МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГУТА СОЛОМІЯ ІВАНІВНА

УДК 616.1/.9–018.2–002.28–031.81–06:[616.988:578.825]–036–07

ДИСЕРТАЦІЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК, ІНФІКОВАНИХ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ ТА ВІРУСОМ М. Е. ЕПШТЕЙНА – І. БАРР

14.01.02 – внутрішні хвороби
222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____С. І. Гута

Науковий керівник: Абрагамович Уляна Орестівна, кандидат медичних наук, доцент

Львів – 2020

АНОТАЦІЯ

Гута С. І. Характеристика коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак, інфікованих цитомегаловірусом та вірусом М. Е. Епштейна – І. Барр. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

Системний червоний вовчак (СЧВ) – автоімунна хвороба, яку спричиняє дія багатьох поліклональних автоантитіл і для якої характерні численні коморбідні ураження внутрішніх органів і систем. Недуга часто призводить до інвалідизації і втричі частіше, ніж у загальній популяції, до смерті, а етіологія і патогенез її досі недостатньо з'ясовані. На особливу увагу заслуговує з’ясування ролі у хворих на СЧВ активних цитомегаловірусної (ЦМВ) і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр (ЕБВ) інфекцій, оскільки клінічні прояви СЧВ та цих активних вірусних інфекцій подібні, а це значно утруднює визначення, чи є лише інфекція, що є первинною або хронічною у фазі загострення і за клінічними ознаками нагадує СЧВ, чи клінічні симптоми в неінфікованих хворих на СЧВ спричинені загостренням недуги, чи вони є наслідком синергічного з автоагресивним процесом гострого інфікування або загострення хронічної інфекції. Тактика лікування хворих на СЧВ без і в поєднанні з активною вірусною інфекцією кардинально відрізняється.

Мета дослідження передбачала удосконалення діагностики СЧВ на основі результатів виявлення у хворих ЦМВ та ЕБВ, характеристики фаз інфікованості та їх частоти, залежності від статі, віку хворих, тривалості й активності недуги, а також результатів оцінювання діагностичної цінності клінічно–лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих із активною інфекцією.

Завдання дослідження полягали в такому: виявити наявність ЦМВ та ЕБВ у хворих на СЧВ, фазу інфікування ними та її частоту, охарактеризувати її залежно від статі й віку хворих; визначити частоту активних і неактивних ЦМВ, ЕБВ-інфекцій та їх поєднання залежно від тривалості СЧВ і ступеня його активності; з'ясувати діагностичну цінність клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ з активною ЦМВ-інфекцією, активною ЕБВ-інфекцією та із поєднанням активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій.

Об'єкт дослідження – коморбідні ураження внутрішніх органів у хворих на СЧВ, інфікованих ЦМВ і ЕБВ. Предмет дослідження – клінічно-лабораторні та інструментальні показники коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ.

Для досягнення поставленої мети використовували комплекс клінічно-лабораторних та інструментальних досліджень, який передбачає послідовне отримання інформації про ураження внутрішніх органів у хворих на СЧВ. Клінічні методи: опитування, об'єктивне обстеження. Лабораторні методи: загальноклінічні, біохімічний аналіз крові, визначення «вовчакових клітин» (Lupus Erythematosus – LE-клітин), імунологічні (визначення циркулювальних імунних комплексів, антифосфоліпідних антитіл, антитіл до двоспіральної ДНК, антинуклеарних антитіл, показників С3 і С4 компонентів комплементу, виявлення маркерів ЦМВ і ЕБВ), молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)). Інструментальні обстеження: рутинні, допплер-ехокардіографія, капіляроскопія, варіабельність серцевого ритму, спірометрія, ультразвукове дослідження щитоподібної залози, ультразвукова денситометрія, рентгенівська денситометрія. Статистичні методи: описова статистика, χ^2-критерій, t-критерій Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета), метод порівняння двох часток із використанням z-критерію, визначення показників діагностичної (чутливість, специфічність і точність) і прогностичної цінності на основі таблиць спряженості.

Рандомізованим способом у дослідження включено 120 хворих на СЧВ, переважали жінки (87,50 %), хворі працездатного (57,50 % молодого і 38,33 % середнього) віку, більшість хворих не працювали (57,50 %), мали частково втрачену працездатність (60,83 %), проживали в містах (61,67 %), із активністю середнього (35,83 %) та високого (30,00 %) ступенів недуги, хворіли 1–5 років (31,67 %) чи понад 10 років (33,33 %). Ці хворі лікувалися у ревматологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» у 2013–2019 рр. Діагностику СЧВ проводили згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія» зі змінами, внесеними згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України № 263 від 11.04.2014 р., № 762 від 20.11.2015 р.; рекомендаціями Європейської ліги проти ревматизму, 2019 р., Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology – ACR), 2010 р., 2012 р. з урахуванням діагностичних критеріїв ACR (1997 р.) з установленням діагнозу за наявності 4 із 11 критеріїв.

У більшості хворих на СЧВ (97,50 %) виявлено підвищення титру антитіл до ЦМВ. Підвищення титру специфічних антитіл до ЕБВ зафіксовано у 99,17 % хворих на СЧВ. Активна фаза ЦМВ- і/або ЕБВ-інфекції була у 54,17 % хворих на СЧВ, з них у 23,33 % – активна ЦМВ-інфекція, у 17,50 % – активна ЕБВ-інфекція та у 12,50 % – поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. З'ясовано, що активні ЦМВ-, ЕБВ-інфекції та їх поєднання були лише у жінок (у 64 хворих, що становить 60,96 % загальної кількості обстежених нами жінок, хворих на СЧВ), з яких у 28 хворих (26,67 %) була лише активна ЦМВ-інфекція, у 21 хворої (20,00 %) – лише активна ЕБВ-інфекція та у 15 хворих (14,29 %) – поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Кількість випадків активної ЦМВ-інфекції достовірно ($p < 0,05$) частіше траплялась у хворих на СЧВ молодого віку. Менше випадків цієї інфекції фіксували серед хворих середнього віку (сім випадків; 15,22 %), а у хворих похилого віку активної ЦМВ-інфекції не виявлено (0,00 %). Найчастіше активну ЕБВ-інфекцію виявляли у хворих на СЧВ молодого віку (17 випадків, 24,64 %), серед хворих

середнього віку було три випадки (6,52 %), що свідчить про достовірну ($p < 0,05$) різницю частоти випадків активної ЕБВ-інфекції серед хворих обох груп. У хворих похилого віку виявлено лише один випадок (20,00 %) активної ЕБВ-інфекції. Активні ЦМВ- та ЕБВ-інфекції, найчастіше діагностовано у хворих на СЧВ молодого (10 випадків; 14,49 %), рідше – у хворих на СЧВ середнього віку (5 випадків; 10,87 %) і не виявлено у хворих похилого віку (0,00 %), проте достовірної різниці між частотою випадків активної ЦМВ- і ЕБВ-інфекції у хворих на СЧВ різного віку ми не фіксували ($p > 0,05$).

Активна ЦМВ-інфекція частіше траплялась у хворих із тривалістю СЧВ менше 1 року, активна ЕБВ-інфекція – у хворих із тривалістю СЧВ понад 10 років, одночасно активні ЦМВ- і ЕБВ-інфекції – у хворих із анамнезом хвороби СЧВ менше 1 року. Виявлено достовірний зв’язок між наявністю активної ЦМВ-інфекції й активністю СЧВ ($\chi^2 = 20,14$, $p = 0,00$), активної ЕБВ-інфекції та активністю СЧВ ($\chi^2 = 12,64$, $p = 0,01$), а також поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій та активністю СЧВ ($\chi^2 = 10,51$, $p = 0,01$), що свідчить про збільшення частоти випадків активної ЦМВ- і/або активної ЕБВ-інфекції у хворих на СЧВ зі зростанням ступеня активності хвороби. Виявлено помірне підвищення титру антитіл до ЦМВ і ЕБВ зі зростанням ступеня активності СЧВ. Значення показника SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (індекс активності СЧВ) у хворих із активною ЦМВ-інфекцією, активною ЕБВ-інфекцією та їх поєднанням достовірно ($p < 0,05$) більше, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Із поміж клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів діагностично цінними для виявлення активної ЦМВ-інфекції у хворих на СЧВ є скарги на біль у суглобах, біль у м’язах, мерзлякуватість кінцівок; підвищення температури тіла, ознаки артриту, міозиту, психозу; а серед лабораторних змін – анемія, лейкопенія, лімфопенія, підвищення активності аланінамінотрансферази (АлТ), наявність «вовчакових клітин» ((Lupus Erythematosus-клітин – LE-клітин), підвищення титру антитіл до двоспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) (Antibodies to Double-

Stranded Deoxyribonucleic Acid-anti-dsDNA) і антифосфоліпідних антитіл IgM, зменшення показника загального комплементу. Значення гемоглобіну, кількості лейкоцитів і лімфоцитів достовірно більші, показник загального комплементу достовірно нижчий у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій; значення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та вмісту γ-глобулінів достовірно більші, показники активності АлТ, титру anti-dsDNA й титру антифосфоліпідних антитіл IgM достовірно вищі. Найбільші показники чутливості, специфічності й точності має констеляція лейкопенії з лімфопенією.

Із поміж клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів діагностично цінними для виявлення активної ЕБВ-інфекції у хворих на СЧВ є скарги на біль у м'язах, появу нових висипань, порушення сну та зміни настрою; підвищення температури тіла, фотосенсибілізація, виразки слизових оболонок, міозит або загальномозковий синдром; а серед лабораторних змін – анемія, лімфоцитоз, моноцитоз, підвищення активності АлТ, підвищення активності аспартатамінотрансферази (АсТ), збільшення вмісту креатиніну, гіпергаммаглобулінемія, гіпо-α_1-глобулінемія, підвищення титру середніх циркулювальних імунних комплексів (ЦІК), підвищення титру антинуклеарних антитіл (Antinuclear Antibodies-ANA) та антифосфоліпідних антитіл IgG, зниження показника загального комплементу. Кількість моноцитів, ШОЕ, вміст аланінамінотрансферази, С-реактивного білка, α_1-глобулінів і γ-глобулінів були достовірно менші, показник загального комплементу достовірно нижчий, титр малих циркулювальних імунних комплексів, титр anti-dsDNA, ANA, антифосфоліпідних антитіл IgM і IgG достовірно вищі у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Найвищі показники чутливості, специфічності й точності має констеляція міозиту і загальномозкового синдрому.

Із поміж клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів діагностично цінними для виявлення поєднання активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ є скарги на наявність відчуття сухості

в очах, порушення сну, зміни настрою, підвищення температури тіла, еритема за типом «метелик», васкуліт, лімфаденопатія, а серед лабораторних змін – наявність лімфопенії, моноцитозу, зростання ШОЕ, гіпераланінамінотрансфераземії, гіпераспартатамінотрансфераземії, збільшення вмісту γ-глобулінів, підвищення титру ANA, зниження показника загального комплементу. Кількість моноцитів, ШОЕ були достовірно більшими, активність АсТ, АлТ, титри середніх і малих ЦІК, титр ANA – достовірно вищими, кількість еритроцитів і вміст гемоглобіну – достовірно меншими, а показник загального комплементу – достовірно нижчим у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Констеляції показників із достовірно високими показниками чутливості, специфічності й точності не виявлено.

У хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, активною ЕБВ-інфекцією, поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій достовірно частіше, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, фіксували певні клінічні та лабораторні маркери. Деякі з них мають найвищу діагностичну цінність для діагностики активних інфекцій, що дає змогу запідозрити їх наявність у хворих на СЧВ із потребою остаточної верифікації за допомогою прямих серологічних тестів.

Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше у вітчизняних дослідженнях представлено теоретичне узагальнення й нове розв’язання актуального наукового завдання удосконалення діагностики СЧВ на основі результатів виявлення у хворих ЦМВ і ЕБВ, характеристики фаз інфікованості та їх частоти, залежності від статі, віку хворих, тривалості й активності недуги, а також результатів оцінювання діагностичної цінності клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих із активною інфекцією. Визначено, що переважна більшість хворих на СЧВ інфіковані ЦМВ (97,50 %) і ЕБВ (99,17 %), і що у 53,33 % хворих ці віруси є в активній фазі. Уперше доведено, що активні ЦМВ- і ЕБВ-інфекції достовірно частіше трапляються у хворих на СЧВ жінок, і виявлено їх залежність від віку (частіше

у хворих молодого віку). Уперше з'ясовано, що активна ЦМВ-інфекція частіше трапляється у хворих на СЧВ із тривалістю хвороби менше 1 року, активна ЕБВ-інфекція – із тривалістю хвороби понад 10 років, поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій – із тривалістю хвороби менше 1 року. Виявлено зв'язок між зростанням ступеня активності СЧВ та частотою випадків активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Уперше показано достовірно вищі значення сумарного показника активності за SLEDAI у хворих із активною ЦМВ- і/або активною ЕБВ-інфекцією. Уперше виявлено й описано діагностично цінні клінічні та лабораторні показники коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, активною ЕБВ-інфекцією та їх поєднанням. Уперше виокремлено особливості лабораторних змін у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, активною ЕБВ-інфекцією та їх поєднанням. Констатовано, що у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією констеляція лабораторних показників «лейкопенія з лімфопенією» є найбільшим показником чутливості, специфічності й точності, а у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією – «міозиту і загальномозкового синдрому».

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що обґрунтовано необхідність включення у діагностичний комплекс обстеження хворих на СЧВ виявлення ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Аргументовано необхідність у хворих на СЧВ жінок, у хворих молодого віку (18–44 роки), із тривалістю недуги менше 1 року, високим ступенем активності, оціненої за SLEDAI, запідозрити наявність активної ЦМВ-інфекції та поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, а за тривалості недуги понад 10 років – активної ЕБВ-інфекції. Виокремлені констеляції маркерів «лейкопенії і лімфопенії» у хворих на СЧВ дають підстави передбачити наявність активної ЦМВ-інфекції, а за наявності констеляції маркерів «міозиту й загальномозкового синдрому» – активної ЕБВ-інфекції.

Ключові слова: системний червоний вовчак, коморбідні ураження, цитомегаловірус, вірус М. Е. Епштейна – І. Барр, діагностика.

ABSTRACT

S. Guta. The Characteristics of Comorbid Lesions of Internal Organs in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Infected with Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus. - Qualifying scholarly paper, manuscript.

The dissertation for the academic degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in the specialty 14.01.02 «Internal diseases» (222 – Medicine). – Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease caused by many polyclonal autoantibodies and characterized by numerous comorbid lesions of internal organs and systems. The disease often leads to disability and the mortality rate for SLE patients is three times higher than for the general population. The SLE etiology and pathogenesis are still poorly understood. Particular attention should be paid to the role of active cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) infections in patients with SLE, since the clinical manifestations of SLE and these active viral infections are similar. This similarity makes it very difficult to determine whether the infection (primary or chronic, in the exacerbation phase; its clinical manifestations are similar to SLE) is present and SLE should be ruled out, whether the clinical symptoms in uninfected patients with SLE are caused by the exacerbation of the underlying disease, whether the symptoms are caused by an acute infection or exacerbation of chronic infection that is synergistic with the autoaggressive process. Treatment regimens for SLE patients without active infections and SLE patients with active infections are very different.

The aim of the study was to improve the diagnosis of SLE by taking into account the prevalences of CMV and EBV infections in patients with SLE, the characteristics of the infection phases, the relationships between the sex, age, SLE duration, SLE activity, and the infection prevalences, as well as the diagnostic values of clinical and laboratory indicators of comorbid lesions of internal organs in patients with active infections.

The objectives of the study were: to determine the presence of CMV and EBV in patients with SLE, to determine the infection phases and their prevalences, to determine the relationships between the infection phase prevalences and the sex and age of patients; to determine relationships between the prevalences of active/inactive CMV/EBV infections, their combinations and the SLE duration, SLE activity; to determine the diagnostic values of clinical and laboratory indicators of comorbid lesions of internal organs in SLE patients with active CMV infection, active EBV infection and the combination of active CMV and EBV infections.

The scope of this study: comorbid lesions of internal organs in SLE patients infected with CMV and EBV. The subject of the study: clinical, laboratory, and instrumental indicators of comorbid lesions of internal organs in patients with SLE.

To achieve this aim, we conducted clinical, laboratory, and instrumental examinations that allowed us consequentially to acquire data about the internal organs in patients with SLE. The clinical methods included surveys and physical examinations. Laboratory methods included general clinical and biochemical blood tests, "lupus cell" tests (Lupus Erythematosus - LE-cells), immunologic tests (tests for circulating immune complexes, antiphospholipid antibodies, anti-double stranded DNA antibodies, antinuclear antibodies, C3 and C4 complement components, CMV and EBV markers), molecular genetic test (polymerase chain reaction test). Instrumental examinations included routine tests, Doppler echocardiography, capillaroscopy, heart rate variability test, spirometry, thyroid ultrasonography, ultrasound densitometry, X-ray densitometry. Statistical methods included descriptive statistics, χ^2-tests, Student's t-tests, z-test to compare two proportions, calculation of diagnostic (sensitivity, specificity, and accuracy), and prognostic values on the basis of contingency tables.

120 randomly selected patients with SLE were enrolled into the study. Most patients were women (87.5 %), of working age (57.50 % of patients were young and 38.33 % of patients were of middle age), most patients did not work (57.50 %) and had limited capability for work (60.83%), lived in cities (61.67 %), had medium (35.83 %) and high (30.00 %) SLE activity, had the SLE duration of 1-5 years

(31.67 %) or more than 10 years (33.33 %)). All patients received treatment in 2013–2019 at the Rheumatology Department of the Lviv Regional Clinical Hospital. The diagnosis of SLE was determined according to the Order of the Ministry of Health of Ukraine N 676 dated October 12, 2006 «On the Approval of Protocols for the Provision of Medical Care in Rheumatology Specialty» as amended by Orders of the Ministry of Health of Ukraine N 263 dated April 11, 2014, N 762 dated November 20, 2015; recommendations of the European League against Rheumatism (2019), the American College of Rheumatology (ACR, 2010, 2012), taking into account the ACR classification criteria (1997), the presence of 4 out of 11 criteria was deemed enough to determine the diagnosis. Most SLE patients (97.5 %) had elevated titers of CMV antibodies. More SLE patients (99.17 %) had elevated titers of EBV antibodies. The active phases of CMV and/or EBV infection were detected in 54.17 % of SLE patients: 23.33 % of SLE patients had active CMV infection, 17.50 % of SLE patients had active EBV infection, and 12.50 % of SLE patients had the combination of active CMV and EBV infections.

Active CMV, EBV infections, and their combinations were detected only in women (64 patients or 60.96 % of all female SLE patients enrolled into the study). 28 patients (26.67 %) had active CMV infections, 21 patients (20.00 %) had active EBV infections, and 15 patients (14.29 %) had a combination of active CMV and EBV infections. The cases of active CMV infections were significantly ($p < 0.05$) more prevalent in SLE patients of young age. The cases of this infection were slightly less prevalent in middle-aged patients (seven cases; 15.22 %), and no cases of active CMV infections were detected in elderly patients (0.00%). The highest prevalence of active EBV infections was found in the SLE patients of young age (17 cases, 24.64 %). Only three cases (6.52 %) of active EBV infections were detected in middle-aged SLE patients. The difference between the prevalences of active EBV infections in both age groups was statistically significant ($p < 0.05$). Only one case (20.00 %) of active EBV infection was detected in elderly patients. The combination of active CMV and EBV infections was more prevalent in SLE patients of young age (ten cases; 14.49 %), it was slightly less prevalent in SLE patients of middle age (five

cases; 10.87 %) and it was not found in elderly patients (0.00 %). However, there were no statistically significant differences between the prevalences of the combination of active CMV and EBV infections in SLE patients of different age groups ($p > 0.05$).

Active CMV infections were more prevalent in patients with the SLE duration of less than one year, active EBV infections were more prevalent in patients with the SLE duration of more than 10 years, the combinations of active CMV and EBV infections were more prevalent in patients with the SLE duration of less than one year. There were statistically significant relationships between the presence of active CMV infection and the SLE activity ($\chi^2 = 20.14$, $p = 0.00$), the presence of active EBV infection and the SLE activity ($\chi^2 = 12.64$, $p = 0.01$), as well as between the combination of active CMV and EBV infections and the SLE activity ($\chi^2 = 10.51$, $p = 0.01$). It meant that the prevalences of active CMV and/or EBV infections in patients with SLE rose along with the increases in the SLE activity. Titers of CMV and EBV antibodies rose moderately along with the increases in the SLE activity. The SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) scores in SLE patients with active CMV infections, active EBV infections, and their combinations were significantly ($p < 0.05$) higher than in SLE patients without active CMV and EBV infections.

The following clinical and laboratory indicators of comorbid lesions of the internal organs in patients with SLE turned out to be of high diagnostic value for the detection of active CMV infections: complaints of arthralgia, myalgia, acrohypothermy; fever, signs of arthritis, myositis, psychosis; among the laboratory indicators — anemia, leukopenia, lymphopenia, elevated levels of alanine aminotransferase (ALT), the presence of «lupus cells» (Lupus Erythematosus cells – LE-cells), elevated anti-dsDNA (anti-double stranded DNA) antibody and antiphospholipid IgM antibody titers, reduction of total hemolytic complement. Patients with SLE and active CMV infections had significantly higher hemoglobin levels, significantly higher numbers of leukocytes and lymphocytes, and significantly lower total complement levels than SLE patients without active CMV and EBV

infections. Patients with SLE and active CMV infection had also significantly higher erythrocyte sedimentation rate (ESR), significantly higher γ-globulin content, significantly higher ALT activity, and significantly higher titers of anti-dsDNA and antiphospholipid IgM antibodies. The constellation of leukopenia and lymphopenia allowed us to predict the active CMV infection with the highest indicators of sensitivity, specificity, and accuracy.

The following clinical and laboratory indicators of comorbid lesions of the internal organs in patients with SLE turned out to be of high diagnostic value for the detection of active EBV infections: complaints of myalgia, the occurrence of new rashes, sleep disorders and mood swings; fever, photosensitivity, mucosal ulcers, myositis or cerebral syndrome; among the laboratory indicators — anemia, lymphocytosis, monocytosis, elevated ALT activity, elevated aspartate aminotransferase (AST) activity, elevated creatinine levels, hypergammaglobulinemia, hypo-α_1-globulinemia, elevated titers of medium circulating immune complexes (CICs), elevated antinuclear antibody (ANA) and antiphospholipid IgG antibody titers, reduction in total complement levels. Patients with SLE and active EBV infection had significantly lower the number of monocytes, significantly lower ESR, significantly lower C-reactive protein levels, significantly lower ALT, significantly lower content of α_1-globulins and γ-globulins, significantly lower total complement levels, significantly higher titers of small CICs, anti-dsDNA antibodies, ANAs, antiphospholipid IgM and IgG antibodies than SLE patients without active CMV and EBV infections. The constellation of myositis and cerebral syndrome allowed us to predict active EBV infection with the highest indicators of sensitivity, specificity, and accuracy.

The following clinical and laboratory indicators of comorbid lesions of the internal organs in patients with SLE turned out to be of high diagnostic value for the detection of the combination of active CMV and EBV infections: complaints of dry eye, sleep disorders, mood swings; fever, malar rash, vasculitis, lymphadenopathy, and among the laboratory indicators — the presence of lymphopenia, monocytosis, elevated ESR, elevated ALT levels, elevated AST levels, elevated γ-globulin levels,

elevated titers of ANAs, reduction in total complement levels. Patients with SLE and the combinations of active CMV and EBV infections had a significantly higher number of monocytes, significantly higher ESR, significantly higher AST and ALT activities, significantly higher titers of medium and small CICs, significantly higher titers of ANAs, significantly lower numbers of erythrocytes, significantly lower hemoglobin levels, significantly lower total complement levels than SLE patients without active CMV and EBV infections. There were no constellations of clinical or laboratory indicators that could allow predicting combinations of active CMV and EBV infections with significantly high sensitivity, specificity, and accuracy.

Certain clinical and laboratory markers were more prevalent in SLE patients with active CMV infections, active EBV infections, and the combinations of active CMV and EBV infections than in SLE patients without active CMV and EBV infections. Some of them had sufficiently high diagnostic values that could allow suspecting the presence of active infections in SLE patients; the final verification should be conducted through direct serological tests.

The scientific novelty of the study is as follows: it is the first study in Ukraine that presents a theoretical generalization and a new solution to the relevant academic problem of improving the diagnosis of SLE by taking into account the prevalences of CMV and EBV infections in patients with SLE, the characteristics of the infection phases, the relationships between the sex, age, SLE duration, SLE activity, and the infection prevalences, as well as the diagnostic values of clinical and laboratory indicators of comorbid lesions of internal organs in patients with active infections. It was determined that most SLE patients were infected with CMV (97.50 %) and EBV (99.17 %). 53.33 % of patients had active CMV and EBV infections. These active infections were found for the first time to be significantly more prevalent in women with SLE. The relationship between the prevalences of the active CMV/EBV infections and the age of patients was confirmed (they were more prevalent in young patients). For the first time, it was found that active CMV infections were more prevalent in SLE patients with the disease duration of less than one year, active EBV infections were more prevalent in SLE patients with the disease duration of more than

10 years, and the combinations of active CMV and EBV infections were more prevalent in SLE patients the disease duration of less than one year. There was a statistically significant relationship between the increases in the SLE activity and the prevalences of active CMV and EBV infections. Average SLEDAI scores in SLE patients with active CMV and/or EBV infections were found to be significantly higher than in SLE patients without active CMV and/or EBV infections for the first time. The clinical and laboratory indicators of comorbid lesions of the internal organs in SLE patients with the highest diagnostic values for the detection of active CMV infections, active EBV infections, and the combination of active CMV and EBV infections, were described for the first time. The characteristics of laboratory anomalies in SLE patients with active CMV infections, active EBV infections, and their combinations were described for the first time. The constellation of «leukopenia and lymphopenia» allowed us to predict active CMV infections in patients with SLE with the highest values of sensitivity, specificity, and accuracy. The constellation of «myositis and cerebral syndrome» allowed us to predict active EBV infections in patients with SLE with the highest values of sensitivity, specificity, and accuracy.

The practical significance of the obtained results is that the necessity of testing patients with SLE for CMV and EBV infections was justified. The necessity to suspect the presence of active CMV infections and the combination of active CMV and EBV infections in female SLE patients of young age (aged 18–44 years), with the disease duration of less than one year, the high activity of SLE as assessed by SLEDAI, was justified by the study. The necessity to suspect the presence of active EBV infections in female SLE patients with the disease duration of more than 10 years was also justified. The identified constellation «leukopenia and lymphopenia» in patients with SLE allows us to predict the presence of active CMV infection, and the constellation of «myositis and cerebral syndrome» allows us to predict active EBV infection.

Keywords: systemic lupus erythematosus, comorbid lesions, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, diagnosis.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ. Герпесвіруси у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічних випадків). Львівський клінічний вісник. 2017;4(20):60–74.
2. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Діаґностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомеґаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак. Львівський клінічний вісник. 2019;4(28):33–42.
3. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Diagnostic Value of Non-Viral Laboratory Markers of Active Epstein–Barr Virus Infection for the Patients with SLE. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(3):158–165.
4. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Свінціцький АС, Фармага МЛ, Гута СІ, Чемес ВВ. Characteristics and features of spread of pathogenetically associated with the systemic lupus erythematosus lesions of endocrine system. Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н. А. Джавахишвили. Тбилиси, 2020;1:103–110.
5. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Дутка РЯ, Фармага МЛ, Гута СІ. Чинники, які впливають на смертність хворих на системний червоний вовчак (проспективне дослідження). International Academy Journal Web of Scholar. 2020;6(48):17-24.
6. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. The Peculiarities of Average Values of the Indices of Non-virus Laboratory Markers of Active Epstein-Barr Virus Infection in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Georgian Medical News. 2020;4(301):126-130.
7. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Гута СІ, Синенький ОВ, Чемес ВВ. Частота цитомегаловірусної та вірус Епштейна–Барр інфекції, а також

їх поєднання у хворих на системний червоний вовчак залежно від тривалості недуги та ступеня її активності. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020;24(3):389–394.

8. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ, Фармага МЛ, Кобак ЛО. Complaints of the patients with systemic lupus erythematosus and active cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection; their diagnostic value. Science Review. 2020;7(34):1-13.
9. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ, Фармага МЛ, Кобак ЛО. Cytomegalovirus and virus Epstein-Barr infection in patients with systemic lupus erythematosus and its dependence on gender and age of patients. World Science. 2020;8(60):1-7.
10. Гута СІ, Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Чемес ВВ. Частота обов'язкових для використання клінічних і лабораторних діагностичних критеріїв системного червоного вовчака за наявності активної цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекції, їх діагностична цінність. Львівський клінічний вісник. 2020;4(32):42–53.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

11. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Синенький ОВ, Гута СІ, Кушина АП. Ґендерні особливості стану хворих на системний червоний вовчак. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Медична наука та практика XXI століття. 2012 Верес 07-08, Київ. Київ; 2012:6–7.
12. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Абрагамович МО, Синенький ОВ, Кушина АП, Гута СІ. Вікові особливості стану хворих на системний червоний вовчак. Матеріали XIV Конґресу Світової федерації Українських лікарських товариств. 2012 Жовт 04–06, Львів. Донецьк-Київ-Чікаго; 2012:114–115.

13. Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Поширеність цитомегаловірусної інфекції та М.Е. Епштейна – І. Барр інфекції у хворих на системний червоний вовчак. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики. 2019 Берез 1–2, Київ. Київ; 2019:19–22.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ …….…….. 21

ВСТУП …… 23

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНЕ РОЗУМІННЯ ПРОБЛЕМИ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК, ІНФІКОВАНИХ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ ТА ВІРУСОМ М. Е. ЕПШТЕЙНА – І. БАРР (огляд літератури) ……. 30

1.1 Сучасні погляди на етіологію та патогенез уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак, інфікованих цитомегаловірусом та вірусом М. Е. Епштейна – І. Барр ……..…… 30

1.2 Сучасні засади діагностики цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій у хворих на системний червоний вовчак із коморбідними ураженнями внутрішніх органів …… 44

РОЗДІЛ 2. МЕТОДОЛОГІЧНІ ПРИНЦИПИ, МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЗАГАЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ……..... 50

2.1 Методологічні принципи 50

2.2 Методики дослідження 52

2.3 Загальна клінічна характеристика хворих …… 59

РОЗДІЛ 3. ІНФІКОВАНІСТЬ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ ТА ВІРУСОМ М. Е. ЕПШТЕЙНА – І. БАРР ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ……..…….. 65

3.1 Інфікованість цитомегаловірусом та вірусом М. Е. Епштейна – І. Барр хворих на системний червоний вовчак, фаза інфікування ними та її частота …….. 65

3.2 Частота наявності цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій у хворих на системний червоний вовчак залежно від статі, віку, тривалості системного червоного вовчака та ступеня його активності …….. 70

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ІЗ АКТИВНОЮ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ …..…… 80
4.1 Клінічні показники ..…….. 80
4.2 Лабораторні показники ……..…… 85
РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ІЗ АКТИВНОЮ ВІРУС М. Е. ЕПШТЕЙНА – І. БАРР ІНФЕКЦІЄЮ …..……. 99
5.1 Клінічні показники ..…… 99
5.2 Лабораторні показники ……..……. 104
РОЗДІЛ 6. КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ІЗ ПОЄДНАННЯМ АКТИВНИХ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ТА ВІРУС М. Е. ЕПШТЕЙНА – І. БАРР ІНФЕКЦІЙ ……. 118
6.1 Клінічні показники ..…… 118
6.2 Лабораторні показники ……..……. 122
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ ……. 134
ВИСНОВКИ ……..…… 156
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ …….. 159
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ……..… 160
ДОДАТКИ……. 181

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлТ – аланінамінотрансфераза
АСЛО – антистрептолізину
АсТ – аспартатамінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
ВВВ – вірус вітряної віспи
ВНС – вегетативна нервова система
ВПГ – вірус простого герпесу
ВСР – варіабельність серцевого ритму
ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕБВ – вірус М. Е. Епштейна – І. Барр
ЕГДФС – езофагогастродуодено-фіброскопія
ЕКГ – електрокардіографія
Ехо-КГ – ехокардіографія
ІМ – інфекційний мононуклеоз
ІФА – імуноферментний аналіз
КНП – комунальне некомерційне підприємство
ЛЗ – лікарські засоби
ЛНМУ – Львівський національний медичний університет
ЛОР – Львівська обласна рада
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
РФ – ревматоїдний фактор
С-РП – С-реактивний протеїн
СЧВ – системний червоний вовчак
УЗД – ультразвукове дослідження
ЦІК – циркулювальні імунні комплекси
ЦМВ – цитомегаловірус
ЦНС – центральна нервова система
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
ACR – American College of Rheumatology (Американська колегія ревматологів)
ANA – Anti-nuclear antibodies (антинуклеарні антитіла)
Anti-dsDNA – Antibodies to double-stranded DNA (антитіла до двоспіральної ДНК)
Anti-Sm – антитіла до Smith-антигену
anti-SSA – anti-H. Sjögren's-syndrome-related antigen A (антитіла до антигену, асоційоаного зі синдромом Г. Шегрена)

EA – Early Antigen (ранній антиген)

EULAR – European League against Rheumatism (Європейська Антиревматична Ліга)

IgG – Immunoglobulin G (імуноглобуліни Джі)

IgM – Immunoglobulin M (імуноглобуліни М)

LE-клітини – Lupus Erythematosus-клітини («вовчакові клітини»)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Системний червоний вовчак (СЧВ) – автоімунна хвороба, яку спричиняє дія багатьох поліклональних автоантитіл і для якої характерні численні коморбідні ураження внутрішніх органів і систем [18, 24]. Частота недуги становить за різною інформацією 2,7–50 нових випадків на 100 000 населення за рік, зазвичай переважає у жінок репродуктивного віку [27, 83, 161, 183], часто призводить до інвалідизації та втричі частіше, ніж у загальній популяції, до смерті [36, 120], а етіологія і патогенез її досі залишаються недостатньо з'ясованими [79, 114, 130].

Тривають дослідження ролі у виникненні та перебігу СЧВ генетичних чинників, ультрафіолетового випромінювання, деяких лікарських засобів, хімічних речовин, куріння, вакцинації, а також різноманітних інфекційних агентів [27, 37, 84, 130], зокрема групи герпесвірусів, і передовсім ролі цитомегаловірусу (ЦМВ) та вірусу М. Е. Епштейна – І. Барр (ЕБВ), якими інфікована значна кількість хворих на СЧВ [73, 83, 85, 167].

На особливу увагу заслуговує з'ясування ролі у хворих на СЧВ активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій, проте намагання досягти мети ускладнене тим, що клінічні прояви СЧВ й активної вірусної інфекції подібні, а це значно утруднює визначення, чи є лише інфекція, що є первинною або хронічною у фазі загострення і за клінічними ознаками нагадує СЧВ, чи клінічні симптоми в неінфікованих хворих на СЧВ спричинені загостренням недуги, чи вони спричинені синергічним із автоагресивним процесом гострим інфікуванням або загостренням хронічної інфекції. Тактика ж лікування хворих на СЧВ без і в поєднанні з активною вірусною інфекцією кардинально відрізняється.

