations. According to the information from other sources, 13.0–50.0 % of patients with SLE are diagnosed with tachycardia, and its occurrence is explained by myocarditis or autonomic nervous system disorders [114].

Thrombocytopenia, which is associated with cardiovascular disease, has been reported in patients with SLE. Thrombocytopenic syndrome, which was seen in 7.0–30.0 % of patients with SLE, leads to hypocoagulable disorders of the hemostasis system and is manifested by thrombotic thrombocytopenic purpura accompanied by bleeding. However, sometimes thrombocytopenia may be accompanied by hypercoagulation. In patients with SLE, thrombocytopenia is associated with the presence of autoantibodies to platelet antigens - glycoprotein IIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa - GPIIb/IIIa) and thrombopoietin receptor (TPOR) [125]. However, there is still no consensus on how thrombocytopenia affects the increased susceptibility to thrombosis in patients with SLE [137].

Treatment of patients with SLE remains a complex problem of modern rheumatology.

The general principles of treatment are:

1. The primary goal is to prolong life, prevent organ damage and improve the life quality, which can be achieved by controlling the disease activity, as well as minimizing

comorbidities and drug toxicity [17, 55, 157]. All patients are recommended dosed exercise, normalization of body weight, diet with increased content of polyunsaturated fatty acids, smoking cessation, protection from excessive sunlight, control of blood pressure, glucose, lipid profile, routine vaccination [38, 115].

2. There are treatment aimed at achieving the remission, or if it is not possible - the lowest possible activity, and maintenance treatment, which should prevent the recurrence of the disease [75, 144, 146].

3. Drugs: glucocorticoids (GC) are used with the possible simultaneous administration of other immunomodulatory and immunosuppressive drugs, which allows reducing the dose of GC and increasing their effectiveness. You should try to use GC in the lowest doses or cancel them if possible, due to the possible side effects, in particular, avascular osteonecrosis, osteoporotic fractures, diabetes mellitus, cataract [112, 118]. The selection of drugs and their doses depends on the dominant changes in clinical signs and disease exacerbation [14, 82, 138]:

1) mild form - do not use induction treatment; GC (calculating by prednisolone) - 0.1–0.2 mg/kg/day in combination with antimalarial drugs (eg, hydroxychloroquine 200.0–400.0 mg/day); in case of long-term remission, the possibility of gradual withdrawal of GC and continued treatment with antimalarial drugs should be considered [11, 104]. The main side effect is retinopathy, for the early diagnosis of which optical coherence tomography of the retina is now used [120].

2) moderate form - GC (calculating by prednisolone) - initially 0.2–0.5 mg/kg/day in combination with immunosuppressive drugs (prescribed depending on the clinical manifestation dominance);

3) severe form, including severe exacerbations (eg, vasculitis, severe widespread skin changes (including subacute cutaneous lupus erythematosus), polyserositis, myocarditis, alveolar hemorrhage, interstitial pneumonia, severe lupus nephritis, severe hematological disorders, central nervous system (CNS) lesions, acute peripheral neuropathy, significant general symptoms): GC - 1.0–2.0 mg/kg/day p/o or iv (calculating by prednisolone) or GC, most often methylprednisolone iv 500.0–1000.0 mg/day for 3–5 days, then prednisone, prednisolone or methylprednisolone p/o 1.0–1.5 mg/kg/day. Once improvement is achieved, the dose of GC should be gradually reduced by approximately 10.0 % per week. After reaching a dose of 30.0 mg/day, the reduction is 2.5 mg/week, 10.0 mg/day - 1.0 mg/week, to the minimum dose that will control the symptoms of the disease. The use of pulse therapy is possible if the infectious process is excluded [29, 70, 127]. In many cases, treatment with cyclophosphamide is started at the same time, which, after achieving remission, can be replaced by another immunosuppressive drug (eg, azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil) [57, 152]. Belimumab, rituximab, sifalimumab or other drugs from this group can be used in patients with persistently high disease activity, despite standard treatment (but only in case of severe lupus glomerulonephritis and CNS damage absence) [46, 58, 133, 159].

In case of severe kidney and CNS damage, severe thrombocytopenia, the accession of a bacterial infection IV immunoglobulin and plasmapheresis can be used [24, 132].

A new retrospective study presented at the Congress of the European League Against Rheumatism (EULAR) showed that in some patients with SLE, immunosuppressive treatment can be stopped without the further disease exacerbation if remission is achieved. It is known that modern guidelines for the treatment of SLE do not contain recommendations - when and how to stop using immunosuppressants. The solution of this problem leans on the practitioners' shoulders. The results of studies confirm that discontinuation of treatment often has the risk of serious side effects [71].

4. Prevention of exacerbations. Exposure to sunlight should be avoided, UV protection should be used: wearing of hats and protective clothing, UV blocking films should be applied at home and in the car, anti-UV of A and B type broad-spectrum creams and lotions should also be used. Antioxidants administering, melanogenesis activating substances, stimulation of tanning by thymidine nucleotides as experimental protective measures are used as well. For prophylactic purposes, drugs that cause SLE should be avoided, antimalarial drugs can be used; correction of hypovitaminosis D should be conducted [32].

5. Additional measures: osteoporosis prevention [92]; avoiding the risk factors for cardiovascular disease exposure. The effectiveness and safety of atorvastatin and rosuvastatin in order to prevent the aggravation of atherosclerosis and the occurrence of cardiovascular and cerebrovascular events and diseases in these groups of patients have been proven [18]. Statins are prescribed to patients with a low-density lipoprotein cholesterol content of more than 3.4 mmol/l, and if content is between 2.6 and 3.4 mmol/l - the hypocholesterolemic diet, phytosterols, the possibility of treating SLE with aminoquinol drugs (have lipid-lowering properties) and GC dose reduction are recommend. If these measures are ineffective, statins should be prescribed. Further clinical studies are needed to clarify the place of statins in the treatment of patients with SLE [39].

Prophylactic vaccinations should be used (only if the disease is inactive) - especially against influenza and pneumococci; other vaccinations - depending on the individual risk assessment. The use of vaccines containing live microorganisms is generally prohibited [28, 96]. In some patients who have been vaccinated with combined vaccines against typhoid, meningococcus, tetanus, rubella, anthrax, measles, mumps, SLE occurred two to three weeks after re-immunization. The trigger for SLE can be any bacterial or viral component of the vaccine or a chemical component of the adjuvant.

Women of childbearing potential taking immunosuppressive drugs should be informed of the need for effective contraception (the presence of APLA/APLS is a reason to prohibit hormonal contraception containing estrogen). Azathioprine can be used during pregnancy [12, 38, 70].

Antiplatelet drugs and/or hydroxychloroquine should be considered in patients with persistently high APLA

titers. In situations of increased risk of deep vein phlebothrombosis of the lower extremities, low molecular weight heparins should be used in prophylactic doses.

Viral infections, skin changes, hematological disorders, joint and muscle pain, arthritis, serositis, lupus glomerulonephritis, SLE caused by drugs should also be treated [83, 86, 109].

The most common causes of death in the early period of the disease: infections and severe changes in the organs (CNS, circulatory system disorders, acute lupus pneumonia, severe nephropathy), in later period: complications of treatment (infection) and the consequences of accelerated atherosclerosis, thrombosis [70]. Patients with SLE have an increased risk of cervical cancer [19]. It is known that over the past 25-30 years, the occurrence of the following cardiovascular lesions caused by the premature aggressive atherosclerosis: coronary artery disease, myocardial infarction, cerebrovascular events (stroke, transient ischemic attack) is one of the main causes of death among patients with SLE. The incidence of atherosclerotic vascular events increases from 1.8 % at the early stages of SLE to 27.0 % in the late post-diagnosis period. Stroke occurs in 15.0 % of patients, coronary artery disease - in 6.0-9.0 %. It has been found that patients with SLE have a 50-fold higher risk of myocardial infarction than the general population. The results of histopathological studies show that the real prevalence of cardiovascular diseases among the patients with SLE is much higher. The severity of organ damage depends largely on the occurrence of hypertension and the

use of GC; plaquenil has a positive effect [65].

In case of adequate diagnosis and treatment, approximately 85.0 % of patients will survive for 10 years, and 75.0 % - for 20 years. The prognosis is worse in patients with lupus nephritis – despite treatment, the end-stage renal disease develops in 20.0 % of patients. Recurrence of SLE in a transplanted kidney occurs extremely rarely (in 2.0 %) [103]. The total standardized mortality rate (SMR) in patients with SLE is 2.6, SMR from infectious diseases - 4.98, from kidney diseases - 4.89, from circulatory system lesions - 2.23, from tumors - 1.16 [135].

Thus, despite the undoubted progress in understanding the etiology and pathogenesis of SLE, its diagnosis and treatment, the mortality of patients, including ones at young and working age, is higher than in the general population, and circulatory system lesions are ones of its main reasons in these cases.

**Conclusions.** The results of the literature review indicate the importance of the problem of systemic lupus erythematosus, due to its widespread prevalence among young and people of working age, lack of accurate knowledge about the etiology and pathogenesis of the disease, comorbid lesions of many organs and systems, including circulatory system, the development of severe and often life-threatening manifestations, the lack of clear recommendations that would predict the differentiated use of drugs taking into account comorbid syntropic lesions, which is also demonstrated in the described clinical case. Given this, systemic lupus erythematosus needs further in-depth study.

## References

1. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Guta S, Farmaha M, Kobak L. Cytomegalovirus and virus Epstein-Barr infection in patients with systemic lupus erythematosus and its dependence on gender and age of patients. *World Sci.* 2020;8(60):0-6 (Ukrainian) [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/31102020/7225](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31102020/7225)
2. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Kushyna A, Guta S, Farmaha M. Dependence of heart rate in terms of the daily monitoring indicators on the activity of pathological process in patients with systemic lupus erythematosus. *Georgian Medical News.* 2016;10(259):53-57 (Ukrainian)
3. Abrahamovych O, Abrahamovych U, Kushyna A, Guta S, Synenkyi O. Dependence of indicators of daily blood pressure monitoring on activity of pathological process in patients with systemic lupus erythematosus. *Lviv Clinical Bulletin.* 2016;2(14)-3(15):14-22 (Ukrainian) <https://doi.org/10.25040/lkv2016.023.014>
4. Abrahamovych O, Fayura O, Abrahamovych U. 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>
5. Abrahamovych O, Fayura O, Abrahamovych U. 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>
6. Abrahamovych U, Abrahamovych O, Nadashkevich O, Farmaha M, Kobak L. Pathogenetic association of digestive system lesions with systemic lupus erythematosus: Characteristics and Prevalence. *Psychosom Med Gen Pract.* 2020;5(1):e0501225 (Ukrainian) <https://doi.org/10.26766/pmgp.v5i1.225>
7. Abrahamovych UO, Abrahamovych OO, Farmaha ML, Romaniuk OT, Kobak LO. Pathogenetic association of vascular and cardiac lesions with systemic lupus erythematosus: characteristics and prevalence. *Art of Medicine.* 2020;2(14):6-15 (Ukrainian) <https://doi.org/10.21802/artm.2020.2.14.6>
8. Ajeganova S, Gustafsson T, Jogestrand T. Bone mineral density and carotid atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a controlled cross-sectional study. *Arthritis Res. Ther.* 2015;17(1):84. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0595-4>
9. Al Rayes H, Harvey PJ, Gladman DD, Su J, Sabapathy A, Urowitz MB, Touma Z. Prevalence and associated factors of resting electrocardiogram abnormalities among systemic lupus erythematosus patients without cardiovascular disease. *Arthritis Research & Therapy.* 2017;19:31. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1240-1>
10. Amosova KM, Yaremenko OB, Matiyashchuk IG. Traditional and specific risk factors of atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ukrainian Journal of Rheumatology.* 2012;1:5-11 (Ukrainian)
11. An J, Minie M, Sasaki T. Antimalarial drugs as immune modulators: new mechanisms for old drugs. *Annu Rev Med.* 2017;68:317-330. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043015-123453>
12. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2016. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209770>

13. Angel A, Justiz V, Amandeep G et al. Systemic lupus erythematosus (SLE). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020 Jan.
14. Apostolopoulos D, Kandane-Rathnayake R, Raghunath S. Independent association of glucocorticoids with damage accrual in SLE. *Lupus Sci Med*. 2016;3:e000157. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000157>
15. Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-1159.
16. Aringer M, Dorner T, Leuchten N, Johnson SR. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus - a standpoint. *Lupus*. 2016;25:805-811. <https://doi.org/10.1177/0961203316644338>
17. Aringer M, Schneider M. Management of systemic lupus erythematosus. *Internist (Berl)*. 2016;57(11):1052-1059. <https://doi.org/10.1007/s00108-016-0135-6>
18. Artola RT, Mihos CG, Santana O. Effects of statin therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *South Med J*. 2016;109(11):705-711.
19. Azrielant S, Tiosano S, Watad A. Correlation between systemic lupus erythematosus and malignancies: a cross-sectional population-based study. *Immunol Res*. 2017;1-6. <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8885-8>
20. Bani Hani A, Abu-Abeeleh M, Al Kharabsheh MM, Qabba'ah L. Libman-Sacks endocarditis with unusual large size vegetation involving the mitral valve. *Heart Surg Forum*. 2016;19(6):E294-E296. <https://doi.org/10.1532/hsf.1612>
21. Belibou C, Ancuta C, Ancuta E, Filos C, Chiriac R. Carotid intima-media thickness and plaque as surrogate biomarkers of atherosclerosis among consecutive women with systemic lupus erythematosus. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(1):29-34.
22. Beloglazov VA, Shaduro DV, Gordienko AI, Bakova AA. Imbalance of the humoral link of antiendotoxin immunity and its influence on systemic inflammation, endogenous intoxication in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology and Allergy: Science and Practice*. 2014;2:45-51 (Ukrainian)
23. Beregniy V, Marushko T, Marushko I. Characteristic of cardiac lesion in patients with systemic lupus erythematosus. *Modern Pediatrics*. 2010;6(34):128-131 (Ukrainian)
24. Binello N, Cancelli C, Passalacqua S et al. Use of intravenous immunoglobulin therapy at unconventional doses in refractory fulminant systemic lupus erythematosus. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2018;5(9):000934. [https://doi.org/10.12890/2018\\_000934](https://doi.org/10.12890/2018_000934)
25. Bogmat LF, Shevchenko NS, Matvienko EV. Use of SLICC/ACR damage index in adolescent with SLE. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2015;2:42-45 (Ukrainian)
26. Bourré-Tessier J, Urowitz MB, Clarke AE, Bernatsky S, Krantz MJ, Huynh T et al. Electrocardiographic findings in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;67(1):128-135. <https://doi.org/10.1002/acr.22370>
27. Chakravarty EF. Incidence and prevention of herpes zoster reactivation in patients with autoimmune diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(1):111-121. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.09.010>
28. Cheetham TC, Marcy SM, Tseng H, Sy LS, Liu IA, Bixler F et al. Risk of herpes zoster and disseminated varicella zoster in patients taking immunosuppressant drugs at the time of zoster vaccination. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(7):865-873. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.021>
29. Chen HL, Shen L-J, Hsu P-N et al. Cumulative burden of glucocorticoid-related adverse events in patients with systemic lupus erythematosus: Findings from a 12-year Longitudinal Study. *J Rheumatol*. 2018;45(1):83-89. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160214>
30. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J et al. Antinuclear antibody-negative systemic lupus erythematosus in an International Inception Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(7):893-902. <https://doi.org/10.1002/acr.23712>
31. Christou EAA, Banos A, Kosmara D et al. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. *Lupus*. 2019;28(1):3-10. <https://doi.org/10.1177/0961203318815768>
32. Dall'Ara F, Andreoli L, Piva N. Winter lupus flares are associated with low vitamin D levels in a retrospective longitudinal study of Italian adult patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2):153-158.
33. Di Virgilio F, Giuliani AL. Purinergic signalling in autoimmunity: A role for the P2X7R in systemic lupus erythematosus? *Biomed J*. 2016;39(5):326-338. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2016.08.006>
34. Dolcino M, Puccetti A, Barbieri A, Bason C, Tinazzi E, Ottria A et al. Infections and autoimmunity: role of human cytomegalovirus in autoimmune endothelial cell damage. *Lupus*. 2015;24:419-432. <https://doi.org/10.1177/0961203314558677>
35. Domingues V, Magder LS, Petri M. Assessment of the independent associations of IgG, IgM and IgA isotypes of anti-cardiolipin with thrombosis in SLE. *Lupus Sci Med*. 2016;3:126-131. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000107>
36. Eder L, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. The correlation between carotid artery atherosclerosis and clinical ischemic heart disease in lupus patients. *Lupus*. 2014;23(11):1142-1148. <https://doi.org/10.1177/0961203314537696>
37. Elnady BM, Abdelghafar AS, Khalik ES. The implication of tissue Doppler echocardiography and cardiopulmonary exercise in early detection of cardiac dysfunction in systemic lupus erythematosus patients. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(3):109-117. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.16002>
38. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:36-745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
39. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):713-723. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001263>
40. Finzel S, Schaffer S, Rizzi M et al. Pathogenese des systemischen Lupus erythematoses [Pathogenesis of systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol*. 2018;77(9):789-798. <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0541-3>
41. Frieri M, Stampfl H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):16-21. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.08.007>
42. Fujiwara S, Takei M. Epstein-Barr virus and autoimmune diseases. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2015;6(1):38-48. <https://doi.org/10.1111/cen3.12263>