Верифікація діагнозу у таких випадках є проблемною, оскільки в арсеналі клініциста до сьогодні немає специфічних клінічних ознак інфікування ЦМВ та ЕБВ хворих на СЧВ, які б дали змогу констатувати

наявність цих інфекцій у хворого, як також у багатьох випадках, особливо на первинній ланці, можливість використати для діагностики спеціальні вірусологічні дослідження, виконання яких вимагає значних затрат часу й коштів.

Із огляду на це є потреба удосконалити діагностику СЧВ у хворих, інфікованих ЦМВ та ЕБВ, використавши результати їх виявлення і характеристики, а також оцінки діагностичної цінності доступних та інформативних клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих із активною інфекцією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з урахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0116U004502), співвиконавцем якої є здобувачка.

Мета дослідження. Удосконалити діагностику системного червоного вовчака на основі результатів виявлення у хворих цитомегаловірусу та вірусу М. Е. Епштейна – І. Барр, характеристики фаз інфікованості та їх частоти, залежності від статі, віку хворих, тривалості й активності недуги, а також результатів оцінки діагностичної цінності клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих із активною інфекцією.

Завдання дослідження:

1. Виявити наявність цитомегаловірусу та вірусу М. Е. Епштейна – І. Барр, фазу інфікування ними та їх частоту у хворих на системний червоний вовчак.

2. Визначити частоту наявності цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекції залежно від статі, віку, тривалості системного червоного вовчака та ступеня його активності.

3. З’ясувати діагностичну цінність клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією.

4. Встановити діагностичну цінність клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією.

5. Дослідити діагностичну цінність клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із поєднанням активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій.

Об’єкт дослідження – коморбідні ураження внутрішніх органів у хворих на СЧВ, інфікованих ЦМВ і ЕБВ.

Предмет дослідження – клінічно-лабораторні показники коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ.

Методи дослідження. Комплекс клінічно-лабораторних та інструментальних досліджень, який передбачає послідовне отримання інформації про стан внутрішніх органів у хворих на СЧВ, а саме: опитування, об'єктивне обстеження, загальноклінічні, біохімічний аналіз крові, імунологічні (імунохемілюмінесцентний та імуноферментний аналіз, у т.ч. виявлення маркерів ЦМВ і ЕБВ), молекулярно-генетичні (полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)) дослідження; інструментальні дослідження; огляди суміжних спеціалістів; статистичний метод.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше у вітчизняних дослідженнях представлено теоретичне узагальнення й нове розв’язання актуальної наукової проблеми вдосконалення діагностики СЧВ на основі результатів виявлення у хворих ЦМВ і ЕБВ, характеристики фаз інфікованості та їх частоти, залежності від статі, віку хворих, тривалості й активності недуги, а також результатів оцінки діагностичної цінності клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих із активною інфекцією.

Визначено, що переважна більшість хворих на СЧВ інфіковані ЦМВ (97,50 %) та ЕБВ (99,17 %), і виявлено, що у 53,33 % хворих ці віруси є в активній фазі.

Уперше доведено, що активні ЦМВ- та ЕБВ-інфекції достовірно частіше трапляються у хворих на СЧВ жінок, і з'ясовано їх залежність від віку (частіше у хворих молодого віку).

Уперше констатовано, що активна ЦМВ-інфекція частіше трапляється у хворих на СЧВ із тривалістю хвороби менше одного року, активна ЕБВ-інфекція – із тривалістю хвороби понад 10 років, а поєднання активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій – із тривалістю хвороби менше одного року. Доведено зв'язок між зростанням ступеня активності СЧВ і частотою випадків активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій.

Уперше показано достовірно вищі середні значення сумарного показника активності за SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (індекс активності СЧВ)) у хворих із активною ЦМВ- і/або ЕБВ-інфекцією.

Уперше визначено й описано діагностично цінні клінічні та лабораторні показники коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією (скарги на біль у суглобах, міальгії, мерзлякуватість кінцівок; підвищення температури тіла, ознаки артриту, міозиту, психозу; анемії, лейкопенії, лімфопенії, підвищення активності аланінамінотрансферази (АлТ), наявність «вовчакових клітин» (Lupus Erythematosus – LE-клітин), підвищення титру антитіл до двоспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) (Antibodies to Double-Stranded Deoxyribonucleic Acid – anti-dsDNA та антифосфоліпідних антитіл імуноглобулінів М (Immunoglobulin M – IgM), зменшення показника загального комплементу), із активною ЕБВ-інфекцією (скарги на біль у м'язах, появу нових висипань, порушення сну та зміни настрою; підвищення температури тіла, фотосенсибілізація, виразки слизових оболонок, міозит або загальномозковий синдром; серед лабораторних змін – анемія, лімфоцитоз, моноцитоз, підвищення активності АлТ, підвищення

активності аспартатамінотрансферази (АсТ), збільшення вмісту креатиніну, гіпергаммаглобулінемія, гіпо-α_1 – глобулінемія, підвищення титру середніх циркулювальних імунних комплексів (ЦІК), підвищення титру антинуклеарних антитіл (Antinuclear Antibodies-ANA) та антифосфоліпідних антитіл імуноглобулінів Джі (Immunoglobulin G – IgG), зниження показника загального комплементу) та із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (відчуття сухості в очах, порушення сну, зміни настрою; підвищення температури тіла, еритема за типом «метелик», васкуліт, лімфаденопатія, лімфопенія, моноцитоз, зростання швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), гіпераланінамінотрансфераземії, гіпераспартатамінотрансфераземії, збільшення вмісту γ-глобулінів, підвищення титру ANA, зниження показника загального комплементу).

Уперше виокремлено особливості клінічних та лабораторних показників у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, активною ЕБВ-інфекцією та їх поєднанням, доведено, що у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією констеляція показників «лейкопенія з лімфопенією» є із найбільшим показником чутливості, специфічності й точності, а у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією – «міозиту і загальномозкового синдрому».

Практичне значення отриманих результатів. Обґрунтовано необхідність включення у діагностичний комплекс обстеження хворих на СЧВ виявлення ЦМВ- та ЕБВ-інфекції.

Аргументовано необхідність запідозрити у хворих на СЧВ жінок, хворих молодого віку (18–44 роки), із тривалістю недуги менше одного року, особливо високим ступенем активності, оціненої за SLEDAI, наявність активної ЦМВ-інфекції та поєднання активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій, а в разі тривалості недуги понад 10 років – активної ЕБВ-інфекції, що вимагає верифікувати діагноз, використовуючи визначення IgM та ДНК методом ПЛР.

Виокремлені констеляції маркерів «лейкопенії та лімфопенії» у хворих на СЧВ дають підстави передбачити наявність активної ЦМВ-інфекції, а за

наявності констеляції маркерів «міозиту і загальномозкового синдрому» – активної ЕБВ-інфекції.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у діагностично-лікувальний процес консультативної поліклініки, ревматологічного відділу, відділу нефрології та діалізу Центру трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів Комунального некомерційного підприємства (КНП) Львівської обласної ради (ЛОР) «Львівська обласна клінічна лікарня», терапевтичного та кардіологічного відділів Клініки терапії Військово-медичного клінічного центру Державної прикордонної служби України, у педагогічний процес підготовки студентів Харківського національного медичного університету, у педагогічний процес підготовки студентів медичного факультету Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького, що підтверджено 16 актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Авторка самостійно проаналізувала сучасну літературу за темою дисертації, здійснила патентно-інформаційний пошук, обґрунтувала актуальність теми дисертаційної роботи, визначила мету й сформулювала завдання дослідження. Дисертантка безпосередньо брала участь у клінічному обстеженні хворих та їх лікуванні, формувала дослідні групи, брала участь у статистичній обробці отриманих результатів, обґрунтувала висновки, розробила практичні рекомендації, забезпечила їх впровадження у практику, підготувала й опублікувала у вигляді наукових статей результати досліджень, написала дисертацію та автореферат. Запозичень ідей і розробок співавторів публікацій не було, конфлікти інтересів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на форумах: «Медична наука та практика XXI століття» (м. Київ, 2012 р.), Конгрес світової федерації Українських лікарських товариств» (м. Донецьк, 2012 р.), «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (м. Київ, 2019).

Дисертаційна робота апробована 15.09.2020 р. на засіданні кафедри внутрішньої медицини № 1 ЛНМУ імені Данила Галицького.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 праць, із яких 5 статей у фахових наукових виданнях України, 5 статей у зарубіжних періодичних виданнях (одна з них – у журналі, включеному до наукометричної бази Scopus), 3 тези доповідей у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 252 сторінках друкованого тексту, з яких 139 сторінок займає основний текст, і складається з анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, розділу, у якому подано клінічну характеристику обстежених хворих, опис методологічних принципів і методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (214 найменувань, з яких 38 кирилицею, 176 – латиницею) та п’ятьох додатків. Робота ілюстрована 81 таблицею і 34 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНЕ РОЗУМІННЯ ПРОБЛЕМИ КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК, ІНФІКОВАНИХ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ ТА ВІРУСОМ М. Е. ЕПШТЕЙНА – І. БАРР

1.1 Сучасні погляди на етіологію та патогенез коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак, інфікованих цитомегаловірусом та вірусом М. Е. Епштейна – І. Барр

Системний червоний вовчак (СЧВ) є однією із найбільш розповсюджених хвороб сполучної тканини, яка виникає на основі генетично зумовленої недосконалості імунорегуляційних механізмів, що спричинена дією багатьох поліклональних автоантитіл та виникненням імунокомплексного запалення із ушкодженням тканин та порушенням функції внутрішніх органів, і характеризується різноманітними проявами та клінічним перебігом [18, 37, 78, 80, 161]. Частота захворювання становить 6–35 нових випадків на 100 000 населення за рік, зазвичай переважає у жінок репродуктивного віку (90,0 % випадків) [83, 161, 170], часто призводить до інвалідизації та втричі частіше, ніж у загальній популяції, до смерті [36, 120, 214].

Багато аспектів етіології і патогенезу СЧВ до сьогодні залишаються недостатньо з’ясованими [35, 74, 97, 114, 123, 156]. Досліджується роль генетичних чинників, ультрафіолетового випромінювання, деяких лікарських засобів (ЛЗ) і хімічних речовин, а також впливу куріння, вакцинації та інших чинників навколишнього середовища, зокрема, різноманітних інфекційних агентів, у виникненні та загостренні СЧВ [27, 83, 84, 147, 187, 210].

Упродовж останнього часу зростає зацікавленість дослідників у вивченні ролі герпесвірусів у виникненні та перебігу низки недуг людини через їх здатність уражати майже всі органи та системи організму, спричинюючи формування латентної, активної чи хронічної інфекції, що часто може стати

причиною тимчасової непрацездатності, інвалідизації чи навіть смерті. За інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, значна частина населення інфікована одним або кількома сероваріантами герпесвірусів [13, 34].

Як відомо, герпесвірусні інфекції належать до найбільш поширених у людини [22, 32]. За спектром клінічних проявів хвороби, спричинені цими вірусами, не поступаються жодному іншому захворюванню, утримуючи друге місце в структурі летальності від інфекційних хвороб, що й визначає не лише медичне, а й соціальне їх значення [32].

Герпесвіруси можуть ушкоджувати майже всі органи та системи в організмі людини. Розрізняють гостру (первинна інфекція) та хронічну форми герпесвірусних інфекцій. Хронічна форма поділяється на латентну (наявність вірусного геному в тканинах організму без утворення елементів вірусу), персистивну (в інфікованій клітині відбуваються звичайні процеси обміну та одночасно підтримується відтворення збудника) і реактивацію вірусу (реплікація вірусної ДНК й інтенсивне утворення нових віріонів після латентної чи персистивної форм) [19, 31, 67, 122]. До групи герпесвірусів належить близько 100 представників, із яких лише вісім є патогенними для людини [22, 32, 34, 116]. Виокремлюють три підродини: α-герпесвіруси (вірус простого герпесу (ВПГ) 1-го та 2-го типу, вірус вітряної віспи, β-герпесвіруси (ЦМВ) або вірус герпесу 5-го типу, вірус герпесу 6-го типу, вірус герпесу 7-го типу), гамма-герпесвіруси (лімфотропні – ЕБВ та вірус герпесу 8-го типу) [34, 96, 122].

Інфікованість герпесвірусами становить близько 90,0 % населення земної кулі і не має тенденції до зниження [12, 20, 22, 121, 178]. Роль герпесвірусів у виникненні хвороб людини почали вивчати у першій чверті минулого століття. У 1912 р. W. Grutter уперше знайшов вірусні включення у рідині герпесних везикул, таким чином довівши герпесвірусну природу кератиту [16, 33, 122]. У 1920 р. отримано першу культуру ВПГ in vitro. Відтоді відкрито вісім антигенних серотипів вірусу герпесу та доведено їх роль у етіології понад 40 хвороб людини [33].

ЦМВ належить до β-вірусів родини герпесвірусів [81]. Вірус може інфікувати епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини, фібробласти, мононуклеарні клітини периферійної крові, а також нервові клітини [68]. Поширеність ЦМВ-інфекції становить, за різною інформацією, 30,0–100,0 % [50, 68, 81, 88]. Вірус уражає головним чином людей із ослабленим імунітетом [71, 81, 125]. ЦМВ виявляють у слині, грудному молоці, фекаліях, сечі [59, 122].

Вірус може передаватися також статевим шляхом, під час переливання крові (0,14–10,0 %). Первинне інфікування ЦМВ призводить до значної Т-лімфоцитарної відповіді і може супроводжуватися синдромом мононуклеозу, що подібний до мононуклеозу в разі ЕБВ-інфекції. Поліклональна активація В-клітин ЦМВ провокує виникнення ревматоїдного фактора та інших антитіл у разі мононуклеозу. Можливі різноманітні клінічні прояви ЦМВ інфекції: лихоманка, загальне нездужання, біль голови, пневмонія й альвеолярні кровотечі, виразкування шкіри, протеїнурія і ниркова недостатність, тромбоцитопенія, панцитопенія, гепатит, васкуліт, міокардит, ретиніт, енцефаліт [95, 122, 172, 183, 212]. У дослідженні В. І. Мороз описано погіршення слуху у хворих із ЦМВ-інфекцією [34].

ЕБВ, відомий також як вірус герпесу 4-го типу, складається з лінійного двоспірального ДНК-геному в корпусі ікосаедричного капсиду [84, 99, 122]. ЕБВ є поширеним інфекційним агентом, латентна інфікованість становить близько 90,0–95,0 % населення земної кулі [17, 72, 122, 182]. Вірус передається через слину й розмножується спочатку на поверхні слизової оболонки в епітеліальних клітинах ротоглотки і носоглотки [17, 84]. Далі вірус проникає в прилеглі тканини, а також інфікує В-клітини [100, 122]. Центральне місце в розумінні біології інфікування ЕБВ належить здатності вірусу до переходу з активного літичного циклу в латентний стан, із якого вірус реактивує [17, 84]. Первинна інфекція ЕБВ в дитинстві часто є мало- чи асимптомною, але інфекція у підлітковому віці спричинює інфекційний мононуклеоз (ІМ) в 30,0–70,0 % випадків, коли вірус заражає до 20,0 % В-клітин організму [84, 135]. Інкубаційний період становить близько 4–6 тижнів. Вірус поширюється через

контакт зі слиною інфікованих осіб (90,0 % випадків інфікування), рідше – через переливання крові чи трансплантацію кісткового мозку [122].

Найбільш поширеними симптомами і клінічними маніфестаціями ІМ є висипання на шкірі, біль у горлі, піднебінна екзантема, артральгії, ураження нирок, анемія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, атиповий лімфоцитоз; фарингіт, лімфаденопатії, гепатоспленомегалія, порушення функції печінки (понад 90,0 % випадків), утома, біль у м’язах, лихоманка, втрата апетиту, біль голови і загальна слабість [17, 28, 30, 53, 56, 94, 122, 180]. Крім цього, можливе ураження центральної нервової системи (ЦНС), в тому числі з виникненням енцефаліту або менінгіту, виявлено також зв'язок із деякими пухлинами [14, 22, 30, 122, 151, 158, 165, 166, 173].

У хворих на СЧВ інфікованість ЦМВ становить понад 90,0 % [79, 129], ЕБВ – близько 99,5 % [82, 104, 129]. Тому сьогодні увага дослідників прикута, й небезпідставно, до з'ясування їх ролі у виникненні, патогенезі, здатності впливати на клінічно-лабораторні ознаки, перебіг і наслідки захворювання.

В останні десятиліття зусилля науковців зосереджені на з’ясуванні ролі вірусної інфекції у хворих на СЧВ, тобто на створенні так званої вірусної гіпотези [159, 160], у якій намагаються дати відповіді на принципово важливі клінічні питання [91, 168, 174, 207].

Деякі автори стверджують, що вірусні інфекції можуть провокувати виникнення захворювання у генетично схильних осіб [39, 60, 101, 102, 161, 181, 210].

M. Ramos-Casals зі співавторами [159] висловили припущення, що віруси можуть відігравати патогенетичну роль у виникненні СЧВ, бути тригерним чинником чи провокувати загострення захворювання.

Взаємозв'язок між зміненою імунною функцією та інфекцією у хворих на СЧВ надзвичайно складний, оскільки інфекційні агенти можуть взаємодіяти з імунною системою декількома способами, та й власне імунна система працює як складний механізм [46, 47].

На думку багатьох дослідників, важливу роль може відігравати молекулярна мімікрія, тобто подібність антигенів вірусів із антигенами на поверхні власних клітин, що може запустити каскад автоімунних реакцій [91, 168].

Відомо також, що у хворих на СЧВ є дефекти гуморальної і клітинної ланок імунної системи. Деякі з цих дефектів можуть провокувати неадекватність імунного захисту від патогенних мікроорганізмів [46, 91, 168].

Важливим чинником імунної системи, який відіграє значну роль у захисті організму від патогенів, є система комплементу. C. Arce-Salinas та інші вчені [46, 139] стверджують, що у пацієнтів із підвищеною інфікованістю є часткові дефекти системи комплементу, які своєю чергою часто фіксують у хворих на СЧВ. Вважають, що генетичні дефекти ранніх компонентів класичного шляху активації системи комплементу, зокрема недостатність C1q, є основними чинниками ризику для виникнення СЧВ, оскільки C1q відіграє важливу роль у активації комплементу через розпізнавання та кліренс апоптозного матеріалу, антитіл і структурних білків на бактеріях і вірусах. Водночас використання компонентів системи комплементу імунними комплексами обмежує кількість доступних компонентів у разі проникнення патогенних мікроорганізмів. Доведено, що й лектиновий шлях активації системи комплементу бере участь у патогенезі СЧВ і, ймовірно, посилює схильність до інфекцій [46].

Дослідники вважають, що одним із найбільш поширених кількісних порушень у крові у хворих на СЧВ є Т-клітинна лімфопенія, яка корелює із загостреннями хвороби і відповіддю на імуносупресивне лікування. Вважається, що це є одним із чинників посилення схильності таких хворих до інфекцій. Т-клітини також виявляють важливий функціональний дефіцит. Недоліки Т-клітинної цитолітичної активності значною мірою пояснюються зниженням продукції інтерлейкіну-2 та гамма-інтерферону [46, 142].

Давно відомо, що для герпесвірусів характерна пожиттєва персистенція вірусу в клітинах нервових гангліїв, що зумовлює перебіг із періодами загострення та ремісії. В останні роки з’являються повідомлення в літературі

про те, що герпесвіруси персистують не тільки у нервових клітинах, а й у клітинах імунної системи, що може призводити до загибелі або зниження функціональної активності клітин імунної системи та виникнення вторинних імунодефіцитних станів, які підтримують тривалу персистенцію вірусу [33, 69, 111, 151]. Важливим також є чергування періодів загострення і ремісії СЧВ, які можуть нагадувати періоди гострої і прихованої герпесвірусної інфекції [23, 119, 122].

На думку багатьох авторів [68, 73, 91, 184, 190], заслуговує на увагу також вивчення ролі ЦМВ у хворих на СЧВ. Наявність вірусу часто пов’язують із виникненням СЧВ, а також припускають його значення у патогенезі хвороби [75, 86, 211, 213]. Окрім того, властивість ЦМВ до персистенції впродовж усього життя, а також періодичного переходу літичної стадії у латентну і навпаки може впливати на перебіг СЧВ.

Зв'язок ЦМВ-інфекції з автоімунними хворобами обговорюється уже тривалий час, але не все вдалося з’ясувати [51, 142]. Більшість європейських дослідників описують зв’язок між утворенням антитіл до ЦМВ та автоімунними хворобами [68, 91, 184], проте така асоціація в різних дослідженнях і різних популяціях залишається неоднозначною [103, 106, 110]. Системна інфекція ЦМВ здатна спровокувати активацію CD4 + Т-клітин, які можуть перехресно реагувати з власними клітинами шляхом молекулярної мімікрії і призводити до автоімунних реакцій [115, 148, 163].

ЦМВ-інфекція може спричинити як системну, так і специфічну для органів хворобу не лише через прямий цитопатичний вплив реплікації вірусу в клітинах, але також шляхом запальної реакції. Використання кортикостероїдів та/або інших імуносупресивних ЛЗ також може пригнічувати імунологічну функцію, знижувати запальну та фебрильну відповідь, унаслідок чого у частини хворих із симптомами СЧВ ЦМВ-інфекція може мати безсимптомний перебіг [87, 157].

ЦМВ є відомим чинником виникнення автоімунних реакцій шляхом вірусної мімікрії чи неспецифічної В-клітинної проліферації. Відомими

чинниками для реактивації ЦМВ, які можуть передувати інфікуванню ЦМВ у сприйнятливих осіб, є запалення, стрес і знижена імунна відповідь. Усі перелічені чинники є і у хворих на СЧВ. Окрім цього, лікування таких хворих із використанням імуносупресивних ЛЗ робить їх дуже сприйнятливими як до гострих вірусних інфекцій, так і до реактивації вірусу. Оскільки протокол лікування ЦМВ-інфекції відомий, вивчення клінічних проявів активної ЦМВ-інфекції у хворих на СЧВ може допомогти у визначенні відповідної лікувальної тактики.

Відомо, що ЦМВ може уразити різні органи та системи людського організму, і системне інфікування ним, а чи окремих органів, може виявлятися ознаками, подібними до проявів СЧВ [29, 87, 127, 157, 178]. Тому, перед клініцистами постало складне завдання – розпізнати активну ЦМВ-інфекцію та відрізнити її від загострення СЧВ, ґрунтуючись лише на клінічних ознаках [126, 130].

Сьогодні дослідники намагаються з’ясувати основні особливості зв’язку ЦМВ-інфекції і СЧВ [70, 110, 171, 178]: а) чи ЦМВ є лише опортуністичною інфекцією у хворих на СЧВ, яка значно частіше виявляється у хворих, що вживають глюкокортикостероїди чи інші імуносупресивні ЛЗ; б) чи виникнення СЧВ спричинене ЦМВ; в) чи ЦМВ-інфекція є «тригером» СЧВ; г) чи ЦМВ є одним із патогенетичних механізмів СЧВ. Так, у хворих із початковими симптомами СЧВ виявлено [44, 45, 145, 194, 207] підвищення титру антитіл IgM до ЦМВ або ЦМВ-ДНК, що, на думку авторів, гіпотетично може вказувати на ЦМВ як причину СЧВ.

S. Yamazaki зі співавторами [207] вважають, що ЦМВ-інфекція може бути «спусковим гачком» для СЧВ. Канадські дослідники E. V. Rosenblyum з колегами [170] стверджують, що більшість хворих на СЧВ дітей, інфікованих ЦМВ, мають лихоманку, нефротичний синдром, гепатомегалію, пневмоніт, анемію, значну лімфопенію порівняно із хворими на СЧВ, не інфікованими ЦМВ. У дослідженні J. Chen зі співавторами [68] описано, що частота виявлення антитіл IgG та IgM до ЦМВ суттєво не відрізнялася у дорослих

хворих на СЧВ і здорових осіб контрольної групи, проте титр антитіл IgG та IgM до ЦМВ у хворих на СЧВ був значно вищим, ніж у здорових осіб. Окрім цього, у хворих із підвищенням титру антитіл IgM до ЦМВ, які свідчать про гостру інфекцію або загострення хронічної, виявлено вищий рівень активності за SLEDAI порівняно з хворими на СЧВ з негативним результатом. Зауважено достовірно частіше підвищення титру антитіл IgM до ЦМВ [87, 179, 189], підвищення титру антитіл IgG до ЦМВ [142, 147], наявність ДНК ЦМВ, а також описано число копій геному вірусу [171, 179] у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами контрольної групи.

Висвітлено підвищену частоту зараження ЦМВ (позитивну експресію UL55 у мононуклеарах периферійної крові) хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами контрольної групи, а також підвищений титр антитіл IgM та IgG до ЦМВ [68].

Продемонстровано достовірно вищий титр антитіл IgG до ЦМВ порівняно зі здоровими особами групи контролю [147]. Учені вважають молекулярну мімікрію основним механізмом, який пояснює цю асоціацію, однак описують потенційний альтернативний процес, завдяки чому ЦМВ провокує СЧВ, а саме: відповідь людських антитіл, спрямовану на облігатний ядерний неструктурний вірусний білок UL44, який є необхідним для реплікації ДНК ЦМВ.

R. Amel із колегами [45] повідомили про випадок виявленння СЧВ у 22-річної хворої, спричинений ЦМВ, який спровокував васкуліт ЦНС, що свідчить про роль ЦМВ як потенційного тригера СЧВ.

У більшості хворих на СЧВ (90,0 %) і здорових осіб групи контролю зафіксовано підвищення титру антитіл IgG до ЦМВ, що, на думку вчених [87], вказує на те, що ЦМВ має значне поширення серед населення. Однак у досліджені виявлено, що частота підвищення титру антитіл IgM до ЦМВ вища у групі хворих на СЧВ порівняно з контрольною групою. У всіх хворих із підвищенням титру антитіл IgM до ЦМВ виявлено одночасне підвищення титру

антитіл IgG до вірусу, що вказує на те, що реактивація ЦМВ частіше була у хворих на СЧВ, ніж у здорових осіб.

У 2015 р. у дослідженні єгипетських учених [142] описано, що у 96,9 % хворих на СЧВ виявлено підвищення титру антитіл IgG до ЦМВ, тоді як, у контрольній групі здорових осіб такі зміни виявлено лише у 66,6 % осіб.

Y. Takizawa із колегами [190] підрахували, що загалом 98,68 % хворих на ревматологічні хвороби інфіковані ЦМВ, із яких у хворих на СЧВ цей показник становив 100,0 %. Інші дослідники [189] описують, що підвищення титру антитіл IgG до ЦМВ виявлено у 96,55 % хворих на СЧВ і підвищення титру IgM до вірусу – у 10,34 % хворих. У дослідженні [68] виявлено, що частота виявлення підвищених титрів антитіл IgG та IgM до ЦМВ достовірно не відрізнялась у хворих на СЧВ та у здорових осіб, проте титри антитіл IgG та IgM до ЦМВ були достовірно вищі у хворих на СЧВ, порівняно із контрольною групою. Окрім цього, хворі з підвищеним титром антитіл IgM до ЦМВ мали вищі значення SLEDAI, ніж хворі з нормальним титром антитіл IgM до ЦМВ, що свідчить про вплив активної ЦМВ у хворих на СЧВ. У хворих на СЧВ виявлено підвищену імунну відповідь до антигену pp52 ЦМВ, як один із варіантів зв'язку ЦМВ і СЧВ [161].

Інші автори стверджують [188], що ЦМВ-інфекція дотична до судинних проявів СЧВ, зокрема, що інфіковані хворі на СЧВ частіше мають ознаки синдрому А. Г. М. Рейно і рідше – типові ураження нирок [134].

Учені [206] з’ясували, що середнє вірусне навантаження ДНК ЦМВ було достовірно більшим у хворих на ЦМВ-пневмонію порівняно з безсимптомними хворими.

Подібність клінічних проявів СЧВ- і ЦМВ-інфекції значно ускладнює визначення, чи є лише інфекція, що є первинною або хронічною у фазі загострення і за клінічними ознаками нагадує СЧВ, чи клінічні симптоми у хворих на СЧВ спричинені гострим інфікуванням ЦМВ, загостренням хронічної інфекції, чи загостренням СЧВ, бо ЦМВ може призвести до системного інфікування, яке нагадує СЧВ [52, 53, 74, 159, 179, 195].

Антигени ЦМВ, які імітують автоантигени, можуть бути відповідальні за імунологічні порушення у хворих на СЧВ [68, 157, 158]. Крім цього, ЦМВ-інфекція може пригнічувати продукцію еритропоетину і спонукати або призводити до загострення анемії [58]. Проте не досить зрозуміло, чи є ці імунологічні порушення, гематологічні аномалії і ниркові прояви через власне ЦМВ-інфекцію або внаслідок загострення СЧВ, спричиненого ЦМВ-інфекцією, що потребує подальшого з'ясування [57, 68].

Уперше зв'язок між ЕБВ і СЧВ описано в 1971 році [132]. Відтоді асоціацію ЕБВ і СЧВ досліджують багато науковців [43, 83, 84, 114, 125, 136, 167, 168].

Деякі дослідження показали, що поширеність ЕБВ-інфекції у молодих хворих на СЧВ становить 99,0 % порівняно з 70,0 % у контрольній групі здорових осіб [113, 132]. Дослідженням, проведеним у 2001 р. [113], виявлено, що практично всі хворі на СЧВ (99,48 %) були інфіковані ЕБВ, що стало підставою вважати ЕБВ причиною виникнення СЧВ.

У багатьох дослідженнях описано високу частоту ЕБВ та підвищення титру антитіл до цього вірусу у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами, а також часту реактивацію ЕБВ у хворих на СЧВ [118, 131, 132]. Зокрема, дослідження антитіл до раннього антигену (EA – Early Antigen) ЕБВ показали значно вищий титр антитіл IgM, IgA та IgG до EA у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими контрольної групи незалежно від уживання імуносупресивних ЛЗ [161]. Імовірно, ці результати можуть бути пояснені як спроба імунної системи контролювати поширену літичну (активну) інфекцію як у В-лімфоцитах, так і в епітеліальних клітинах, що утворюють різні ізотипи антитіл.

Дослідники описують достовірну відмінність між загальною поширеністю антитіл IgG до вірусного капсидного антигену (Viral Capsid Antigen – VCA) у хворих на СЧВ (95,0 %) і здорових осіб контрольної групи (90,8 %) [132].

Висловлюються припущення, що інфікування ЕБВ є важливим чинником виникнення СЧВ [55, 152, 154, 198, 200]. Виявлено, що певний гуморальний автоімунітет виникає через велику подібність між нуклеарним антигеном (Nuclear Antigen – NA) ЕБВ і вовчаковим автоантигеном, яке додатково свідчить про ймовірну роль ЕБВ у хворих на СЧВ.

У 2015 р. єгипетські дослідники [142] оприлюднили інформацію, що у всіх хворих на СЧВ виявлено підвищення титру антитіл IgG до ЕБВ, тоді як у здорових осіб такі зміни фіксували лише у 83,3 % осіб. Дослідники також виявили ДНК ЕБВ у 51,5 %.

У дослідженні M. Larsen та співавторів [128] описано достовірно більше вірусне навантаження ЕБВ у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами. У хворих із активною фазою СЧВ виявлено також більше середнє вірусне навантаження (19 300 копій / мл), ніж у хворих із неактивною фазою СЧВ (17300 копій / мл).

У дослідженні [146] описано, що у родичів хворих на СЧВ реактивація ЕБВ призводить до виникнення СЧВ, а також унаслідок підвищення титру антитіл до ЕБВ у майбутньому у них виникає СЧВ.

Дослідники [153] демонструють, що у 67,5 % хворих на СЧВ виявлено ЕБВ, а у 32,5 % – не виявлено. Описано також відмінність між вірусним навантаженням у хворих на СЧВ з легким і середнім ступенем активності СЧВ та важким ступенем активності (6608 копій/мл і 7769 копій/мл відповідно). Серед хворих на СЧВ із активною фазою у 85,0 % виявлено ЕБВ, і лише у 15 % – не виявлено. У хворих із неактивною формою СЧВ ЕБВ виявлено лише у близько половини хворих. Більшість хворих на СЧВ із ЕБВ (63,0 %) мали активну форму хвороби, тоді як більшість хворих без ЕБВ (76,9 %) мали неактивну форму хвороби, і різниця була достовірно відмінною. Середнє навантаження ЕБВ у хворих із активним і неактивним СЧВ відрізнялося достовірно (6798 і 28,25 копії/мл відповідно, $p = 0,003$). Загалом констатовано, що вірусне навантаження у хворих на СЧВ з активною хворобою значно

більше, ніж у випадку неактивної хвороби, припускаючи важливу роль ЕБВ у патогенезі й активності СЧВ.

У дослідженні J. Cui зі співавторами [76] показано, що поширеність антитіл IgG до VCA у хворих віком 21–30 років становило 98,5 %. Подібні результати описано в дослідженні тайванських учених [66].

Результати дослідження [92] підтвердили підвищення титру антитіл IgG до EA ЕБВ одночасно з підвищенням титру антитіл IgG до p23 у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами контрольної групи. Дослідники також виявили змінену реакцію антитіл до ЕБВ у хворих на СЧВ, а саме: підвищений титр антитіл до EA й антитіл IgG до p23 та зниження титру антитіл до NA ЕБВ.

X. X. Yu зі співавторами [208], вивчаючи біопсійний матеріал нирок хворих на СЧВ, зауважили прямий зв'язок між ЕБВ-інфекцією та виникненням вовчакового нефриту.

S. Kivity з колегами [123] вказують на зв'язок між реактивацією ЕБВ та виникненням синдрому Г. С. К. Шегрена, описуючи підвищення титру антитіл IgG до EA, що корелювало з наявністю антитіл до Ro / SSA та La / SSB.

J. Cui з співавторами [76] виявили, що поширеність антитіл IgA до VCA ЕБВ становила 45,4 % у хворих на СЧВ, що суттєво ($p < 0,001$) більше, ніж у здорових осіб контрольної групи. У хворих на СЧВ віком від 6 до 10 років поширеність антитіл IgG до VCA, IgA до VCA та IgG до NA ЕБВ становила відповідно 100,0, 59,5 і 100,0 %, причому їх значення було значно більшим ($p < 0,01$), ніж у здорових осіб такого ж віку (6–10 років). Учені стверджували, що інфікування ЕБВ може відігравати важливу роль або ж бути тригером у патогенезі СЧВ. Щодо інших автоімунних захворювань поширеність антитіл IgA до VCA ЕБВ становила 25,6 %, проте зв'язок із ЕБВ не був таким сильним, як у хворих на СЧВ ($p = 0,039$).

Хворі на СЧВ мають порушений імунологічний контроль над інфікуванням ЕБВ, що призводить до частих реактивацій вірусу та погіршення перебігу хвороби, що включає порушення функцій ЕБВ-специфічних Т-клітин з оберненою кореляцією до активності хвороби та підвищення титру антитіл у

сироватці крові до антигенів літичного циклу ЕБВ. Виявлення білків ЕБВ в тканині нирок хворих на СЧВ з нефритом, на думку дослідників, свідчить про безпосередню участь ЕБВ у виникненні СЧВ [82, 107, 209].

У дослідженні J. Cui та іншими авторами [76, 109] описано зв'язок між ЕБВ і підвищенням активності ферментів печінки та СЧВ. Виявлено також, що титр антитіл IgM до VCA ЕБВ у дітей віком 0-10 років був 12,2%. Учені підтверджують наявність гострої ЕБВ-інфекції у хворих віком 30 років і молодших, а також зв'язок лімфаденопатії із підвищенням титру антитіл IgM до VCA у цих пацієнтів. Підвищення титру антитіл IgA до EA, рідше ніж IgM до VCA, було асоційоване з підвищенням активності ферментів печінки в сироватці крові.

Декілька груп дослідників [48, 71, 85, 161] описують достовірно вищі показники титру антитіл IgG до ЕБВ у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами. Виявлено також зворотний кореляційний зв’язок із титром антитіл до EA ЕБВ та кількістю лімфоцитів у хворих на СЧВ [71].

I. Kang із колегами [121] описали збільшення вірусного навантаження ЕБВ в моноцитах периферійної крові, що, ймовірно, зумовлено неадекватною відповіддю CD8+ Т-клітин (Т-кілери) на ЕБВ, а також 40-разове зростання ЕБВ-навантаження порівняно зі здоровими особами контрольної групи.

Водночас U. Y. Moon із колегами [143] виявили, що ЕБВ-вірусне навантаження в моноцитах периферійної крові у хворих на СЧВ у 15 разів більше, ніж у здорових осіб контрольної групи.

G. Zandman-Goddard зі співавторами [210] підтвердили достовірний кореляційний зв'язок підвищеного титру антитіл до ЕБВ зі шкірними та суглобовими проявами у хворих на СЧВ.

Італійські дослідники [77], обстежуючи пацієнтів із підвищеним вмістом антинуклеарних антитіл, зафіксували значно вищі рівні антитіл IgG до VCA та EA, ніж у здорових осіб. Антитіла IgM до VCA частіше виявляються у хворих зі збільшеним вмістом антинуклеарних антитіл. Учені припускають, що активна

ЕБВ-інфекція чи її реактивація можуть брати участь в утворенні антинуклеарних антитіл.

Американські дослідники [104] виявили частішу інфікованість ЕБВ хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами, а також більшу кількість інфікованих клітин у них порівняно з хворими на інші автоімунні хвороби. Вони також припускають, що велика кількість ЕБВ-інфікованих клітин у хворих на СЧВ асоційована із загостренням недуги.

J. Y. Lu із колегами [138] констатували збільшений вміст ДНК ЕБВ у сироватці крові 41,9 % обстежених хворих на СЧВ порівняно лише з 3,2 % у здорових осіб контрольної групи. Це свідчить про те, що хворі на СЧВ у 13,1 разу частіше інфіковані ЕБВ з ознаками реплікації. Окрім цього, висловлено припущення, що ЕБВ-інфіковані В-клітини можуть також виділяти вірус-закодовані антиапоптозні молекули, стаючи, таким чином, стійкими до апоптозу [91, 103]. Декілька груп дослідників [91, 210] висловили думку, що збільшення продукції інтерферонів Т-клітинами, опосередковане ЕБВ, є ще одним механізмом, який бере участь у патогенезі автоімунних процесів. Різноманітні антигени ЕБВ можуть виявляти структурну, молекулярну або функціональну мімікрію з СЧВ-антигенами або іншими імуннорегулятивними компонентами [91]. Повторення або реактивація інфекції ЕБВ, що призводить до збільшення вмісту ЕБВ IgA й IgG сироватки, може мати стосунок до СЧВ [157, 158]. Інші дослідники вважають, що ЕБВ та його реактивація може бути причиною виникнення СЧВ [117, 199, 201]. Проте не досить зрозумілі механізми, асоційовані з вірусною інфекцією, які призводять до аномальних автоімунних реакцій [159]. Вважають, що взаємодія між ЕБВ і СЧВ є складною – ЕБВ може спричинити автоімунні процеси, які призводять до виникнення СЧВ, але й хворим на СЧВ властиві дисрегуляція відповіді на ЕБВ і ненормальний вірусний латентний період [132, 153, 162].

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

висипання на шкірі та слизових оболонках, порушення зсідання крові, тромбо- і лейкоцитопенії, гемолітична анемія, у тому числі аплазії еритроцитів, становить проблему для клініцистів [21, 61, 74, 140, 141, 150, 191, 193].

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

Зокрема, у пацієнтів із гострими вірусними інфекціями, які відповідають критеріям класифікації СЧВ 1997 р., можливі такі варіанти: наявна гостра вірусна інфекція, що імітує СЧВ (зникнення симптомів СЧВ і нормалізація імунологічних маркерів після лікування); наявний СЧВ, викликаний гострими вірусними інфекціями (активні клінічні чи лабораторні порушення і/або необхідність щоденного глюкокортикостероїдного лікування для контролю симптомів). У хворих із визначеним діагнозом СЧВ та гострими вірусними інфекціями можливі: мімікрія загострення СЧВ (у хворих клінічні та/або лабораторні зміни, які нагадують загострення СЧВ за відсутності зміненого імунологічного профілю (низькі рівні комплементу і високий рівень антитіл до двоспіральної ДНК), що усувається без зміни базового лікування СЧВ); органоспецифічні гострі вірусні інфекції; системні гострі вірусні інфекції [159, 164, 169].

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

1.2 Сучасні засади діагностики цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій у хворих на системний червоний вовчак із коморбідними ураженнями внутрішніх органів

Запропоновано рекомендації щодо обстеження хворих на СЧВ з лихоманкою та підозрою на інфікування [159]:

1) виявляти не тільки загальні бактеріальні інфекції (зазвичай інфекції сечових і дихальних шляхів), але й опортуністичні вірусні інфекції, особливо у

хворих із важким перебігом СЧВ (з нирковою недостатністю, ураженням центральної нервової системи (ЦНС)), які отримують імуносупресивне лікування; 2) проводити обстеження осіб із підозрою на СЧВ для визначення насамперед найбільш поширених вірусних інфекцій, описаних у хворих із наявністю хвороби або в осіб із підтвердженим СЧВ, які виявляються лихоманкою без будь-яких чітких ознак загострення недуги; 3) провести комплексне клінічно-лабораторне, а за потреби й інструментальне обстеження з метою виключити інфекцію.

Зауважимо, що в арсеналі клініциста немає специфічних клінічних ознак інфікування вірусами хворих на СЧВ, які б дали змогу констатувати її наявність у хворого, а в разі виявлення інфекційного агента – з'ясувати його роль у нього [149].

Серед рутинних показників загострення СЧВ розрізняють визначення вмісту компонентів комплементу (С3 і С4), титру anti-dsDNA, ШОЕ, важливих для прогнозування захворювання та ефективності лікування [112, 175, 176, 178, 197]. Однак навіть разом вони не завжди дають змогу розрізнити прояви загострення хвороби та інфекцію [93, 108, 124, 133, 177, 178, 192]. На думку деяких авторів, їх зростання часто може бути фактично послаблене імуносупресивними ЛЗ, особливо глюкокортикостероїдами [62, 122]. І навпаки, постійно високий титр anti-dsDNA або низький вміст компонентів комплементу С3 і С4 можуть виявлятися у деяких хворих із низькою активністю захворювання [54].

На думку авторів [74, 122, 159] у хворих на СЧВ із підозрою на загострення захворювання, які не відповідають на специфічне лікування СЧВ, варто проводити ретельну оцінку вірусспецифічних особливостей разом із дослідженнями найбільш поширених вірусів.

До найпоширеніших лабораторних методів діагностики герпесвірусів відносять серологічну діагностику – виявлення антитіл до вірусу (методами реакції нейтралізації, зв’язування комплементу, гемаглютинації, імунофлюоресценції тощо). Виявлення IgM свідчить про активність вірусу

(первинне інфікування, реінфекція, реактивація вірусу). У разі первинної герпесвірусної інфекції IgM з’являються на 7–14-й день після інфікування і виявляються впродовж 1–3 місяців. Специфічні IgG є антитілами вторинної імунної відповіді, їх фіксують у другій половині інфекційного процесу в разі первинного зараження, а також за наявності латентних інфекцій (імунна пам'ять), персистенції чи реактивації вірусу. Поширеним є застосування методу «парних сироваток» – чотириразове підвищення титрів специфічних антитіл за двотижневий період використовують у разі первинного інфікування чи реактивації вірусу. Швидка зміна титру специфічних антитіл IgG можлива в разі переходу вірусу з однієї форми в іншу (значне зростання титру протигерпетичних антитіл у сироватці можливе в разі реактивації інфекції після тривалого латентного періоду або незначне зниження титру специфічних антитіл IgG виявляють у разі формування прихованої інфекції після певного періоду реактивації). Серологічні методи найчастіше варто застосовувати для визначення стану противірусного гуморального імунітету, а також для виявлення вірусу лише в разі первинного інфікування, коли фіксують феномен сероконверсії та появи специфічних IgM [31].

Можна також використовувати цитологічні та гістологічні дослідження, які дають змогу виявити характерні ознаки інфікування клітин, органів чи тканин. Наприклад, феномен цитомегалії (клітини збільшуються у розмірах, ядро розташоване ексцентрично і містить центральне нуклеарне тіло), який виявляють у випадку ЦМВ; клітини А. Тцанка у разі інфекцій, спричинених α-герпесвірусами, виявлення атипових мононуклеарів [31].

Серед інших методів виявлення вірусів застосовують також: вірусологічний (виділення вірусу з культури клітин, проте метод є дороговартісним і результати очікують від 2 до 20 днів); електронної мікроскопії (виявлення вірусних частин із досліджуваного середовища, дає змогу діагностувати морфологічні ознаки віріонів, частіше використовується із науковою метою); біологічної проби (інфікування чутливих лабораторних тварин, застосовують у разі сумнівних результатів).

Провідну роль для діагностики герпесвірусної інфекції відіграє технологія ПЛР [30, 31] (визначення ДНК вірусу в різних середовищах методом напівкількісного (+, ++, +++, ++++) та кількісного (кількість копій вірусу) визначення).

Для виявлення вірусних антигенів (імуноморфологічні методи) найчастіше використовують специфічні моноклональні антитіла, проте чутливість методу значно нижча, ніж у разі використання ПЛР (55,0–75,0 %) [31].

Для лікування хворих із герпесвірусними інфекціями застосовують противірусні ЛЗ, зокрема, ациклічні аналоги гуанозину (рівень доказовості А); інтерферони та імуноглобуліни [22, 24, 25, 26]. Так, для лікування інфекцій, спричинених α-герпесвірусами, застосовують ефективні ЛЗ, що інгібують вірусну ДНК. Найчастіше – ацикловір: 200,0–400,0 мг 5 разів на добу (у разі орофаціального чи генітального герпесу); по 800,0 мг 5 разів на добу 5–10 днів (у разі оперізуючого герпесу); 400,0 мг двічі на добу більше 6 місяців у разі дисемінованого шкірного герпесу; у разі ураження ЦНС, пневмоніту, гепатиту рекомендоване внутрішньовенне введення ацикловіру (5,0–10,0 мг/кг/день у вигляді інфузій із 8-годинним інтервалом). За наявності шкірно-слизової форми ВПГ використовують також валацикловір дозою 1000,0 мг на добу близько 7–14 днів чи фамцикловір дозою 250,0 мг тричі на добу 7 днів. Лікування оперізуючого герпесу передбачає застосування противірусних ЛЗ, зокрема, ацикловіру чи валацикловіру (1500 мг/добу) чи фамцикловіру (250,0–500,0 мг тричі на добу) впродовж 7–14 днів. Для лікування хворих, інфікованих ЦМВ, можна застосовувати ганцикловір (5,0–7,5 мг/кг через кожних 12 годин) чи вальганцикловір (900,0 мг двічі на добу), курсом упродовж 14–21 дня, відтак можна перейти на підтримувальне лікування. Використовують також фоскарнет (60,0 мг/кг тричі на добу 10–14 днів) для інгібування вірусної ДНК полімерази. Для лікування герпесвірусної інфекції застосовують нові препарати – цидофовір і бривудин (у разі оперізуючого герпесу 125,0 мг на добу 7 днів) [22, 122].

У сучасній імунотерапії хворих із герпесвірусними інфекціями застосовують інтерферони (найчастіше препарати інтерферону α дозою 1,0–6,0 млн МО через день) та імуноглобуліни, які є додатковими, проте важливими складовими етіотропного лікування (рівень доказовості В), та в поєднанні з противірусними ЛЗ підвищують ефективність лікування і зменшують його тривалість, зокрема, у хворих на СЧВ [22].

Труднощі лікування герпесвірусної інфекції у хворих на СЧВ полягають у тому, що класичні схеми лікування СЧВ включають використання різноманітних ЛЗ (більшість із яких імуносупресивні чи імуномодулювальні), що клінічно поліпшують стан пацієнтів, проте, саме вони збільшують ризик інфікувань, у тому числі опортуністичними інфекціями [64, 89, 90, 116, 120, 137, 205].

Одним із ймовірних напрямів профілактики герпесвірусних інфекцій є вакцинація [63, 72, 98, 144, 155, 163, 178, 202]. За рекомендаціями Європейської Антиревматичної Ліги (European League against Rheumatism / EULAR), хворим на СЧВ, які отримують імуносупресивні ЛЗ, безпечно призначати «вбиті» чи субодиничні вакцини і не рекомендовано – «живі» вакцини [178, 196].

Доцільність вакцинації хворих на СЧВ є контраверсійною – отримано підтвердження, що вакцинація знижує ризик оперізуючого герпесу та постгерпетичної невральгії у хворих віком понад 60 років [144, 196, 204]. Проте деякі дослідження показали, що імуногенність у разі вакцинації може бути не досить ефективною [105, 203] чи вакцинація може супроводжуватися загостренням хвороби [49, 65, 185, 196].

Отже, враховуючи, що ЦМВ і ЕБВ, можуть бути чинниками ризику виникнення СЧВ, його причиною, «тригером», одним із патогенетичних механізмів, особливо у генетично схильних осіб, з’ясування ролі цих вірусів у хворих на СЧВ заслуговує на особливу увагу. Клінічні прояви СЧВ й активної вірусної інфекції подібні, а це значно затруднює визначення, чи є лише інфекція, що є первинною або хронічною у фазі загострення і за клінічними ознаками нагадує СЧВ, чи клінічні симптоми в неінфікованих хворих на СЧВ

спричинені загостренням недуги, чи вони спричинені синергічним із автоагресивним процесом гострим інфікуванням або загостренням хронічної інфекції. Тактика ж лікування хворих на СЧВ без і в поєднанні з активною вірусною інфекцією кардинально відрізняється.

Верифікація діагнозу у цих випадках є проблемною, оскільки в арсеналі клініциста до сьогодні немає специфічних клінічних ознак інфікування ЦМВ та ЕБВ хворих на СЧВ, які б дали змогу констатувати їх наявність у хворого, як також у багатьох випадках, особливо на первинній ланці, можливість використовувати для діагностики спеціальні вірусологічні дослідження, виконання яких вимагає значних затрат часу та коштів.

Із огляду на це є потреба удосконалити діагностику СЧВ у хворих, інфікованих ЦМВ і ЕБВ, використавши результати їх виявлення та характеристики, а також оцінку діагностичної цінності доступних та інформативних клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих із активною інфекцією.

Результати, подані в розділі 1, опубліковані в наукових працях [1, 6, 42].

РОЗДІЛ 2
МЕТОДОЛОГІЧНІ ПРИНЦИПИ, МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЗАГАЛЬНОКЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

2.1 Методологічні принципи

Перш ніж здійснити опис методів й методик, зупинимось на висвітленні методологічного ключа, в якому проводилися дослідження, та міркувань, покладених в основу аналізу й синтезу фактичного матеріалу.

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України, а також на здійснення комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження всіх органів і систем відповідно до вимог сучасної медицини, рандомізованим способом у дослідження включено 120 хворих на СЧВ, які перебували на лікуванні у ревматологічному відділі Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» у 2013–2019 рр. (діагноз СЧВ поставлено з урахуванням діагностичних критеріїв Американської колегії ревматологів (1997 р.) і встановленням діагнозу за наявності 4 із 11 критеріїв (наказ Міністерства охорони здоров’я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»») (табл. А.2.1).

Дизайн дослідження подано на рис. 2.1.

Хворі на СЧВ (n=120)

Завдання 1 — Виявити наявність ЦМВ та ЕБВ

Крок 1 — **ЦМВ**: Активний / Неактивний

Крок 2 — **ЕБВ**: Активний / Неактивний

Крок 3

- **Хворі з активною ЦМВ-інфекцією**
- **Хворі з активною ЕБВ-інфекцією**
- **Хворі з поєднанням активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій**
- **Хворі без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій**

Завдання 2 — Визначити частоту ЦМВ і ЕБВ залежно від:

- **Крок 1** — Статі
- **Крок 2** — Віку
- **Крок 3** — Тривалості СЧВ: <1 року; 1–5 років; 6–10 років; >10 років
- **Крок 4** — Ступеня активності СЧВ: I; II; III; IV

Завдання 3 — Визначити діагностичну цінність клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією

- **Етап 1** — Клінічні показники
- **Етап 2** — Лабораторні показники
  - **Крок 1** — загальний аналіз крові
  - **Крок 2** — біохімічний аналіз крові
  - **Крок 3** — імунологічні показники

Завдання 4 — Встановити діагностичну цінність клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією

- **Етап 1** — Клінічні показники
- **Етап 2** — Лабораторні показники
  - **Крок 1** — загальний аналіз крові
  - **Крок 2** — біохімічний аналіз крові
  - **Крок 3** — імунологічні показники

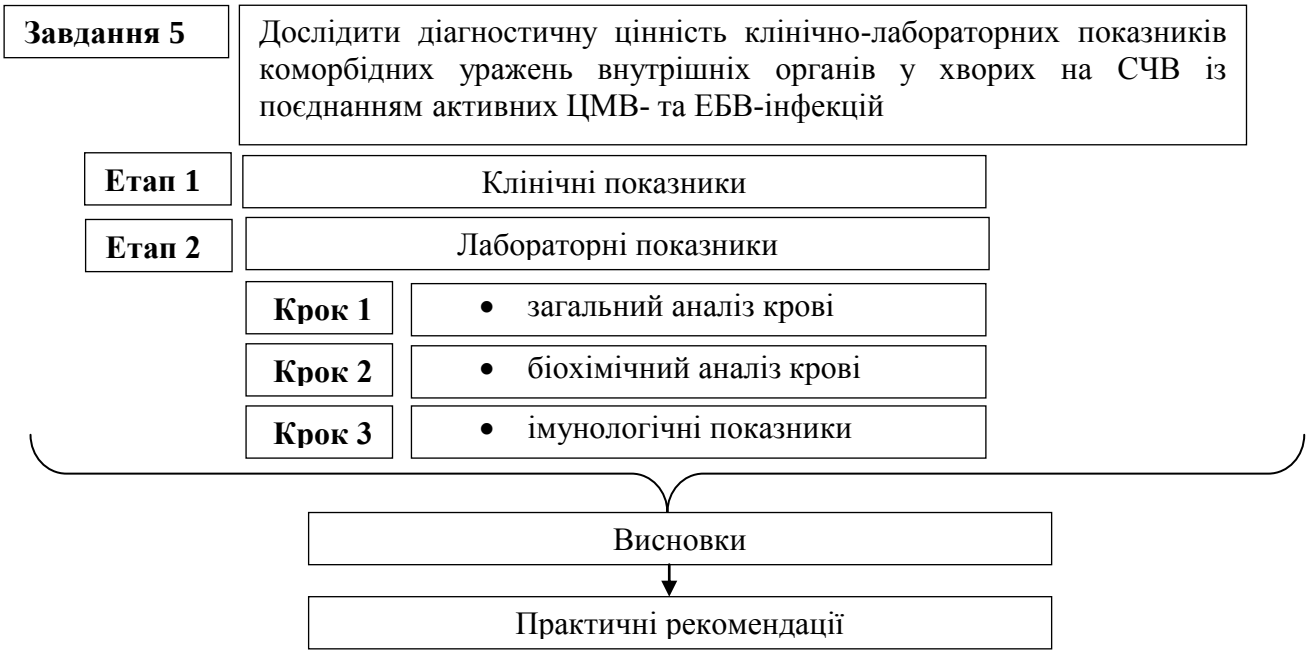

Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

2.2 Методики досліджень

Діагноз СЧВ поставлено з урахуванням діагностичних критеріїв Американської колегії ревматологів (1997 р.) зі встановленням діагнозу за наявності 4 із 11 критеріїв (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ревматологія"», рекомендації Європейської Антиревматичної ліги (2010 р.), Американської колегії ревматологів (2010 р., 2012 р.).

Усім хворим проводили оцінювання інформації з паспорта, а також детальне збирання скарг, анамнезу хвороби та життя, комплексний об'єктивний огляд і аналіз результатів додаткових лабораторних, а також інструментальних обстежень.

Об'єктивний огляд хворих розпочинали із вивчення конституційних порушень, а також огляду та дослідження шкіри, її придатків і слизових оболонок у хворих на СЧВ згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 286 від 07.06.2004 р. «Про вдосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України» зі змінами, внесеними згідно з наказами

Міністерства охорони здоров'я України № 762 від 20.11.2015 р., № 670 від 04.07.2016 р.

Клінічно-лабораторну та інструментальну діагностику уражень органів системи дихання проводили згідно з наказу Міністерства охорони здоров'я України № 128 від 19 березня 2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»» зі змінами і доповненнями, внесеними наказами МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р., № 868 від 8 жовтня 2013 р. Здійснення оцінювання скарг хворих, комплексний об'єктивний огляд і проведено додаткові лабораторні та інструментальні обстеження. Серед інструментальних обстежень використовували: визначення функції зовнішнього дихання за допомогою портативного комп'ютерного спірометра Alfa 6000 Spirometer (Vitalograph, Мексика) з визначенням механіки дихання, оцінювали її порушення й резерви дихальної функції. Також пацієнтам проводили рентгенологічне обстеження органів грудної клітки за допомогою рентгенапарата Хіроспектра 2 (Chirana, Братислава, Словаччина).

Систему кровообігу досліджували відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»» зі змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. за допомогою вивчення скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя хворих, результатів комплексного об'єктивного огляду, результатів лабораторних та інструментальних обстежень. Серед інструментальних використовували електрокардіографічне обстеження (ЕКГ), добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ) (АВРМ-04, Meditech, Угорщина). Ехокардіографічне обстеження проводили за стандартною методикою за допомогою апарата Sonos-2000 (фірми HP, США) з датчиком 2,7 МГц, із вимірюванням розмірів і товщини камер серця, а також визначили показники систолічної функції й оцінювали діастолічну функцію. Стан мікроциркуляторного русла оцінювали за допомогою оцінки стану капілярів і капілярного кровоплину методикою капіляроскопії нігтьового ложа апаратом

«Капіляроскоп М-70» (проводили капіляроскопію IV пальців лівої та правої рук). Ультразвукове обстеження судин нижніх кінцівок і гілок дуги аорти проводили діагностичним приладом Samsung H-60 (Корея) з використанням лінійного датчика LF 5-13. Отальмоскопічне обстеження здійснювали за допомогою щілинної лампи ЩЛ-2Б (Україна) з попереднім використанням атропіну сульфату 1,0% 5,0 мл.

Комплексну клінічно-лабораторну та інструментальну оцінку стану травної системи проводили згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 271 від 13.06.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»» зі змінами, внесеними згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України № 613 від 03.09.2014 р. і № 638 від 10.09.2014 р., вивчаючи скарги, анамнез хвороби, анамнез життя хворого, інформацію отриману за допомогою комплексного об'єктивного огляду та за результатами додаткових лабораторних й інструментальних обстежень. Зокрема, оцінювали токсичні (алкогольні) ураження печінки (на основі повідомлень хворого про щоденне вживання алкоголю в дозі не менше 50,0 г у перерахунку на чистий етанол упродовж 2–5 років та скринінгу на зловживання алкоголем). Вивчали також інфікування вірусами гепатиту В (шляхом визначення серологічних маркерів: HBsAg, anti-HBcorAg, HBV ДНК (якісно)) та гепатиту С (шляхом визначення серологічних маркерів: anti-HCV, HCV ДНК (якісно)), а також інформації з анамнезу про перенесений гострий вірусний гепатит. Серед інструментальних методів обстеження використовували: ультразвукове обстеження органів черевної порожнини (прилад Acuson computed sonography 128 XP/10 ART (фірми Acuson, США) згідно зі стандартним протоколом); езофагогастродуоденофіброскопію (відеоендоскоп EG27-i10 (Pentax, Японія)) та колонофіброскопію (відеоколоноскоп EC34-i10L (Pentax, Японія), дотримуючись вимог, опублікованих у керівництві з ендоскопії).

Для верифікації уражень сечовидільної системи пацієнтам проводили обстеження згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України № 593

від 12.12.2004 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Нефрологія»», № 280 від 11.05.2011 р. «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Нефрологія»», за допомогою загального аналізу сечі, аналізу сечі за Нечипоренком, за Аддісом – Каковським; а також рівнем сечовини і креатиніну. Швидкість клубочкової фільтрації обчислювали за формулою:

((140 – вік) × масу тіла (кг) / 180 × креатинін (мкмоль/л)).

Обстеження системи кровотворення проводили відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 647 від 30.06.2010 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія»» зі змінами, внесеними згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України № 709 від 02.11.2015 р., № 710 від 02.11.2015 р., № 711 від 02.11.2015 р., № 797 від 29.07.2016 р. Хворим проведено загальний аналіз крові з підрахунком кількості лейкоцитів, зокрема нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів, базофілів, еозинофілів, визначено лейкоцитарну формулу, кількість ретикулоцитів тромбоцитів, швидкість осідання еритроцитів, а також час зсідання крові, час кровотечі; протромбіновий час, протромбіновий індекс; фібриноген за загальноприйнятою методикою. У біохімічному аналізі крові визначали креатинін, глюкозу, загальний білірубін, вміст аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази. Показники протеїнограми (а саме: вміст загального білка, альбуміну, α_1- та α_2-глобулінів, β-глобуліну, γ-глобулінів) визначали в сироватці крові, провівши імунохімічний аналіз (автоматичний імунохімічний аналізатор COBAS E 411 фірми Roche (Швейцарія) згідно з доданими інструкціями). С-реактивний білок і ревматоїдний фактор у сироватці крові визначали, застосувавши імунохімічний аналіз.

Діагностику уражень органів ендокринної системи проводили за «Протоколом надання медичної допомоги хворим з патологією ендокринної системи» № 124 від 05.09.2011 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія»» зі змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1118 від 21.12.2012 р., вивчаючи скарги хворого, анамнез хвороби, інформацію, отриману за допомогою комплексного об'єктивного огляду та за результатами додаткових лабораторних, а також інструментальних обстежень. Визначали вміст гормонів щитоподібної залози, а серед інструментальних використовували ультразвукове обстеження щитоподібної залози діагностичним приладом Acuson computed sonography 128 XP/10 ART (фірми Acuson, США) згідно зі стандартним протоколом.

Обстеження кістково-суглобової системи проводилося згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»» зі змінами, внесеними згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 762 від 20.11.2015 р. Хворим здійснювали оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини (денситометричне дослідження п'яткової кістки, ультразвуковий кістковий денситометр SONOST – 2000 (OsteoSys Co., Ltd, Seoul, Корея) з визначенням Т-критерію (T-Score), Z-критерію (Z-Score).

Окрім комплексних рутинних лабораторних обстежень проведено низку додаткових досліджень. Зокрема, визначення «вовчакових клітин» (LE-клітин) шляхом прямого мікроскопічного дослідження (Primo Star Zeiss, Німеччина). Титр антифосфоліпідних антитіл, визначення ЦІК проводили методом імуноферментного аналізу (Euroimmun Analyzer I; Demeditec Diagnostics Gmbh, Німеччина), показників С3 та С4 компонентів комплементу (імунохімічний аналізатор COBAS E 411, фірма Roche Diagnostics, Швейцарія) з використанням комерційних тест-наборів згідно з доданими інструкціями [38].

Методом протокової цитофлуориметрії на апараті BioPlex 2200 з використанням тест-системи BioRad (США) визначали титр anti-dsDNA.

Титр ANA визначали методом непрямої імунофлуюресценції (флюоресцентний мікроскоп Eurostar III Plus із використанням тест-системи Euroimmun (Німеччина)).

Титр антитіл до ЦМВ та ЕБВ в сироватці крові визначали методом імунохімічного аналізу за допомогою автоматичного імунохімічного аналізатора COBAS E 411 фірми Roche Diagnostics (Швейцарія) з використанням комерційного тест-набору цієї ж фірми, згідно з доданими інструкціями. Для виявлення ДНК ЦМВ проводили визначення реплікації вірусу у венозній крові, букальному зскрібку та сечі хворих методом ПЛР із використанням ампліфікатора Rotor-Gene (Corbett Research, Австралія). Для виявлення ДНК ЕБВ проводили реплікацію вірусу у венозній крові та букальному зскрібку хворих методом ПЛР із використанням ампліфікатора Rotor-Gene (Corbett Research, Австралія).

Для вивчення активності хвороби окрім рутинних методів застосовували індекс активності SLEDAI, який включає 24 основні (з яких 16 клінічних і 8 лабораторних) показники стану органів та систем у хворих, а саме нервової та кістково-суглобової систем, серозних оболонок, судин, нирок, шкіри, імунологічні та гематологічні зміни. Кожну з ознак оцінено у балах (від 1 до 8, загалом максимальне значення 105 балів). Для встановлення індексу активності SLEDAI проведено оцінку ознак СЧВ, які виявлено у хворого впродовж 10 днів до моменту огляду, незалежно від ступеня їх важкості, поліпшення чи погіршення стану (табл. А.2.2).

Також було визначено чинники, які збільшують ризик смерті хворих на СЧВ, а саме: чоловіча стать, вік (молодші 42,5 років), судоми, лімфопенія, наявність протеїнурії та циліндрурії, вовчакового антикоагулянту, пневмоніту, міокардиту, асептичного некрозу кісток та хронічного карієсу [6].

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп’ютері в програмах Excel, 2010 і Statistica 6.0 з використанням описової статистики, χ^2-

критерію. Для порівняння вибірок із нормальним розподілом застосовували t-критерій Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета), двох відносних величин – z-критерій, для визначення комбінацій і поєднань коморбідних уражень – біноміальний коефіцієнт І. Ньютона. Отримані результати представили у вигляді M ± m. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$. Визначення показників діагностичної (чутливість, специфічність і точність) і прогностичної цінності обчислювали на основі таблиць спряженості. Статистичний аналіз проводили з підрахунком шансів з'ясувати фазу інфікування вірусами хворих на СЧВ, за допомогою маркера, який можна виявити під час обстеження. Достовірну вірогідність активної фази інфікування визначали за допомогою показників чутливості, специфічності й точності. Чутливість (істинно позитивна пропорція) відображає частку позитивних результатів, які правильно ідентифікують хворого суб'єкта саме як хворого. Специфічність (істинно негативна пропорція) відображає інформацію про частку негативних результатів, які правильно визначають здорового суб'єкта як такого. Точність – частка правильно поставленого діагнозу на основі інформації про позитивний чи негативний результат.

Визначено також співвідношення шансів – наскільки відсутність або наявність певної ознаки асоційована з наявністю чи відсутністю конкретної хвороби у статистичній групі, коефіцієнт асоціації (чи контингенції), який характеризує наскільки тісний стохастичний зв'язок між певними якісними ознаками – альтернативними випадковими величинами, відносний ризик (ступінь ризику мати змінений показник за наявності симптому), абсолютне та відносне зниження ризику (співвідношення ризику мати змінений показник за відсутності й наявності певного симптому), прогностичну цінність позитивного результату (прогноз імовірності отримати змінений показник за наявності симптому), прогностичну цінність негативного результату (прогноз імовірності отримати незмінений показник за відсутності симптому) [11].

Отже, застосовані нами методологічний підхід, методи й методики дають змогу на сучасному рівні отримати інформацію, яка забезпечить успішне розв'язання завдань, необхідних для досягнення поставленої мети.

2.3 Загальна клінічна характеристика хворих

У дослідження включено 120 хворих на СЧВ, які обстежувалися та лікувалися у ревматологічному відділі Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня».

Загальну клінічну характеристику хворих подано в табл. А.2.3–А2.8 на рис. 2.2–2.5.

Аналізуючи гендерні особливості 120 обстежених хворих на СЧВ (табл. А.2.3, рис. 2.2), ми виявили значне переважання жінок (87,50 %) над чоловіками (12,50 %).

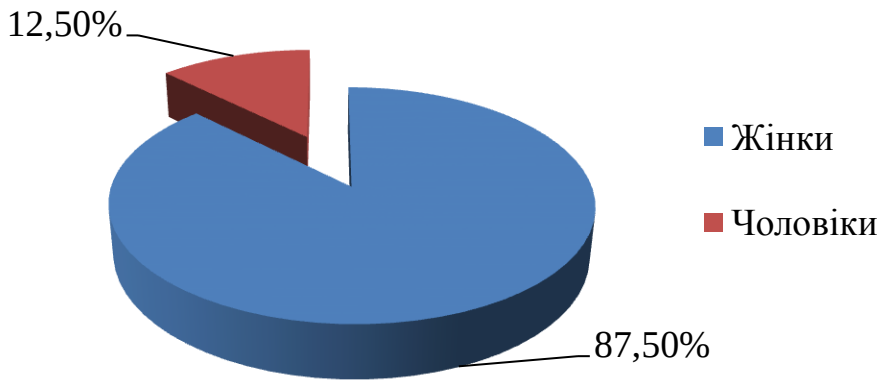

Рисунок 2.2 – Гендерні особливості хворих на системний червоний вовчак

Усіх хворих на СЧВ стратифіковано за віком з використанням класифікації Всесвітньої організації охорони здоров’я, 2015 р. згідно з якою визначено такі вікові межі: молодий вік (з 18 до 44 років), середній (з 45 до 59 років), похилий (з 60 до 74 років), старечий (75–89 років) та довгожителі (90 років і більше).

Як бачимо з табл. А2.4 і рис. 2.3, серед хворих на СЧВ переважали хворі молодого (69 хворих; 57,50 %) і середнього віку (46 хворих; 38,33 %), тобто найбільш працездатна частина населення. Серед обстежених було також п’ять хворих похилого віку (4,17 %). Хворих старечого віку (75–89 років) і довгожителів (90 років і більше) – не було.