43. Garcia-Carrasco M, Romero-Galvez JL. Vitamin D and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2016;12:241-243. <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2016.07.003>
44. García-Villegas EA, Márquez-González H, Flores-Suárez LF, Villa-Romero AR. The pulse-mass index as a predictor of cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(2):57-62. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.09.017>
45. Gergianaki I, Bertias G. Systemic lupus erythematosus in primary care: An update and practical messages for the general practitioner. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:161. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00161>
46. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(10):1502-1509. <https://doi.org/10.2215/CJN.01070118>
47. Gustafsson J. Studies on cardiovascular risk factors in Systemic Lupus Erythematosus. Stockholm: Karolinska Institutet; 2012. 71 p.
48. Guy A, Tiosano S, Comaneshter D. Aortic aneurysm association with SLE - a case-control study. *Lupus*. 2016;25(9):959-963. <https://doi.org/10.1177/0961203316628999>
49. Haładyj E, Paradowska-Gorycka A, Felis-Giemza A, Olesińska M. Immunity and early atherosclerosis in the course of systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease and antiphospholipid syndrome. *Reumatologia*. 2016;54(4):187-195. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.62473>
50. Han GM, Han XF. Comorbid conditions are associated with emergency department visits, hospitalizations, and medical charges of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2017;23(1):19-25. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000437>
51. Hatef-Fard MR, Khodabandeh M, Sahebari M. Metabolic syndrome in lupus patients in northeast of Iran, and their lifestyle habits. *Caspian J Intern Med*. 2016;7(3):195-200.
52. He Y, Huang Y, Tu L. Decreased Gαq expression in T cells correlates with enhanced cytokine production and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Oncotarget*. 2016;7(52):85741-85749. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13903>
53. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):490-497. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000522>
54. Hermansen ML, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C. The risk of cardiovascular morbidity and cardiovascular mortality in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a Danish nationwide population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(5):709-715. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew475>
55. Herrinton LJ, Liu L, Goldfien R, Michaels MA, Tran TN. Risk of serious infection for patients with systemic lupus erythematosus starting glucocorticoids with or without antimicrobials. *J Rheumatol*. 2016;43:1503-1509. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150671>
56. Heshmat TS, Khalil NM, Elhamid HA, Labib S, Mahfouz M. Assessment of premature coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus disease. *Egyptian Rheumatologist*. 2015;37:43-47. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2015.04.001>
57. Hsu CY, Lin M-S, SuYu-J et al. Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lupus erythematosus: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:620-628. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex255>
58. Iaccarino L, Andreoli L, Bartoloni Boc E et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun*. 2018;86:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.09.004>
59. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P et al. Systemic Lupus Erythematosus (SLE). StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020 Jan.
60. Ju-Yang Jung, Chang-Hee Suh. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. *Korean J Intern Med*. 2017;32(3):429-438. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.234>
61. Kay SD, Poulsen MK, Diederichsen AC, Voss A. Coronary, carotid, and lower-extremity atherosclerosis and their interrelationship in danish patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2016;43(2):315-322. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150488>
62. Keeling SO, Alabdurubalnabi Z, Avina-Zubieta A, Barr S, Bergeron L, Bernatsky S et al. Canadian Rheumatology Association Recommendations for the assessment and monitoring of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2018;45(9):1340-1355. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171459>
63. Khairy N, Ezzat Y, Naeem N, Taha R, Wesam R. Atherosclerosis biomarkers in female systemic lupus erythematosus patients with and without cardiovascular diseases. *Egyptian Rheumatologist*. 2017;39:7-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2016.03.003>
64. Kiani AN, Aukrust P, Ueland T, Hollan I, Barr E, Magder LS, Petri M. Serum osteoprotegerin (OPG) in subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26(8):865-870. <https://doi.org/10.1177/0961203316682101>
65. Kim CH, Al-Kindi SG, Jandali B. Incidence and risk of heart failure in systemic lupus erythematosus. *Heart*. 2017;103(3):227-233. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309561>
66. Kim D, Choi J, Cho SK. Clinical characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):782-787. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.004>
67. Klyukvina NG. Systemic lupus erythematosus and vitamin D. *Modern Rheumatology*. 2015;9(2):57-65 (Russian) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-57-65>
68. Kovalenko VM, Kornatsky VM, editor. Stress and cardiovascular diseases. K.: State Institution "National Research Center" Institute of Cardiology named after Acad. Strazhesko MD; 2015. 356 p. (Ukrainian)
69. Kovalenko VM, Kornatsky VM. The health of the people of Ukraine and tertiary health care: a guide. K.: SI NSC Institute of Cardiology named after Acad. Strazhesko MD; 2019. 193 p. (Ukrainian)
70. Kovalenko VM, Rekalov DG, Yatsyshyn RI et al. Systemic lupus erythematosus (clinical guidelines). K.: Ukrainian Association of Rheumatologists; 2020. 74 p. (Ukrainian)
71. Kovalenko VN, Gnilyorbov AM, Ter-Vartanian CH, Yaremenko OB. 2014 EULAR Congress (Paris, 11-14 June): the review of congress materials. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2014;4:11-20 (Ukrainian)

72. Kovalenko VN, Golovach IYu, Bortkevych OP. Achievements treatment of systemic lupus erythematosus. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2012;50(4):16-22 (Ukrainian)
73. Kuchinskaya EM, Suspitsyn EN, Kostik MM. Genetic aspects of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus in children. *Modern Rheumatology*. 2020;14(1):101-107 (Russian) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-101-107>
74. Kurien BT, Fesmire J, Anderson CJ, Scofield RH. Anti-Ro and Concomitant Anti-La Autoantibodies Strongly Associated With Anti-oxLDL or Anti-Phospholipid Antibody in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(8):418-425. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000429>
75. Lam NC, Ghetu MV, Bieniek ML. Systemic Lupus Erythematosus: Primary care approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2016;94(4):284-294.
76. Langkilde H, Voss A, Heegaard N, Lastrup H. Autoantibodies persist in relatives to systemic lupus erythematosus patients during 12 years follow-up. *Lupus*. 2017;26(7):723-728. <https://doi.org/10.1177/0961203316676378>
77. Larosa M, Iaccarino L, Gatto M. Advances in the diagnosis and classification of systemic lupus erythematosus. *Exp Rev Clin Immunol*. 2016;12(12):1309-1320. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1206470>
78. Lewandowski LB, Kaplan MJ. Update on cardiovascular disease in lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):468-476. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000307>
79. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;56:67-77. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew399>
80. Li S, Liu S, Chen F. Link-polymorphism of 5-HTT promoter region is associated with autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. 2016;2016:1-6. <https://doi.org/10.1155/2016/3042726>
81. Lila VA. Clinical and laboratory relationships in patients with different variants of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology*. 2020;14(1):26-31 (Russian) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-26-31>
82. Little J, Parker B, Lunt M, Hanly JG, Urowitz MB, Clarke AE, et al. Glucocorticoid use and factors associated with variability in this use in the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Inception Cohort. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2018;57(4):677-687.
83. Liu Y, Cui Y, Zhang X, Gao X, Su Y, Xu B. Effects of salvianolate on bone metabolism in glucocorticoid-treated lupus-prone B6.MRL-Fas<sup>lpr</sup>/J mice. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2535-2546. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S110125>
84. Lo MS, Tsokos GC. Recent developments in systemic lupus erythematosus pathogenesis and applications for therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):222-228. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000474>
85. Lood C, Tydén H, Gullstrand B. Decreased platelet size is associated with platelet activation and anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):408-416. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex216>
86. Louthrenoo W. Treatment considerations in patients with concomitant viral infection and autoimmune rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(2):319-342. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.05.010>
87. Macedo ACL, Isaac L. Systemic lupus erythematosus and deficiencies of early components of the complement classical pathway. *Front Immunol*. 2016;7:55. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00055>
88. Mackay M, Oswald M, Sanchez-Guerrero J, Lichauro J, Aranow C, Kotkin S, et al. Molecular signatures in systemic lupus erythematosus: distinction between disease flare and infection. *Lupus Sci Med*. 2016;3:1-10. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000159>
89. Marushko EY. Clinical, immunological and morphofunctional characteristics of the cardiovascular system in children with juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [dissertation]. K.: National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology; 2014. 24 p. (Ukrainian)
90. Medeiros MM, de Oliveira IMX, Ribeiro AT. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of systemic lupus erythematosus patients from Northeastern Brazil: association with disease activity, nephritis, smoking, and age. *Rheumatol Int*. 2016;36(1):117-124. <https://doi.org/10.1007/s00296-015-3316-z>
91. Mirfeizi Z, Poorzand H, Javanbakht A, Khajedaluae M. Relationship between systemic lupus erythematosus disease activity index scores and subclinical cardiac problems. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18(8):e38045. <https://doi.org/10.5812/ircmj.38045>
92. Mok CC, Ying SKY, Ma KM, Wong CK. Effect of raloxifene on disease activity and vascular biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus: Subgroup analysis of a double-blind randomized controlled trial. *Lupus*. 2013;22:1470-1478. <https://doi.org/10.1177/0961203313507987>
93. Moya FB, Pineda Galindo LF, García de la Pena M. Impact of chronic glucocorticoid treatment on cardiovascular risk profile in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(1):8-12. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000335>
94. Mukvich OM, Omelchenko LI, Belska OA, Dudka IV, Ludvik TA, Matskevich AM. Complex issues of early diagnosis of systemic lupus erythematosus in children. *The Health of the Child*. 2020;15(2):112-119 (Ukrainian) <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200274>
95. Munoz-Grajales C, Gonzalez LA, Alarcon GS, Acosta-Reyes J. Gender differences in disease activity and clinical features in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2016;25:1217-1223. <https://doi.org/10.1177/0961203316635286>
96. Murdaca G, Orsi A, Spano F, Faccio V, Puppo F, Durando P et al. Vaccine-preventable infections in systemic lupus erythematosus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(3):632-643. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1107685>
97. Mykhailovskaya NS, Shevchenko IO, Zelenina OA. Pathogenetic relationship between coronary heart disease and osteopenic syndrome. *Zaporozhye Medical Journal*. 2015;1:105-110 (Ukrainian) <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.1.39876>
98. Nascif AK, Hilario MO, Terreri MT. Endothelial function analysis and atherosclerotic risk factors in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Int J Adolesc Med Health*. 2007;19(4):497-505. <https://doi.org/10.1515/IJAMH.2007.19.4.497>
99. Neto NSR, Muniz LF, Costa LP. Herpes zoster ophthalmicus in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Turk J Rheumatol*. 2012;27(4):273-274. <https://doi.org/10.5606/tjr.2012.050>
100. Ngaidé AA, Ly F, Ly K. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus in Dakar: Descriptive study about 50 cases. *Bull Soc Pathol Exot*. 2016;109(5):345-352. <https://doi.org/10.1007/s13149-016-0529-7>