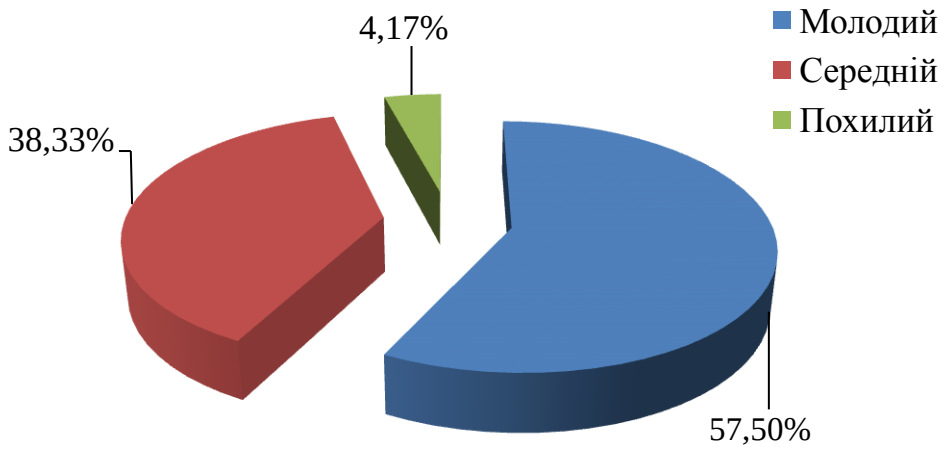

Рисунок 2.3 – Вікові особливості хворих на системний червоний вовчак

Оцінку соціального статусу хворих наведено в табл. А.2.5 та на рис. 2.4. Привертає увагу те, що серед усіх обстежених 69 осіб (57,50 %) не працюють. Серед хворих на СЧВ було 42 особи (35,00 %), що працюють, 6 студентів (5,00 %), 3 пенсіонери (2,50 %).

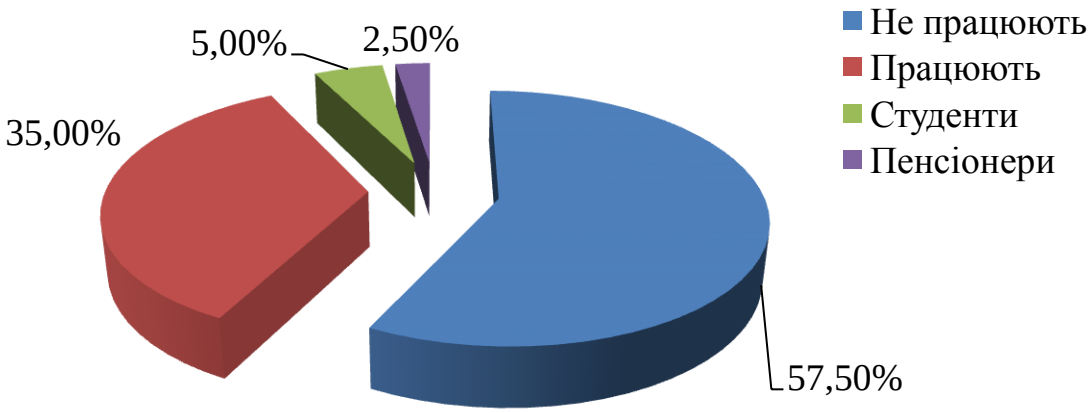

Рисунок 2.4 – Характеристика хворих на СЧВ за соціальним станом

Характеристику хворих на СЧВ залежно від ступеня втрати працездатності наведено в табл. А.2.6 і на рис. 2.5. Серед обстежених нами хворих лише 22 хворих (18,33 %) не мали стійкої втрати працездатності. 73 хворих (60,83 %) мали встановлену III групу інвалідності, 20 хворих (16,67 %) – II групу інвалідності, і 5 хворих (4,17 %) – I групу інвалідності (свідчить про повну втрату працездатності).

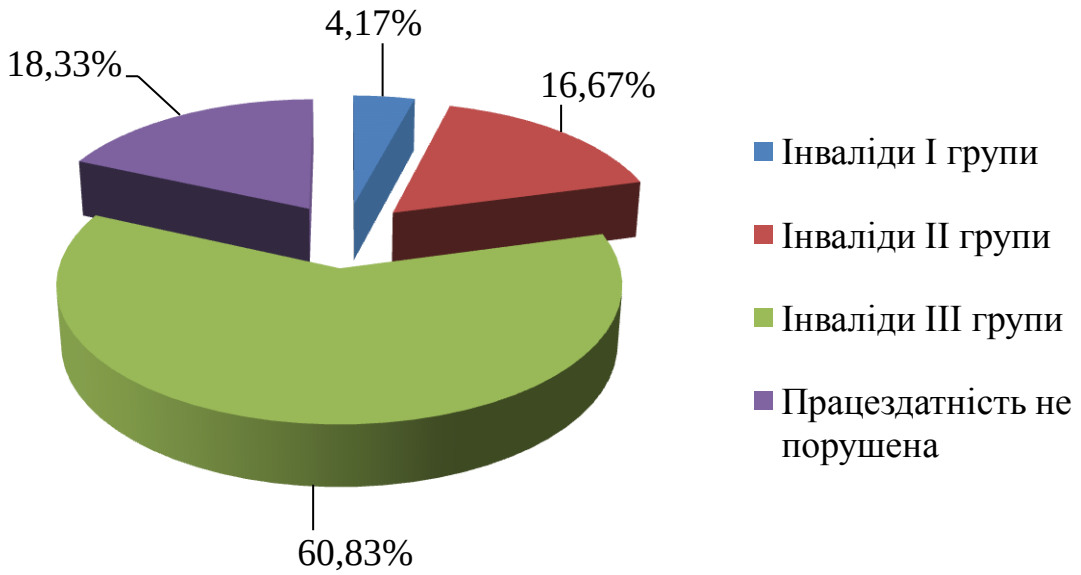

Рисунок 2.5 – Розподіл хворих на системний червоний вовчак залежно від ступеня втрати працездатності

Проведено також характеристику хворих на СЧВ залежно від місця проживання (табл. А.2.7, рис. 2.6). Більших обстежених нами хворих були жителями міста.

Оцінку соціального статусу хворих наведено в табл. 2.4 та на рис. 2.4. Привертає увагу те, що серед усіх обстежених 69 осіб (57,50 %) не працюють. Серед хворих на СЧВ було 42 особи (35,00 %), що працюють, 6 студентів (5,00 %), 3 пенсіонери (2,5 %).

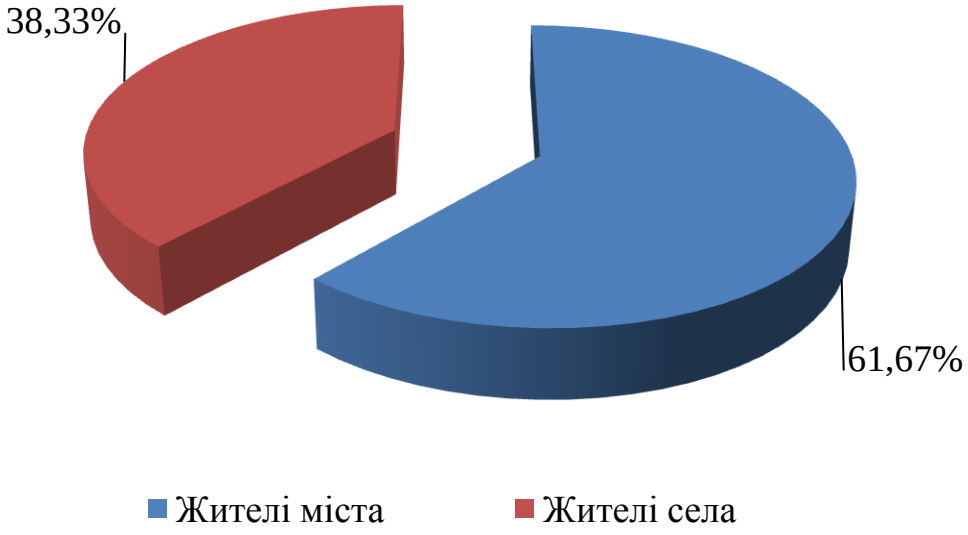

Рисунок 2.6 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від місця проживання

Усіх хворих на СЧВ стратифіковано на групи за результатами оцінки активності СЧВ за шкалою SLEDAI. Результати дослідження представлено у табл. А.2.8 і на рис. 2.7.

За результатами аналізу оцінки активності СЧВ за шкалою SLEDAI не виявлено хворих із неактивним СЧВ (активність 0 ступеня за SLEDAI, 0 балів), а також виявлено хворих із низькою активністю СЧВ (активність I ступеня за SLEDAI, 1–5 балів) – 11 (9,17 %); хворих із активністю середнього ступеня (активність II ступеня за SLEDAI, 6–10 балів) – 43 (35,83 %); хворих із високим ступенем активності СЧВ (активність III ступеня за SLEDAI, 11–19 балів) – 39 (30,00 %), хворих із активністю дуже високого ступеня (активність IV ступеня за SLEDAI, більше 20 балів) – 27 (25,00 %).

Як бачимо з табл. А.2.8, у значної частини хворих на СЧВ виявлено високий (30,00 %) і дуже високий (25,00 %) ступінь активності недуги.

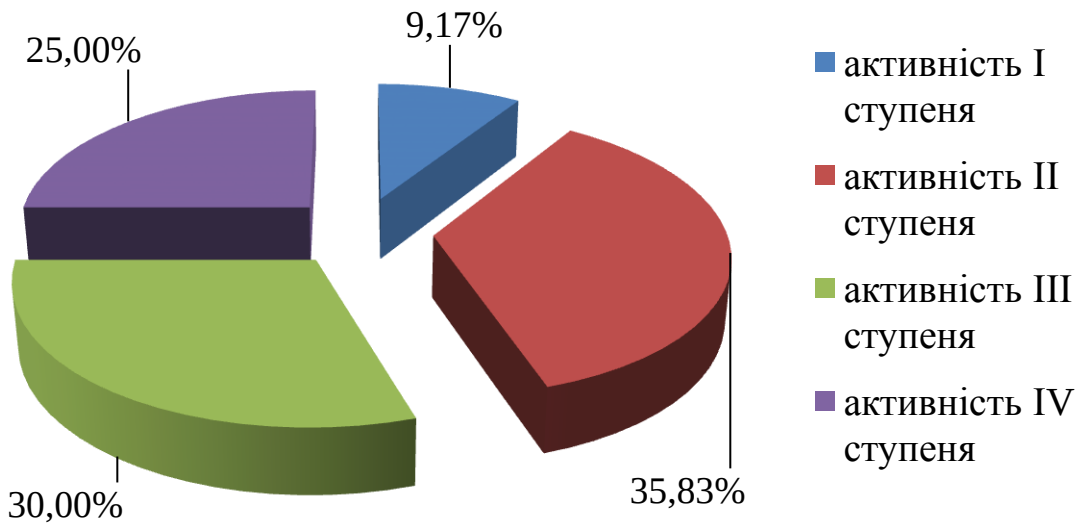

Рисунок 2.7 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від ступеня активності хвороби

Стратифікація за тривалістю хвороби дозволила поділити хворих на СЧВ, залучених у дослідження, на тих, які хворіють менше 1 року (18 хворих, 15,00 %), 1–5 років (38 хворих, 31,67 %), 6–10 років (24 хворі, 20,00 %) і тих, що хворіють понад 10 років (40 хворих, 33,33 %). Результати дослідження представлено на рис. 2.8.

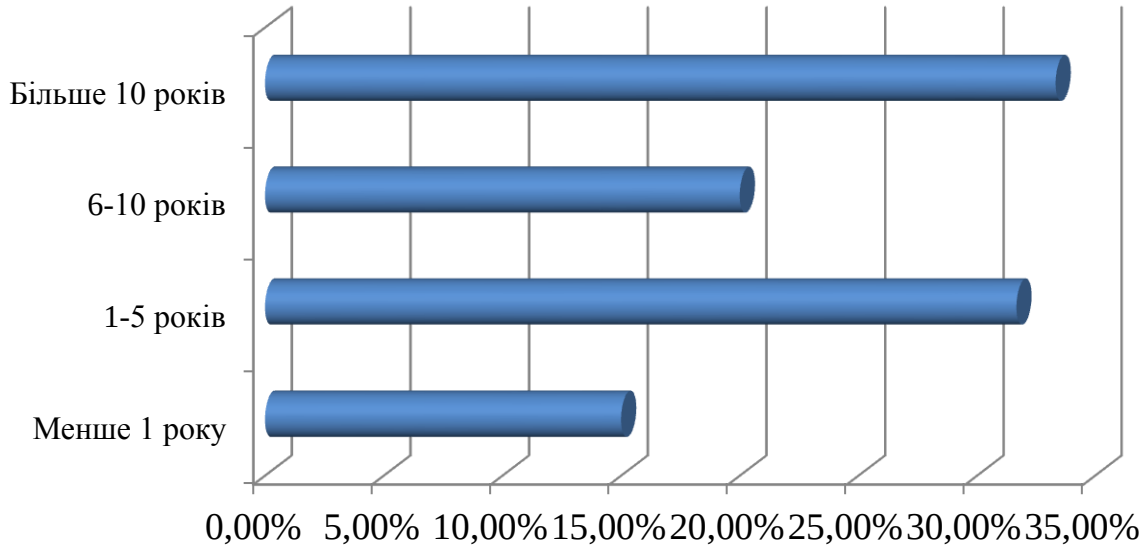

Рисунок 2.8 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від тривалості хвороби

Отже, у дослідження рандомізовано 120 хворих на СЧВ, серед яких переважали жінки (87,50 %), хворі працездатного (57,50 % молодого і 38,33 % середнього) віку, більшість хворих не працювала (57,50 %), мали частково втрачену працездатність (60,83 %), проживали в містах (61,67 %). У значної частини хворих на СЧВ виявлено активність середнього (35,83 %) та високого (30,00 %) ступенів активності недуги, хворіють 1–5 років (31,67 %) чи більше 10 років (33,33 %), що свідчить про актуальність проблеми діагностики та лікування хворих на СЧВ, розв'язання якої має не лише медичне, але й соціальне значення.

Результати, подані у розділі 2, опубліковані в наукових працях [6, 42] та апробовані на форумах [2, 7].

РОЗДІЛ 3
ІНФІКОВАНІСТЬ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ ТА ВІРУСОМ М. Е. ЕПШТЕЙНА – І. БАРР ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

3.1 Інфікованість цитомегаловірусом та вірусом М. Е. Епштейна – І. Барр хворих на системний червоний вовчак, фаза інфікування ними та її частота

Для виконання першого завдання здійснено декілька кроків. Для виявлення інфікування вірусами проведено визначення титрів антитіл IgG та IgM до ЦМВ *(перший крок),* ЕБВ *(другий крок)* у сироватці крові хворих на СЧВ з наступним виявленням ДНК вірусів. Третій крок полягав у аналізі фази інфікування ЦМВ і ЕБВ хворих на СЧВ.

Аналізуючи інфікування ЦМВ у хворих на СЧВ (*перший крок*) ми виявили у переважної більшості хворих на СЧВ (117 хворих, 97,50 %) підвищення титру специфічних антитіл до ЦМВ (табл. А.3.1, рис.3.1). Лише у 3 хворих (2,50 %) титр антитіл до цього вірусу був у межах норми. Серед хворих на СЧВ із підвищенням титру антитіл до ЦМВ у 43 хворих (36,75 %) зафіксовано підвищення титру антитіл IgM, які можуть свідчити про активну фазу інфекції (первинне інфікування, загострення хронічної інфекції, чи реінфекція), з них: у 38 хворих (32,48 %) – одночасне підвищення титру антитіл IgM та IgG та у 5 хворих (4,27 %) – лише підвищення титру антитіл IgM. У 74 хворих (63,25 %) виявлено лише підвищення титру антитіл IgG, що може бути ознакою перенесеної інфекції або збереження імунітету до неї («імунна пам'ять»).

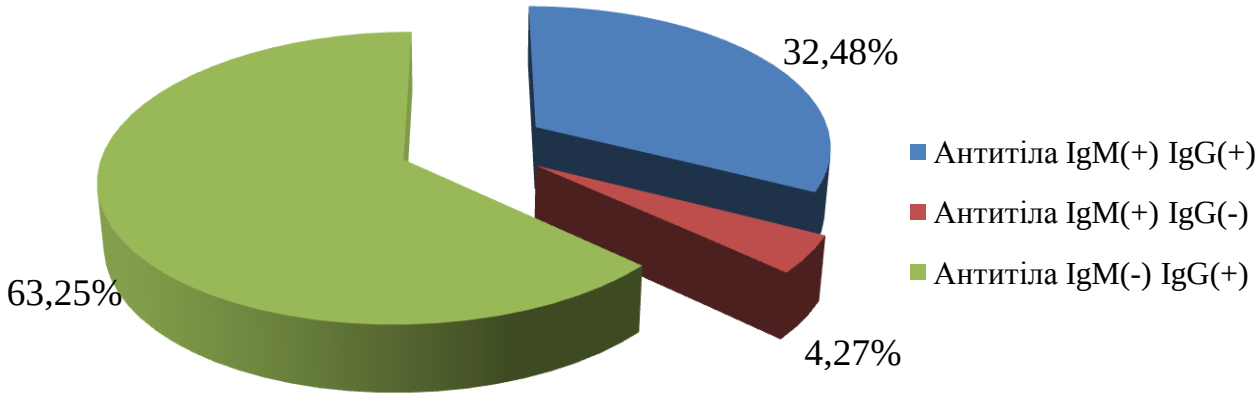

Рисунок 3.1 – Частота виявлення антитіл до ЦМВ у хворих на системний червоний вовчак

Аналізуючи частоту інфікування ЕБВ (*другий крок*) у хворих на СЧВ (табл. А.3.2, рис. 3.2), ми зафіксували підвищення титру специфічних антитіл до вірусу у 119 хворих (99,17 %). Підвищення титру IgM до VCA ЕБВ, що з'являються у гострій фазі недуги чи у фазі загострення, зафіксовано у 36 хворих на СЧВ (30,25 %), у 83 хворих (69,75 %) титр антитіл IgM до VCA ЕБВ був у межах норми.

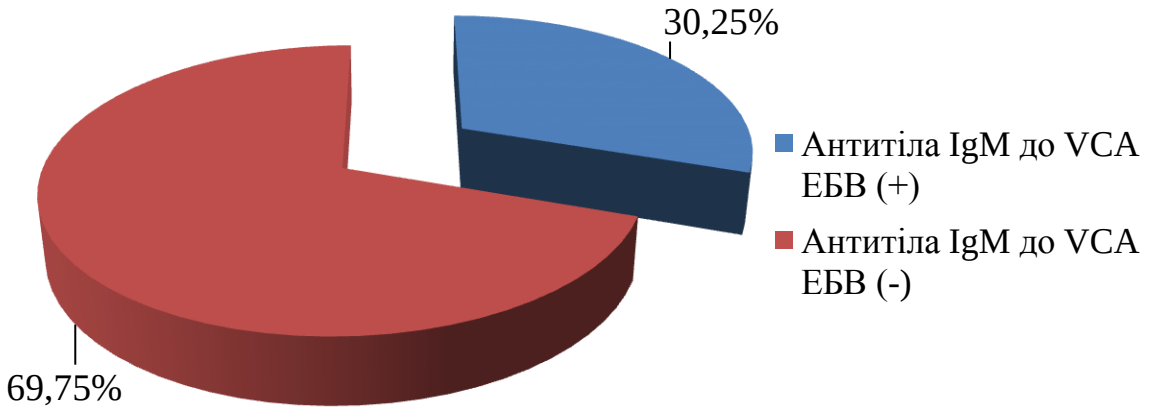

Рисунок 3.2 – Частота виявлення антитіл IgM до VCA ЕБВ у хворих на системний червоний вовчак

Підвищення титру антитіл IgG до EA, які є маркерами активної реплікації вірусу, фіксували у 82 хворих (68,91 %), а у 118 хворих (99,16 %) – підвищення титру антитіл IgG до NA, які зазвичай виявляються через 2–4 місяці після гострої фази й продукуються упродовж усього життя (табл. А.3.3, табл. А.3.4, рис. 3.3, рис. 3.4).

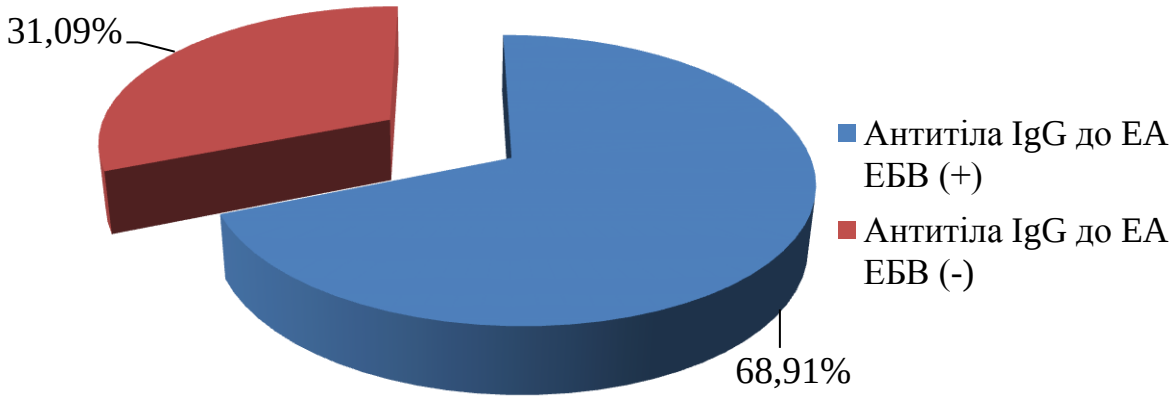

Рисунок 3.3 – Частота виявлення антитіл IgG до EA ЕБВ у хворих на системний червоний вовчак

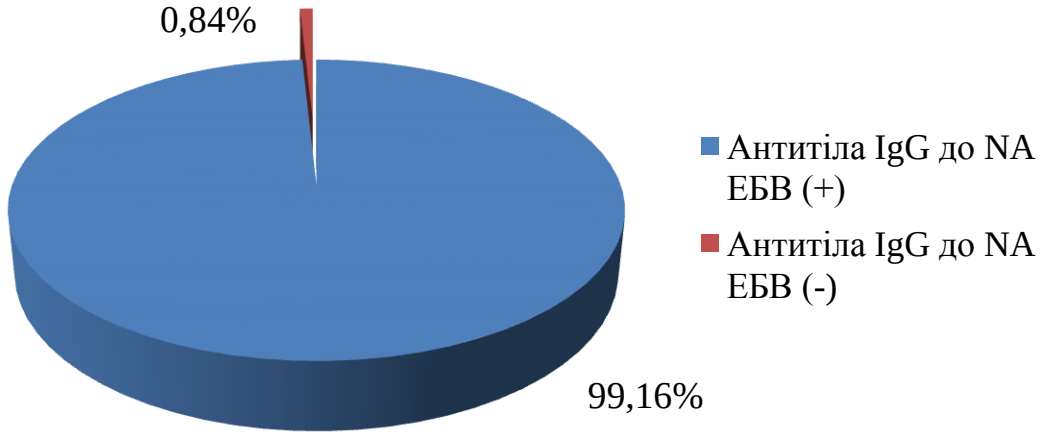

Рисунок 3.4 – Частота виявлення антитіл IgG до NA ЕБВ у хворих на системний червоний вовчак

Для верифікації наявності активних ЦМВ- і/або ЕБВ-інфекції ми провели ПЛР дослідження різних середовищ у хворих із підвищенням вмісту антитіл до вірусів з метою підтвердження активної вірусної інфекції.

Серед хворих на СЧВ із підвищеним титром антитіл до ЦМВ у 22 виявлено наявність ДНК ЦМВ вірусу у крові, у 16 хворих – на слизових оболонках, у 27 – у сечі. Результати представлено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Частота виявлення дезоксирибонуклеїнової кислоти цитомегаловірусу на різних середовищах у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Середовище	Кількість хворих, n = 43	
		абсолютна кількість, n	%
1	Кров	22	51,16
2	Зскрібок зі слизової оболонки ротової порожнини	16	37,21
3	Сеча	27	62,79
4	Асоціація (у декількох середовищах)	21	48,84

Серед хворих на СЧВ із підвищеним титром IgM до ЕБВ у 18 хворих виявлено ДНК вірусу у крові та у 30 хворих – на слизовій оболонці ротової порожнини (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Частота виявлення дезоксирибонуклеїнової кислоти вірусу М. Е. Епштейна – І. Барр на різних середовищах у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Середовище	Кількість хворих, n = 36	
		абсолютна кількість, n	%
1	Зскрібок зі слизової оболонки ротової порожнини	30	83,33
2	Кров	18	50,00
3	Асоціація (у декількох середовищах)	23	63,89

Загалом визначено (табл. А.3.5, рис. 3.5), що у 28 хворих на СЧВ (23,33 %) була лише активна ЦМВ-інфекція та у 21 хворого (17,50 %) – лише активна ЕБВ-інфекція. У 15 хворих на СЧВ (12,50 %) виявлено поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій одночасно (*третій крок*). У решти 56 хворих на СЧВ (46,67 %) активної ЦМВ- і/або активної ЕБВ-інфекції не виявлено, проте зафіксовано підвищення титру антитіл IgG до ЦМВ і/або ЕБВ.

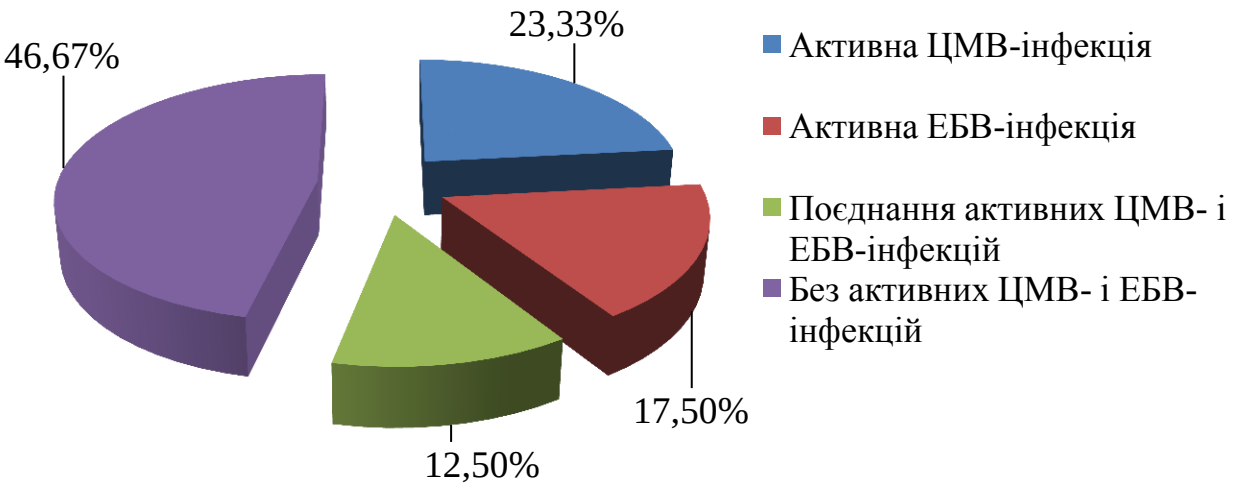

Рисунок 3.5 – Частота виявлення активної ЦМВ і/або активної ЕБВ інфекції у хворих на системний червоний вовчак

Отже, серед обстежених хворих на СЧВ у значної частини виявлено підвищення титру антитіл до ЦМВ та ЕБВ, а саме: 97,50 % хворих інфіковані ЦМВ і 99,17 % – ЕБВ. Активну фазу ЦМВ- і/або ЕБВ-інфекції виявлено у 53,33 %, з них у 23,33 % – активну ЦМВ-інфекцію, у 17,50 % – активну ЕБВ-інфекцію, у 12,50 % – поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій одночасно, що відображає актуальність проблеми діагностики герпесвірусної інфекції у них.

3.2 Частота наявності цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій у хворих на системний червоний вовчак залежно від статі, віку, тривалості системного червоного вовчака та ступеня його активності

Виконання другого завдання проводили у чотири кроки. На першому кроці ми визначили частоту наявності активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій залежно від статі, на другому – від віку хворих. Третім кроком встановлено частоту ЦМВ і ЕБВ інфекцій залежно від тривалості СЧВ, четвертим – залежно від ступеня його активності.

Результати виконання першого кроку наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Частота цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій залежно від статі хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Фаза інфікування ЦМВ і/або ЕБВ	Хворі на СЧВ			
		Жінки, n = 105		Чоловіки, n = 15	
		n	%	n	%
1	Активна ЦМВ-інфекція	28	26,67	0	0,00
2	Активна ЕБВ-інфекція	21	20,00	0	0,00
3	Поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	15	14,29	0	0,00
4	Без активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій	41	39,05	15	100,00

Констатовано, що активна ЦМВ-, і активна ЕБВ-інфекція та поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій були лише у жінок (у 64 хворих, що становить 60,96 % загальної кількості обстежених нами жінок, хворих на СЧВ), із яких у 28 хворих (26,67 %) була лише активна ЦМВ-інфекція, у 21 хворої (20,00 %) – лише активна ЕБВ-інфекція та у 15 хворих (14,29 %) – поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. У 41 жінки (39,05 %) та у всіх чоловіків (100,00 %) не було виявлено активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, що може свідчити про те, що у чоловіків на момент обстеження переважно була вказана інфекція у фазі інтеграції.

Результати виконання *другого кроку*, який присвячений з'ясуванню частоти інфікування ЦМВ і ЕБВ залежно від віку хворого, подано в табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Частота активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій залежно від віку хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Фаза інфікування ЦМВ і/або ЕБВ	Вік хворих на СЧВ					
		Хворі молодого віку, n = 69		Хворі середнього віку, n = 46		Хворі похилого віку, n = 5	
		n	%	n	%	n	%
1	Активна ЦМВ-інфекція	21	30,43	7*	15,22	0	0,00
2	Активна ЕБВ-інфекція	17	24,64	3*	6,52	1	20,00
3	Поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	10	14,49	5	10,87	0	0,00
4	Без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	21	30,43	31	67,39	4	80,00

Примітка.* – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих молодого віку ($p < 0,05$).

Як свідчить подана в табл. 3.4 інформація, випадки активної ЦМВ-інфекції достовірно ($p < 0,05$) частіше (21 випадок; 30,43 %) траплялись серед хворих на СЧВ молодого віку. Дещо менше випадків цієї інфекції виявлено серед хворих середнього віку (7 випадків; 15,22 %), у хворих похилого віку випадків активної ЦМВ-інфекції не виявлено (0,00 %).

Найчастіше активну ЕБВ-інфекцію фіксували у хворих на СЧВ молодого віку (17 випадків, 24,64 %), у хворих середнього віку зафіксовано лише 3 випадки (6,52 %), що свідчить про достовірну ($p < 0,05$) різницю частоти випадків активної ЕБВ-інфекції у хворих обох груп. У хворих похилого віку виявлено лише 1 випадок (20,00 %) активної ЕБВ-інфекції.

Активну ЦМВ-інфекцію, поєднану з активною ЕБВ-інфекцією, найчастіше діагностували у хворих на СЧВ молодого (10 випадків; 14,49 %), рідше – у хворих на СЧВ середнього віку (5 випадків; 10,87 %) і не виявляли у хворих похилого віку (0,00 %), проте достовірної різниці між частотою випадків поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ різного віку не було ($p > 0,05$).

Відповідно до отриманої нами інформації, можна стверджувати, що активна ЦМВ-інфекція і активна ЕБВ-інфекція та їх поєднання найчастіше траплялися у хворих на СЧВ віком від 18 до 44 років.

Результати *третього кроку* другого завдання дослідження, присвяченого з'ясуванню частоти активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій та їх поєднання залежно від тривалості недуги, наведено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5 – Частота цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій залежно від тривалості системного червоного вовчака

№ з/п	Групи хворих згідно з отриманими результатами виявлення вірусів	Тривалість СЧВ							
		Менше 1 року, n = 18		1–5 років, n = 38		6–10 років, n = 24		Понад 10 років, n = 40	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	Активна ЦМВ-інфекція	10	55,56	5*	13,16	2*	8,33	11*^	27,50
2	Активна ЕБВ-інфекція	0	0,00	0	0,00	6	25,00	15	37,50
3	Поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	6	33,33	5*	13,16	2*	8,33	2*	5,00
4	Без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	2	11,11	28*	73,68	14*	58,33	12#^	30,00

Примітки:

1. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих, СЧВ яких триває менше 1 року ($p < 0,05$);

2. # – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих, СЧВ яких триває 1–5 років ($p < 0,05$);

3. ^ – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків ураження у хворих, СЧВ яких триває 6–10 років ($p < 0,05$).

Як свідчить подана в табл. 3.5 інформація, активна ЦМВ-інфекція найчастіше траплялась серед недужих, які хворіли на СЧВ менше 1 року (10 хворих, 55,56 %). У інших групах активну ЦМВ-інфекцію виявляли з такою частотою: у 5 недужих, що хворіли 1–5 років (13,16 %), у 2 хворих, СЧВ яких тривав 6–10 років (8,33 %) і в 11 недужих, що хворіли більше 10 років (27,50 %).

Активну ЕБВ-інфекцію найчастіше діагностували у хворих, СЧВ яких тривав понад 10 років (15 випадків, 37,50 %). У хворих, СЧВ яких тривав 6–10 років, виявлено шість випадків, (25,00 %). У тих, що хворіли на СЧВ менше 1 року, та у хворих, СЧВ яких тривав 1–5 років, активної ЕБВ-інфекції не виявлено (0,00 %).

У хворих, СЧВ яких тривав менше 1 року, найчастіше виявляли поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (шість випадків, 33,33 %). Рідше поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій фіксували у хворих із тривалістю СЧВ 1–5 років (п’ять випадків, 13,16 %). У недужих, які хворіли на СЧВ від 6 до 10 років, зафіксовано два випадки поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (8,33 %), у хворих, СЧВ яких тривав понад 10 років, – два випадки (5,00 %).

Серед хворих, СЧВ яких тривав 1–5 років, найчастіше виявляли неактивні ЦМВ- і ЕБВ-інфекції (73,68 %), серед тих, що хворіли на СЧВ 6–10 років, такі зміни виявляли рідше (58,33 %). Неактивні ЦМВ- і ЕБВ-інфекції виявлено у 12 хворих на СЧВ із тривалістю хвороби понад 10 років (30,00 %) та у 2 хворих із тривалістю недуги менше 1 року (11,11 %).

Відповідно до отриманих нами результатів, активну ЦМВ-інфекцію частіше виявляли у хворих із тривалістю СЧВ менше 1 року, активну ЕБВ-інфекцію – у хворих із тривалістю СЧВ більше 10 років, поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій – у хворих із анамнезом хвороби СЧВ менше 1 року.

Четвертий крок дослідження присвячено аналізу частоти активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій залежно від ступеня активності. Ми виявили два випадки (18,18 %) активної ЦМВ-інфекції у хворих на СЧВ I ступеня активності. Серед хворих цієї групи не зафіксовано випадків активної ЕБВ-інфекції чи поєднання

активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (0,00 %). Серед хворих на СЧВ II ступеня активності виявлено сім випадків активної ЦМВ-інфекції (16,28 %), чотири випадки активної ЕБВ-інфекції (9,30 %) і два випадки одночасно активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (4,65 %). Серед хворих на СЧВ III ступеня активності виявлено вісім випадків активної ЦМВ-інфекції (22,22 %), вісім випадків активної ЕБВ-інфекції (22,22 %) та сім випадків поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (19,44 %). Серед хворих на СЧВ IV ступеня активності зафіксовано 11 випадків активної ЦМВ-інфекції (36,57 %), 9 випадків активної ЕБВ-інфекції (34,62 %), а також 6 випадків поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (20,00 %). Результати наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6 – Частота випадків цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій у хворих на системний червоний вовчак залежно від ступеня активності хвороби

№ з/п	Ступінь активності СЧВ, кількість хворих	Загальна кількість випадків активної інфекції		Активна ЦМВ-інфекція		Активна ЕБВ-інфекція		Поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%	n	%	n	%
1	I, n=11	2	18,18	2	18,18	0	0,00	0	0,00
2	II, n=43	13	36,11	7	16,28	4	9,30	2	4,65
3	III, n=36	23	63,89	8	22,22	8	22,22	7	19,44
4	IV, n=30	26	86,67	11	36,57	9	34,62	6	20,00

Нами виявлено достовірний зв’язок між наявністю активної ЦМВ-інфекції й активністю СЧВ (χ^2 = 20,14, p = 0,00), активної ЕБВ-інфекції й активністю СЧВ (χ^2 = 12,64, p = 0,01), а також поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій і активністю СЧВ (χ^2 = 10,51, p = 0,01). Це свідчить про зростання частоти випадків активних ЦМВ- і /або ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ зі зростанням ступеня активності хвороби.

Результати аналізу середніх значень титру антитіл IgM та IgG до ЦМВ у хворих на СЧВ із різним ступенем активності хвороби наведено у табл. 3.7.

Таблиця 3.7 – Середні значення титру антитіл до цитомегаловірусу у хворих на системний червоний вовчак із різним ступенем активності хвороби

№ з/п	Антитіла	Хворі на СЧВ; n= 120, M ± m	Ступінь активності СЧВ			
			I; n= 11 M ± m	II; n = 43 M ± m	III; n = 36 M ± m	IV; n = 30 M ± m
1	Антитіла IgM до ЦМВ (0–10 Од/мл)	7,75 ± 0,77	5,25 ± 0,85	5,30 ± 0,73	7,24 ±1,31	11,20 ±1,48
2	Антитіла IgG до ЦМВ (0–10 Од/мл)	135,27 ± 12,89	94,05 ± 22,58	105,16 ± 14,21	106,47 ± 12,87	131,63 ± 24,05

Примітка. Статистично підтвердженої різниці у хворих на СЧВ із різним ступенем активності не виявлено, $p > 0,05$.

Як бачимо з табл. 3.12, середній титр антитіл IgM до ЦМВ у хворих на СЧВ становив 7,75 ± 0,77 Од/мл, а середній титр антитіл IgG до ЦМВ – 135,27 ± 12,89 Од/мл. Середній титр антитіл IgM був найвищим у хворих на СЧВ із активністю IV ступеня (11,20 ± 1,48 Од/мл), у хворих із активністю I ступеня цей показник був найнижчим (5,25 ± 0,85 Од/мл). Середній титр антитіл IgM до ЦМВ у хворих із активністю II ступеня становив 5,30 ± 0,73, а з активністю III ступеня – 7,24 ± 1,31 Од/мл. Середній титр антитіл IgM до ЦМВ зростає зі зростанням ступеня активності, проте не виявлено достовірної відмінності між титром антитіл IgM до ЦМВ у хворих на СЧВ із різним ступенем активності.

Середній титр антитіл IgG до ЦМВ у хворих на СЧВ був найвищим у хворих із IV ступенем активності (131,63 ± 24,05 Од/мл), у хворих із активністю I ступеня цей показник був найнижчим (94,05 ± 22,58 Од/мл). Середній титр антитіл IgG до ЦМВ у хворих із активністю II ступеня становив 105,16 ± 14,21

Од/мл, у хворих із активністю III ступеня – 106,47 ± 12,87 Од/мл. Середній титр антитіл IgG також зростав зі зростанням ступеня активності СЧВ, проте достовірної різниці між титрами антитіл IgG до ЦМВ у хворих на СЧВ із різним ступенем активності також не виявлено.

Результати аналізу середніх значень титру антитіл IgM та IgG до ЕБВ у хворих на СЧВ із різним ступенем активності недуги подано у табл. 3.8.

Таблиця 3.8 – Середні значення титру до вірусу М. Е. Епштейна – І. Барр у хворих на системний червоний вовчак із різним ступенем активності хвороби

№ з/п	Антитіла	Хворі на СЧВ; n= 120, M ± m	Ступінь активності СЧВ			
			I; n= 11 M ± m	II; n = 43 M ± m	III; n = 36 M ± m	IV; n = 30 M ± m
1	Антитіла IgM до VCA ЕБВ (0–10 Од/мл)	4,09 ± 0,38	2,54 ± 0,46	2,75 ± 0,33	4,67 ± 0,76	5,84 ± 1,01
2	Антитіла IgG до NA ЕБВ (0–10 Од/мл)	133,37 ± 9,00	132,96 ± 31,44	133,84 ± 10,87	133,71 ± 13,72	134,54 ± 20,45

Примітка. Статистично підтвердженої різниці у хворих на СЧВ із різним ступенем активності не виявлено, $p > 0,05$.

Аналізуючи титр антитіл до ЕБВ, ми з'ясували, що середнє значення титру антитіл IgM до VCA у хворих на СЧВ становить 4,09 ± 0,38 Од/мл, а середнє значення титру антитіл до NA вірусу – 133,37 ± 9,00 Од/мл. У хворих на СЧВ із активністю I ступеня середній титр антитіл IgM до VCA ЕБВ був найнижчим (2,54 ± 0,46 Од/мл), у хворих із активністю IV ступеня – найвищим (5,84 ± 1,01 Од/мл). Середній титр антитіл до цього ж антигену у хворих із активністю II ступеня становив 2,75 ± 0,33 Од/мл, у хворих із активністю III

ступеня – 4,67 ± 0,76 Од/мл. Середній титр антитіл IgM до VCA ЕБВ також зростав зі зростанням ступеня активності СЧВ, проте достовірної різниці між титрами антитіл IgM до VCA ЕБВ у хворих на СЧВ із різними ступенями активності не зафіксовано.

Визначивши титр антитіл IgG до NA ЕБВ у хворих на СЧВ, ми виявили, що середній титр антитіл IgG до цього ж антигену у хворих із активністю IV ступеня був найвищим (134,54 ± 20,45 Од/мл), у хворих із активністю I ступеня – найнижчим (132,96 ± 31,4 Од/мл). Середній титр антитіл IgG до NA ЕБВ у хворих із активністю II ступеня становив 133,84 ± 10,87 Од/мл, у хворих із активністю III ступеня – 133,71 ± 13,72 Од/мл. Середній титр антитіл IgG до NA ЕБВ також зростав зі зростанням ступеня активності СЧВ, проте достовірної різниці між титрами цих антитіл у хворих на СЧВ із різними ступенями активності також не виявлено.

Отже, нами констатовано помірне зростання титру антитіл до ЦМВ і ЕБВ зі зростанням ступеня активності СЧВ.

Для вивчення залежності фази інфікування ЦМВ і ЕБВ від активності СЧВ проведено аналіз результатів оцінки активності за шкалою SLEDAI. Середнє значення показника SLEDAI у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією становить 21,11 ± 1,22 бала, що достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. У хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією середнє значення показника SLEDAI становить 23,52 ± 1,23 бала, що також достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Середнє значення показника SLEDAI у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекції також достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Результати дослідження представлено у табл. 3.9.

Таблиця 3.9 – Середнє значення сумарного показника SLEDAI у хворих із системним червоним вовчаком

№ з/п	Фаза інфікування	Середнє значення сумарного показника SLEDAI
1	Активна ЦМВ-інфекція	$21,11^{***} \pm 1,22$
2	Активна ЕБВ-інфекція	$23,52^{\#\#\#} \pm 1,23$
3	Поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	$18,53^{ooo} \pm 1,38$
4	Без активних ЦМВ- і/або ЕБВ-інфекцій	$10,77 \pm 0,81$

Примітки:

1. *** –p<0,001 – за t-критерієм Стьюдента порівняно з хворими без активної ЦМВ-інфекції і/або активної ЕБВ-інфекції;

2. $^{\#\#\#}$ –p<0,001 – за t-критерієм Стьюдента порівняно з хворими без активної ЦМВ-інфекції і/або активної ЕБВ-інфекції;

3. ^{ooo} –p<0,001 – за t-критерієм Стьюдента порівняно з хворими без активної ЦМВ-інфекції і/або активної ЕБВ-інфекції.

Тобто, середнє значення показника SLEDAI у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-, активною ЕБВ- та поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій є достовірно вищим, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій.

Резюме. Переважна більшість хворих на СЧВ були інфіковані ЦМВ (97,50 %) та ЕБВ (99,17 %). У 53,33 % хворих ЦМВ і ЕБВ були у активній фазі (у 23,33 % – ЦМВ-інфекція у фазі реплікації, у 17,50 % – ЕБВ- інфекція у фазі реплікації та у 12,50 % – їх поєднання). Поширення активної вірусної інфекції у хворих на СЧВ залежить від статі (активні ЦМВ- і ЕБВ-інфекції та їх поєднання достовірно частіше трапляються у жінок) та віку – вони вірогідно частіше бувають у хворих молодого віку.

Активну ЦМВ-інфекцію частіше виявляють у хворих із тривалістю СЧВ менше 1 року, активну ЕБВ-інфекцію – у хворих із тривалістю недуги більше 10 років, поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій – у хворих, СЧВ яких

триває менше 1 року. Зростання ступеня активності СЧВ супроводжується достовірним ($p < 0,05$) зростанням частоти випадків активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, а також зростанням середніх значень титру антитіл IgM та IgG до цих вірусів у хворих зі зростанням ступеня активності недуги.

Середнє значення показника SLEDAI у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією(21,11 ± 1,22 балів), активною ЕБВ-інфекцією (23,52 ± 1,23 балів) та поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (18,53 ± 1,38) було достовірно ($p < 0,05$) більшим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (10,77 ± 0,81 балів), що свідчить про значний вплив активних вірусних інфекцій на клінічні та лабораторні прояви захворювання, й загалом на активність захворювання.

Результати, подані у розділі 3, опубліковані в наукових працях [5, 8] та апробовані на форумах [2, 9].

РОЗДІЛ 4
КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ІЗ АКТИВНОЮ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

4.1 Клінічні показники

Для визначення діагностичної цінності клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією (третє завдання) проведено аналіз частоти основних відхилень за результатами клінічного (скарги, результати об'єктивного огляду) та лабораторного (загальний і біохімічний аналіз крові, протеїнограма, вміст ЦІК та специфічні імунологічні дослідження) обстеження. Для розв'язання третього завдання виділено два етапи. Перший етап полягав у вивченні частоти клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ, на другому етапі аналізували лабораторні показники.

На першому етапі за результатами аналізу клінічних показників уражень внутрішніх органів нами проведено вивчення основних скарг і виявлено у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією достовірно ($p < 0,05$) частіше скарги на біль у суглобах, біль у м'язах, мерзлякуватість кінцівок, відчуття сухості в очах, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Достовірної відмінності між частотою інших скарг у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією та у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено. Результати аналізу частоти скарг у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією та хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій наведено в табл. А.4.1 і рис. 4.1.

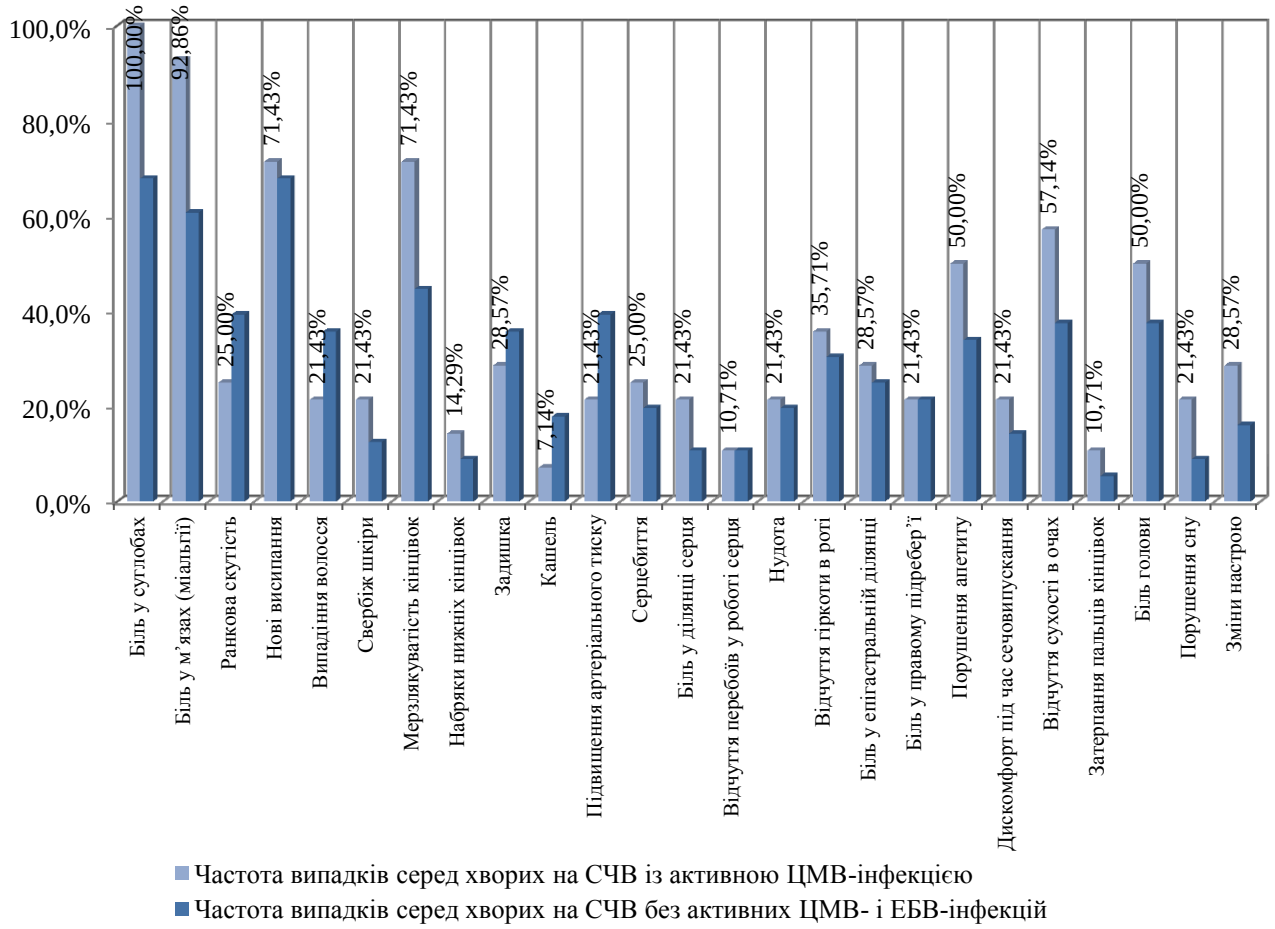

Рисунок 4.1 – Частота скарг у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

Серед хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією достовірно частіше, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, траплялися скарги на біль у суглобах, міальгії, мерзлякуватість кінцівок та відчуття сухості в очах.

Аналізуючи діагностичну цінність скарг у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ми зафіксували, що чутливість скарги на біль у суглобах як маркера активної ЦМВ-інфекції досягає 100,00 %, специфічність – 32,14 %, точність – 54,76 %, виявлено достовірний зв’язок між маркером і належністю до групи з активною ЦМВ-інфекцією (прямий зв'язок, коефіцієнт контингенції 0,37).

Біль у м’язах (міальгії) у 3,88 разу частіше траплялися у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій

(чутливість – 85,71 %, специфічність – 39,29 %, точність – 54,76 %). Виявлено статистично підтверджений зв'язок між маркером і належністю до групи з активною ЦМВ-інфекцією (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,55).

У 3,11 разу частіше у хворих із активною ЦМВ-інфекцією фіксували скарги на мерзлякуватість кінцівок, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 71,43 %, специфічність – 55,43 %, точність – 59,17 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,51).

Достовірного зв’язку між іншими скаргами у хворих на СЧВ і наявністю активної ЦМВ-інфекції не виявлено. Результати вивчення діагностичної цінності скарг у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією подано в табл. А.4.2.

Результати дослідження показали, що серед скарг у хворих на СЧВ біль у суглобах, міальгії і мерзлякуватість кінцівок є проявом активної ЦМВ-інфекції.

Провівши аналіз клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів, ми з’ясували, що підвищення температури тіла втричі частіше траплялося у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ- інфекцій (чутливість – 60,71 %, специфічність – 66,07 %, точність – 64,29 %). Між маркером і належністю до групи з активною ЦМВ-інфекцією встановлено статистично достовірний зв’язок (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,50).

У 13 хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією ретикулярне ліведо (46,43 %), що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (23,21 %).

Серед уражень нервової системи у половини хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією (50,00 %) виявлено психоз. Такі ж зміни фіксували лише у 19,64 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Констатовано, що вказані прояви достовірно частіше ($p < 0,05$) були у хворих із активною ЦМВ-інфекцією.

У хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією міозит (67,86 %) і артрит (100,0 %) діагностовано достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (41,07 %; 62,50 %).

Дискоїдні висипання виявлено лише у 10,71 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією.

Фотосенсибілізацію та виразки слизових оболонок також достовірно частіше ($p < 0,05$) зафіксовано у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих із активною ЦМВ-інфекцією (50,00 і 28,57 %; 12,50 і 0,00 % відповідно). Алопецію достовірно частіше ($p < 0,05$) зафіксовано у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих із активною ЦМВ-інфекцією (41,07 і 14,29 % відповідно).

Достовірної відмінності між частотою інших клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією та у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено (табл. А.4.3, рис. 4.2а–4.2б).

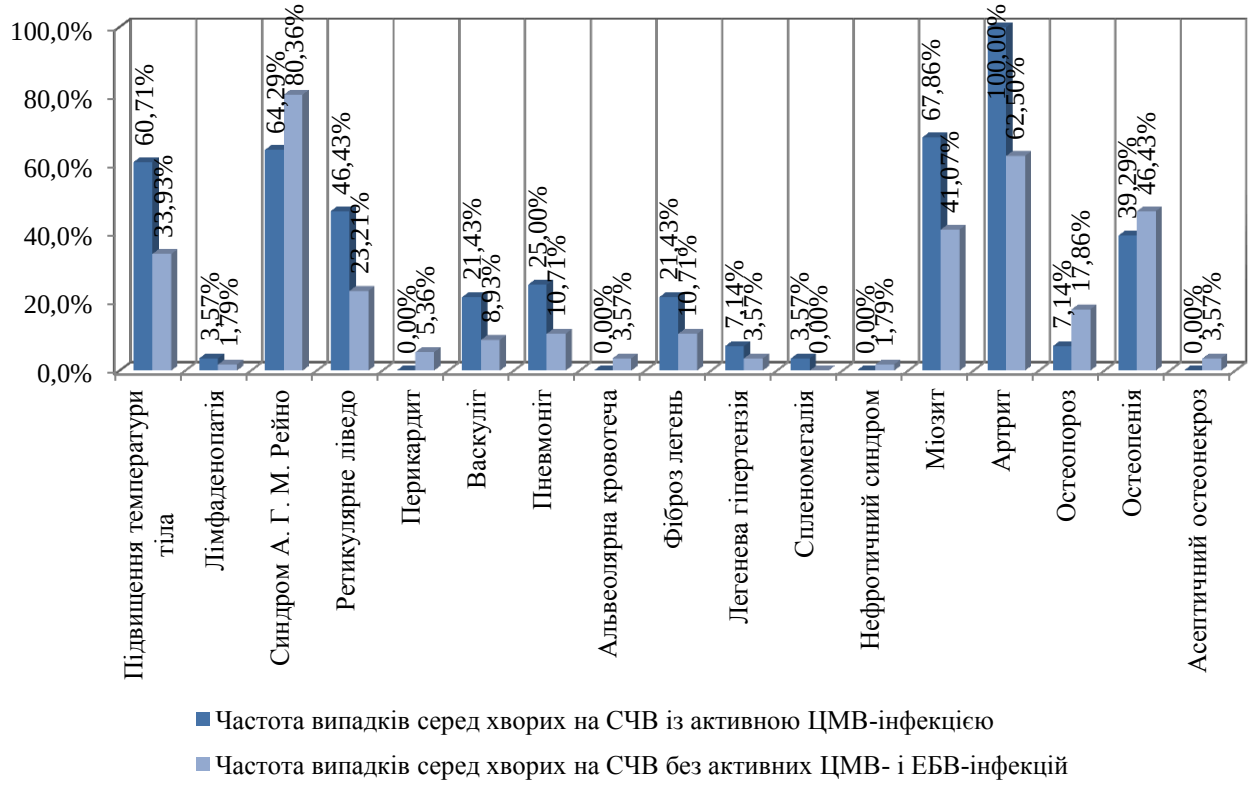

Рисунок 4.2а – Частота клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією

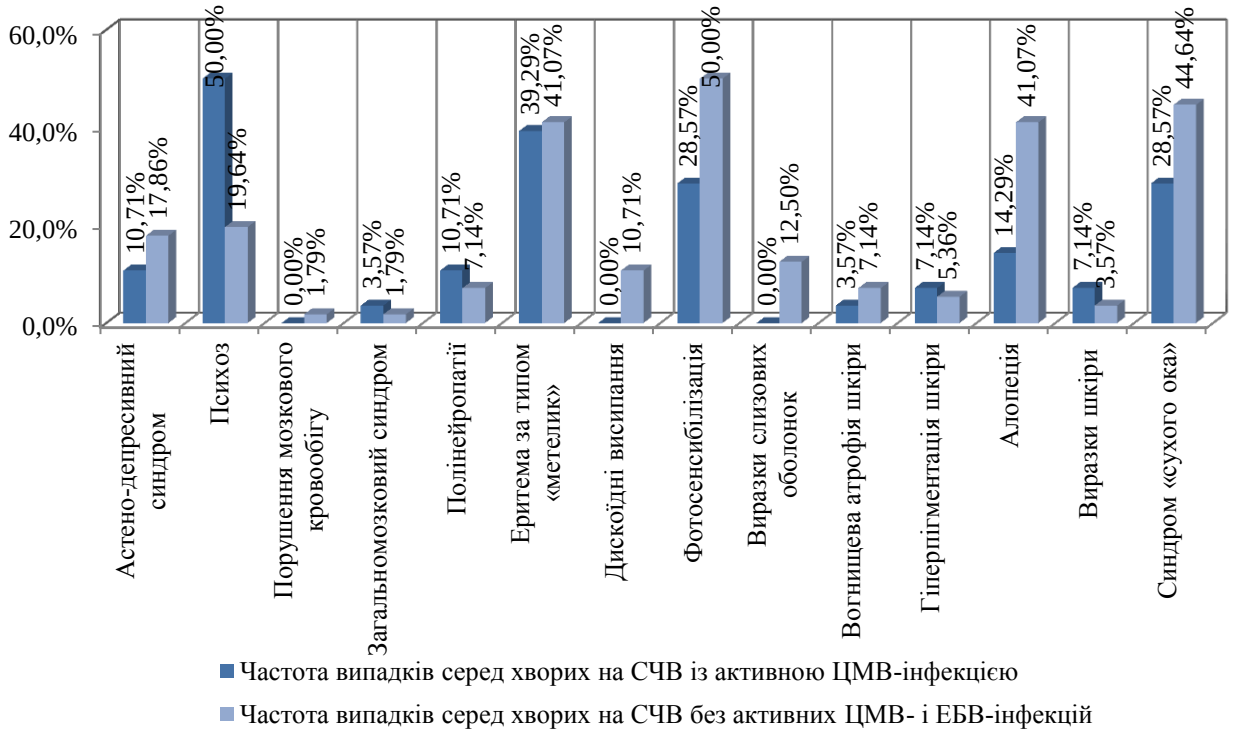

Рисунок 4.2б – Частота клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією

У хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією серед клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів достовірно частіше виявлено підвищення температури тіла, ретикулярне ліведо, психоз, артрит і міозит, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Аналізуючи діагностичну цінність клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів, ми діагностували серед уражень нервової системи психоз у 4,09 разів частіше у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 50,00 %, специфічність – 80,36 %, точність – 70,24 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,61).

Міозит у 3,03 разу частіше фіксували у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 67,86 %, специфічність – 58,93 %, точність – 61,90 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,50).

Чутливість артриту як маркера активної ЦМВ-інфекції досягає 100,00 %, специфічність – 37,50 %, точність – 58,33 % (прямий зв'язок, коефіцієнт контингенції 0,41). Достовірного зв’язку між іншими клінічними показниками коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ і наявністю активної ЦМВ-інфекції не виявлено (табл. А.4.4).

Тобто у хворих на СЧВ серед клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів або підвищення температури тіла, або психоз, або артрит, або міозит можуть бути маркерами активної ЦМВ-інфекції.

4.2 Лабораторні показники

Другий етап дослідження полягав у аналізі частоти лабораторних показників коморбідних уражень загального аналізу крові (перший крок), біохімічного аналізу крові (другий крок) та імунологічних показників (третій крок).

На першому кроці, вивчаючи зміни у загальному аналізі крові, серед хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією діагностували 24 випадки (85,71 %) анемії, що достовірно ($p < 0,05$) частіше, ніж серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (62,50 %).

У половини хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією виявлено лейкопенію. Такі ж зміни у загальному аналізі крові зафіксовано у 19,11 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Тобто лейкопенію достовірно частіше ($p < 0,05$) виявляли у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Лімфопенію також достовірно частіше ($p < 0,05$) діагностовано у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією (50,00 %), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (25,00 %). Достовірної відмінності між частотою інших змін у загальному аналізі крові у хворих із активною ЦМВ-інфекцією та у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено (табл. А.4.5, рис. 4.3).

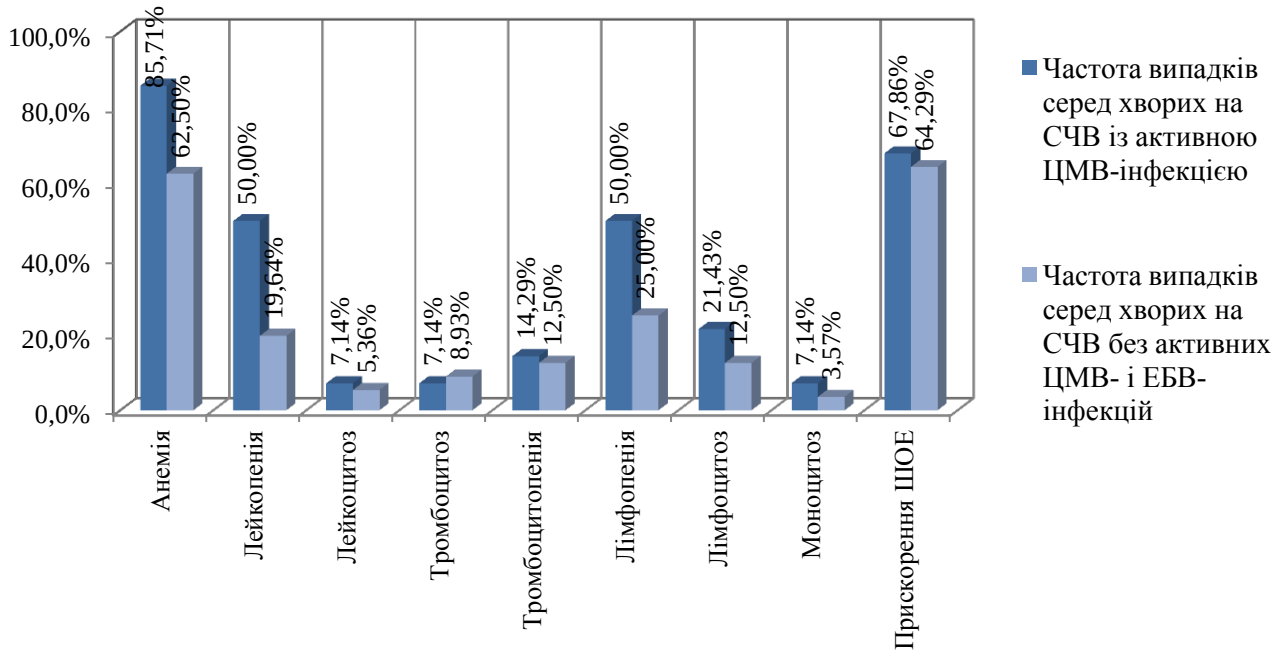

Рисунок 4.3 – Частота відхилень у загальному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак

Анемію, лейкопенію та лімфопенію достовірно частіше виявлено у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією.

Аналіз діагностичної цінності змін у загальному аналізі крові показав, що анемію у 3,60 разу частіше виявлено у хворих із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 85,71 %, специфічність – 37,50 %, точність – 53,57 %). Ризик мати активну ЦМВ-інфекцію у 2,54 разу вищий, якщо є анемія (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,57). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЦМВ-інфекції у випадку анемії становить 40,68 %, а відсутність цього маркера – у 84,00 % свідчить про відсутність активної ЦМВ-інфекції.

Зменшення кількості лейкоцитів у 4,09 разу частіше виявляли у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 50,00 %, специфічність – 80,37 %, точність – 70,24 %). Ризик мати активну ЦМВ інфекцію у 2,36 разу вищий у разі лейкопенії (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,61). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЦМВ-інфекції у випадку лейкопенії становить 56,00

%, а відсутність цього маркера – у 76,27 % свідчить про відсутність активної ЦМВ-інфекції.

Лімфопенію утричі частіше виявляли у хворих із активною ЦМВ-інфекцією (чутливість – 50,00 %, специфічність – 75,00 %, точність – 66,67 %), ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Ризик виникнення активної ЦМВ інфекції удвічі вищий у разі лімфопенії (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,50). Наявність активної ЦМВ-інфекції у випадку лімфопенії становить 50,00 %, а відсутність цього маркера – у 67,50 % свідчить про відсутність активної ЦМВ-інфекції.

Достовірного зв’язку інших змін загального аналізу крові у хворих на СЧВ для діагностики активної ЦМВ-інфекції не виявлено.

Результати аналізу діагностичної цінності змін загального аналізу крові хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією представлено в табл. А.4.6.

Результати досліджень дозволяють стверджувати, що анемія, лейкопенія і лімфопенія мають достовірний зв'язок із наявністю активної ЦМВ-інфекції.

Кількість еритроцитів у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією була дещо менша, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p > 0,05$).

Істотна закономірність виявлена для гемоглобіну: вміст гемоглобіну у хворих із активною ЦМВ інфекцією був достовірно ($p < 0,05$) меншим, ніж у хворих на СЧВ, у яких не фіксували активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

У хворих із активною ЦМВ-інфекцією кількість лейкоцитів була достовірно ($p < 0,05$) менша, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Кількість лімфоцитів у хворих із активною ЦМВ-інфекцією була достовірно менша, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Кількість моноцитів у хворих із активною ЦМВ-інфекцією була дещо менша ($p > 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

У хворих із активною ЦМВ-інфекцією та хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій кількість тромбоцитів достовірно не відрізнялася ($p > 0,05$).

У хворих із активною ЦМВ-інфекцією ШОЕ була достовірно ($p < 0,05$) більша, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (30,79 ± 3,26 мм/год і 24,21 ± 2,04 мм/год відповідно). Результати дослідження наведено в табл. А.4.7.

Тобто значення гемоглобіну, кількості лейкоцитів і лімфоцитів у хворих із активною ЦМВ-інфекцією були достовірно меншими, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, а значення ШОЕ – достовірно більшим.

Другий крок дослідження передбачав визначення частоти змін окремих показників біохімічного аналізу крові. У хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією виявлено 11 випадків (39,29 %) підвищення активності АлТ, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (5,36 %).

Достовірної відмінності між частотою інших змін у біохімічному аналізі крові у хворих із активною ЦМВ-інфекцією та у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено (табл. А.4.8, рис. 4.4).

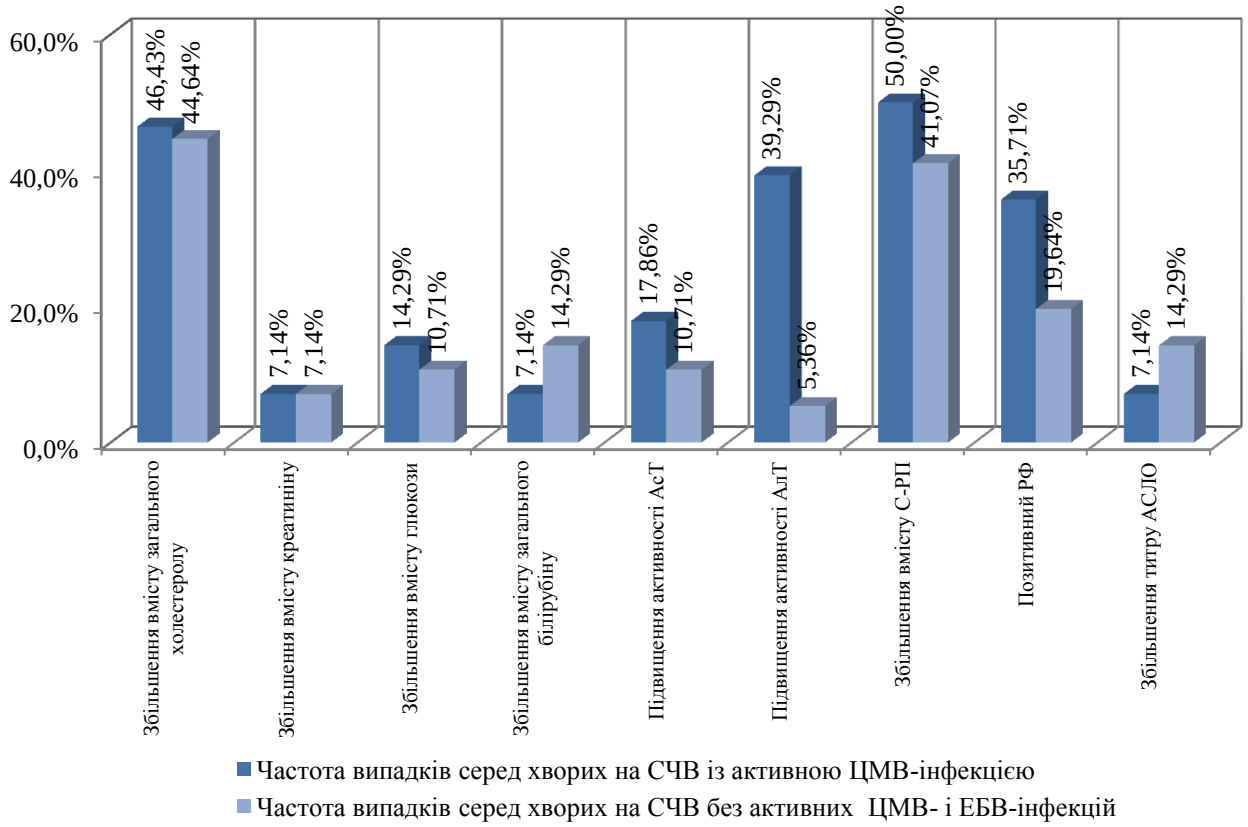

Рисунок 4.4 – Частота відхилень у біохімічному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак

Підвищення активності АлТ виявляли у 3,38 разу частіше у хворих із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 39,29 %, специфічність – 83,93 %, точність – 69,05 %). У разі підвищення активності АлТ удвічі зростає ризик мати активну ЦМВ-інфекцію (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,54). Нявність активної ЦМВ-інфекції у випадку підвищення активності АлТ становить 55,00 %, а відсутність цієї ознаки – у 73,44 % свідчить про відсутність активної ЦМВ-інфекції.