101. Nikpour M, Gladman DD, Urowitz MB. Premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: what risk factor do we understand? *Lupus*. 2013;22:1243-1250. <https://doi.org/10.1177/0961203313493031>
102. Nossent JC, Raymond WD, Eilertsen GO. Increased von Willebrand factor levels in patients with systemic lupus erythematosus reflect inflammation rather than increased propensity for platelet activation. *Lupus Sci Med*. 2016;3:e000162. <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000162>
103. Olesińska M, Saletta A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatol*. 2018;56(1):45-54. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.74750>
104. Pakchotanon R, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. More consistent antimalarial intake in first 5 years of disease is associated with better prognosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2018;45(1):90-94. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170645>
105. Panchal L, Divate S, Vaideeswar P. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: an autopsy study of 27 patients in India. *J Postgrad Med*. 2006;52:5-10.
106. Paradowska-Gorycka A, Felis-Giemza A, Olesińska M, Haładaj E. Immunity and early atherosclerosis in the course of systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease and antiphospholipid syndrome. *Reumatologia*. 2016;54(4):187-195. <https://doi.org/10.5114/reum.2016.62473>
107. Park JK, Kim JY, Moon JY. Altered lipoproteins in patients with systemic lupus erythematosus are associated with augmented oxidative stress: a potential role in atherosclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):306. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1204-x>
108. Pérez-Sánchez C, Aguirre MA, Ruiz-Limón P. Atherothrombosis-associated microRNAs in Antiphospholipid syndrome and Systemic Lupus Erythematosus patients. *Sci Rep*. 2016;6:31375. <https://doi.org/10.1038/srep31375>
109. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:77-80. <https://doi.org/10.1007/s11926-010-0141-y>
110. Protzenko GO, Dubas VV. Systemic lupus erythematosus: the state of the problem in Ukraine and the world. *Ukrainian Journal of Rheumatology*. 2020;4(82):25-34 (Ukrainian)
111. Rees F, Doherty M, Grainge MJ et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1945-1961. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>
112. Rentero ML, Amigo E, Chozas N et al. Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. *BMC Musculoskelet. Disord*. 2015;16:300. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0733-9>
113. Rigante D, Esposito S. Infections and systemic lupus erythematosus: Binding or sparing partners? *Int J Mol Sci*. 2015;(16):17331-17343. <https://doi.org/10.3390/ijms160817331>
114. Robert J Lahita. *Systemic lupus erythematosus*. 4th edition. Elsevier Inc.; 2004. 913-942 p. <https://doi.org/10.1016/B9-78-012433-9/01950-034X>
115. Rodríguez Huerta MD, Trujillo-Martín MM, Rúa-Figueroa Í et al. Healthy lifestyle habits for patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):463-470. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.09.003>
116. Romero-Díaz J, Acosta-Hernández RI, Criales-Vera S, Kimura-Hayama E, Domínguez-Quintana M, Morán-Contla R et al. Asymptomatic coronary artery calcifications in men with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2018;45(5):663-670. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170330>
117. Romero-Díaz J, Vargas-Vorackova F, Kimura-Hayama E, Cortazar-Benitez LF, Gijon-Mitre R, Criales S et al. Systemic lupus erythematosus risk factors for coronary artery calcifications. *Rheumatology*. 2012;51:110-119. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker307>
118. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodríguez I et al. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1470-1476. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu148>
119. Sacre K, Escoubet B, Zennaro MC. Overweight is a major contributor to atherosclerosis in systemic lupus erythematosus Patients at fpparent low risk for cardiovascular disease: A cross-sectional controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(48):e2177. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000002177>
120. Sakir GY, Atılgan CU, Tekin K et al. Validity of optical coherence tomography angiography as a screening test for the early detection of retinal changes in patients with hydroxychloroquine therapy. *J Curr Eye Res*. 2019;44(3):311-315. <https://doi.org/10.1080/02713683.2018.1545912>
121. Santos EC, Pinto AC, Klumb EM, Macedo JM. Polymorphisms in NAT2 (N-acetyltransferase 2) gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016;56(6):521-529. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.07.007>
122. Sarabi ZS, Sahebari M, Rezaie AE, Norouzi MT, Hashemzadeh K, Mirfeizi Z. Relationship between systemic lupus erythematosus activity and persistent positive antiphospholipid antibodies. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(2):145-152. <https://doi.org/10.2174/1573397113666161122152553>
123. Sebastiani GD, Prevete I, Iuliano A, Minisola G. The importance of an early diagnosis in systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J*. 2016;18(3-4):212-215.
124. Sharma SK, Rathi M, Sahoo S. Assessment of premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients with and without nephritis. *Lupus*. 2016;25(5):525-531. <https://doi.org/10.1177/0961203315622822>
125. Shevchuk SV. Thrombocytopenia as a marker of cardiovascular lesions in SLE. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2014;(4):186-190 (Ukrainian)21
126. Silva JA, Lima SC, Addobbati C et al. Association of interferon-induced helicase C domain (IFIH1) gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus and a relevant updated meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2016;15(4). <https://doi.org/10.4238/gmr15048008>
127. Singh JA, Hossain A, Kotb A et al. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14(1):137-140. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0673-8>
128. Sinyachenko PO, Ignatenko GA, Dyadyk EA. Endocardium defeat and heart valves at patients with systemic lupus erythematosus (clinico-morphological comparisons). *Ukrainian Morphological Almanac*. 2011;14(3):149-151 (Ukrainian)

129. Sisirak V, Ganguly D, Lewis KL, Couillault C, Tanaka L, Bolland S et al. Genetic evidence for the role of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 2014;211(10):1969-1976. <https://doi.org/10.1084/jem.20132522>
130. Smrzova A, Horak P, Skacelova M et al. Intima media thickness measurement as a marker of subclinical atherosclerosis in SLE patient. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(3):404-411. <https://doi.org/10.5507/bp.2013.054>
131. Solhjo M, Bansal P, Goyal A et al. *Drug-Induced Lupus Erythematosus*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020 Jan.
132. Soyuöz A, Karadağ Ö, Karaağaç T et al. Therapeutic plasma exchange for refractory SLE: A comparison of outcomes between different sub-phenotypes. *Eur J Rheumatol*. 2018;5(1):32-36. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.17088>
133. Staveri C, Karokis D, Liossis SC. New onset of lupus nephritis in two patients with SLE shortly after initiation of treatment with belimumab. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(6):788-790. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.006>
134. Steiman AJ, Urowitz MB, Ibañez D, Li TT, Gladman DD, Wither J. Anti-dsDNA and antichromatin antibody isotypes in serologically active clinically quiescent systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2015;42(5):810-816. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140796>
135. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):144-150. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000480>
136. Suárez-Fueyo A, Bradley SJ, Tsokos GC. T cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Opin Immunol*. 2016;43:32-38. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.09.001>
137. Tamaki K, Morishima S, Nakachi S. An atypical case of late-onset systemic lupus erythematosus with systemic lymphadenopathy and severe autoimmune thrombocytopenia/neutropenia mimicking malignant lymphoma. *Int J Hematol*. 2016;8:1-6.
138. Tarr T, Papp G, Nagy N. Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017;36:327-333. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3492-6>
139. Tazi Z, Harmouche H, Ammouri W, Maamar M, Adnaoui M, Cacoub P. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Presse Med*. 2014;43(10):1034-1047. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.01.021>
140. Thomas G, Aubart FC, Chiche L et al. Lupus myocarditis: initial presentation and longterm outcomes in a multicentric series of 29 patients. *J Rheumatol*. 2017;44(1):24-32. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160493>
141. Touma Z, Gladman DD, Su J, Anderson N, Urowitz MB. A novel lupus activity index accounting for glucocorticoids: SLEDAI-2K glucocorticoid index. *Rheumatol (Oxford, England)*. 2018;57(8):1370-1376. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key103>
142. Trolborg A, Thiel S, Trendelenburg M, Friebus-Kardash J, Nehring J, Steffensen R et al. The lectin pathway of complement activation in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1136-1144. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171033>
143. Truszczyńska A, Foronczewicz B, Pączek L. The role and diagnostic value of cell-free DNA in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2016. - Access mode : <http://www.clinexprheumatol.org/abstract.aspa=10715>.
144. Tsang-A-Sjoe MW, Bultink IE, Heslinga M et al. Both prolonged remission and Lupus Low Disease Activity State are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (Oxford)*. 2017;56(1):121-128. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew377>
145. Tselios K, Deeb M, Gladman DD, Harvey P, Akhtari S, Mak S et al. Antimalarial-induced cardiomyopathy in systemic lupus erythematosus: As rare as considered? *J Rheumatol*. 2019;46(4):391-396. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180124>
146. Tselios K, Gladman DD, Touma Z et al. Clinical remission and low disease activity have comparable outcomes over 10 years in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):822-828. <https://doi.org/10.1002/acr.23720>
147. Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus and pulmonary arterial hypertension: links, risks, and management strategies. *Open Access Rheumatol*. 2017;9:1-9. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S123549>
148. Tselios K, Koumaras C, Gladman DD, Urowitz MB. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity? *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):604-610. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.10.010>
149. Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, Urowitz MB. Optimal monitoring for coronary heart disease risk in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *J Rheumatol*. 2016;43(1):54-65. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150460>
150. Tselios K, Gladman DD, Harvey P, Akhtari S, Su J, Urowitz MB. Abnormal cardiac biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus and no prior heart disease: A consequence of antimalarials? *J Rheumatol*. 2019;46(1):64-69. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171436>
151. Tselios K, Gladman DD, Su J, Ace O, Urowitz MB. Evolution of risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A longterm prospective study. *J Rheumatol*. 2017;44(12):1841-1849. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161121>
152. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Mycophenolate mofetil in nonrenal manifestations of systemic lupus erythematosus: an observational cohort study. *J Rheumatol*. 2016;43(3):552-558. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150779>
153. Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. How can we define low disease activity in systemic lupus erythematosus? *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(6):1035-1040. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.10.013>
154. Tziomalos K, Gkoukouras I, Sarantopoulos A. Arterial stiffness and peripheral arterial disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):293-298. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3610-4>
155. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2016;3:75-84. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.0085>
156. Urowitz MB, Su J, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in systemic lupus erythematosus - an evolving story. *J Rheumatol*. 2020;47(1):66-71. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180986>
157. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):554-561. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209519>



158. Volkman ER, Grossman JM, Sahakian LJ, Skaggs BJ, Gerald JF, Ragavendra N. Low physical activity is associated with proinflammatory high density lipoprotein and increased subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2010;62(2):258-265. <https://doi.org/10.1002/acr.20076>
159. Vukelic M, Li Y, Kytтарыс VC. Novel treatments in lupus. *Front Immunol.* 2018;9:2658. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02658>
160. Wang H, Cao J, Lai X. Serum Interleukin-34 Levels are elevated in patients with systemic lupus erythematosus. *Molecules.* 2017;22(35):1-8. <https://doi.org/10.3390/molecules22010035>
161. Watad A, Abu Much A, Bracco D. Association between ischemic heart disease and systemic lupus erythematosus-a large case-control study. *Immunol Res.* 2017;64(153):1-5. <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8884-9>
162. Wu GC, Liu HR, Leng RX, Li XP, Li XM, Pan HF, Ye DQ. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(1):22-37. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.10.002>
163. Yaremenko OB, Petelytska LB. Systemic lupus erythematosus: clinically significant aspects. <https://health-ua.com/article/5704-sistemnij-chervonij-vovchak-kljnchno-znachush-aspekti>. (Ukrainian)
164. Yelnik CM, Richey M, Haiduc V. Cardiovascular disease prevention counseling program for systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Care Res.* (Hoboken). 2017;69(8):1209-1216. <https://doi.org/10.1002/acr.23128>
165. Yeung KS, Chung BH, Choufani S et al. Genome-Wide DNA methylation analysis of chinese patients with systemic lupus erythematosus identified hypomethylation in genes related to the type I interferon pathway. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169553>
166. Young NA, Valiente GR, Hampton JM. Estrogen-regulated STAT1 activation promotes TLR8 expression to facilitate signaling via microRNA-21 in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2016;176:12-22. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.12.005>
167. Yung S, Chan TM. Mechanisms of kidney injury in lupus nephritis - the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front Immunol.* 2015;6:475. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00475>

The article was received by the journal on April 7, 2021

**Conflict of interest**

The authors of this article argue that there is no conflict of interest

---

## Modern View on the Problem of Systemic Lupus Erythematosus with and without Comorbid Lesions of the Circulatory System (Literature Review, Clinical Case Description) – First Notice

**L. Kobak, O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, V. Chemes**

**Introduction.** The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus (SLE) in the world is significant. In recent years, there has been a tendency of the SLE prevalence increase. despite the undoubted progress in understanding the etiology and pathogenesis of SLE, its diagnosis and treatment, the mortality of patients, including ones at young and working age, is higher than in the general population, and circulatory system lesions are ones of its main reasons in these cases.

**The aim of the study.** To analyze the literature, dedicated to the modern view on the problem of systemic lupus erythematosus with and without comorbid lesions of the circulatory system, describe the clinical case.

**Materials and methods.** Content analysis, method of system and comparative analysis, bibliosemantic method of studying the current scientific investigations on modern principles of diagnosis and treatment of patients with SLE are used. A clinical case is described.

**Results.** The article presents modern ideas about the etiological factors and pathogenesis of the disease. The clinical manifestations of SLE are very diverse. The problem of comorbidity and syntropy of lesions is relevant. Lesions of the cardiovascular system in the case of SLE can manifest itself in the form of pericarditis, myocarditis, endocarditis, lesions of the heart valves, coronary arteries, aorta, conduction system, pulmonary hypertension occurrence. The basic principles of drug therapy are also briefly considered.

**Conclusions.** The results of the literature review indicate the importance of the problem of systemic lupus erythematosus, due to its widespread prevalence among the young and people of working age, lack of accurate knowledge about the etiology and pathogenesis of the disease, comorbid lesions of many organs and systems, including circulatory system, the development of severe and often life-threatening manifestations, the lack of clear recommendations that would predict the differentiated use of drugs taking into account comorbid syntropic lesions, which is also demonstrated in the described clinical case. Given this, systemic lupus erythematosus needs further in-depth study.

**Keywords:** SLE, circulatory system lesions, atherosclerosis, diagnosis and treatment of SLE.

## Сучасний погляд на проблему системного червоного вовчака без і з коморбідними ураженнями системи кровообігу (огляд літератури, опис клінічного випадку) – повідомлення перше

Л. О. Кобак, О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, В. В. Чемес

**Вступ.** Системний червоний вовчак (СЧВ) – потенційно небезпечна для життя хвороба, яка виснажує хворого, призводить до зниження працездатності, інвалідизації та, у багатьох випадках, до смерті. Поширеність і захворюваність на СЧВ у світі є значною. Упродовж останніх років спостерігається тенденція до зростання поширеності СЧВ. Незважаючи на безсумнівні успіхи в розумінні етіології і патогенезу недуги, її діагностики та лікування, смертність серед хворих є вища, ніж у загальній популяції, а однією із основних причин у цих випадках є ураження органів системи кровообігу.

**Мета.** Проаналізувати літературу, присвячену сучасному погляду на проблему системного червоного вовчака без і з коморбідними ураженнями системи кровообігу.

**Матеріали й методи.** Використано контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліо-семантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень щодо сучасних принципів діагностики та лікування хворих на СЧВ.

**Результати.** Відомо багато чинників (генетична схильність, лікарські засоби та інші хімічні речовини, ультрафіолетове випромінювання, інфекції тощо), які призводять до виникнення, або пришвидшують виникнення СЧВ чи вовчакоподібного синдрому, проте етіологія хвороби досі остаточно не вивчена. Основними ланками патогенезу СЧВ є імунна дисфункція та продукція аутоантитіл, спрямованих проти декількох власних молекул, які містяться у ядрі, цитоплазмі, клітинній мембрані, а також до розчинних молекул, таких як імуноглобуліни Джі та фактори коагуляції. Частіше на СЧВ хворіють жінки, проте перебіг хвороби у чоловіків тяжчий. 30–70 років – пік захворюваності на СЧВ.

Клінічні прояви СЧВ дуже різноманітні. Найбільш характерні ураження шкіри, слизових та серозних оболонок, суглобів, легенів, нервової системи, нирок, серця, органів травлення. Актуальною є проблема коморбідності уражень, оскільки погіршується їх перебіг, зростають кількість ускладнень, смертність, а також медичні витрати.

Спектр уражень системи кровообігу надзвичайно широкий. У хворих на СЧВ може виникати перикардит, міокардит, ендокардит, артеріальна гіпертензія, ураження клапанів серця, вінцевих артерій, аорти, провідної системи, зокрема, через активізацію атеросклерозного процесу, вазоактивних речовин із прозапальними властивостями.

Способи лікування СЧВ відомі, але немає чітких рекомендацій, які б передбачали диференційоване застосування лікарських засобів із урахуванням коморбідних синтропічних уражень, у тому числі життєво важливих органів і систем. Серед причин смерті хворих на СЧВ ураження органів системи кровообігу посідає третє місце після інфекційних хвороб та хвороб нирок.

**Висновки.** Результати огляду літератури вказують на важливість проблеми системного червоного вовчака через його значне поширення серед людей молодого та працездатного віку, брак точних знань про етіологію і патогенез хвороби, виникнення коморбідного ураження багатьох органів і систем, зокрема, системи кровообігу, виникненням тяжких і часто небезпечних для життя проявів, відсутність чітких рекомендацій, які б передбачали диференційоване застосування лікарських засобів із урахуванням коморбідних синтропічних уражень. Із огляду на це СЧВ потребує подальшого детального дослідження.

**Ключові слова:** СЧВ, ураження органів системи кровообігу, атеросклероз, діагностика та лікування СЧВ.

### Information about the authors

1. Kobak Liubov; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine #1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Assistant Professor; 79053, Lviv, 7 Grabyanky str., off. 120; + 38(067)585-20-10; k\_liubov@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2700-4007>.
2. Abrahamovych Orest; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine #1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Chair; 79034, Lviv, 8 Lytovska str.; +38(050)665-29-95, +38(032)270-44-20; docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>.
3. Abrahamovych Ulyana; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine #2 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Associate Professor, PhD; 79034, Lviv, 8 Lytovska str.; +38(067)757-21-09; doculyana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4762-3857>.
4. Chemes Viktoriia, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Chair of Internal Medicine #1 (79010, Lviv, 69 Pekarska str.; +38(032)276-97-63); Assistant Professor; 79013, Lviv, 34 Kyivska str., off. 11; +38(098)134-92-93; viktoriya0001@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9584-637X>.



О. П. Фаюра<sup>1</sup>, А. О. Максимук<sup>2</sup>,  
О. О. Абрагамович<sup>1</sup>, М. О. Абрагамович<sup>1</sup>,  
Л. В. Циганик<sup>1</sup>, С. Я. Толопко<sup>1</sup>,  
М. Р. Ферко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького

<sup>2</sup>Львівський національний університет  
імені Івана Франка

## Чинники ризику: методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) – повідомлення перше

**Вступ.** Попри найновіші надбання сучасної медицини, до сьогодні залишаються невідомими безпосередні етіологічні чинники багатьох хвороб або неможливо з'ясувати значущість кожного чинника в їх виникненні. Визначення ризику, як імовірності виникнення в індивіда хвороби або її наслідків, уже довгий час застосовується в епідеміологічних дослідженнях. Тому, зважаючи на багатоплановість проблеми, теорія чинників ризику, яка зазвичай ґрунтується на одночинниковому (парне порівняння груп) чи багаточинниковому аналізах, надзвичайно актуальна як для теоретичної, так і для практичної медицини [6]. Типовим прикладом реалізації методики визначення ризиків є оцінка ризику кровотечі у хворих, які вживають антикоагулянти, що їх широко застосовують у кардіологічній практиці.

У клінічній практиці часто трапляються ситуації, за яких потрібно обрати оптимальну тактику curaції хворого, адже профілактична, лікувальна та реабілітаційна діяльність лікаря вимагає своєчасного прогнозування ймовірності виникнення, перебігу патологічного процесу, його ускладнень, рецидивів під впливом певних чинників навколишнього середовища, загрозливих і термінальних станів, побічної дії лікарських засобів. Крім цього, відповідність перебігу хвороби прогнозованому підтверджує правильність діагнозу [6].

Отже, необхідність практичного розв'язання вказаних проблем спонукала до створення теорії чинників ризику та методів прогнозування.

**Мета дослідження.** Описати значення чинників ризику та методику їх визначення й оцінювання, прогнозування в медицині, використавши літературні

джерела, навести конкретні приклади їх застосування у власній клінічній практиці.

**Матеріали й методи дослідження.** Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно вивчення значення чинників ризику та методику їх визначення й оцінювання, прогнозування в медицині. Пошук джерел здійснено в наукометричних базах інформації: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate за ключовими словами: чинники ризику, одночинниковий аналіз, багаточинниковий аналіз. Проаналізовано 54 джерела англійською та українською мовами, у яких висвітлено значення чинників ризику та методику їх визначення й оцінювання, прогнозування в медицині, описано результати їх застосування у власній клінічній практиці.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Огляд літератури. Під терміном «ризик» зазвичай розуміють імовірність несприятливої події або результату. Ризик не можна виміряти безпосередньо за результатами оцінювання інформації щодо однієї особи. Його визначають на основі вибіркового спостереження за групою осіб, яка перебуває під впливом (експонована група) певного чинника [15].

Поняття ризиків найчастіше використовується в аналітичних дослідженнях (analytic study), покликаних виявляти причини виникнення та їх поширеність щодо певних явищ. Основне завдання цих досліджень полягає у виявленні причинно-наслідкових зв'язків між гіпотетичною причиною та наслідком (гіпотетично-дедуктивний метод). Існує декілька методів виявлення таких зв'язків. Перший – від наслідку до причини,

тобто коли відштовхуються від події, що відбулася (наприклад, хвороба), та проводять пошук у минулому, щоб знайти ймовірні причини, інший – від причини до наслідку, коли визначають чинники ризику й очікують прояву наслідків [5]. Для пошуку причин розроблено два типи аналітичних досліджень – когортне дослідження та випадок (основна група) – контроль (контрольна група).

Когортне аналітичне дослідження (cohort study) має на меті вивчення когорти осіб, які перебувають під наглядом упродовж деякого періоду, щоб з'ясувати, що з ними відбудеться далі, щоб визначити чинники, які можуть провокувати хворобу. Когортне дослідження дає змогу оцінити відносний ризик виникнення (поширення) хвороби, асоційований із передбачуваними чинниками ризику. У цьому дослідженні визначають показники частоти подій (хвороби) щонайменше у двох когортах, в одній із яких досліджувані зазнають дії ймовірного чинника ризику (експонована група), а в іншій (контрольній, неекспонованій) групі – ні. Виокремлюють ретроспективні когортні дослідження, які ґрунтуються на зібраній інформації про події, що відбувалися в минулому, та проспективні когортні дослідження – коли інформацію збирають під час спостереження за обраною когортою. Когортні дослідження, коли спостерігають за суб'єктами, на яких діє або не діє певний чинник, доти, доки не з'явиться результат, який цікавить дослідника, часто контрастують із дослідженнями «випадок – контроль» [48, 49]. Дослідження «випадок – контроль» (case control study) є аналітичним ретроспективним дослідженням, яке має на меті виявлення чинників ризику виникнення явища, що вивчається [46, 48]. Зазвичай обирають основну групу хворих, а контрольну групу формують із осіб, які не хворіють на цю хворобу [40, 51]. Факт впливу чинників ризику, що вивчаються, визначається опитуванням порівняльних груп, їх рідних, або за інформацією, отриманою з архіву [14, 36].

Чинники ризику – шкідливі чинники зовнішнього і внутрішнього середовища, здатні призвести до захворювання, тобто такі потенційно патогенні чинники, в разі контактування з якими у людини може виникнути певна хвороба [19, 25]. На відміну від безпосередніх причин виникнення хвороб, їх наслідків, що прямо чи опосередковано провокують патологічні зміни в організмі, чинник ризику може бути непрямим маркером хвороби, завдяки зв'язку з одним чи декількома причинними чинниками, тобто він також може перебувати під впливом причинного чинника [2]. Наприклад, малорухливий спосіб життя, надмірна маса тіла, нерациональне харчування, систематичні психоемоційні перевантаження є чинниками ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) [23]. Наявність цукрового діабету в батька або матері, надмірне споживання солодощів є чинниками ризику цукрового діабету.

Умовно розрізняють дві групи чинників ризику: зовнішні та внутрішні. До зовнішніх чинників відносять забруднення довкілля шкідливими для

організму хімічними речовинами (екологічні чинники), несприятливі погодні умови, сонячну радіацію, нерациональне і незбалансоване харчування, забруднення харчових продуктів і води шкідливими хімічними домішками та радіоактивними нуклідами. До внутрішніх чинників належать генетична спадковість, малорухливий спосіб життя (гіподинамія), шкідливі звички (тютюнокуріння, алкоголь, наркоманія, перенесені травми, операції).

Окрім цього, чинники ризику поділяються на модифіковані та немодифіковані. Модифікованими вважають чинники ризику, які можна тим або іншим способом усунути, немодифікованими – ті, що їх усунути неможливо. Серед модифікованих чинників ризику виникнення серцево-судинних хвороб, наприклад, куріння (підвищує ризик виникнення ендотеліальної дисфункції, атеросклерозу, облітерувальних хвороб судин, провокує збільшення вмісту холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)), гіперхолестеролемія (вміст загального холестеролу  $>5,2$  ммоль/л), дисліпідемія, підвищення систолічного артеріального тиску (АТ)  $>140$  мм рт. ст., діастолічного АТ  $>90$  мм рт. ст., збільшення денного споживання солі та недостатнє вживання води, ожиріння (як наслідок розладів вуглеводного обміну, зменшення вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)), зловживання алкоголем, гіподинамія, стреси, порушення толерантності до глюкози, гіперглікемія, наявність цукрового діабету, протеїнурія, мікроальбумінурія, гіперкреатинінемія, синдром нічного апное, соціально-економічне становище [10, 18, 21, 24, 27, 38, 41, 54]. Серед немодифікованих чинників ризику переважають стать (ризик у чоловіків вищий, ніж у жінок, хоча з віком розбіжності зменшуються), вік (чоловіки  $>55$  років, жінки  $>65$  років), менопауза (у жінок у менопаузі ризик серцево-судинних хвороб вищий), спадковість (хвороби серця у прямих родичів свідчать про більш високу ймовірність виникнення подібних хвороб у нащадків), етнічна приналежність, географічний регіон проживання (у жителів Росії, Східної Європи, країн Балтії спостерігається більша частота виникнення інсульту й ІХС, у жителів Китаю – високий ризик інсульту і низький ризик ІХС, у жителів Африки – високий ризик виникнення інсультів), ураження органів-мішеней (серця, головного мозку, нирок, сітківки очей, периферійних судин), цукровий діабет (табл. 1).

Здебільшого хвороба виникає під дією на організм декількох чинників ризику. Наприклад, підвищений АТ у поєднанні з гіперхолестеролемією і малорухливим способом життя істотно збільшують ризик виникнення інфаркту міокарда. Чинники ризику слід вивчати не лише для оцінювання їх впливу, але й для проведення профілактичних заходів, спрямованих на запобігання їх негативному впливу на організм. Попри очевидну позитивну роль технічної революції, вона має і негативні наслідки, зумовлені руйнівним впливом на довкілля. Побічні

результати виробничої діяльності виявляються передусім небезпечними для здоров'я екологічними зрушеннями, забрудненням атмосфери і водних ресурсів планети промисловими викидами, отруєнням і руйнуванням ґрунтів – основи біологічного існування і харчового достатку людини.

Таблиця 1

**Приблизна частка впливу груп чинників ризику на виникнення хвороб, %**

Сфера	Приблизна частка, %	Групи чинників
Спосіб життя	49,0–53,0	Тютюнокуріння; незбалансоване харчування; вживання алкоголю; шкідливі умови праці; стресові ситуації; адинамія, гіподинамія; погані матеріально-побутові умови; вживання наркотиків; зловживання ліками; дисгармонія в сім'ях, самотність; низький культурний рівень і самотність; надзвичайно високий рівень урбанізації; постійне перевантаження та недосипання
Генетика, біологія людини	18,0–22,0	Схильність до спадкових хвороб, дегенеративних хвороб
Зовнішнє середовище, природні кліматичні умови	17,0–20,0	Забруднення повітря канцерогенами; забруднення води канцерогенами; інші забруднення повітря і води; забруднення ґрунту; різні зміни атмосферних впливів; підвищені геліокосмічні, магнітні та інші випромінювання
Охорона здоров'я	8,0–10,0	Неефективність профілактичних заходів; низький рівень медичної допомоги; несвочасність медичної допомоги

Несприятливі зміни умов життя і середовища сучасної людини значно збільшують кількість чинників ризику у виникненні хвороб і зниженні якості життя. Тому кожна свідомою людиною – і здорова, і хвора, а особливо фахівці медичного профілю, повинні бути обізнані з ситуацією поширення чинників ризику у виникненні хвороб, для того щоб зрозуміти необхідність здійснювати заходи щодо відновлення здоров'я людини і зменшення ймовірності виникнення у неї хвороб.

З'ясування частоти хвороб дає змогу описати особливості хвороби, інвалідності або смерті у популяції, порівняти частоту виникнення хвороби та асоційованих із нею чинників усередині або ж між популяціями, на які впливає або не впливає певний чинник ризику, передбачити вірогідність, із якою у середньостатистичного представника популяції може виникнути хвороба, використовувати статистичну ін-

формацію, щоб виявити асоціації (зв'язки) та оцінити ризики.

Наявність чинників ризику визначає ймовірність, тобто ризик виникнення певної події. Ризики можна підрахувати за результатами опрацювання інформації про певну групу осіб, а не одноосібно. Окрім цього, за наявності одного або декількох чинників ризику в однієї особи з групи, ризик виникнення певної події чи явища визначають поокремо для осіб, об'єднаних у групи за наявністю певного чинника ризику або їх констеляцій. Наприклад, у групі з 10 хворих у першого, третього, п'ятого, сьомого і дев'ятого наявний один чинник ризику – надмірне вживання алкоголю, у другого, четвертого, шостого, восьмого й десятого були два чинники ризику – надмірне вживання алкоголю та інфікування вірусом гепатиту С. Ризик виникнення цирозу печінки (ЦП) слід визначити окремо у групі з першого, третього, п'ятого, сьомого і дев'ятого хворих та у групі з другого, четвертого, шостого, восьмого й десятого хворих.

Ризики можна класифікувати на абсолютні (absolute risk – AR), додаткові (атрибутивний ризик або різниця ризиків – excess, attributable risk, risk difference – RD) та відносні (relative risk – RR). Атрибутивний ризик, чи додатковий – це, по суті, те саме, що й зменшення абсолютного ризику, лише термін «зменшення абсолютного ризику» («різниця ризиків») переважно застосовують, якщо в групі є особи, яким призначено певне лікування, а термін «атрибутивний», чи «додатковий» – якщо одна з досліджуваних груп підлягає дії якогось чинника, зазвичай негативного, тому атрибутивний ризик – це ніби збільшення абсолютного ризику.

Абсолютний ризик – це співвідношення осіб, у яких відбулася певна медична подія, і всіх осіб, у яких потенційно ця подія могла відбутись. Абсолютний ризик визначають за формулою:  $AR = n/N$ , де AR – абсолютний ризик, n – кількість осіб, у яких відбулася певна медична подія; N – кількість осіб, у яких потенційно ця подія могла відбутись (загальна кількість осіб) [37].

Атрибутивний (додатковий) ризик – це різниця між абсолютними ризиками для експонованих і неекспонованих осіб (груп). Атрибутивний (додатковий) ризик визначають за формулою:  $RD = AR(e) - AR(u)$ , де RD – різниця ризиків, атрибутивний (додатковий) ризик; AR(e) – абсолютний ризик для експонованих осіб; AR(u) – абсолютний ризик для неекспонованих осіб [30].