Достовірного зв’язку інших змін біохімічного аналізу крові у хворих на СЧВ для діагностики активної ЦМВ-інфекції не виявлено (табл. А.4.9).

Відповідно до отриманих результатів, підвищення активності АлТ пов’язано з активною ЦМВ-інфекцією у хворих на СЧВ.

Уміст загального холестеролу, креатиніну й АсТ був дещо більшим у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p > 0,05$). Уміст глюкози та загального білірубіну у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією був дещо меншим, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p > 0,05$). Уміст АлТ у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією був достовірно ($p < 0,05$) більшим, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (35,63 ± 3,39 і 26,32 ± 4,44 од/л відповідно). Уміст С-РП у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією був більшим, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (11,59 ± 2,53 і 9,30 ± 1,51 мг/л відповідно, $p > 0,05$). Титр АСЛО у хворих із активною ЦМВ-інфекцією та без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій достовірно не відрізнявся (166,93 ± 9,70 і 182,25 ± 14,85 АО відповідно, $p > 0,05$). Результати дослідження наведено в табл. А.4.10.

У хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією активність АлТ була достовірно більшою, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

У хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією виявлено 12 випадків (54,55 %) збільшення вмісту γ-глобулінів, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (26,67 %).

Достовірної відмінності між частотою інших змін у протеїнограмі хворих із активною ЦМВ-інфекцією та хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено (табл. А.4.11, рис. 4.5).

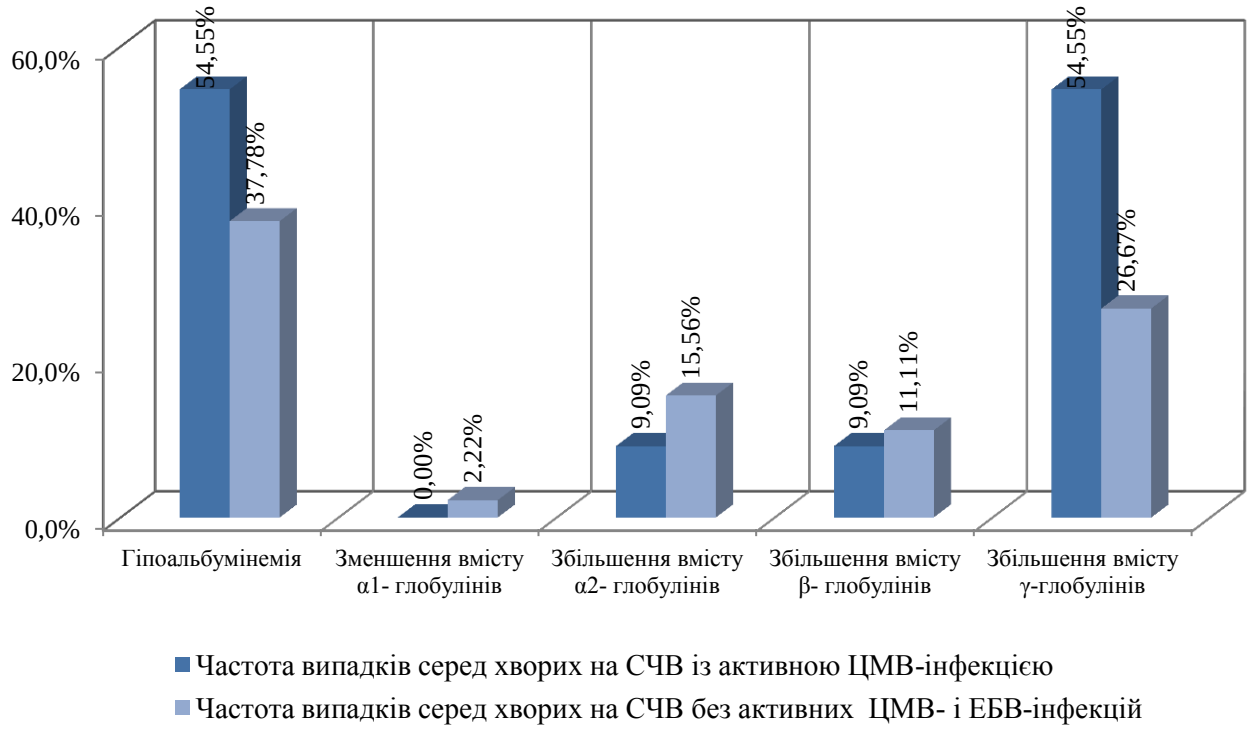

Рисунок 4.5 – Частота відхилень у протеїнограмі хворих на системний червоний вовчак

Відповідно до отриманих результатів, збільшення вмісту γ-глобулінів частіше виявляли у хворих із активною ЦМВ-інфекцією.

Аналіз діагностичної цінності змін у протеїнограмі хворих на СЧВ показав, що збільшення вмісту γ-глобулінів у 3,30 разу частіше діагностовано у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 54,55 %, специфічність – 73,33 %, точність – 67,16 %). Ризик активної ЦМВ-інфекції у 2,15 разу вищий у хворих зі збільшенням вмісту γ-глобулінів (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,53). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЦМВ-інфекції у разі збільшення вмісту γ-глобулінів становить 50,00 %, відсутність цього

маркера – у 76,74 % свідчить про відсутність активної ЦМВ-інфекції. Достовірного зв'язку інших змін протеїнограми у хворих на СЧВ для діагностики активної ЦМВ-інфекції не виявлено (табл. А.4.12).

Отже, виявлено достовірну залежність між збільшенням вмісту γ-глобулінів і активною ЦМВ-інфекцією у хворих на СЧВ.

Уміст загального білка та α_1-глобулінів був дещо більшим у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих із активною ЦМВ-інфекцією ($p > 0,05$). У хворих із активною ЦМВ-інфекцією вміст альбуміну та α_2-глобулінів був дещо меншим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p > 0,05$). Уміст β-глобулінів у хворих із активною ЦМВ-інфекцією та у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій достовірно не відрізнявся (12,17 ± 0,35 г/л; 12,74 ± 0,39 г/л відповідно, $p > 0,05$). Уміст γ-глобулінів був достовірно ($p < 0,01$) більшим у хворих із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Результати дослідження наведено в табл. А.4.13.

У хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією вміст γ-глобулінів був достовірно більшим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

У двох хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією (14,29 %) виявлено збільшення титру великих ЦІК. Такі ж зміни виявлено у 14 хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (38,89 %). Таким чином, збільшення титру великих ЦІК достовірно частіше ($p < 0,05$) виявлено у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Достовірної відмінності між частотою інших змін вмісту ЦІК хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією і хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено. Результати частоти зміни вмісту ЦІК представлено у табл. А.4.14 і на рис. 4.5.

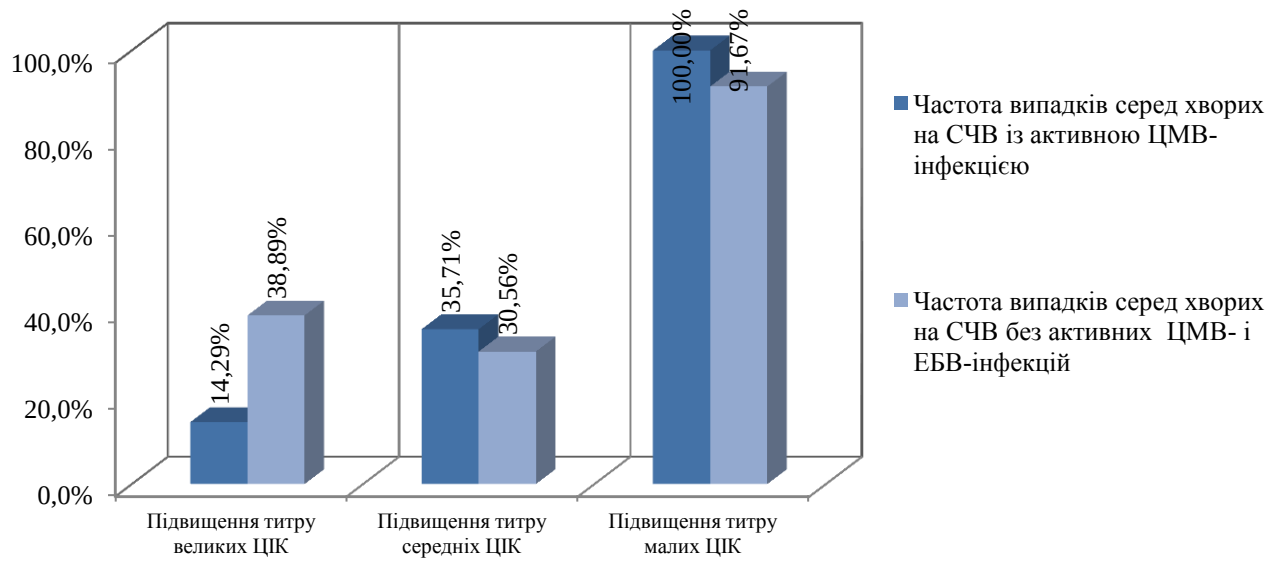

Рисунок 4.5 – Частота зміни вмісту циркулювальних імунних комплексів у хворих на системний червоний вовчак

Відповідно до отриманих результатів, збільшення вмісту великих і малих ЦІК частіше виявляли у хворих на СЧВ без активних ЦМВ і ЕБВ інфекцій.

У хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій частіше фіксували збільшення вмісту великих ЦІК (чутливість – 14,29 %, специфічність – 61,11 %, точність – 48,00 %, зворотній зв'язок, коефіцієнт асоціації -0,58). Достовірного зв’язку інших змін вмісту ЦІК у хворих на СЧВ для діагностики активної ЦМВ-інфекції не виявлено. Результати дослідження подано в табл. А.4.15.

Отже, не виявлено достовірної залежності між збільшенням вмісту різних ЦІК і активною ЦМВ-інфекцією.

Уміст великих ЦІК був більшим у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією (152,06 ± 22,47 Од; 144,29 ± 34,28 Од, $p > 0,05$). Уміст середніх і малих ЦІК у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією був більшим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, проте ці значення достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$).

Результати аналізу вмісту ЦІК у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією представлено в табл. А.4.16.

Результати проведеного нами аналізу вмісту ЦІК у хворих на СЧВ дозволяють стверджувати, що у хворих із активною ЦМВ-інфекцією виявляють помірне зменшення вмісту великих і підвищення титру середніх і малих ЦІК.

Проаналізувавши деякі специфічні імунологічні показники, ми діагностували у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією 11 випадків (39,29 %) виявлення LE-клітин, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (19,64 %).

У 96,43 % хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією виявлено підвищення титру anti-dsDNA. Такі ж зміни специфічних імунологічних змін зафіксовано у 78,57 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Тобто підвищення титру anti-dsDNA достовірно частіше ($p < 0,05$) виявляють у хворих на СЧВ із активною ЦМВ інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM також достовірно частіше ($p < 0,05$) діагностовано у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією (50,00 %), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (10,71 %).

Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgG достовірно частіше ($p < 0,05$) діагностовано у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (16,07 %), ніж у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією (0,00 %).

Зменшення показника загального комплементу достовірно частіше ($p < 0,05$) діагностовано у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією (84,61 %), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (58,70 %).

Достовірної відмінності між частотою інших змін специфічних імунологічних показників у хворих із активною ЦМВ-інфекцією та у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено (табл. А.4.17, рис. 4.6)

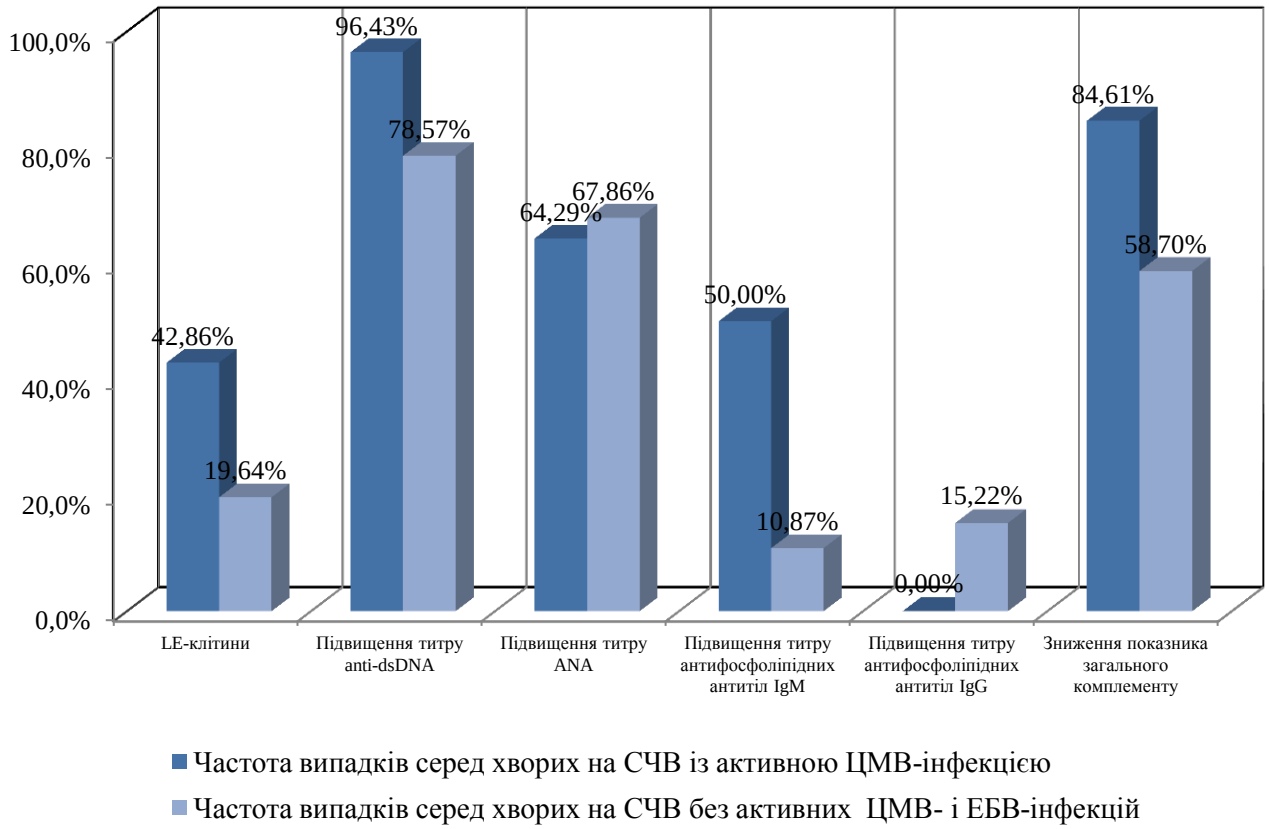

Рисунок 4.6 – Частота змін специфічних імунологічних досліджень хворих на системний червоний вовчак

Отже, ми достовірно частіше виявляли наявність LE-клітин, підвищення титру anti-dsDNA, підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM і зменшення показника загального комплементу у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Ризик мати активну ЦМВ інфекцію за наявності LE-клітин у 1,99 разу вищий (чутливість – 42,86 %, специфічність – 80,36 %, а точність – 67,86 %). LE-клітини майже втричі частіше виявляли у хворих із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,51). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЦМВ-інфекції за наявності LE-клітин становить 52,17 %, а відсутність LE-клітин – у 73,77 % свідчить про відсутність активної ЦМВ-інфекції.

Підвищення титру anti-dsDNA у 7,36 разу частіше виявлено у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Ризик мати активну ЦМВ-інфекцію у випадку підвищення титру анти-ДНК у 4,94 разу вищий (чутливість – 96,43 %, специфічність – 21,43 %, точність – 46,43 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,76). Наявність активної ЦМВ-інфекції у разі підвищення титру anti-dsDNA становить 38,03 %, а відсутність цього маркера – у 92,31 % свідчить про відсутність активної ЦМВ-інфекції.

Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM у 8,20 рази частіше фіксували у хворих із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ- інфекцій (чутливість – 50,00 %, специфічність – 89,13 %, точність – 80,00 %). Ризик мати активну ЦМВ-інфекцію у разі підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM у чотири рази вищий (прямий зв’язок, коефіцієнт асоціації 0,78). Наявність активної ЦМВ-інфекції у разі підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM становить 58,33 %, а відсутність цього маркера – у 85,42 % свідчить про відсутність активної ЦМВ-інфекції.

Зменшення показника загального комплементу у 3,87 разу частіше трапляється у хворих із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекції. Чутливість маркера щодо виявлення активної ЦМВ-інфекції становить 84,62 %, специфічність – 41,30 %, точність – 56,94 %. Ризик мати активну ЦМВ-інфекцію у випадку зменшення показника загального комплементу у 2,58 разу вищий (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,59). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЦМВ-інфекції у разі зменшення показника загального комплементу становить 44,90 %, а відсутність цього маркера – у 82,61 % свідчить про відсутність активної ЦМВ-інфекції.

Достовірного зв’язку інших змін специфічних імунологічних показників у хворих на СЧВ для діагностики активної ЦМВ-інфекції не виявлено (табл. А.4.18).

Підсумовуючи отримані результати, ми виявили достовірний зв'язок між наявністю LE-клітин, підвищенням титру anti-dsDNA, підвищенням титру антифосфоліпідних антитіл IgM і зменшенням показника загального комплементу й наявністю активної ЦМВ-інфекції.

Титр anti-dsDNA у хворих із активною ЦМВ-інфекцією був достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (121,82 ± 12,02 і 93,50 ± 11,97 МО/мл відповідно).

Серед хворих із активною ЦМВ-інфекцією та у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій титр ANA достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$).

Титр антифосфоліпідних антитіл IgM у хворих із активною ЦМВ-інфекцію був достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (17,78 ± 6,31 і 5,46 ± 1,01 МО/мл відповідно).

У хворих із активною ЦМВ-інфекцією титр антифосфоліпідних антитіл IgG був дещо вищим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p > 0,05$).

Загальний комплемент у хворих із активною ЦМВ інфекцією був достовірно ($p < 0,01$) меншим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ і ЕБВ інфекції (37,83 ± 3,28 і 54,33 ± 5,14 відповідно). Результати дослідження представлено у табл. А.4.19.

Отже, ми виявили достовірно вищі значення титру anti-dsDNA й титру антифосфоліпідних антитіл IgM у хворих із активною ЦМВ-інфекцією та менший показник загального комплементу.

Вивчення діагностичної цінності констеляцій лабораторних показників крові у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією їх наведено в табл. А.4.20.

Враховуючи найбільші показники чутливості, специфічності та коефіцієнт асоціації, визначали констеляцію лабораторних змін у хворих на СЧВ, найбільш асоційованих із активною ЦМВ-інфекцією. Лейкопенію і лімфопенію виявлено у 71,43 % хворих із підвищенням титру IgM і виявленням

ДНК ЦМВ, а у 80,36 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій такого поєднання показників не спостерігали (чутливість 71,43 %, специфічність – 80,36 %, точність – 77,38 %, коефіцієнт асоціації 0,82). Поєднання лейкопенії і лімфопенії у хворих на СЧВ дає змогу правильно передбачити наявність активної ЦМВ-інфекції у 77,38 %. Зменшення кількості лейкоцитів і лімфоцитів у 10,23 разу частіше виявляли у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Прогностична цінність позитивного результату, тобто наявність активної ЦМВ-інфекції у хворих із лейкопенією та лімфопенією становила 64,52 %, а відсутність цих двох симптомів у 84,91 % свідчить про відсутність активних ЦМВ- і ЕБВ- інфекцій.

Резюме. Результати нашого дослідження показали, що серед скарг хворих на СЧВ або біль у суглобах, або міальгії, або мерзлякуватість кінцівок, а серед клінічних проявів або підвищення температури тіла, або психоз, або артрит, або міозит можуть бути проявом активної ЦМВ-інфекції.

Серед лабораторних змін анемія, лейкопенія, лімфопенія, підвищення активності АлТ, збільшення вмісту γ-глобулінів частіше трапляються у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією.

За результатами аналізу імунологічних досліджень ми достовірно частіше виявляли наявність LE-клітин, підвищення титру anti-dsDNA, підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM і зменшення показника загального комплементу у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Виявлено констеляцію лабораторних показників, які мають найбільші показники чутливості, специфічності й коефіцієнт асоціації, із наявністю активної ЦМВ-інфекції, а саме: лейкопенія та лімфопенія.

Аналіз результатів оцінки лабораторних змін у хворих на СЧВ показав, що гемоглобін, кількість лейкоцитів і лімфоцитів, загальний комплементу у

хворих із активною ЦМВ-інфекцією були достовірно менші, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, а значення ШОЕ, активність АлТ, вміст γ-глобулінів, значення титру anti-dsDNA й титру антифосфоліпідних антитіл IgM – достовірно більшими.

Результати, подані у розділі 4, опубліковані в наукових працях [3, 4, 5, 15].

РОЗДІЛ 5
КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ІЗ АКТИВНОЮ ВІРУС М. Е. ЕПШТЕЙНА – І. БАРР ІНФЕКЦІЄЮ

5.1 Клінічні показники

Для виконання четвертого завдання виділено два етапи. Перший етап полягав у вивченні частоти клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією.

У 100,0 % хворих на СЧВ із активною ЕБВ інфекцією зафіксовано скарги на біль у м’язах, що достовірно ($p < 0,05$) частіше, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (60,71 %).

Нові висипання також достовірно ($p < 0,05$) частіше траплялися у хворих із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (90,48 і 67,86 % відповідно).

У хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією достовірно ($p < 0,05$) частіше виявлено скарги на порушення апетиту (57,14 %), порушення сну (42,86 %) та зміни настрою (47,62 %), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (33,93, 33,93, 8,93 і 16,07 % відповідно).

Достовірної відмінності між частотою випадків інших скарг у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією та у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено.

Результати аналізу частоти скарг у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією та хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій наведено в табл. А.5.1 і на рис. 5.1.

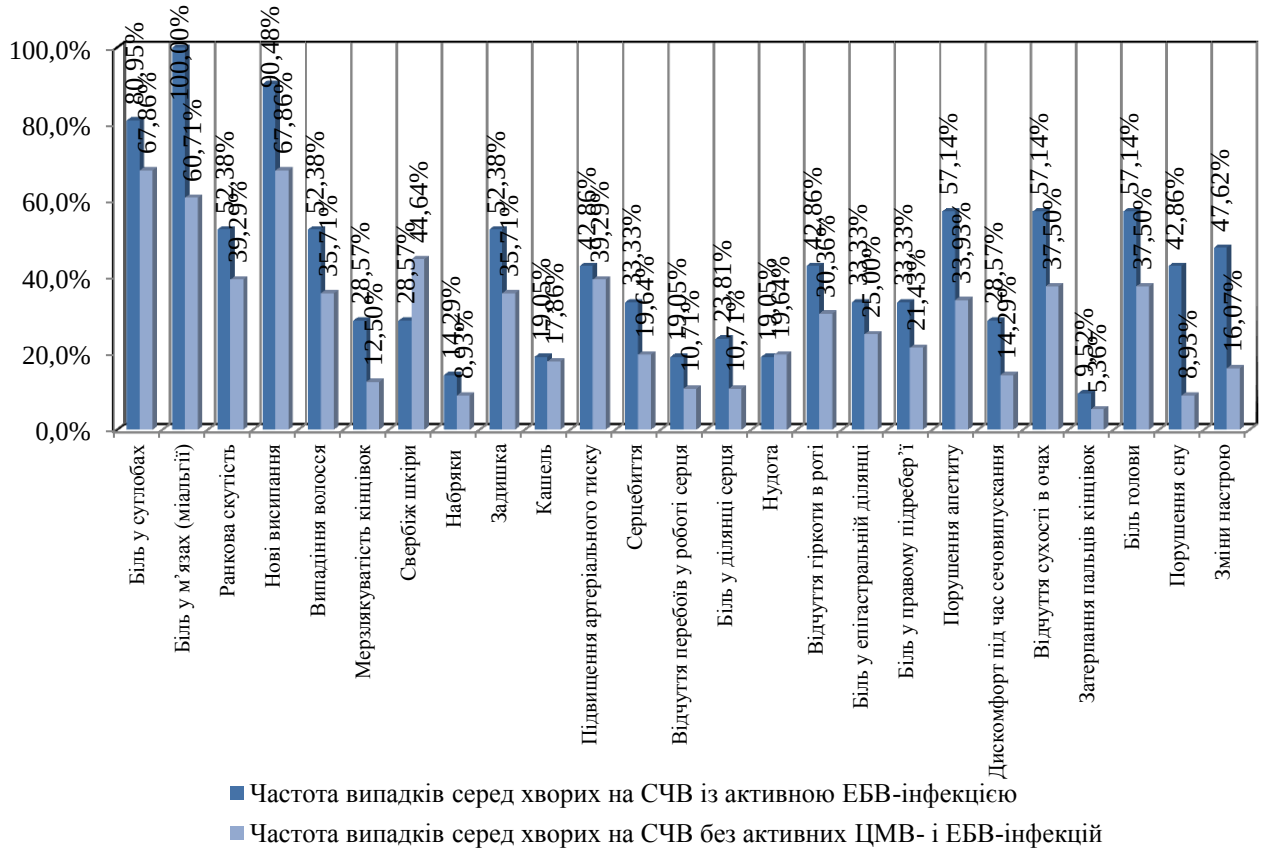

Рисунок 5.1 – Частота скарг у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією та без активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

Таким чином, у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією достовірно частіше траплялися скарги на міальгії, появу нових висипань, порушення апетиту, порушення сну та зміни настрою.

Аналізуючи діагностичну цінність скарг у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ми визначили, що чутливість скарг на біль у м'язах для діагностики активної ЕБВ-інфекції становить 100,00 %, специфічність – 39,29 %, точність – 55,84 %. Виявлено статистично підтверджений зв'язок між маркером і належністю до групи із активною ЕБВ-інфекцією (прямий зв'язок, коефіцієнт контингенції 0,39).

Поява нових висипань у 4,50 разу частіше траплялася у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 90,48 %, специфічність – 32,14 %, точність – 48,05 %).

Зафіксовано достовірний зв’язок між належністю до групи із активною ЕБВ-інфекцією і наявністю скарг на появу нових висипань на шкірі (прямий зв’язок, коефіцієнт асоціації 0,63).

Хворі на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією у 7,65 разу частіше скаржилися на порушення сну, ніж хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 42,86 %, специфічність – 91,07 %, точність – 77,92 %). Наявність скарг на порушення сну перебуває у взаємозв’язку із належністю до групи із активною ЕБВ-інфекцією (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,78).

Скарги на зміни настрою частіше були у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (чутливість – 47,62 %, специфічність – 83,93 %, точність – 74,03 %), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Виявлено достовірний зв’язок між маркером і належністю до групи з активною ЕБВ-інфекцією (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,65).

Достовірної відмінності між частотою інших скарг у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією та без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено. Результати дослідження подано в табл. А.5.2.

Таким чином, серед скарг хворих на СЧВ біль у м’язах, поява нових висипань, порушення сну та зміни настрою були проявом активної ЕБВ-інфекції.

Результати дослідження частоти клінічних проявів ураження внутрішніх органів у хворих із активною ЕБВ-інфекцією показали, що підвищення температури тіла, фотосенсибілізація, виразки слизових оболонок, міозит і психоз достовірно ($p < 0,05$) частіше виявляли у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Достовірної відмінності між частотою випадків інших уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією та у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено (табл. А.5.3, рис. 5.2).

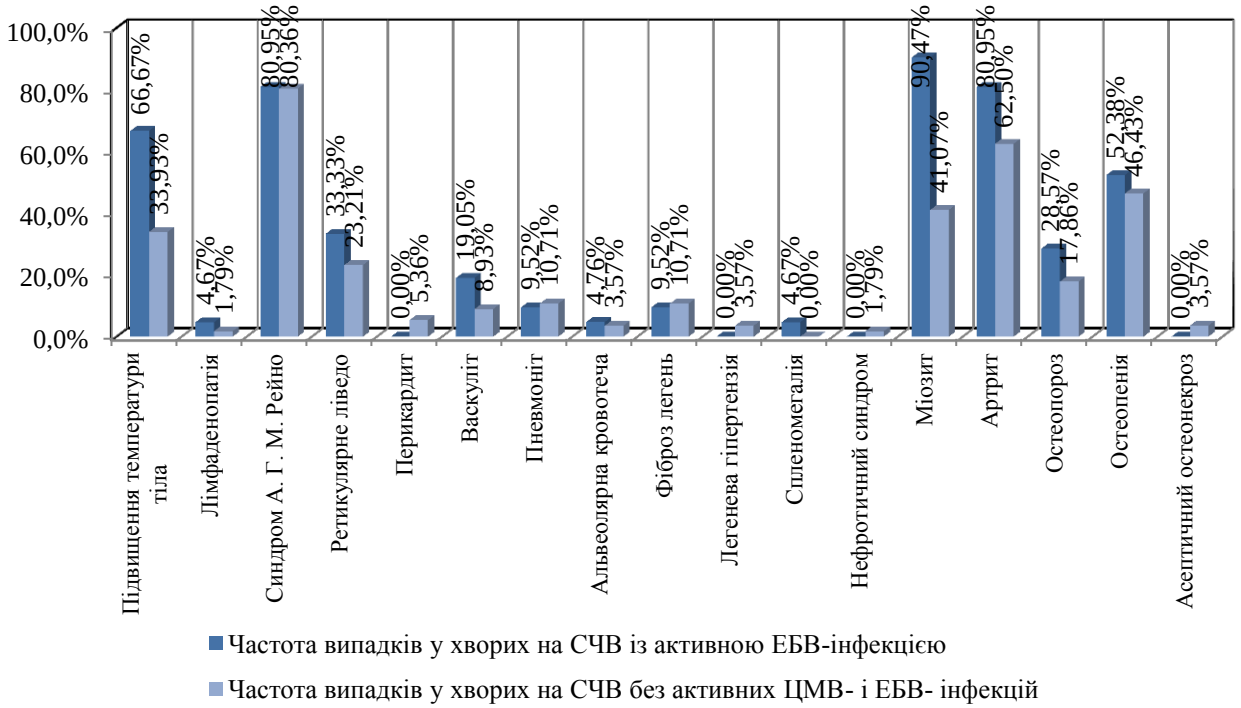

Рисунок 5.2а – Частота скарг у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

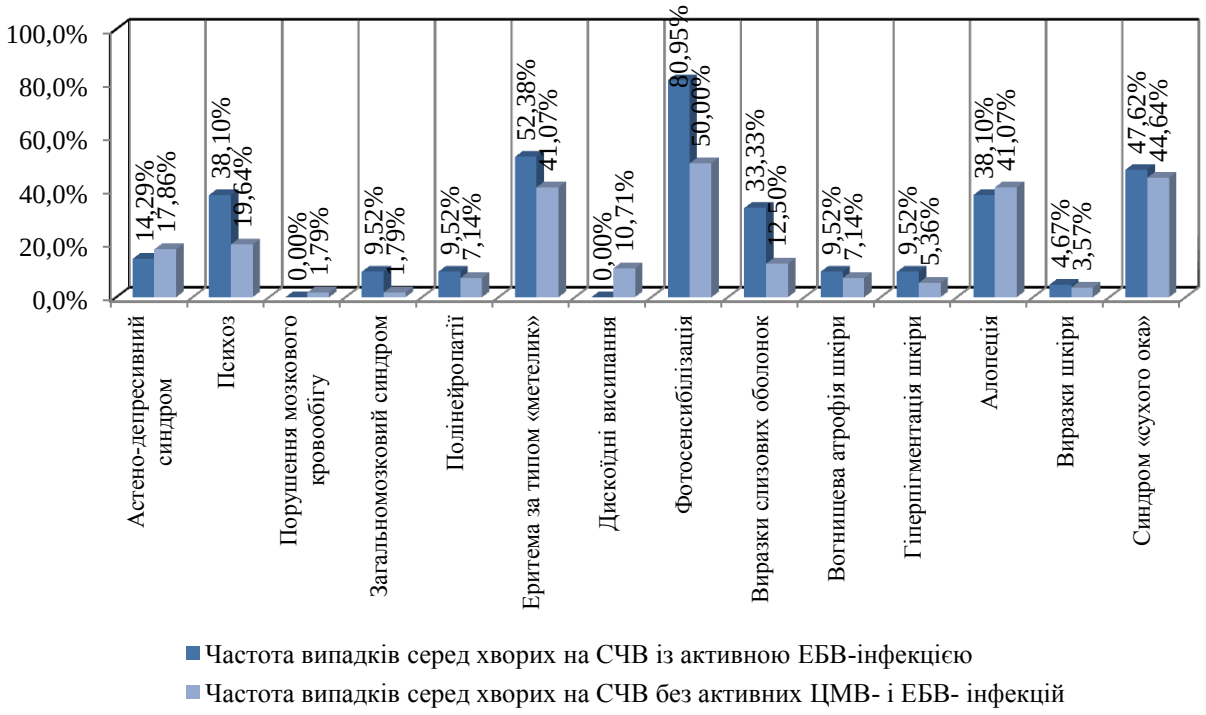

Рисунок 5.2б – Частота скарг у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

У хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією достовірно частіше трапляється підвищення температури тіла, фотосенсибілізація, виразки слизових оболонок, міозит і психоз, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Скарги на підвищення температури тіла у 3,89 разу частіше висловлюють хворі на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (чутливість – 66,67 %, специфічність – 66,07 %, точність – 66,23 %). Між цим маркером і належністю до групи з активною ЕБВ-інфекцією виявлено статистично достовірний зв’язок (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,59). Чутливість загальномозкового синдрому як маркера активної ЕБВ інфекції становить 9,52 %, специфічність – 98,21 %, точність – 71,43 %. Такі ураження нервової системи у 5,79 разу частіше виявляють у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Між наявністю загальномозкового синдрому та належністю до групи із активною ЕБВ-інфекцією виявлено достовірний зв’язок (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,71). Фотосенсибілізацію зафіксовано у 4,25 разу частіше у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (чутливість – 80,95 %, специфічність – 50,00 %, точність – 58,44 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,62), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

У хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією виразки слизових оболонок діагностують у 3,50 разу частіше, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 33,33 %, специфічність – 87,50 %, точність – 72,73 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,56). Міозит у 13,63 разу частіше трапляється у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (чутливість – 90,48 %, специфічність – 58,93 %, точність – 67,53 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,86). Достовірного зв’язку між іншими ураженнями внутрішніх органів у хворих на СЧВ і наявністю активної ЕБВ-інфекції не виявлено. Результати дослідження наведено в табл. А.5.4.

Для активної ЕБВ-інфекції серед клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів, які мають найвищі специфічність, чутливість і коефіцієнт асоціації, визначено підвищення температури тіла, загальномозковий синдром, міозит, фотосенсибілізацію, виразки слизових оболонок.

5.2 Лабораторні показники

Другий етап дослідження полягав у аналізі частоти лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ, а саме: загального аналізу крові (перший крок), біохімічного аналізу крові (другий крок) та імунологічних показників (третій крок).

У хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією виявлено 18 випадків (85,71 %) анемії, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (62,50 %). У 33,33 % хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією був лімфоцитоз. Такі ж зміни у загальному аналізі крові зафіксовано у 12,50 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Тобто лімфоцитоз достовірно частіше ($p < 0,05$) виявляли у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Моноцитоз також достовірно частіше ($p < 0,05$) діагностовано у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (47,62 %), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (3,57 %). Достовірної відмінності між частотою інших змін у загальному аналізі крові у хворих із активною ЕБВ-інфекцією та у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено. Результати першого кроку дослідження подані в табл. А.5.5 і на рис. 5.3.

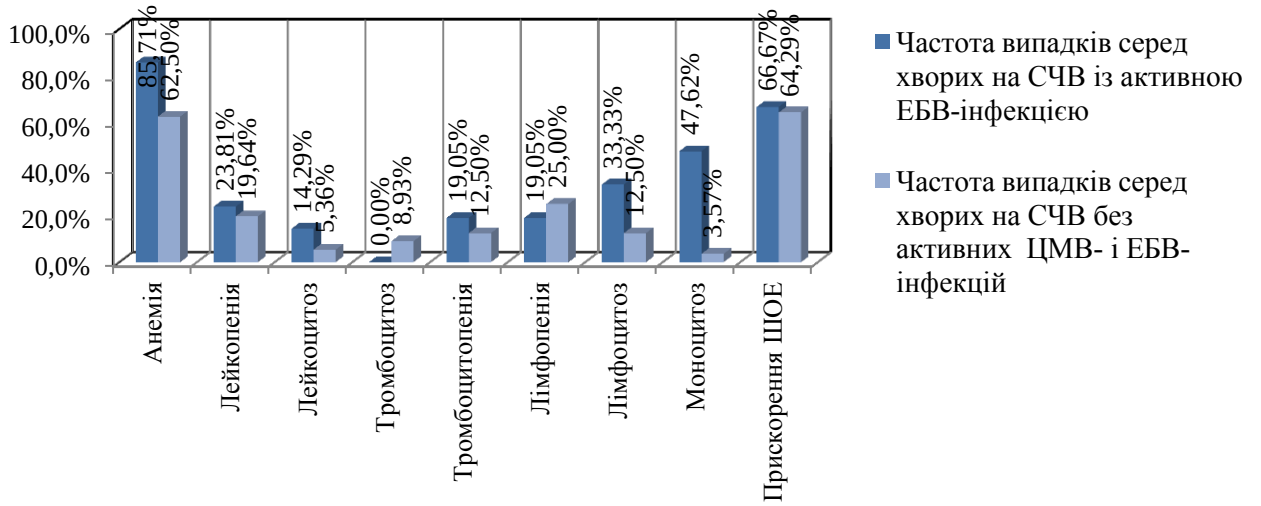

Рисунок 5.3 – Частота відхилень у загальному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак

Анемію, лімфоцитоз і моноцитоз достовірно частіше виявлено у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією.

Як свідчать результати дослідження діагностичної цінності змін загального аналізу крові, у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією виявлено достовірний зв'язок між маркером (анемією, лімфоцитозом і моноцитозом) та наявністю активної ЕБВ-інфекції. Так, анемію у 3,60 разу частіше виявляли у хворих із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 85,71 %, специфічність – 37,50 %, точність – 50,65 %). Ризик мати активну ЕБВ інфекцію у 2,72 разу вищий у випадку анемії. Виявлено підтверджений прямий зв'язок між маркером і належністю до групи з активною ЕБВ-інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,56). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЕБВ-інфекції у випадку анемії становить 33,96 %, а відсутність анемії – у 87,50 % свідчить про відсутність активної ЕБВ-нфекції.

У 3,50 разу частіше у хворих із активною ЕБВ-інфекцією діагностували лімфоцитоз, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 33,33 %, специфічність – 87,50 %, точність – 72,73 %). Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію у 2,25 разу вищий у випадку лімфоцитозу (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,56). Прогностична цінність результату, тобто

наявність активної ЕБВ-інфекції у випадку лімфоцитозу становить 83,33 %, а відсутність маркера – у 83,08 % свідчить про відсутність активної ЕБВ-інфекції.

Моноцитоз у 24,55 разу частіше виявляли у хворих із активною ЕБВ-інфекцією, у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ- інфекцій (чутливість – 47,62 %, специфічність – 96,43 %, точність – 83,12 %). Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію у 4,92 разу вищий у випадку моноцитозу (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,92). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЕБВ-інфекції у випадку моноцитозу становить 83,33 %, а відсутність цього маркера – у 83,08 % свідчить про відсутність активної ЕБВ-інфекції (табл. А.5.6).

Отже, у хворих на СЧВ виявлено достовірний зв'язок між наявністю анемії, лімфоцитозу і моноцитозу й активною ЕБВ-інфекцією.

Аналізуючи зміни показників загального аналізу крові, з’ясували, що кількість еритроцитів у хворих із активною ЕБВ-інфекцією (3,99 ± 0,12 $x10^{12}$/л) була дещо менша, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (4,26 ± 0,05 $x10^{12}$/л, $p > 0,05$). Уміст гемоглобіну у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією становив 107,19 ± 4,85 г/л, що достовірно ($p < 0,05$) менше, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (121,65 ± 1,87 г/л). Кількість лейкоцитів у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (6,53 ± 0,59 $x10^{9}$/л) також була дещо менша, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (6,59 ± 0,33 $x10^{9}$/л, $p > 0,05$).

Кількість лімфоцитів у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією та у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій достовірно не відрізнялась (1,81 ± 0,24; 1,68 ± 0,10 $x10^{9}$/л, $p > 0,05$). Виявлено також достовірно ($p < 0,01$) більшу кількість моноцитів у хворих із активною ЕБВ-інфекцією (0,51 ± 0,04 $x10^{9}$/л), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (0,35 ± 0,02 $x10^{9}$/л). У хворих із активною ЕБВ-інфекцією кількість тромбоцитів була дещо менша, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (236,52 ± 22,55 $x10^{9}$/л; 242,97 ± 9,86 $x10^{9}$/л, $p > 0,05$). У хворих із активною ЕБВ-інфекцією та без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ШОЕ відрізнялася достовірно (32,24 ± 3,80

мм/год і 21,29 ± 1,37 мм/год відповідно, p < 0,05). Результати дослідження подані в табл. А.5.7.

Отже, результати оцінки змін показників загального аналізу крові свідчать про те, що у хворих із активною ЕБВ-інфекцією вміст гемоглобіну значно менший, а кількість моноцитів (але у межах референтних показників) і значення ШОЕ значно більші, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Аналізуючи частоту змін окремих показників біохімічного аналізу крові, у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією виявлено вісім випадків (38,10 %) підвищення активності АсТ і шість випадків підвищення активності АлТ (28,57 %), що достовірно частіше (p < 0,05), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (10,71 і 5,36 % відповідно). У хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій достовірно частіше виявлено збільшення титру АСЛО (14,29 %), ніж у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (0,00 %). Достовірної відмінності між частотою інших змін у біохімічному аналізі крові у хворих із активною ЕБВ-інфекцією та у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено. Результати дослідження подано в табл. А.5.8 і на рис. 5.4.

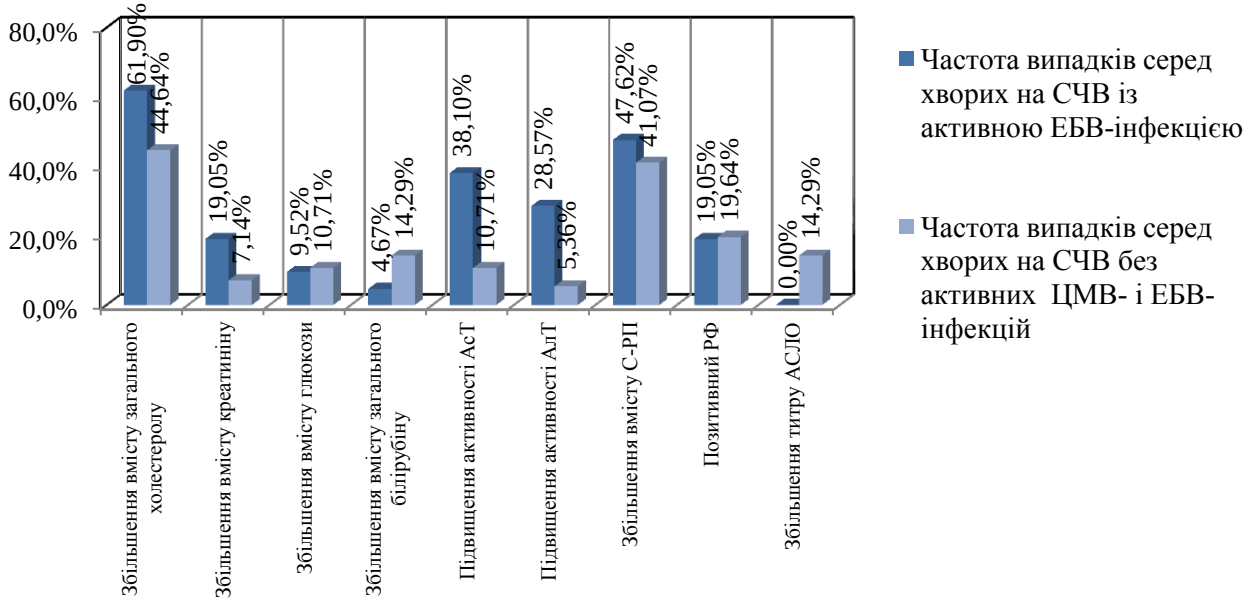

Рисунок 5.4 – Частота відхилень у біохімічному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак

У хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією достовірно частіше виявлено підвищення активності АсТ і АлТ, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Збільшення вмісту креатиніну зафіксовано у 4,50 разу частіше у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 14,29 %, специфічність – 96,43 %, точність – 74,03 %). Ризик мати активну ЕБВ інфекцію у випадку збільшення вмісту креатиніну у 2,40 разу вищий (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,64). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЕБВ-інфекції у випадку збільшення вмісту креатиніну становить 60,00 %, а відсутність цього маркера – у 75,00 % свідчить про відсутність активної ЕБВ-інфекції.

Гіпераспартатамінотрансфераземію зафіксовано у 3,21 разу частіше у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 38,10 %, специфічність – 83,93 %, точність – 71,43 %). Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію у випадку гіпераспартатамінотрансфераземії у 2,17 разу вищий (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,53). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЕБВ-інфекції у випадку гіпераспартатамінотрансфераземії становить 47,06 %, а відсутність цього маркера – у 78,33 % свідчить про відсутність активної ЕБВ-інфекції.

Гіпераланінамінотрансфераземію зафіксовано у 3,33 разу частіше у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 28,57 %, специфічність – 89,29 %, точність – 72,73 %). У випадку гіпераланінамінотрансфераземії у хворих на СЧВ у 2,17 разу вищий ризик мати активну ЕБВ-інфекцію (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,54). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЕБВ-інфекції у випадку гіпераланінамінотрансфераземії становить 50,00 %, а відсутність цього маркера – у 76,92 % свідчить про відсутність активної ЕБВ-інфекції. Достовірного зв’язку інших змін біохімічного аналізу крові у хворих на СЧВ для діагностики активної ЕБВ-інфекції не виявлено (табл. А.5.9).

Як свідчать результати аналізу діагностичної цінності відхилень у біохімічному аналізі крові, виявлено достовірний зв'язок між наявністю збільшення вмісту креатиніну, гіпераланінамінотрансфераземії і гіпераспартатамінотрансфераземії й активною ЕБВ-інфекцією у хворих на СЧВ.

Аналіз деяких показників біохімічного аналізу крові у хворих на СЧВ дозволяє стверджувати, що вміст АлТ у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією становив 42,43 ± 8,14 Од/л, що достовірно ($p < 0,05$) більше, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (24,61 ± 2,65 Од/л). Констатовано також, що вміст С-РП у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією був також достовірно ($p < 0,05$) більшим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (14,01 ± 2,10 мг/л і 9,12 ± 1,29 мг/л відповідно). Вміст інших показників біохімічного аналізу крові достовірно не відрізнявся (табл. А.5.10).

Виявлені нами зміни деяких показників біохімічного аналізу крові свідчать про те, що у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією вміст АлТ і С-РП був достовірно більшим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Вивчаючи зміни протеїнограми у хворих на СЧВ, ми виявили у 10 хворих із активною ЕБВ-інфекцією та у 12 хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій збільшення вмісту γ-глобулінів (55,56 і 26,67 % відповідно, $p < 0,05$). Достовірної відмінності між частотою інших змін у протеїнограмі хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією та хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не зафіксовано (табл. А.5.11).

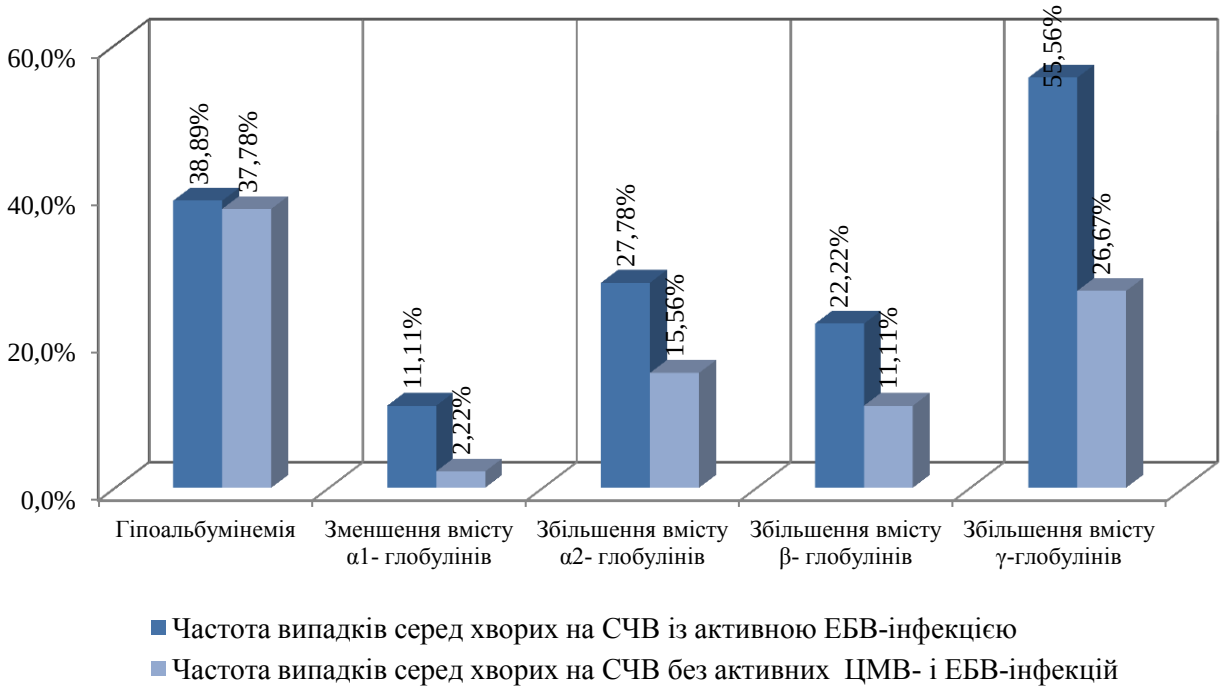

Рисунок 5.5 – Частота відхилень у протеїнограмі хворих на системний червоний вовчак

Тобто збільшення вмісту γ-глобулінів частіше виявляли у хворих із активною ЕБВ-інфекцією.

Зменшення вмісту α_1-глобулінів у 5,50 разу частіше фіксували у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 11,11 %, специфічність – 97,78 %, точність – 73,02 %). Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію у випадку зменшення вмісту α_1-глобулінів у 2,50 разу вищий (прямий зв’язок, коефіцієнт асоціації 0,69). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЕБВ-інфекції у випадку зменшення вмісту α_1-глобулінів становить 66,67 %, а відсутність цього маркера – у 73,33 % свідчить про відсутність активної ЕБВ-інфекції.

Збільшення вмісту γ-глобулінів у 3,44 разу частіше виявляють у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (чутливість – 55,56 %, специфічність – 73,33 %, а точність – 68,25 %). Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію у випадку збільшення вмісту γ-глобулінів у 2,33 разу вищий (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,55). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної

ЕБВ-інфекції у випадку збільшення вмісту γ-глобулінів становить 45,45 %, а відсутність цього маркера – у 80,49 % свідчить про відсутність активної ЕБВ інфекції. Достовірного зв'язку інших змін протеїнограми у хворих на СЧВ для діагностики активної ЕБВ-інфекції не виявлено (табл. А.5.12).

Результати проведеного аналізу діагностичної цінності змін у протеїнограмі хворих на СЧВ дозволяють стверджувати, що наявність гіпо-α_1-глобулінемії та гіпергаммаглобулінемії пов'язана з наявністю активної ЕБВ-інфекції у хворих на СЧВ.

За результатами аналізу відхилень у протеїнограмі у хворих на СЧВ виявлено, що вміст α_1-глобулінів у хворих із активною ЕБВ-інфекцією становив 3,22 ± 0,16 г/л, що достовірно ($p < 0,05$) менший, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (4,34 ± 0,26 г/л). Уміст γ-глобулінів достовірно ($p < 0,05$) більший у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (22,57 ± 0,99 г/л і 19,81 ± 0,91 г/л відповідно). Достовірної відмінності інших показників протеїнограми не виявлено (табл. А.5.13).

Отримані нами результати аналізу показників протеїнограми свідчать про те, що у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією достовірно більший вміст γ-глобулінів і достовірно менший середній вміст α_1-глобулінів, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

У результаті аналізу частоти змін вмісту ЦІК у семи хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (63,64 %) зафіксовано підвищення титру середніх ЦІК, що достовірно ($p < 0,05$) частіше, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Достовірної відмінності між частотою інших змін вмісту ЦІК хворих із активною ЦМВ-інфекцією і хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено. Результати дослідження представлено в табл. А.5.14 і на рис. 5.6.

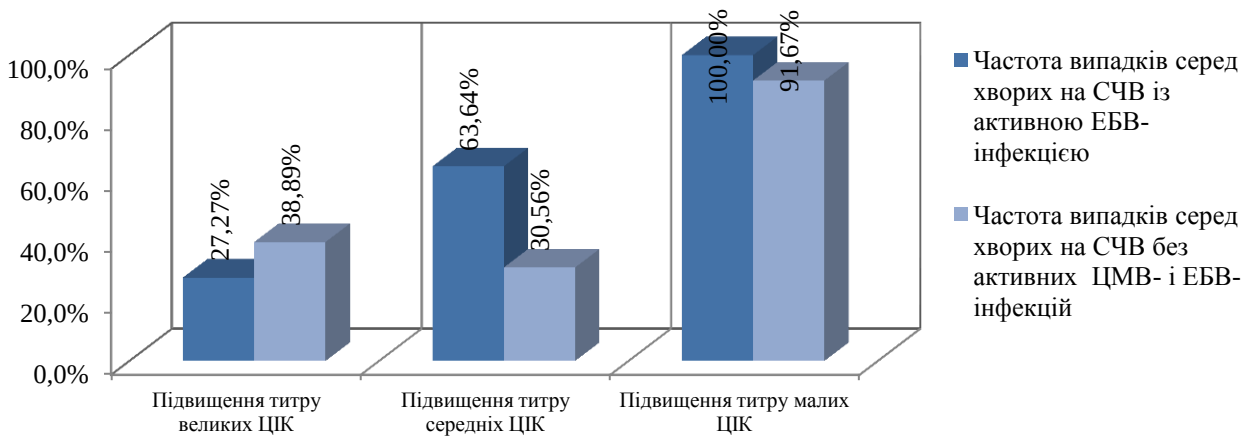

Рисунок 5.6 – Частота зміни вмісту циркулювальних імунних комплексів у хворих на системний червоний вовчак

Відповідно до отриманих результатів, підвищення титру середніх ЦІК достовірно частіше виявляли у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією.

Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію у випадку підвищення титру середніх ЦІК у 2,82 разу вищий (чутливість – 63,64 %, специфічність – 69,44 %, точність – 68,09 %). Між маркером і наявністю активної ЕБВ-інфекції виявлено підтверджений прямий зв'язок (коефіцієнт асоціації 0,60). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЕБВ-інфекції у випадку підвищення титру середніх ЦІК становить 38,89 %, а відсутність маркера – у 86,21 % свідчить про відсутність активної ЕБВ-інфекції. Достовірного зв’язку змін інших ЦІК у хворих на СЧВ для виявлення активної ЕБВ-інфекції не зафіксовано (табл. А.5.15).

Результати проведеного нами аналізу титру ЦІК у хворих на СЧВ дозволяють стверджувати, що підвищення титру середніх ЦІК перебувають у зв’язку із наявністю активної ЕБВ-інфекції у хворих на СЧВ.

У хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією та у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій титр великих і середніх ЦІК достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$). Однак виявлено достовірну відмінність між титром малих ЦІК у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією та у хворих на СЧВ без

активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (961,82 ± 96,40 Од і 774,85 ± 41,75 Од відповідно, $p < 0,05$).

Результати аналізу титру ЦІК у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією представлені в табл. А.5.16.

Результати проведеного нами аналізу титру ЦІК дозволяють стверджувати, що титр малих ЦІК достовірно вищий у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Здійснивши аналіз частоти зміни деяких специфічних імунологічних показників (третій крок), ми виявили у восьми хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (38,10 %) LE-клітини, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (19,64 %). У всіх хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (100,00 %) виявлено підвищення титру anti-dsDNA. Такі ж зміни специфічних імунологічних змін зафіксовано у 78,57 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Тобто підвищення титру anti-dsDNA достовірно частіше ($p < 0,05$) виявляли у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. У 90,48 % хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією зафіксовано підвищення титру ANA, що достовірно ($p < 0,05$) частіше, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (67,86 %). Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgG також достовірно частіше ($p < 0,05$) діагностовано у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (40,00 %), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (15,22 %).

Зниження показника загального комплементу достовірно частіше ($p < 0,05$) діагностовано у всіх хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (100,00 %), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (58,70 %). Достовірної відмінності між частотою інших змін специфічних імунологічних показників у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією та у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено (табл. А.5.17, рис. 5.7).

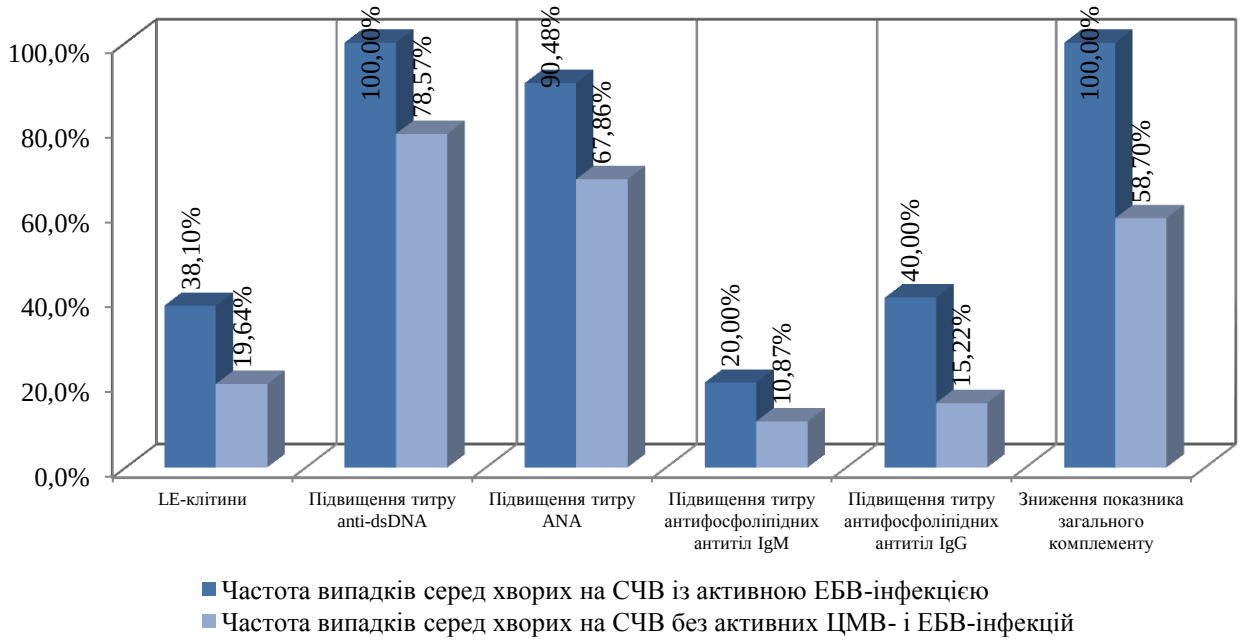

Рисунок 5.7 – Частота змін специфічних імунологічних досліджень хворих на системний червоний вовчак

Отже, ми достовірно частіше виявляли наявність LE-клітин, підвищення титру anti-dsDNA, ANA та зниження показника загального комплементу у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію у випадку підвищення титру ANA у 3,33 разу вищий (чутливість – 90,48 %, специфічність – 32,14 %, точність – 48,05 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,64). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЕБВ-інфекції у випадку підвищення титру ANA становить 33,33 %, а відсутність маркера – у 90,00 % свідчить про відсутність активної ЕБВ-інфекції.

Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію у випадку підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgG у 2,46 разу вищий (чутливість – 40,00 %, специфічність – 84,78 %, точність – 73,77 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,58). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЕБВ інфекції у випадку підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgG

становить 46,15 %, а відсутність маркера – у 81,25 % свідчить про відсутність активної ЕБВ-інфекції.

Зниження показника загального комплементу частіше трапляється у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 100,00 %, специфічність – 41,30 %, точність – 52,63 %, прямий зв'язок, коефіцієнт контингенції 0,35). Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЕБВ-інфекції у випадку зниження показника загального комплементу становить 28,95 %, а відсутність цього маркера – у 100,00 % свідчить про відсутність активної ЕБВ-інфекції. Достовірного зв'язку інших змін специфічних імунологічних показників у хворих на СЧВ із наявністю активної ЕБВ-інфекції не виявлено.

Результати вивчення діагностичної цінності специфічних імунологічних досліджень у хворих на СЧВ наведено в табл. А.5.18.

За результатами, представленими в табл. А.5.18, виявлено достовірний зв'язок між показником, а саме підвищенням титру ANA, підвищенням титру антифосфоліпідних антитіл IgG і зниженням показника загального комплементу й наявністю активної ЕБВ-інфекції у хворих на СЧВ.

Титр anti-dsDNA у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією був достовірно ($p < 0,01$) вищим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (169,44 ± 20,68 МО/мл і 93,50 ± 11,97 МО/мл відповідно). Титр ANA був достовірно ($p < 0,05$) вищим у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (3,43 ± 0,45 і 2,39 ± 0,29 відповідно). Титр антифосфоліпідних антитіл IgM (9,33 ± 0,27МО/мл і 5,46 ± 1,01 МО/мл відповідно) й антифосфоліпідних антитіл IgG (13,16 ± 1,44 МО/мл і 5,74 ± 1,86 МО/мл відповідно) у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією та у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій достовірно відрізнявся ($p < 0,05$). Виявлено, що загальний комплемент у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією був достовірно ($p < 0,05$) нижчим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (33,50 ± 7,67 і 54,33 ± 5,14 відповідно). Результати аналізу представлено в табл. А.5.19.

Отже, виявлено достовірно більші значення титру anti-dsDNA, ANA, антифосфоліпідних антитіл IgM і антифосфоліпідних антитіл IgG та нижчий показник загального комплементу у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Результати з'ясування діагностичної цінності констеляцій маркерів у хворих на СЧВ дали змогу виявити характерну констеляцію за чутливістю, специфічністю й точністю клінічних показників, найбільш асоційовану з активною ЕБВ-інфекцією. Так, у 100,0 % хворих із поєднанням міозиту або загальномозкового синдрому виявлено активну ЕБВ-інфекцію. У 73,21 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій такого поєднання показників не було (чутливість – 100,0 %, специфічність – 73,21 %, точність – 80,52 %, коефіцієнт контингенції 0,65). Констатовано, що наявність поєднання міозиту і загальномозкового синдрому у хворих на СЧВ дозволяє правильно передбачити наявність активної ЕБВ-інфекції у 80,52 %. Прогностична цінність результату, тобто наявність активної ЕБВ-інфекції у хворих із міозитом і загальномозковим синдромом становить 58,33 %, а відсутність цих двох симптомів у 100,0 % свідчить про відсутність активної ЕБВ-інфекції (табл. А.5.20).

Визначені закономірності змін у показниках проведених досліджень дозволяють обґрунтовано запідозрити у хворих на СЧВ наявність активної ЕБВ-інфекції, остаточна верифікація якої вимагає використання прямих серологічних тестів.

Резюме. Серед основних скарг у хворих на СЧВ біль у м'язах, появу нових висипань, порушення сну та зміни настрою, а серед клінічних проявів або підвищення температури тіла, або міозит, або загальномозковий синдром, або фотосенсибілізація, або виразки слизових оболонок можуть бути проявом активної ЕБВ-інфекції.

У хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією серед лабораторних змін частіше виявляли анемію, лімфоцитоз, моноцитоз, збільшення вмісту креатиніну, гіпераланінамінотрансфераземію, гіпераспартатамінотрансфера-

земію, гіпергамаглобулінемію, гіпо-α_1-глобулінемію, підвищення титру середніх ЦІК, підвищення титру ANA, зпідвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgG і зниження показника загального комплементу частіше виявляють у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

У хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією вміст гемоглобіну, α_1-глобулінів і показник загального комплементу значно нижчі, а кількість моноцитів, значення ШОЕ, вміст АлТ, С-РП, γ-глобулінів, титр малих ЦІК, anti-dsDNA, титр ANA, титр антифосфоліпідних антитіл IgM і антифосфоліпідних антитіл IgG значно більші, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Серед клінічних показників СЧВ констеляція міозиту і загальномозкового синдрому у хворих на СЧВ дозволяє правильно передбачити наявність активної ЕБВ-інфекції у 80,52 %. Серед лабораторних показників активної ЕБВ-інфекції у хворих на СЧВ не виявлено характерних констеляцій за чутливістю, специфічністю і точністю.

Результати, подані у розділі 5, опубліковані в наукових працях [15, 41, 42].

РОЗДІЛ 6
КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК ІЗ ПОЄДНАННЯМ АКТИВНИХ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ТА ВІРУС М. Е. ЕПШТЕЙНА – І. БАРР ІНФЕКЦІЙ

6.1 Клінічні показники

Для виконання п’ятого завдання виділено два етапи. Перший етап полягав у вивченні клінічних показників коморбідних уражень частоти уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

У 13,33 % хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій виявлено скарги на випадіння волосся, що достовірно ($p < 0,05$) рідше, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (35,71 %). У хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій достовірно ($p < 0,05$) частіше виявлено скарги на відчуття сухості в очах, порушення сну та зміни настрою, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Достовірної відмінності між частотою випадків інших скарг у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій та у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій не виявлено.

Результати аналізу основних скарг у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій та без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій представлено у табл. А.6.1 і на рис. 6.1.

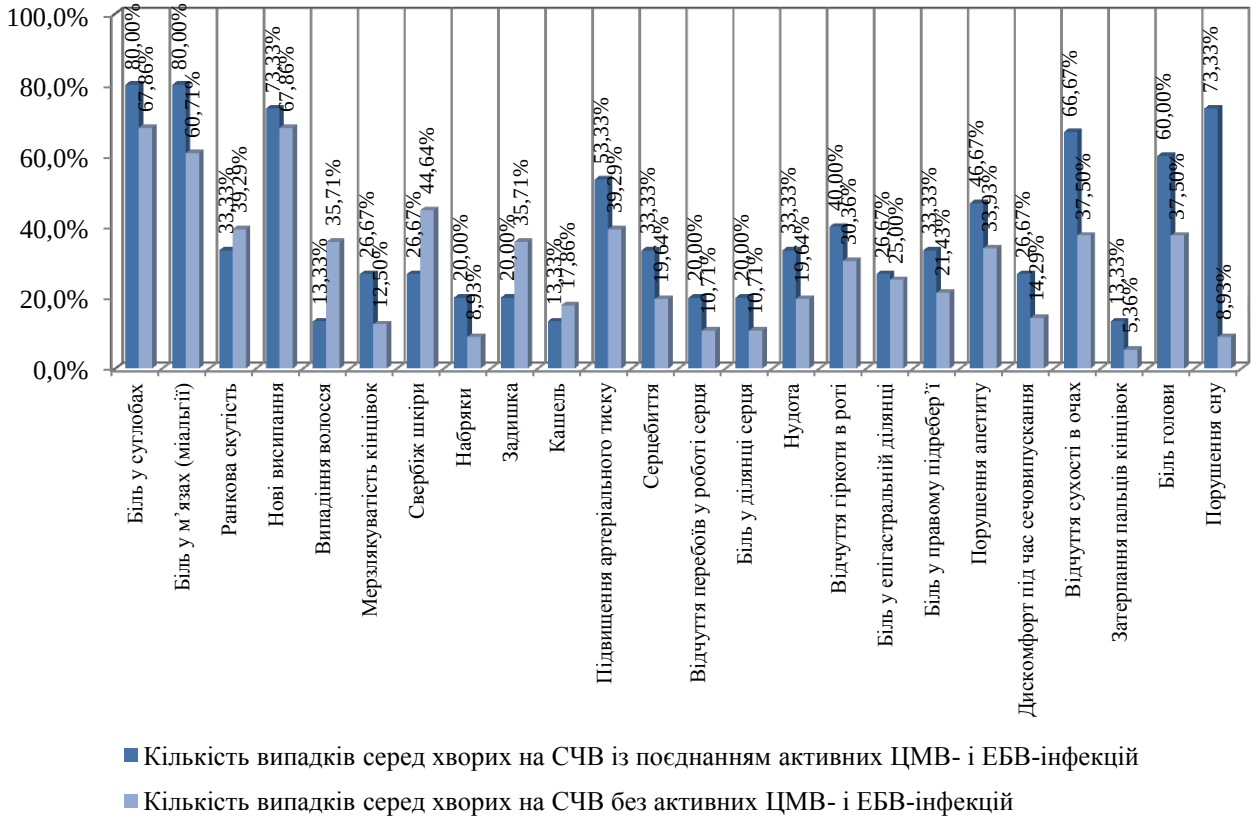

Рисунок 6.1 – Частота скарг у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

Про наявність у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій серед основних скарг достовірно частіше свідчать скарги на порушення сну, зміни настрою або відчуття сухості в очах.