Відносний ризик – це відношення абсолютного ризику експонованої групи до абсолютного ризику неекспонованої групи. Відносний ризик визначають за формулою:  $RR = AR(e)/AR(u)$ , де RR – відношення ризиків або відносний ризик; AR(e) – абсолютний ризик для експонованих осіб; AR(u) – абсолютний ризик для неекспонованих осіб. Власне відносний ризик вважається найбільш простим та інформативним. Відносний ризик, як своєрідний коефіцієнт, дає змогу визначити ризик виникнення певних патологічних змін, що мають стосунок до здоров'я досліджуваних контингентів населення, порівняно з іншими групами, які

відрізняються за певними якісними та кількісними параметрами (демографічними особливостями, статтю, умовами праці, терміном шпиталізації методом лікування, масою тіла тощо) або ж, інакше кажучи, – відношення відносної частоти виникнення небажаного ефекту серед осіб, що зазнавали впливу чинника, який досліджується (наприклад, застосування лікарського засобу), до відносної частоти виникнення такого ж ефекту в групі осіб, що не зазнавали його впливу (не застосовували лікарський засіб) [15]. Оскільки відносний ризик кількісно визначає взаємозв'язок (асоціацію) між впливом певного чинника та настанням певного стану, виникнення хвороби тощо, він ще має назву «ступінь асоціації» [43].

Обов'язковим для визначення відносного ризику є наявність двох груп, одна з яких – основна дослідна група, інша – контрольна (група порівняння). Співвідношення між ризиком хвороби в основній дослідній (чисельник) і контрольній (знаменник) групах є відносним ризиком виникнення певного патологічного процесу в основній групі порівняно з групою порівняння. Після обчислення показника проводимо його аналіз. Відносний ризик, що становить 1,0, свідчить про те, що ризик хвороби однаковий як у групі експонованих, так і в групі неекспонованих осіб (виникнення хвороби не має стосунку до вказаного чинника). Відносний ризик більше 1,0 дає підставу говорити про підвищений ризик виникнення хвороби в експонованій групі; відносний ризик менше 1,0 свідчить про менший ризик у експонованій групі (можна припустити, що в цій групі діє якийсь захисний чинник).

Відносний ризик зазвичай визначають у проспективних дослідженнях, коли групи створюють за ознакою наявності або відсутності чинника ризику (наприклад, перша група – курці, друга – некурці) [6]. Маючи інформацію про смертність серед населення працездатного віку від нещасних випадків, отруєння і травм певної статі, можемо визначити відносний ризик смертності серед чоловіків порівняно з жінками. Значення чисельника та знаменника слід відображати в одних одиницях. Якщо відносний ризик становить 1,0, можемо зробити висновок про однаковий ризик смертності для обох порівнюваних груп. Показник більше 1,0 свідчить про підвищений ризик для групи, яка розташована в чисельнику за рахунок наявності певних чинників потенціювання. Значення коефіцієнта менше 1,0 свідчить про знижений ризик для основної групи. Наприклад, частота ускладнень (ризик ускладнень) після апендектомії за умови шпиталізації упродовж 24 год від виникнення запального процесу становить 2,1 %, а за умови шпиталізації після того як минуло 24 год – 10,8 %. Відносний ризик ускладнень за умови пізньої шпиталізації становитиме  $10,8/2,1 = 5,14$ , що дає змогу зробити висновок про значущість впливу на нього вказаного чинника. Як загальноприйнятій критерій значущості відносного ризику доцільно брати показник три і більше. Для відносного ризику можна шукати також і довірчий інтервал (ДІ) [15].

Відносний ризик використовують зазвичай у когортних дослідженнях.

Додатковий популяційний ризик (population attributable risk - PAR) – це додатковий ризик для популяції, зумовлений певним чинником. Додатковий популяційний ризик визначають за формулою:  $PAR = RD * (P_x) = AR(p) - AR(u)$ , де PAR – додатковий популяційний ризик; RD – атрибутивний ризик;  $P_x$  (estimate of population exposure) – частка експонованих осіб у популяції, у %;  $AR(p)$  – абсолютний ризик для популяції;  $AR(u)$  – абсолютний ризик для неекспонованих осіб [31].

Додаткова частка популяційного ризику (population attributable risk fraction – PAF) – додаткова частка ризику певної медичної події (наприклад, захворюваності) для популяції, спровокована певним чинником, або додатковий популяційний ризик у відсотках. Її визначають за формулою:  $PAF = PAR / AR(p) = P_x * (RR - 1) / (P_x * (RR - 1) + 1)$ , де PAF – додаткова частка популяційного ризику; PAR – додатковий популяційний ризик;  $AR(p)$  – абсолютний ризик для популяції;  $P_x$  – частка експонованих осіб у популяції; RR – відносний ризик [31].

Для оцінювання відносного ризику в дослідженнях «випадок – контроль» (порівняння частоти окремих чинників у основній і контрольній групах) використовується спеціальний показник – відношення шансів (ВШ), за яким приблизно оцінюється наявність причинно-наслідкового зв'язку [20]. Термін «шанс» походить із теорії азартних ігор, де ним позначали відношення виграваних позицій до програшних. Шансом є кількість досліджуваних, що мають певну ознаку (результат або чинник), до кількості досліджуваних, у яких цей показник не виявлено. У науковій медичній літературі показник ВШ уперше згадується в 1951 р. у праці Дж. Корнфілда [35]. Згодом цей дослідник опублікував праці, в яких наголошувалося на необхідності обчислення 95,0% ДІ для ВШ. Відношення шансів – статистичний показник (odds ratio - OR), один із основних способів описати нумерично відношення відсутності або наявності певного результату до наявності чи відсутності певного чинника в конкретній статистичній групі. ВШ дає змогу оцінити зв'язок між певним результатом і чинником ризику, а також порівняти групи досліджуваних за частотою виявлення певного чинника ризику. Важливо, що результатом застосування ВШ є не тільки визначення статистичної значущості зв'язку між чинником і результатом, але й її кількісна оцінка (табл. 2).

Таблиця 2

Методика обчислення показника відношення шансів за таблицею спряженості (n)

Вплив чинника ризику	Наявність хвороби, n		Усього	$\frac{a+c}{c/(a+c) \quad a/c \quad a*d}$ $\text{ВШ} = \frac{b/(b+d)}{d/(b+d)} = \frac{b*d}{c*d}$
	Так (основна група)	Ні (контрольна група)		
Був вплив	a	b	a+b	
Не було впливу	c	d	c+d	
Усього	a+c	b+d	a+b+c+d	

ВШ – це значення дробу, в чисельнику якого, шанси певної події для першої групи, у знаменнику – шанси тієї ж події для другої групи. Наприклад, із відібраної групи хворих, прооперованих із приводу панкреонекрозу (100 осіб), через 5 років живі 80 осіб. Відповідно шанс вижити становив 80 до 20, або 4,0. Існують певні умови та обмеження застосування показника ВШ: результативні й чинникові показники мають бути виміряні в номінальній шкалі, наприклад, результативна ознака – наявність або відсутність вродженої вади розвитку у плода, досліджуваний чинник – куріння матері (курить або не курить), цей метод дозволяє проводити аналіз лише таблиці на чотири поля (2 x 2), коли і чинник, і результат є бінарними змінними, тобто мають лише два можливі значення (наприклад, стать – жіноча або чоловіча, артеріальна гіпертонія – наявність або відсутність, результат лікування хворого – з поліпшенням або без поліпшення); групи, що підлягають зіставленню, мають бути незалежними, тобто за допомогою показника ВШ не можна порівнювати спостереження «до» і «після»; показник ВШ використовується в дослідженнях «випадок – контроль» (наприклад, перша група – хворі на гіпертонію, друга – відносно здорові люди).

Важливо оцінити статистичну значущість виявленого зв'язку між результатом і чинником ризику. Навіть за невеликих значень ВШ, близьких до одиниці, зв'язок може бути достовірним і має бути врахований у статистичних висновках. І навпаки, за великих значень ВШ показник не є достовірним, а отже, виявленим зв'язком можна знехтувати. Для оцінки значущості ВШ обчислюють межі 95,0% ДІ (confidence interval - CI) (записується 95,0% ДІ або 95,0% CI) [6]. Верхню межу ДІ обчислюють за формулою

$$e^{\ln(OR)+1.96} \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}$$

Нижню межу ДІ обчислюють за формулою

$$e^{\ln(OR)-1.96} \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}$$

Значення ВШ від 0 до 1 означає зниження ризику. Тобто чинник має зворотний зв'язок із ймовірністю настання результату. ВШ, що дорівнює 1, характеризує відсутність ефекту (шанси виявити чинник ризику в порівнюваних групах однакові). Відповідно чинник не впливає на ймовірність результату. Якщо частота впливу більша в основній групі, то ВШ більше 1, що вказує на підвищений ризик виникнення хвороби під дією чинника. Тобто чинник має прямий зв'язок з ймовірністю настання результату. Отже, що сильніший зв'язок між чинником, що впливає, і хворобою, то вищий показник ВШ, і навпаки. Додатково в кожному випадку обов'язково оцінюється статистична значущість ВШ на основі значень 95,0% ДІ. Якщо ДІ

не включає одиницю, тобто обидва значення меж або більше, або менше одиниці, робиться висновок про статистичну значущість виявленого зв'язку між чинником і результатом ( $p < 0,05$ ). Якщо ДІ включає одиницю, тобто його верхня межа більше одиниці, а нижня – менше одиниці, робиться висновок про відсутність статистичної значущості зв'язку між чинником і результатом ( $p > 0,05$ ) [6].

Одним із дуже важливих чинників величини ДІ є розмір вибірки. Наприклад, вивчали вплив куріння жінок під час вагітності на розвиток вади плода. До першої групи увійшли 200 жінок, у яких діагностовано вади плода. Серед них курили під час вагітності (чинник ризику) 50 (чинник А), не курили 150 (чинник С). Другу групу сформували зі 100 жінок без ознак і вад розвитку плода, серед яких під час вагітності курили 10 (чинник В), не курили 90 (чинник D) [6]. Визначаємо відношення шансів:

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C} = \frac{50 \times 90}{150 \times 10} = 3$$

Знаходимо межі ДІ (95,0 %). Значення нижньої межі становить 1,45, верхньої – 6,21. Отже, з 95,0% імовірністю (або 5,0% імовірністю похибки) шанси виникнення вад розвитку плода у вагітних жінок, що курять, більші, ніж у тих, що не курять, у 1,45–6,21 разу.

Наведені вище методики оцінювання є лише середніми елементами аналізу. Повноцінний аналіз патологічних процесів, загрозливих станів, оцінювання чинників ризику та власне ризиків потребує прогнозування (адже наявність/відсутність ризиків визначає прогноз хворого), а також багаточинникового аналізу, який найчастіше ґрунтується на ймовірнісному методі А. Вальда [53] чи побудові кривих виживання. Прогнозування за певних умов тотожне з визначенням ризиків (наприклад, побудова кривих виживання за наявності одного чинника ризику), а інколи й складовою методики визначення прогнозу, залежно від способу його розрахунку. У практичній охороні здоров'я або під час проведення медико-соціальних досліджень і в клінічній медицині виникає потреба виявити тенденції (прогнозувати) змін досліджуваного явища.

Медичний прогноз (грец. prognosis – передбачення) – передбачення ймовірності або пророкування характеру перебігу й результату хвороби, що ґрунтується на знанні закономірностей патологічних процесів. Спроби медичного прогнозування хвороб виникли в далекій давнині одночасно з появою лікування як виду діяльності, тому що саме прогнозування результату хвороби цікавило хворого і його близьких найбільше. Крім цього, від уміння лікаря прогнозувати перебіг хвороби значною мірою залежала його професійна репутація. Вважається, що прогнозування виникло в медицині раніше ніж діагностика, точніше, у той період становлення медицини, коли і діагноз, і лікування були винятково

емпіричними. З розвитком науки медичний прогноз став щораз більше опиратися на діагностику, зокрема, на визначення нозологічної приналежності хвороби, її етіології й патогенезу, а також на знання про індивідуальну та колективну гігієну. Однак не втратили значення й емпіричні елементи медичного прогнозу, що ґрунтуються на спостереженні та лікарському досвіді [11, 29].

У клінічній медицині викристалізувалися чотири типи прогностичних завдань: прогнозування стану здоров'я здорових людей за умов впливу на них патогенних чинників, зокрема, в екстремальних ситуаціях, прогнозування ризику виникнення хвороби, перебігу хвороби, її наслідків. Два останні завдання тісно асоційовані й зазвичай розглядаються і зважуються паралельно практично в кожному випадку захворювання [11, 29].

Прогноз імовірності виникнення хвороби вимагає обліку інформації про етіологію і патогенез певних хвороб, вплив шкідливих побутових і виробничих чинників, індивідуальні особливості людини (перенесені раніше хвороби, спадковість, шкідливі звички тощо). Медичний прогноз може бути добрим (сприятливим), сумнівним, поганим (несприятливим), дуже поганим і таким, що передбачає летальний кінець. Із огляду на це всі хвороби поділяють на чотири групи: 1) невиліковні на нинішньому етапі розвитку медицини (злоякісні пухлини на стадії метастазування, деменція людей похилого віку тощо); 2) виліковні на ранніх стадіях і невиліковні на пізніх (злоякісні хвороби тощо); 3) хвороби, що зазвичай виліковуються чи закінчуються одужанням після тих чи інших лікувальних заходів (аденовірусні інфекції тощо); 4) усі інші хвороби різного ступеня небезпеки для життя.

В усіх випадках медичний прогноз результату й перебігу хвороби визначається такими чинниками: вірогідністю клінічного діагнозу, можливостями лікування, індивідуальними особливостями організму хворого, умовами навколишнього середовища (у т. ч. соціальними). Важливе значення для медичного прогнозування має інформація про перенесені раніше хвороби, наявні хронічні хвороби, побічну дію лікарських засобів. Так, наявність у хворого вродженої чи набутої вади серця дозволяє з появою певних симптомів передбачати виникнення інфекційного ендокардиту [42, 47]. Інформація з анамнезу, що вказує на алергічні ускладнення від застосування пеніцилінових антибіотиків у минулому, виключає повторне призначення цих лікарських засобів, щоб уникнути появи анафілактичного шоку. В осіб із виразковою хворобою можна передбачати її загострення під впливом глюкокортикоїдів чи нестероїдних протизапальних лікарських засобів [12].

Оцінка медичного прогнозу за умови визначення нозологічної форми хвороби тісно асоційована зі сучасними можливостями її лікування, і в цьому сенсі він є поняттям конкретно історичним. Для кожного періоду розвитку клінічної медицини характерне власне уявлення про медичний прогноз у випадку

тієї чи іншої хвороби. Так, лікування бактерійного ендокардиту і туберкульозного менінгіту, що вважалися до появи антибіотиків смертельними недугами, нині, за умов своєчасної діагностики, зазвичай завершується успішно. Створення ефективних гіпотензивних лікарських засобів змінило загальний медичний прогноз для хворих на гіпертонічну хворобу [13].

Прогрес фармакології та інших наук сьогодні дозволяє більш оптимістично, ніж раніше, оцінювати найближчий прогноз навіть безумовно смертельних хвороб. У разі тяжких інвалідизувальних хвороб (цукровий діабет, ревматоїдний артрит, хронічна недостатність надниркових залоз) життєвий і трудовий медичний прогноз значною мірою залежить від систематичного проведення лікування, адекватного лікування ускладнень (наприклад, застосування антиаритмічних лікарських засобів у випадку гострого інфаркту міокарда) або їх профілактики (наприклад, уживання антикоагулянтів хворими зі штучним клапаном серця).

Характерні особливості хворого можуть істотно впливати на індивідуальний медичний прогноз. Відомо, що недовірливі, тривожні, схильні до хворобливої фіксації уваги на своїх відчуттях люди хворіють завжди тяжче, ніж люди урівноважені, здатні адекватно оцінити свій стан. Без сумніву, на медичний прогноз впливають чинники навколишнього середовища: клімат, побут, професія. Важливе значення мають і соціально-економічні умови, які забезпечують хворому право на безкоштовну медичну допомогу, безкоштовне отримання ліків у випадку деяких хронічних хвороб (наприклад, цукровий діабет, системний червоний вовчак).

Помилки медичного прогнозування через причини, що призвели до цього, можна умовно поділити на об'єктивні та суб'єктивні. Серед причин об'єктивних помилок – відсутність належних умов для проведення повноцінного лікування, недосконалість способів лікування певної хвороби, індивідуальні особливості організму хворого. Джерела суб'єктивних помилок досить різні: відсутність у лікаря необхідного досвіду оцінки прогностично важливих симптомів хвороби, логічні помилки, характерологічні особливості лікаря (невиправдана поспішність у висновках, схильність до зайвого прогностичного оптимізму або песимізму тощо) [11, 29].

Первинно для проведення статистичних підрахунків прогнозу використовують ряди динаміки, аналіз яких дає змогу розкрити й охарактеризувати закономірності, що виявляються на різних етапах того чи іншого явища, виокремити певні тенденції та їх особливості. Динамічний ряд – це сукупність однорідних статистичних величин, що показують зміну якогось явища упродовж визначеного проміжку часу. Величини, що утворюють динамічний ряд, називаються рівнями ряду. Рівні динамічного ряду можуть бути представлені абсолютними, відносними (у тому числі інтенсивними, екстенсивними показниками) та середніми величинами. Моментний динамічний



ряд складається з величин, що характеризують явище на якийсь визначений момент (дату). Наприклад, кількість населення, кількість лікарів тощо на перше січня певного року. Інтервальний динамічний ряд складається з величин, що характеризують явище за визначений проміжок часу (інтервал). Наприклад, кожний рівень такого ряду може характеризувати смертність, народжуваність, захворюваність, середньорічну зайнятість ліжка за якийсь рік.

Аналіз динаміки медико-соціальних явищ, визначення і характеристика головних тенденцій їх перебігу створюють підґрунтя для подальшого прогнозування, визначення майбутніх розмірів (показників) явища. Прогнозування передбачає збереження основних закономірностей у майбутньому, таким чином, воно ґрунтується на екстраполяції. Екстраполяція – спосіб продовження кількісних характеристик сукупностей за межі досліджуваного явища, в майбутнє, на основі закономірностей, визначених упродовж попереднього проміжку часу. За допомогою способу екстраполяції можна поширити висновки, отримані внаслідок вивчення однієї частини сукупності, на її іншу аналогічну частину. В основі використання способу екстраполяції лежить припущення, що чинники, які вплинули на виникнення явища, не змінюються упродовж наступного періоду. Цей спосіб останнім часом найчастіше застосовується для прогнозування явищ лише на короткий проміжок часу. За допомогою способу екстраполяції можна прогнозувати кількість населення, міграційні процеси, а також зміни в захворюваності. Теоретичною основою поширення тенденції на майбутнє є інерційність основних соціальних, медичних, економічних процесів. Що коротший термін екстраполяції, то надійніший і точніший прогноз. Залежно від того які принципи та показники покладені в основу прогнозу, виокремлюють такі елементарні методи екстраполяції: середнього абсолютного приросту, середніх темпів росту, вирівнювання рядів за певною аналітичною формулою, що є найбільш поширеним методом. Динаміка ряду включає три компоненти: тенденцію (довготривалий рух), короткочасний систематичний рух, несистематичний випадковий рух [16].

Якщо з якихось причин немає відомостей про розміри явища, або потрібно знайти невідомі проміжні показники ряду динаміки, застосовують інтерполяцію – спосіб побудови рядів динаміки за попередній період. Відсутність інформації може бути зумовлена різними причинами: не проводили облік цих явищ за попередній період, змінилася методика обчислення показника тощо. Для того щоб обчислити невідомі показники ряду динаміки, здійснюють математичні обчислення різної складності. Невідомі показники ряду динаміки знаходять або на основі сусідніх відомих значень ряду динаміки обчисливши їх середню арифметичну просту, або на основі взаємозв'язку цього явища з іншими, кількісний вираз яких відомий. За умов застосування методу інтерполяції робиться припущення, що загальна тенденція, яку маємо на

цю мить, була і в попередній проміжок часу [4, 7].

Оптимальною для практичного використання є методологія статистичної оцінки ймовірності поряд з існуючими методами бальної оцінки. Вона полягає, наприклад, у оцінюванні ймовірності наявності певного переліку симптомів у випадку різних хвороб із подальшим визначенням ймовірності кожного можливого діагнозу. Це завдання можна розв'язати, застосувавши формулу Т. Баєса [33] та основні алгоритми, що дає змогу знайти й оцінити вірогідність наявності певної хвороби чи ускладнень за аналізом комплексу симптомів у конкретного пацієнта, з тим, що обраний перелік симптомів і ознак не може бути довільним, а має складатися лише з високоінформативних критеріїв, які є загальноприйнятими чи добираються зі залученням фахівців-експертів. Їх інформативність (I) оцінюється за коефіцієнтом I з використанням інформаційної міри С. Кульбака [44, 45].

Групи високого ризику (за наявністю окремих хвороб, ускладнень) створюються на основі обчислення діагностичних коефіцієнтів (ДК) або, як їх ще називають, прогностичних коефіцієнтів (ПК) для кожної інформаційної групи. У цьому випадку застосовують розроблену А. А. Генкіним і С. В. Гублером [3] методику неоднорідної послідовної процедури, що ґрунтується на послідовному аналізі А. Вальда. Весь первинний масив інформації поділяють на окремі однорідні сукупності за клінічними критеріями (формами патологічних проявів). Для кожної сукупності створюється контрольна група (здорові особи чи хворі, що не мають відповідної хвороби). Серед відібраних для аналізу ознак окрім клінічних чинників може бути виокремлена група медично-соціальних чинників (вік, професійна група, сімейний стан, спадковість, шкідливі звички тощо), заключне використання яких у моделі чинників ризику обов'язково має бути комплексним.

Основна перевага математичного методу, який ґрунтується на теоремі Т. Баєса і послідовному аналізі А. Вальда, полягає в тому, що він дає змогу на основі математичної статистики і теорії ймовірностей отримати обґрунтований діагноз і проводити диференційну діагностику на основі якісних ознак (фіксуються за принципом їх наявності чи відсутності). Конкретний варіант методу запропонував С. В. Гублер [9]. Він передбачає послідовне додавання логарифмів відношень ймовірностей, так званих діагностичних коефіцієнтів. Задача вважається закінченою за досягнення наперед обчисленого порогового значення. Передусім визначають пару нозологічних форм для диференційної діагностики. Для кожної ознаки для кожного діагнозу обчислюють частоту – відношення кількості випадків із цим діагнозом і цією ознакою до загальної кількості випадків із цим діагнозом. Потім обчислюють відношення частот ознаки у випадку досліджуваного діагнозу та діагнозу, який конкурує. Це спрощує обчислення, оскільки інші компоненти формули Т. Баєса у цьому випадку скорочуються, відтак їх можна не обчислювати [33].

Далі визначають ДК кожної ознаки для досліджуваної пари діагнозів за формулою

$$DK=10 \times \lg P(x_i, d_1) P(x_i, d_2),$$

де  $\lg$  – десятковий логарифм;  $i$  – порядковий номер ознаки;  $P(x_i, d_1)$  – частота ознаки  $x_i$  за наявності діагнозу  $d_1$ ;  $P(x_i, d_2)$  – частота ознаки  $x_i$  за наявності діагнозу  $d_2$ . Сенс цього перетворення – у переході до величин, якими зручніше оперувати. Таблиця ознак і їх ДК для кожної пари діагнозів – результат цього методу. Практичне застосування методу полягає в такому: 1) якщо потрібно поставити діагноз, визначають значення всіх доступних ознак із таблиці; 2) значення ДК, які відповідають цим ознакам, для кожної пари диференційних діагнозів підсумовують; 3) у кожній парі пороговими значеннями цієї суми вважаються 19,00 і 0,05. Тоді ймовірність похибки у випадку діагностики становитиме не більше 5,0 %, що вважається достатнім для медичних досліджень. Якщо значення менше або дорівнює 0,05, сталять другий із пари діагнозів, якщо значення 19,00 і більше – перший, якщо сума ДК потрапляє в інтервал між 0,05 і 19,00, діагноз залишається невизначеним. Перевага методу в тому, що він інколи дає змогу отримати відповідь навіть у разі неповного набору значень ознак. Серйозним його недоліком є те, що найінформативніші ознаки виключаються з аналізу, оскільки вони наявні лише у випадку одного із-поміж диференційних діагнозів, а їх частота у випадку іншого становить нуль. Відтак якщо ця частота опиняється у знаменнику, то подальший аналіз цієї ознаки стає неможливим, а якщо в чисельнику, то десятковий логарифм нуля дорівнюватиме мінус нескінченність, після чого таку ознаку також перестають враховувати.

На практиці ДК доцільно застосовувати з використанням формалізованих облікових документів, що містять інформацію про наявність і характеристику конкретних чинників, показнику кожного з яких відповідає певне значення ПК. Групи ризику оцінюють на основі визначення суми окремих ДК, яка порівнюється з табличними значеннями. Останні визначають із урахуванням ймовірності пропуску групи високого ризику на рівні не більше 5,0 % ( $p < 0,05$ ) (похибка першого роду) та помилкового віднесення групи низького ризику до групи високого не більше 10,0–20,0 % ( $p < 0,1-0,2$ ) (похибка другого роду). За умови досягнення верхнього порога за сумою ДК оцінювана група хворих може бути віднесена до контингенту високого ризику, а нижнього – до контингенту мінімального ризику за досліджуваним чинником. Числова межа між пороговими значеннями пропорційно ділиться на три приблизно однакові частини: групи зниженого ризику, середнього ризику, підвищеного ризику. Це дає можливість створювати прогностичні групи ризику з проміжними станами та більш диференційовано підходити до планування профілактично-лікувальних заходів. За значним переліком клінічних критеріїв, кожен із яких має відповідну градацію, визначають

ДК та І ознак. Для оцінки відбирають найбільш інформативні критерії ( $I > 1$ ) [15].

У медичній галузі актуальним є прогнозування з використанням двох методів: кривих виживання Р. Каплана – М. Мейера і послідовного методу А. Вальда. Побудова кривих виживання дає можливість здійснювати конкретний кількісний прогноз (ймовірність, ризик) настання певної медичної події як на короткий період (безпосередній прогноз), так і на довгий період (віддалений прогноз) для кожного окремого чинника ризику чи його відсутності. Криві виживання Р. Каплана – М. Мейера – це ймовірність виживання за конкретний період часу, поділений на багато менших періодів. Для кожного періоду ймовірність виживання обчислюється як кількість тих, хто вижив, поділена на загальну кількість пацієнтів у групі ризику. Якщо прогнозувати з використанням одного чинника ризику, тоді одна крива будуватиметься для тих, у кого є вказаний чинник, друга – для тих, у кого його немає. Ці криві різні, тому прогнози теж різні. Зокрема, якщо будувати криві виживання, то прогноз виникнення цирозу якраз і буде ймовірністю (ризиком) виникнення цирозу. Метод А. Вальда не дає можливості визначити кількісний ризик (ймовірність), а лише прогноз зі значеннями так/ні або ризик високий/низький. Тобто за допомогою послідовного методу А. Вальда можна здійснювати не кількісний прогноз, а якісний (категорійний, зазвичай на дві категорії: негативний/позитивний або високий/низький ризик) із урахуванням цілої низки чинників ризику. Тому цей метод застосовують за умов оцінки наявності лише одного чинника ризику.

Практична цінність наведених методологій і прогностичної оцінки патологічних процесів зумовлена їх універсальністю, простотою і можливістю поетапного застосування упродовж будь-якого періоду перебігу хвороби з внесенням коректив до лікарської тактики.

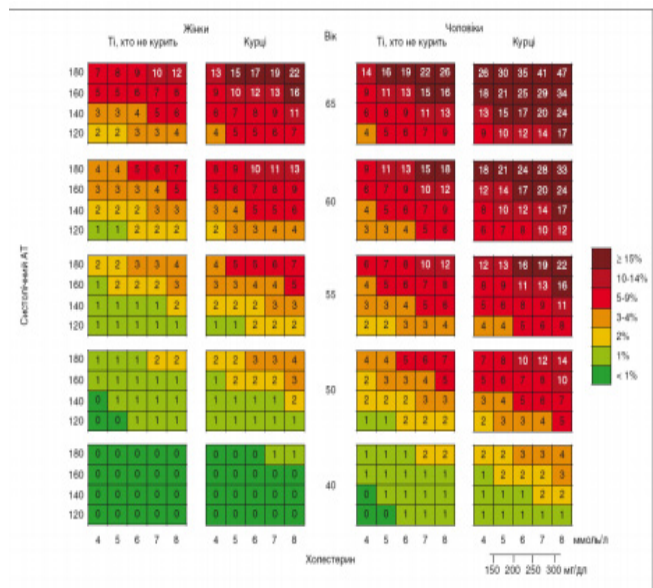
Інший клінічний приклад – фібриляція передсердь (ФП), яка є найпоширенішим хронічним порушенням серцевого ритму в загальній популяції й асоціюється з високим ризиком несприятливих серцево-судинних подій, зокрема інсультом [22]. Ідентифікація клінічних чинників ризику інсульту спонукала до розробки різних схем оцінки ризику його виникнення. Переважно хворих штучно розподіляли на групи високого, середнього та низького ризику. Найпростіший метод – індекс CHADS2 (де С – congestive heart failure (хронічна серцева недостатність), Н – hypertension (гіпертензія), А – age (вік), D – diabetes (цукровий діабет), S – stroke (інсульт), два – подвоєння ризику), запропонований на підставі результатів дослідження «Профілактика інсульту при фібриляції передсердь» (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, 1991 - SPAF). Під час визначення індексу CHADS2 хворим, які в анамнезі мали інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), присвоюють два бали, а віком  $\geq 75$  років, як і наявність артеріальної гіпертензії, цукрового діабету або хронічної серцевої

недостатності, – один бал [22]. Індекс CHADS2 можна застосовувати для швидкої початкової оцінки ризику інсульту. Якщо індекс CHADS2  $\geq 2,0$ , рекомендовано постійне лікування зі застосуванням антикоагулянтів, наприклад, антагоністів вітаміну К (цільове міжнародне нормалізаційне відношення (МНВ) 2,5; діапазон 2,0–3,0), якщо немає застережень. Така тактика дає змогу поліпшити клінічний стан хворих із ФП. Існує чіткий зв'язок між індексом CHADS2 і частотою інсульту. Ризик інсульту вважають низьким, середнім і високим, якщо індекс CHADS2  $< 0,1$ ,  $0,1-2,0$  і  $> 2,0$  відповідно [22].

Розроблено різні індекси для оцінювання ризику кровотеч у хворих, які отримують лікування антикоагулянтами. Всі вони передбачають виокремлення груп низького, середнього та високого ризику. Можна припустити, що ризик виникнення сильних кровотеч під час лікування ацетилсаліциловою кислотою і антагоністами вітаміну К порівнянний, особливо у літніх людей [22]. На підставі обстеження когорти з 3978 європейців із ФП, які брали участь у Європейському кардіологічному опитувальнику (Euro Heart Survey), розроблено новий простий індекс ризику виникнення кровотечі – HAS-BLED (H – hypertension (гіпертензія), A – abnormal renal-liver function (порушення функції нирок/печінки), S – stroke (інсульт), B – bleeding history or predisposition (кровотечі в анамнезі або схильність до кровоточивості), L – labile international normalized ratio (лабільне МНВ), E – elderly (вік понад 65 років), D – drugs or alcohol concomitantly (вживання лікарських засобів, алкоголю) [22]. Обчислюючи індекс HAS-BLED, хворим, які мають порушення ниркової/печінкової функції або вживають наркотичні речовини чи алкоголь, присвоюють по одному балу за кожне порушення, а тим, які в анамнезі перенесли інсульт, кровотечу або мають схильність до неї, мають артеріальну гіпертензію, лабільне МНВ, вік понад 65 років, – по одному балу. Цей індекс доцільно застосовувати для оцінки ризику кровотечі у хворих із ФП. Значення індексу  $\geq 3,0$  вказує на високий ризик. Однак потрібно регулярно контролювати стан хворих, які отримують антитромботичні засоби (антагоністи вітаміну К або ацетилсаліцилову кислоту) [22].

Як приклад широкого практичного застосування методу оцінки ризиків у клінічній медицині слід згадати методику Системної оцінки коронарного ризику (Systematic Coronary Risk Estimation – SCORE) (див. рисунок), яка дозволяє передбачити ризик смерті від атеросклерозу упродовж наступних 10 років. Важливою передумовою до успішної профілактики є оцінювання та стратифікація ризику серцево-судинних хвороб. Оцінювання загального ризику проводять за допомогою шкали SCORE, яка ґрунтується на результатах великих європейських досліджень. Для проведення оцінки ризику аналізують такі чинники ризику: стать, вік, куріння, систолічний артеріальний тиск, вміст загального холестеролу або співвідношення вмісту холестеролу/ЛПВЩ. Крите-

рієм високого ризику є ймовірність смерті від серцево-судинних ускладнень  $\geq 5,0\%$  [28].



Десятирічний показник летальності від серцево-судинних хвороб у країнах Європи.

Щоб оцінити сумарний десятирічний ризик смерті від серцево-судинних подій, у шкалі необхідно знайти клітинку, з урахуванням статі, паління і віку, яка відповідає показнику систолічного тиску (мм рт. ст.) та вмісту загального холестеролу (ммоль/л або мг%). Щоб оцінити відносний ризик, слід зіставити категорію ризику з такою у хворих аналогічних віку і статі з показником АТ нижче 140/90 мм рт. ст. і вмістом загального холестеролу менше 5,0 ммоль/л, які не палять. Шкала допомагає оцінити результати переходу з однієї категорії в іншу, наприклад, якщо пацієнт припинить курити або зменшить вплив інших чинників ризику. Хворим із низьким ризиком слід рекомендувати підтримувати його на цих же показниках. Максимальну увагу треба приділити людям, у яких ймовірність смерті упродовж 10 років становить  $\geq 5,0\%$  або існує ймовірність досягнути цих показників у середньому віці [28].

**Висновки.** Визначення чинників ризику, власне ризиків і прогнозування відіграють важливу роль у медицині, адже у практиці лікаря щоденно трапляються ситуації, які потребують визначення оптимальної тактики з урахуванням тенденцій виникнення, перебігу, тяжкості й результатів лікування, а тому їх визначення мають бути чіткі та зрозумілі. Залежно від випадку лікар може застосовувати аналіз бальної оцінки за певними чинниками, створювати групи ризику, розробляти план спостереження тощо. Як наслідок, можна створити план профілактичних заходів і своєчасно скоригувати лікування.

## Список літератури

1. Вальд А. Последовательный анализ. Москва: Физмагиз; 1960. 307 с. (Wald A. Sequential analysis. Moscow: Fizmagiz; 1960. 307 p.) (Russian)
2. Воробьев КП. Формат современной журнальной публикации по результатам клинического исследования. Ч. 3. Дизайн клинического исследования. Український медичний часопис. 2008;2:150–160 (Vorobiev KP. The format of a modern journal publication based on the results of a clinical trial. Part 3. Clinical trial design. Ukrainian Medical Bulletin. 2008;2:150-160) (Russian)
3. Генкин АА, Гублер ЕВ. Применение последовательного статистического анализа для дифференциальной диагностики и использование этого метода для различения двух форм ожоговой болезни. Применение математических методов в биологии и медицине. Ленинград: Изд-во ЛГУ, 1964;1:174–185 (Genkin AA, Gubler EV. The application of sequential statistical analysis for differential diagnosis and the use of this method to distinguish between the two forms of burn disease. Application of mathematical methods in biology and medicine. Leningrad: Leningrad State University Publishing House, 1964;1:174-185) (Russian)
4. Герасименко СС, Головач АВ, Єрина АМ. Статистика: підручник. 2-ге вид., перероб. і доп. К.: КНЕУ; 2007. 467 с. (Gerasimenko SS, Golovach AV, Yerina AM. Statistics: Textbook, 2nd ed, rev. i add. K.: KNEU; 2007. 467 p.) (Ukrainian)
5. Герасимов АН. Медицинская статистика. Москва; 2007. 475 с. (Gerasimov AN. Medical statistics. Moscow; 2007. 475 p.) (Russian)
6. Голованова ІА, Белікова ІВ, Ляхова НО. Основи медичної статистики: навч. посіб. для аспірантів та клінічних ординаторів. Полтава; 2017. 113 с. (Golovanova IA, Belikova IV, Lyakhova NO. Fundamentals of Medical Statistics. Textbook for graduate students and clinical residents, Poltava; 2017. 113 p.) (Ukrainian)
7. Головач АВ, Єрина АМ, Козирев ОВ. Статистика: підручник. К.: Вища шк.; 2008. 623 с. (Holovach AV, Yerina AM, Kozurev OV. Statistics: Textbook. K.: Higher school; 2008. 623 p.) (Ukrainian)
8. Григорова АО. Лікування і реабілітація при пошкодженнях та запальних захворюваннях щелепно-лицевої ділянки із урахуванням психофізіологічного стану пацієнтів [дисертація]. Харків: Харків. нац. мед. ун-т.; 2017. 39 с. (Grigороva AO. Treatment and rehabilitation of injuries and inflammatory diseases of the maxillofacial area, taking into account the psychophysiological condition of patients [dissertation]. Kharkiv: Kharkiv. Nat. Med. University; 2017. 39 p.) (Ukrainian)
9. Гублер ЕВ, Генкин АА. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Ленинград: Медицина; 1973. 140 с. (Gubler EV, Genkin AA. Application of nonparametric criteria for statistics in biomedical research. Leningrad: Medicine; 1973. 140 p.) (Russian)
10. Коваленко ВМ. Настанова з кардіології. К.: Моріон; 2009. 1348 с. (Kovalenko VM. Guidelines for cardiology. K.: Morion, 2009. 1348 p.) (Ukrainian)
11. Коновалов АН, Лихтерман ЛБ, Потапов АА. Нейротравматология. Москва; 1994. 552 с. (Konovalov AN, Likhтерman LB, Potapov AA. Neurotraumatology. Moscow; 1994. 552 p.) (Russian)
12. Лизогуб ВГ, Богдан ТВ, Шараєва МЛ, Крайдашенко ОВ, Волошина ОО. Побічні дії лікарських засобів. К.; 2013. 137 с. (Lyzogub VG, Bogdan TV, Sharaeva ML, Kraidashenko OV, Voloshin OO. Side effects of drugs. K.; 2013. 137 p.) (Ukrainian)
13. Лисенко ГІ, Ященко ОБ. Медикаментозне лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Український медичний часопис. 2011;3(83):V-VI. Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/13706/medikamentozne-likuvannya-paciyentiv-iz-arterialnoyu-gipertenziyeyu> (Lysenko GI, Yashchenko OB. Treatment of patients with arterial hypertension. Ukrainian Medical Bulletin. 2011;3(83):V-VI. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/13706/medikamentozne-likuvannya-paciyentiv-iz-arterialnoyu-gipertenziyeyu>) (Ukrainian)
14. Мінцер ОП, Вороненко ЮВ, Власов ВВ. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посіб. для студентів вищих навч. закл. К.: Вища шк.; 2003. 350 с. (Minzer OP, Voronenko YuV, Vlasov VV. Processing of clinical and experimental data in medicine. Textbook for students of higher educational institutions. K.: Higher School; 2003. 350 p.) (Ukrainian)
15. Москаленко ВФ. Біостатистика: підручник. К.: Книга плюс; 2009. 184 с. (Moskalenko VF. Biostatistics. Textbook. K.: Knyga Plus; 2009. 184 p.) (Ukrainian)
16. Мочерний СВ. Економічна енциклопедія. У 3 т. Т. 1. К.: Вид. центр «Академія»; 2000. 864 с. (Mocherny SV. Economic Encyclopedia. 3 Vol. Vol. 1. K.: Publishing Center "Academy"; 2000. 864 p.) (Ukrainian)
17. Мулеся О, Синюк В, Герзаніч С. Метод нечіткої класифікації на основі послідовного аналізу Вальда. Automation of Technological and Business Processes. 2020;11:35-42 (Mulesa O, Syniyuk V, Gerzanich S. The method of fuzzy classification based on Wald's sequential analysis. Automation of Technological and Business Processes. 2020;11:35-42) (Ukrainian)
18. Радченко ГД, Муштенко ЛО. Перебіг артеріальної гіпертензії залежно від наявності супутньої ішемічної хвороби серця. Український кардіологічний журнал. 2014;2:18–28 (Radchenko GD, Mushtenko LO. The course of arterial hypertension depending on the presence of concomitant coronary heart disease. Ukrainian Journal of Cardiology. 2014;2:18-28) (Ukrainian)
19. Саханда ІВ, Негода ТС. Фактори ризику виникнення, структура і динаміка розвитку серцево-судинної захворюваності населення України. Ліки України. 2015;4(25):116–118 (Sahanda IV, Negoda TS. Risk factors, structure and dynamics of cardiovascular morbidity of the population of Ukraine. Medicines of Ukraine. 2015;4(25):116-118) (Ukrainian)
20. Сиволап ВД, Кисельов СМ, Лашкул ДА. Основні принципи доказової медицини: навч. посіб. для здобувачів ступеня доктора філософії за третім освітньо-науковим рівнем в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 222 «Медицина», навчальна дисципліна «Сучасна кардіологія». Запоріжжя: ЗДМУ; 2020. 208 с. (Sivolar VD, Kiselyov SM, Lashkul DA. Basic principles of evidence-based medicine: a textbook for candidates for the degree of PhD at the third educational and scientific level in the field of knowledge 22 "Health" specialty 222 "Medicine" discipline "Modern Cardiology". Zaporizhzhia: ZDMU; 2020. 208 p.) (Ukrainian)
21. Сидоренко ОЛ, Ковбаса НМ, Деусь ВС. Модифіковані фактори ризику ішемічної хвороби серця у світі. Медсестринство. 2016;1:27–31 (Sidorenko OL, Kovbasa NM, Deus' VYe. Modified risk factors for coronary heart disease in the world. Nursing. 2016;1:27-31) (Ukrainian)

22. Скакун МП. Основи доказової медицини. Тернопіль: Укрмедкнига; 2005. 244 с. (Skakun MP. Fundamentals of evidence-based medicine. Ternopil: Ukrmedknyha; 2005. 244 p.) (Ukrainian)
23. Склярів ЄЯ., Максимець ТА. Фактори ризику і предиктори виникнення ішемічної хвороби серця у жінок. Львівський клінічний вісник. 2013;4(4):52–55 (Sklyarov YeYa, Maximets TA. Risk factors and predictors of coronary heart disease in women. Lviv Clinical Bulletin. 2013;4(4):52-55) (Ukrainian) <https://doi.org/10.25040/lkv2013.04.052>
24. Смірнова ІП, Кваша ОО. Тютюнопаління та здоров'я жінок. Нова медицина. 2005;4(21):14–17 (Smirnova IP, Kvasha OO. Smoking and women's health. New Medicine. 2005;4(21):14-17) (Ukrainian)
25. Солоненко І. Основи епідеміології: Вступ до прикладної епідеміології та біостатистики. К.: Основи; 1997. 501 с. (Solonenko I. Fundamentals of epidemiology: Introduction to applied epidemiology and biostatistics. K.: Osnovy; 1997. 501 p.) (Ukrainian)
26. Терешкін КІ. Прогностичне та диференційно-діагностичне значення клініко-генеалогічних факторів ризику порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у осіб молодого віку, хворих на остеоартроз, на тлі ожиріння. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017;17(1):199–204 (Tereshkin KI. Prognostic and differential diagnostic value of clinical and genealogical risk factors for disorders of the structural and functional state of bone tissue in young people with osteoarthritis on the background of obesity. Actual Problems of Modern Medicine. 2017;17(1):199-204) (Ukrainian)
27. Ткаченко ВІ. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003–2013 рр. Ліки України. 2014;21(4):55–59 (Tkachenko VI. Analysis of the prevalence and incidence of diabetes among the population of the world and Ukraine for 2003-2013. Medicines of Ukraine. 2014;21(4):55-59) (Ukrainian)
28. Улащик ВС. Выбор темы научных исследований. Здравоохранение. 2014;7:43–49 (Ulashchik VS. Choosing a research topic. Health Care. 2014;7:43-49) (Russian)
29. Целуйко ВІ. Курс лекцій по клинической кардиологии. БМЭ. 1975;21:2004 (Tseluiko VY. A course of lectures on clinical cardiology. ВМЕ. 1975;21:2004) (Russian)
30. Шаравара ЛП, Севальнев АІ. Оцінка апостеріорного професійного ризику для працівників мартенівського цеху. Вісник проблем біології і медицини. 2017;3(141):91–94 (Sharavara LP, Sevalnev AI. Assessment of aposteriori occupational risk for open-hearth shop workers. Bulletin of Problems of Biology and Medicine. 2017;3(141):91-94) (Ukrainian) <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2017-4-3-141-91-94>
31. Askari M, Namayandeh SM. The difference between the Population Attributable Risk (PAR) and the Potential Impact Fraction (PIF). Iran J Public Health. 2020;49(10):2018-2019. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i10.4713>
32. Azimmatul I. The use of cox regression model to analyze the factors that Influence consumer purchase decision on a product. Agriculture and Agricultural Science Procedia. 2015;3:78-83. <https://doi.org/10.1016/j.aaspro.2015.01.017>
33. Bayes Mr, Price Mr. An Essay towards solving a problem in the doctrine of chances. By the Late Rev. Mr. Bayes, F. R. S. Communicated by Mr. Price, in a Letter to John Canton, A. M. F. R. S. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. 1763;53:370-418. <https://doi.org/10.1098/rstl.1763.0053>
34. Brown B, Suesse T, Yap V. Wilson confidence intervals for the two-sample log-odds-ratio in stratified 2 × 2 contingency tables. Communication in Statistics- Theory and Methods. 2012;41:3355-3370. <https://doi.org/10.1080/03610926.2011.560779>
35. Cornfield JA. Method for estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast, and cervix. J Nat Cancer Institute. 1951;11:1269-1275.
36. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004; 328 (7455):1519. <https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE>
37. Glen S. Relative risk and absolute risk: Definition and examples from statistics how to. com: Elementary statistics for the rest of us! <https://www.statisticshowto.com/calculate-relative-risk/>
38. Global Health Observatory (GHO) data, Overweight and obesity. Available from: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/).
39. Goel MK, Khanna P, Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. Int J Ayurveda Res. 2010;1(4):274-278. <https://doi.org/10.4103/0974-7788.76794>
40. Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-control studies. Lancet. 2005;365(9468):1429-1433. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66379-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66379-9)
41. Heart Disease and Stroke Statistics, American Heart Association. 2015;22:10-15.
42. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Executive Summary: The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. EHJ. 2004;25:267-276. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.11.008>
43. Knol MJ, Algra A, Groenwold RHH: How to deal with measures of association: A short guide for the clinician. Cerebrovasc Dis. 2012;33:98-103. <https://doi.org/10.1159/000334180>
44. Kullback S, Leibler RA. On information and sufficiency. Annals of Mathematical Statistics. 1951;22(1):79-86. <https://doi.org/10.1214/aoms/1177729694>
45. Kullback S. Information theory and statistics. John Wiley & Sons. Republished by Dover Publications in 1968 reprinted in 1978: ISBN 0-8446-5625-9.
46. Mann CJ. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. Emerg Med J. 2003;20:54-60. <https://doi.org/10.1136/emj.20.1.54>
47. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT et al. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008;52(8):676-685. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.008>
48. Porta M. A dictionary of epidemiology (ed. 5th). New York: Oxford University Press; 2008.
49. Rothman K. Epidemiology: An introduction. Oxford, England: Oxford University Press; 2002.
50. Royston P, Parmar MK. Augmenting the logrank test in the design of clinical trials in which non-proportional hazards of the treatment effect may be anticipated. BMC Med Res Methodol. 2016;16:16. <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0110-x>

51. Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet*. 2002;359(9304):431-434. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07605-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07605-5)
52. Sullivan L. *Essentials of biostatistics in public health*. 3rd ed. Publisher: Jones & Bartlett Learning; 2017. 378 p.
53. Wald A. A method of estimating plane vulnerability based on damage of survivors. Statistical Research Group, Columbia University. CRC 432 - reprint (1943) from July 1980 Archived 2015-12-10 at the Wayback Machine. Center for Naval Analyses.
54. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)

Стаття надійшла до редакції журналу 06.05.2021 р.

#### Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

## Чинники ризику: методика визначення й оцінювання, прогнозування в медицині (огляд літератури; приклади використання у власній клінічній практиці) – повідомлення перше

О. П. Фаюра, А. О. Максимук, О. О. Абрагамович,  
М. О. Абрагамович, Л. В. Циганик, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко

**Вступ.** Незважаючи на найновіші надбання сучасної медицини, до сьогодні залишаються невідомими безпосередні етіологічні чинники багатьох хвороб або неможливо з'ясувати значущість кожного чинника у їх виникненні. Тому теорія чинників ризику надзвичайно актуальна як для теоретичної, так і для практичної медицини. Часто трапляються ситуації, за яких потрібно визначити оптимальну тактику курації хворого, адже профілактична, лікувальна та реабілітаційна діяльність лікаря вимагає своєчасного прогнозування ймовірності виникнення, подальшого перебігу патологічного процесу, його ускладнень, рецидивів під впливом певних чинників навколишнього середовища, загрозливих і термінальних станів, побічних дій лікарських засобів. А тому необхідність практичного розв'язання вказаних проблем стала основою виникнення теорії чинників ризику та методів прогнозування.

**Мета.** Описати значення чинників ризику та методику їх визначення й оцінювання, прогнозування в медицині, використавши літературні джерела.

**Матеріали й методи.** Використано контент-аналіз, метод системного й порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень стосовно вивчення значення чинників ризику та методику їх визначення й оцінювання, прогнозування в медицині. Пошук джерел здійснено у наукометричних базах інформації: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate за ключовими словами: чинники ризику, одночинниковий аналіз, багаточинниковий аналіз.

**Результати.** Поняття ризику, як ймовірності якоїсь несприятливої події або результату, найчастіше використовується в аналітичних дослідженнях, покликаних виявляти причини виникнення та їх поширеність щодо певних явищ. Ризик не можна виміряти за результатами оцінювання інформації в однієї особи. Його визначають на основі вибіркового спостереження за групою осіб, яка перебуває під впливом (експонована група) певного чинника. Чинники ризику – це потенційно патогенні чинники, в разі контакту з якими у людини може виникнути певна хвороба. Повноцінний аналіз патологічних процесів, оцінки чинників ризику та власне ризиків неможливий без прогнозування, а також багаточинникового аналізу, який найчастіше ґрунтується на ймовірнісному методі А. Вальда чи побудові кривих виживань. У практичній охороні здоров'я або в медико-соціальних дослідженнях і в клінічних працях часто необхідно виявити тенденції (прогнозувати) в змінах досліджуваного явища.

**Висновки.** Визначення чинників ризику, власне ризиків і прогнозування відіграють важливу роль у медицині, адже у практиці лікаря щоденними є ситуації, які потребують визначення оптимальної тактики з урахуванням тенденцій виникнення, перебігу, тяжкості та результатів лікування, а тому їх визначення має бути чітким і зрозумілим. Залежно від випадку лікар може застосовувати аналіз бальної оцінки за певними чинниками, створювати групи ризику, розробляти план спостереження тощо. Як наслідок, можна створити план профілактичних заходів і своєчасно скоригувати лікування.

**Ключові слова:** ризик, відносний ризик, абсолютний ризик, шанс, прогноз.

## Risk Factors: Method of Determination and Evaluation, Prognosis in Medicine (Literature Review; Examples of Use in Own Clinical Practice) – First Notice

O. Fayura, A. Maksymuk, O. Abrahamovych, M. Abrahamovych, L. Tsyhanyk, S. Tolopko, M. Ferko

**Introduction.** Despite the latest advances in modern medicine, the direct etiological factors of many diseases remain unknown or it is impossible to determine the significance of each of them in their occurrence, so the theory of risk factors is extremely relevant for both theoretical and practical medicine. Besides, there often occur situations in which it is necessary to determine the optimal tactics of patient care, because preventive, curative and rehabilitation activities of the doctor require timely prediction of the occurrence probability, further course of the pathological process, its complications, recurrences due to certain environmental factors, threatening and terminal conditions, side effects of drugs. Therefore, the need for a practical solution to these problems has become the basis for the theory of risk factors and prognosis methods.

**The aim of the study.** To determine the significance of risk factors and methods of their calculation and evaluation, prognosis in medicine, using literature sources, provide specific examples of their use in one's own clinical practice.

**Materials and methods.** Content analysis, method of systemic and comparative analysis, bibliosemantic method of studying the current scientific researches concerning the investigation of the importance of risk factors and a technique of their calculation and estimation, prognosis in medicine were used. The sources were searched for in scientometric databases: PubMed, Medline, Springer, Google Scholar, Research Gate by keywords: risk factors, one-way analysis, multi-factor analysis. 54 literary sources in English and Ukrainian, which highlight the importance of risk factors and methods of their calculation and evaluation, prognosis in medicine were selected and analyzed to describe the results of their use in our own clinical practice.

**Results.** The concept of risk, as the probability of an adverse event or outcome, is most often used in analytical studies, which are planned to identify the causes and their prevalence of certain conditions. Risk cannot be measured directly by the results of information evaluation in one person, but is calculated on the basis of selective observation of a group of persons who are under the influence (exposed group) of a certain factor. Risk factors are potentially pathogenic factors, in contact with which a person may develop a disease. A full analysis of pathological processes, assessment of risk factors and actual risks are impossible without prognosis, as well as multivariate analysis, which is often based on the probabilistic method of A. Wald or the survival curves construction. In practical health care, cases of medical and social research and in clinical studies, it is often necessary to identify the trends (predict) in changes of a certain condition.

**Conclusions.** Determining the risk factors, calculating the actual risks and prognosis play an important role in medicine, because in the doctor's practice there are daily situations that need to determine the optimal tactics taking into account trends, course, severity and results of treatment. Therefore, their definition/calculation must be clear and understandable. Depending on the case, the doctor can use the analysis of the score for certain factors, create risk groups, develop a monitoring plan, etc. As a result, it becomes possible to create a plan of preventive measures and timely correction of treatment.

**Keywords:** risk, relative risk, absolute risk, chance, forecast.

### Відомості про авторів

1. Фаюра Оксана Петрівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); кандидатка медичних наук, асистентка кафедри; 79067, м. Львів, вул. Полуднева, 7, кв. 2; +38(096)814-17-49, +38(032)271-27-65; fayurchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1122-9030>
2. Максимук Андрій Олександрович; Львівський національний університет імені Івана Франка, кафедра міжнародного економічного аналізу та фінансів (79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 19; +38(032)239-46-02); кандидат економічних наук, доцент кафедри; 79025, м. Львів, вул. Озерна, 2, кв. 2; +38(067)672-35-45; andriy.maksymuk@lnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5119-0380>
3. Абрагамович Орест Остапович; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)276-97-63); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(050)665-29-95, +38(032)270-44-20; docorest@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6862-6809>

4. Абрагамович Мар'яна Орестівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра сімейної медицини (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); докторка медичних наук, професорка; 79034, м. Львів, вул. Литовська, 8; +38(050)500-74-77, +38(032)270-44-20); marjana2003@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2827-7170>
5. Циганик Лілія Володимирівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); кандидатка медичних наук, асистентка кафедри; 79067, м. Львів, вул. Наукова, 41, кв. 73; +38(067)957-71-25; [itsyhanyk@gmail.com](mailto:itsyhanyk@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-6165-5586>
6. Толопко Соломія Ярославівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; 79019, м. Львів, вул. Масарика, 16, кв. 51; +38(096)753-10-34; [solomia\\_tol@ukr.net](mailto:solomia_tol@ukr.net); <https://orcid.org/0000-0002-4940-3850>
7. Ферко Марія Романівна; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини № 1 (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; +38(032)236-84-19); кандидатка медичних наук, доцентка кафедри; 81118, Львівська обл., Пустомитівський р-н, с. Ставчани, вул. Сагайдачного, 53; 38(067)285-90-21; [marija353@email.ua](mailto:marija353@email.ua); <https://orcid.org/0000-0002-5932-6991>



## 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 – персоналізувати їх позначками 1, 2, 3...;

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

#### 2. Вимоги до написання тексту статті:

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

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

Вимоги до оформлення повідомлення про клінічний випадок регулюються стандартом CARE (<http://www.carestatement.org>), до оформлення рандомізованих досліджень – стандартом CONSORT (<http://www.consort-statement.org>). Стандарти та рекомендації для всіх типів медичних досліджень і галузей медицини можна знайти на сайті <http://www.equator-network.org>.

**2.2.** Усі позначення мір, одиниці фізичних величин подавати за Міжнародною системою одиниць (СИ), терміни – за Міжнародною анатомічною та гістологічною номенклатурами, назви хвороб – за МКХ Х перегляду, назви фармакологічних лікарських засобів (ЛЗ) – з малою літери за діючою речовиною згідно з Державною Фармакопесю (XXI);

**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 статті (без аббревіатур), який потрібно писати в окремому рядку по центру над таблицею. Над заголовком також у окремому рядку праворуч пишеться слово «Таблиця» та її порядковий номер (арабськими цифрами). Примітки та виноски до таблиць потрібно друкувати під ними;

**2.9.** Ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.», розміщуються в тексті після посилання на них та нумеруються за порядком посилання. Фотографії пацієнтів розміщуються з їхньої письмової згоди. Підписи мають бути набрані окремо від рисунка, розміщені безпосередньо під ним і починаються 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 із номером таблиці чи рисунка. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки.

**3. Список використаної літератури** за алфавітом – літературні джерела спочатку кирилицею, з дослівним їх перекладом англійською мовою (перекладену інформацію взяти у круглі дужки), а потім латиницею в оригіналі (оформляти за ванкувер стилем (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, у 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, зі вказанням актуальності (вступу), мети, матеріалів і методів дослідження, результатів дослідження, висновків, ключових слів. Якщо стаття українською мовою, то коротке (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків) резюме українською та російською мовами, а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків до 3 000 знаків) резюме англійською чи німецькою мовами; якщо російською – короткі резюме російською та українською мовами (до 1,0 стор.; 29–30 рядків, до 1 500 знаків), а також розширене (до 2,0 стор.; 58–60 рядків, до 3 000 знаків) англійською чи німецькою мовами; якщо статті англійською чи німецькою мовами – короткі резюме англійською чи німецькою 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) російською та українською 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. Статті**, надіслані до друку українською, російською та німецькою мовами, після остаточного редагування потрібно перекласти англійською мовою для online публікації на сайті часопису.

**7.** У кінці статті подають **інформацію щодо конфлікту інтересів** (наприклад, роботу виконано за підтримки компанії N) **та участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

**8.** Вказувати **адреси, номери телефонів, e-mail** усіх авторів, а також, 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 тесту 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.** Заповнений **бланк ліцензійних умов** використання наукової статті (додаток 1).

**6. 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 праць заборонено.

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

### Матеріали до редакції можуть надходити:

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

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

3. Передаванням відповідальному секретареві доц. Абрагамович Уляні 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.

Other articles (clinical observations, lectures, reviews, articles on history of medicine, etc.) can be designed differently.

Clinical case reporting requirements are regulated by the CARE standard (<http://www.carestatement.org>), randomized trials reporting requirements - by the ONSORT standart (<http://www.consort-statement.org>). Standards and guidelines for all types of medical research and branches of medicine can be found at <http://www.equator-network.org>.

**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 or Russian abstract is 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. Articles** sent for printing in Ukrainian, Russian and German, after the final editing, should be translated into English for online publication on the journal's website.

**7.** At the end of the article, the **information about the conflicts of interest** (for example, the work is done with the support of the company N) **and the participation of each author in writing the article** (the concept and design of the research; the collection of material; processing of material; statistical processing of data; writing text; editing, etc.) must be noticed.

**8. 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.** The completed **form for licensing terms** of use of a scientific article (appendix 1).

**6. 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.