Аналізуючи діагностичну цінність скарг, виявлено у 3,33 разу частіше відчуття сухості в очах у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій (чутливість – 66,67 %, специфічність – 62,50 %, точність – 63,38 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,54). Порушення сну частіше зафіксовано у хворих із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій (чутливість – 73,33 %, специфічність – 91,07 %, точність – 87,32 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,93). Скарги на зміни настрою також частіше зафіксовано у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і

ЕБВ-інфекцій (чутливість – 60,00 %, специфічність – 83,93 %, точність – 78,87 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,77). Достовірного зв’язку між наявністю інших скарг у хворих на СЧВ та наявністю поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено. Результати аналізу подано в табл. А.6.2.

Про наявність у хворих на СЧВ поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій достовірно частіше свідчать скарги на порушення сну (коефіцієнт асоціації 0,93) або зміни настрою (0,77), або відчуття сухості в очах (0,54).

За результатами аналізу клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів, підвищення температури тіла й еритема за типом «метелик» достовірно ($p < 0,05$) частіше трапляються у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. У хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій також достовірно ($p < 0,05$) частіше виявлено васкуліт, ретикулярне ліведо та лімфаденопатію, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Достовірної відмінності між частотою випадків інших клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів не виявлено (табл. А.6.3, рис. 6.2).

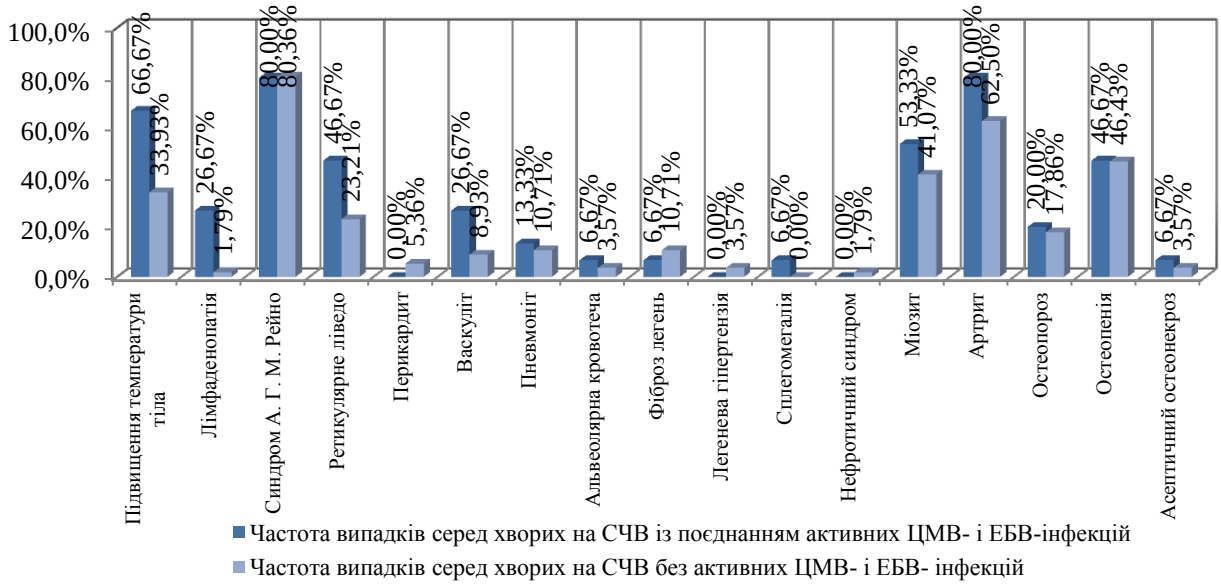

Рисунок 6.2а – Частота основних клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із поєднанням активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій та у хворих без активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

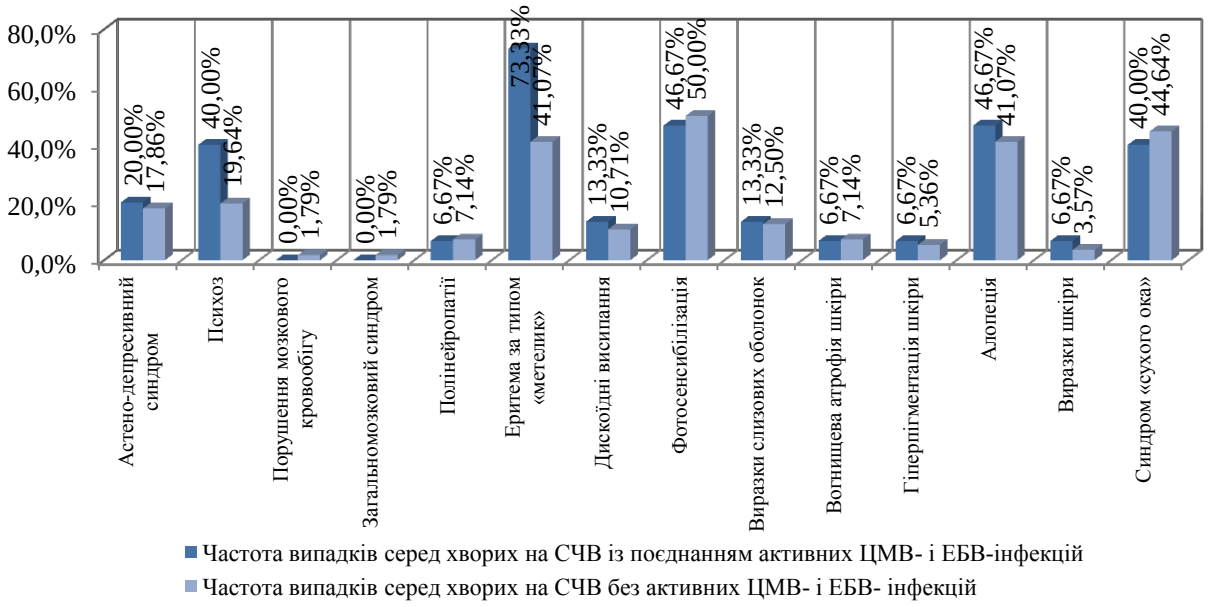

Рисунок 6.2б – Частота основних клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із поєднанням активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій та у хворих без активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

У хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій достовірно частіше виявлено підвищення температури тіла, лімфаденопатію, ретикулярне ліведо, васкуліт та еритему за типом «метелик» ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Підвищення температури тіла у 3,89 разу частіше (чутливість – 66,67 %, специфічність – 66,07 %, точність – 66,20 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,59), еритема за типом «метелик» у 3,95 разу частіше (чутливість – 73,33 %, специфічність – 58,93 %, точність – 61,97 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,60) та ознаки васкуліту у 3,71 разу частіше (чутливість – 26,67 %, специфічність – 91,07 %, точність – 77,46 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,58) зафіксовано у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Лімфаденопатію виявлено у 20 разів частіше у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 26,67 %, специфічність – 98,21 %, точність – 83,10 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,90), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Достовірного зв’язку інших клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено (табл. А.6.4).

У хворих на СЧВ серед уражень внутрішніх органів або підвищення температури тіла, або лімфаденопатія, або васкуліт, або еритема за типом «метелик» можуть бути маркерами наявності поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

6.2 Лабораторні показники

У всіх хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (100,00 %) діагностовано анемію, що достовірно частіше ($p < 0,05$) ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (62,50 %). У 60,00 % хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій виявлено лімфопенію. Такі ж зміни в загальному аналізі крові зафіксовано у 25,00 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Тобто лімфопенію достовірно частіше ($p < 0,05$) виявляли у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Моноцитоз і прискорення ШОЕ також достовірно частіше ($p < 0,05$) діагностовано у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Достовірної відмінності між частотою інших змін у загальному аналізі крові у хворих із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій та у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій не виявлено (табл. А.6.5, рис. 6.3).

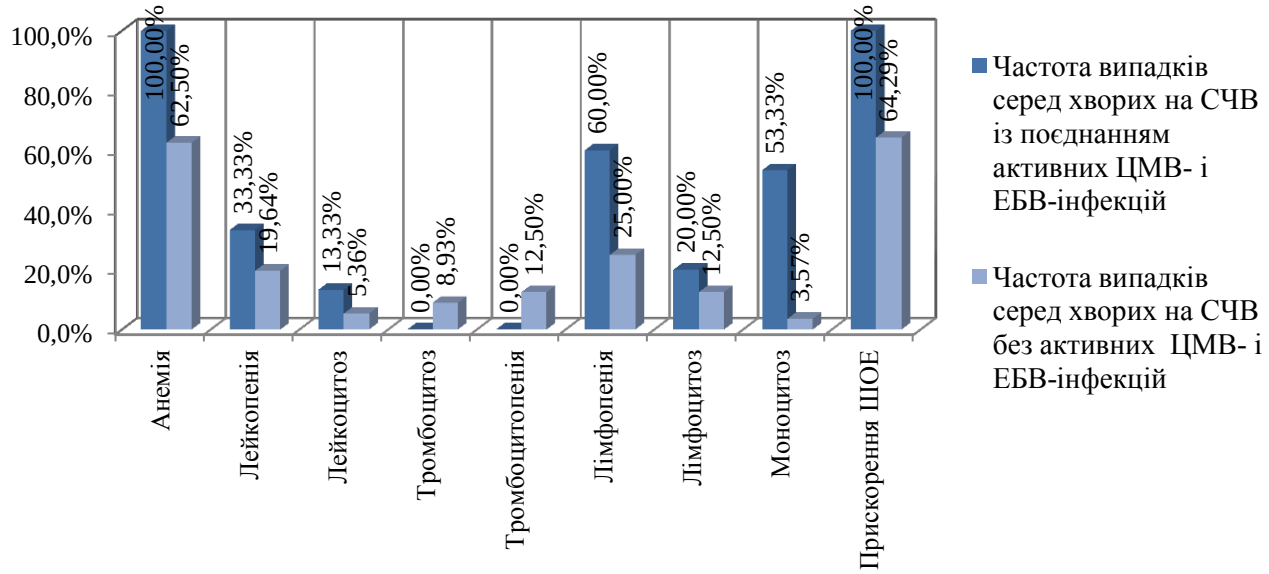

Рисунок 6.3 – Частота відхилень у загальному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак

Анемію, лімфопенію, моноцитоз і прискорення ШОЕ достовірно частіше виявлено у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Аналізуючи діагностичну цінність частоти змін у загальному аналізі крові, чутливість анемії для діагностики поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій досягає 100,00 %, специфічність – 37,50 %, точність – 50,70 % (прямий зв'язок, коефіцієнт контингенції 0,33). Лімфопенію у 4,50 разу частіше виявляють у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 60,00 %, специфічність – 75,00 %, точність – 71,83 %), ніж у хворих на СЧВ без поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Ризик виникнення поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у 3,13 разу вищий у випадку лімфопенії (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,64). Наявність поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у випадку лімфопенії становить 39,13 %, а відсутність цього маркера – у 87,50 % свідчить про відсутність поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Моноцитоз у 30,86 разу частіше виявляють у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій (чутливість – 53,33 %, специфічність – 96,43 %, точність – 87,32 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,94). Ризик мати поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у 6,97 разу вищий у разі моноцитозу.

Наявність поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у разі моноцитозу становить 80,00 %, а відсутність цього маркера – у 88,52 % свідчить про відсутність поєднання цих активних інфекцій. Прискорення ШОЕ зафіксовано частіше у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 100,00 %, специфічність – 35,71 %, точність – 49,30 %, прямий зв'язок, коефіцієнт контингенції 0,32). Наявність поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у випадку прискорення ШОЕ становить 29,41 %, а відсутність цього маркера – у 100,00 % свідчить про відсутність активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Достовірного зв’язку інших змін загального аналізу крові у хворих на СЧВ для діагностики поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено (табл. А.6.6).

Як свідчать результати дослідження загального аналізу крові у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, виявлено достовірний зв'язок між маркером (анемією, лімфопенією, моноцитозом, прискоренням ШОЕ) і наявністю поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Аналізуючи зміни показників загального аналізу крові, ми виявили, що кількість еритроцитів у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій була достовірно менша, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій ($p < 0,05$). Уміст гемоглобіну у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій був достовірно ($p < 0,05$) меншим, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій. Зафіксовано також достовірно ($p < 0,05$) більшу кількість моноцитів у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій. У хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій та у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій ШОЕ відрізнялась достовірно ($p < 0,05$). Достовірної відмінності інших відхилень у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій та у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій не зафіксовано. Результати аналізу подано в табл. А.6.7.

Отже, результати оцінки показників загального аналізу крові свідчать про те, що у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій кількість еритроцитів і вміст гемоглобіну значно менший, а кількість моноцитів і ШОЕ значно більша, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій.

Вивчивши частоту змін окремих показників біохімічного аналізу крові, ми зафіксували у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій сім випадків (46,67 %) підвищення активності АлТ і сім випадків (46,67 %) підвищення активності АсТ, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (10,71 і 5,36 % відповідно). Достовірної відмінності між частотою інших змін у біохімічному аналізі крові у хворих обох груп не виявлено (табл. А.6.8, рис. 6.4).

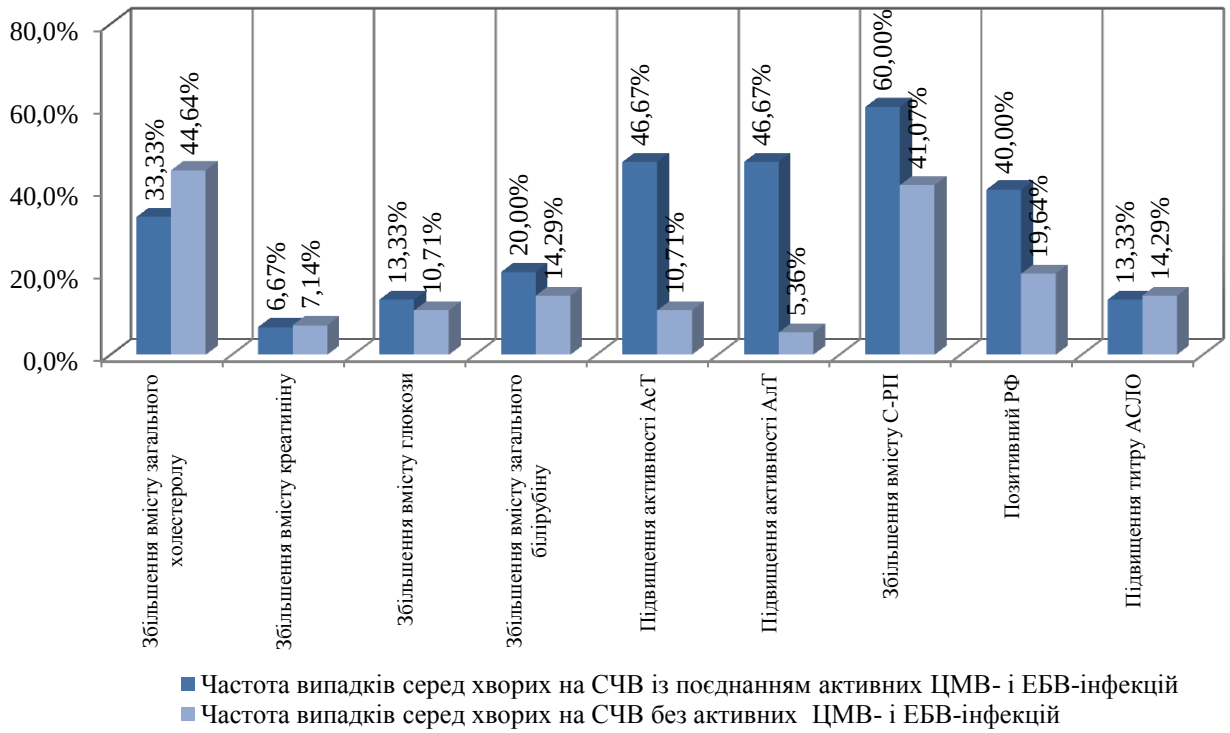

Рисунок 6.4 – Частота відхилень у біохімічному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак

Відповідно до отриманих результатів, гіпераланінамінотрансфераземію та гіпераспартатамінотрансфераземію частіше виявляють у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

У результаті аналізу діагностичної цінності змін показників біохімічного аналізу крові гіпераспартатамінотрансфераземію зафіксовано у 7,29 разу частіше у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій (чутливість – 46,67 %, специфічність – 89,29 %, точність – 80,28 %). Ризик мати поєднання активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій у випадку гіпераспартатамінотрансфераземії у 3,90 разу вищий (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,76). Наявність поєднання активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій у випадку гіпераспартатамінотрансфераземії становить 53,85 %, а відсутність цього маркера – у 86,21 % свідчить про відсутність поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Гіпераланінамінотрансфераземію у 4,57 разів частіше зафіксовано у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 46,67 %, специфічність – 83,93 %, точність – 76,06 %). У випадку гіпераланінамінотрансфераземії у хворих на СЧВ у 3,01 разу вищий ризик мати поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,64). Наявність поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у випадку гіпераланінамінотрансфераземії становить 43,75 %, а відсутність цього маркера – у 85,45 % свідчить про відсутність їх поєднання. Достовірного зв’язку інших змін біохімічного аналізу крові у хворих на СЧВ для діагностики поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено. Результати вивчення окремих показників біохімічного аналізу крові подано у табл. А.6.9.

Як свідчать результати дослідження, представлені у табл. 6.9, виявлено достовірний зв'язок між показником гіпераланінамінотрансфераземією та гіпераспартатамінотрансфераземією та наявністю поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ.

Уміст АсТ у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій був достовірно ($p < 0,05$) більшим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Уміст АлТ у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій був достовірно ($p < 0,05$) більшим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. А також вміст С-РП у хворих на СЧВ із одночасно активними ЦМВ- і ЕБВ-інфекціями був достовірно ($p < 0,05$) більшим, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій. Достовірної відмінності між значеннями інших показників біохімічного аналізу крові у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій та у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій не виявлено (табл. А.6.10).

Отже, у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій активність АсТ, АлТ і вміст С-РП були достовірно більшими.

У хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій виявлено чотири випадки (57,14 %) збільшення вмісту γ-глобулінів, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій (21,43 %). Достовірної відмінності між частотою інших змін у протеїнограмі не виявлено (табл. А.6.11, рис. 6.5).

Рисунок 6.5 – Частота відхилень у протеїнограмі хворих на системний червоний вовчак

Відповідно до отриманих результатів, збільшення вмісту γ-глобулінів частіше виявляли у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Аналіз діагностичної цінності відхилень у протеїнограмі хворих на СЧВ показав, що збільшення вмісту γ-глобулінів у 6,88 разу частіше діагностовано у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 71,43 %, специфічність – 73,33 %, а точність – 73,08 %), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Ризик поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у 5,15 разу вищий у хворих зі збільшенням умісту γ-глобулінів (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,75). Наявність поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у випадку збільшення вмісту γ-глобулінів становить 29,41 %, а відсутність маркера – у 94,29 % свідчить про відсутність поєднання цих активних інфекцій. Достовірного зв’язку інших змін протеїнограми у хворих на СЧВ для діагностики поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено Результати аналізу подано в табл. А.6.12.

Аналізуючи діагностичну цінність змін у протеїнограмі у хворих на СЧВ, ми виявили достовірний зв'язок лише між збільшенням вмісту γ-глобулінів і наявністю поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ.

Вивчивши діагностичну цінність відхилень у протеїнограмі хворих на СЧВ, ми виявили, що збільшення вмісту γ-глобулінів у 3,67 разу частіше виявляють у хворих із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 57,14 %, специфічність – 73,33 %, а точність – 71,15 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,57), ніж у хворих без цих активних інфекцій. Наявність поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у випадку збільшення вмісту γ-глобулінів становить 25,00 %, а відсутність маркера – у 91,67 % свідчить про відсутність поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Результати аналізу змін у протеїнограмі хворих на СЧВ дозволяють стверджувати, що збільшення вмісту γ-глобулінів перебуває у зв’язку із наявністю поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у цих хворих.

За результатами аналізу відхилень у протеїнограмі у хворих на СЧВ не виявлено достовірної відмінності між показниками у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій та у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій (табл. А.6.13).

Отримані нами результати аналізу свідчать про те, що у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій та у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій достовірної відмінності між показниками протеїнограми не виявлено.

Достовірної відмінності між частотою змін титру ЦІК хворих із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій та хворих на СЧВ без цих активних інфекцій не виявлено (табл. А.6.14, рис. 6.6).

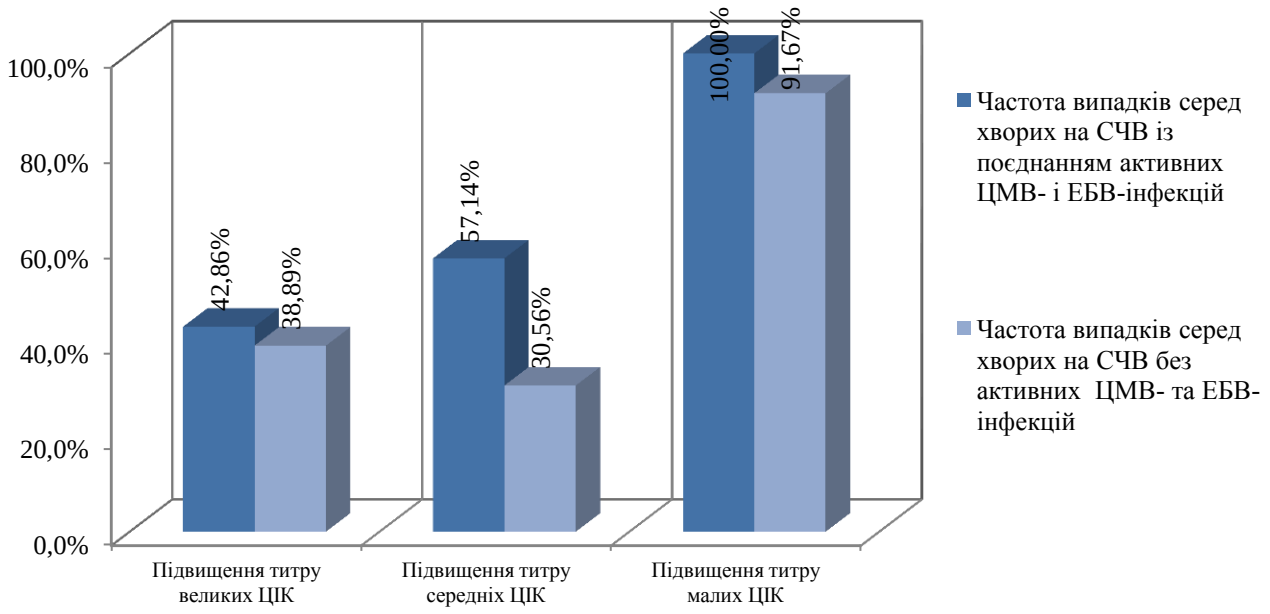

Рисунок 6.6 – Частота зміни вмісту циркулювальних імунних комплексів у хворих на системний червоний вовчак

Відповідно до отриманих результатів, підвищення титру ЦІК дещо частіше виявляли у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Провівши аналіз змін вмісту ЦІК, ми не знайшли діагностично цінних маркерів для виявлення поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ (табл. А.6.15).

Тобто не виявлено достовірної залежності між підвищенням титру ЦІК та наявністю поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ.

Титр великих ЦІК був дещо вищим у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p > 0,05$). Титр середніх і малих ЦІК у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій був достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій (табл. А.6.16).

Результати проведеного нами аналізу титру ЦІК у хворих на СЧВ дозволяють стверджувати, що підвищення титру середніх та малих ЦІК частіше виявляють у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Провівши аналіз деяких специфічних імунологічних показників, ми діагностували у всіх хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-нфекцій (100,00 %) підвищення титру anti-dsDNA. Такі ж зміни специфічних імунологічних змін зафіксовано у 78,57 % хворих на СЧВ без цих активних інфекцій. Тобто підвищення титру anti-dsDNA достовірно частіше ($p < 0,05$) виявляли у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій. Підвищення титру ANA також достовірно частіше ($p < 0,05$) діагностовано у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій. Зниження показника загального комплементу достовірно частіше ($p < 0,05$) діагностовано у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій. Достовірної відмінності між частотою інших змін специфічних імунологічних показників не виявлено (табл. А.6.17, рис. 6.7).

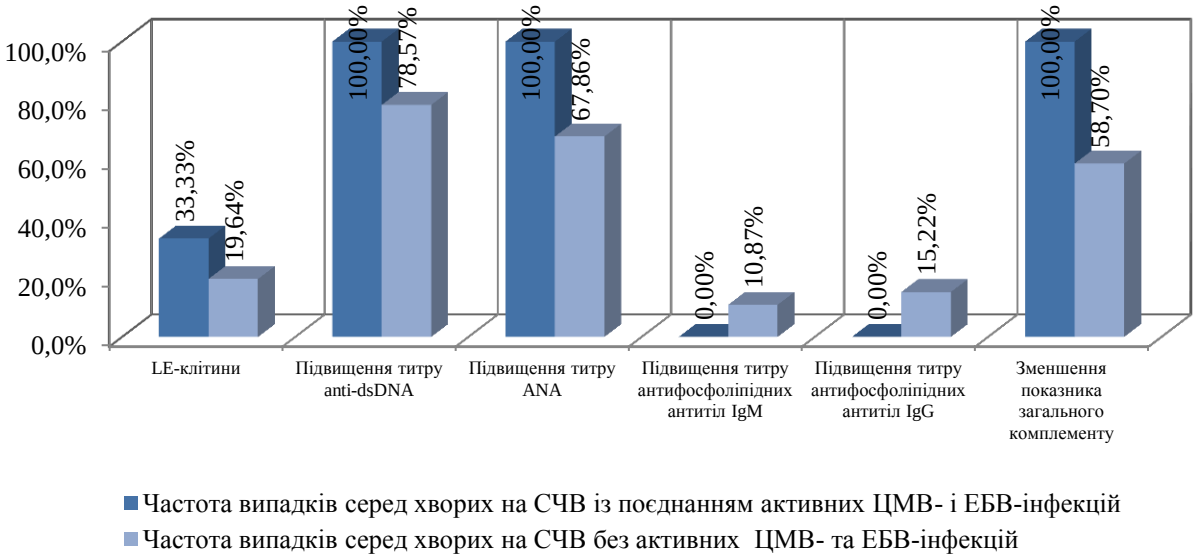

Рисунок 6.7 – Частота змін специфічних імунологічних досліджень хворих на системний червоний вовчак

Отже, достовірно частіше виявлено підвищення титру anti-dsDNA, ANA та зниження показника загального комплементу у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій.

Чутливість маркера, а саме підвищення титру ANA, щодо виявлення поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій становить 100,00 %, специфічність – 32,14 %, точність – 46,48 % (прямий зв'язок, коефіцієнт контингенції 0,30). Наявність активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ у випадку наявності підвищення титру ANA становить 28,30 %, а відсутність маркера – у 100,00 % свідчить про відсутність поєднання цих активних інфекцій. Чутливість наявності зниженого показника загального комплементу як маркера активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ становить 100,00 %, специфічність – 41,30 %, точність – 50,00 % (прямий зв’язок, коефіцієнт контингенції 0,31). Наявність поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ у випадку зниження показника загального комплементу становить 22,86 %, а відсутність маркера – у 100,00 % свідчить про відсутність активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Достовірного зв’язку частоти інших змін специфічних імунологічних показників у хворих на СЧВ для діагностики поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено (табл. А.6.18).

За результатами, представленими у табл. А.6.18, виявлено достовірний зв'язок між підвищенням титру ANA та зниженням показника загального комплементу і наявністю поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ.

Результати аналізу специфічних імунологічних показників підтвердили, що титр ANA був достовірно ($p < 0,01$) вищим у хворих із активними ЦМВ- і ЕБВ-інфекціями, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій. Виявлено також, що загальний комплемент у хворих із активними ЦМВ- і ЕБВ-інфекціями був достовірно ($p < 0,01$) нижчим, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій. Достовірної відмінності інших імунологічних показників у хворих обох груп не зафіксовано. Результати вивчення специфічних імунологічних досліджень представлено в табл. А.6.19.

Аналізуючи результати імунологічних досліджень у хворих на СЧВ, ми виявили достовірно більші титри ANA у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій і нижчий показник загального комплементу, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій.

За результатами з’ясування діагностичної цінності констеляцій невірусологічних маркерів поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ не виявлено характерних констеляцій за чутливістю, специфічністю і точністю серед них.

Резюме. Про наявність у хворих на СЧВ поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій серед клінічних проявів ураження внутрішніх органів достовірно частіше свідчать наявність скарг на порушення сну або зміни настрою, або відчуття сухості в очах, або підвищення температури тіла, або еритема за типом «метелик» або лімфаденопатії, або васкуліт, а серед лабораторних показників – анемія або лімфопенія, або моноцитоз, або підвищення ШОЕ, або гіпераланінамінотрансфераземія, або гіпераспартатамінотрансфераземія, або

підвищення вмісту γ-глобулінів, або збільшення титру ANA, або зменшення показника загального комплементу, що може бути використано в діагностичному алгоритмі. Характерних констеляцій за чутливістю, специфічністю й точністю серед маркерів наявності активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ не виявлено.

Кількість моноцитів, значення ШОЕ, активність АсТ, АлТ, титр середніх ЦІК, малих ЦІК та титр ANA були достовірно вищими, а кількість еритроцитів, гемоглобіну та показник загального комплементу достовірно меншими у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій.

Результати, подані у розділі 6, опубліковані в наукових працях [3, 15, 41, 42].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Системний червоний вовчак – хронічна автоімунна хвороба, яка характеризується різноманітними проявами та клінічним перебігом, що спричинено дією багатьох поліклональних автоантитіл [18, 37, 161]. Частота захворювання становить 6–35 нових випадків на 100 000 населення за рік, часто призводить до інвалідизації і втричі частіше, ніж у загальній популяції, до смерті [36, 83, 120, 132, 161, 170]. Багато аспектів етіології і патогенезу СЧВ до сьогодні залишаються недостатньо з'ясованими [35, 74, 114, 123]. Досліджується роль генетичних чинників, ультрафіолетового випромінювання, деяких ЛЗ і хімічних речовин, а також впливу куріння, вакцинації та інших чинників навколишнього середовища, в тому числі, різноманітних інфекційних агентів у виникненні й загостренні СЧВ [27, 83, 84, 147, 187, 210].

Упродовж останнього часу зростає зацікавленість дослідників роллю герпесвірусів у виникненні та перебігу низки недуг людини через їх здатність уражати майже всі органи та системи організму, спричинюючи формування латентної, активної чи хронічної інфекції, що часто може призводити до тимчасової непрацездатності, інвалідизації чи навіть смерті. За інформацією ВООЗ, значна частина населення інфікована одним або кількома сероваріантами герпесвірусів [13, 34]. Як відомо, герпесвірусні інфекції належать до найбільш поширених у людини [22, 32]. За спектром клінічних проявів хвороби, спричинені цими вірусами, не поступаються жодному іншому захворюванню і стійко утримують друге місце в структурі летальності від інфекційних хвороб, що й визначає не лише медичне, а й соціальне їх значення [32]. Герпесвіруси можуть ушкоджувати практично всі органи та системи в організмі людини. Інфікованість герпесвірусами становить близько 90,0 % населення і не має тенденції до зниження [20, 22, 121, 178]. Найбільш важливе значення серед герпесвірусів у хворих на СЧВ надають ЦМВ та ЕБВ.

Поширеність ЦМВ-інфекції становить, за різною інформацією, 30,0–100,0 % [50, 68, 81, 88], він уражає головним чином людей із ослабленим імунітетом

[71, 81, 125]. ЕБВ також є дуже поширеним інфекційним агентом, інфікованість становить близько 90,0–95,0 % населення земної кулі [17, 72, 122, 182].

На особливу увагу заслуговує з'ясування ролі активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, проте намагання досягти мети ускладнене тим, що клінічні прояви СЧВ й активної вірусної інфекції подібні, а це значно утруднює можливість визначення, чи є лише інфекція, яка є первинною або хронічною у фазі загострення і за клінічними ознаками нагадує СЧВ, чи клінічні симптоми у неінфікованих хворих на СЧВ спровоковані загостренням недуги, чи вони спричинені синергічним із автоагресивним процесом гострим інфікуванням або загостренням хронічної інфекції. Адже тактика лікування хворих на СЧВ без і в поєднанні з активною вірусною інфекцією кардинально відрізняється.

Верифікація діагнозу у цих випадках є проблемною, оскільки в арсеналі клініциста до сьогодні немає тих специфічних клінічних ознак інфікування ЦМВ та ЕБВ хворих на СЧВ, які б дали змогу констатувати їх наявність у хворого, як також у багатьох випадках, особливо на первинній ланці, можливості використати для діагностики спеціальні вірусологічні дослідження, виконання яких вимагає немалих затрат часу та коштів.

Із огляду на це є потреба удосконалити діагностику СЧВ у хворих, інфікованих ЦМВ і ЕБВ, використавши результати їх виявлення та характеристики, а також оцінки діагностичної цінності доступних та інформативних клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих із активною інфекцією.

Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України, а також комплексного клінічно-лабораторного й інструментального обстеження всіх органів і систем відповідно до вимог сучасної медицини, рандомізованим способом у дослідження включено 120 хворих на СЧВ, які лікувалися у ревматологічному відділі Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна

клінічна лікарня» у 2013–2019 рр. Діагноз СЧВ поставлено згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»» зі змінами, внесеними згідно з наказами № 263 від 11.04.2014 р., № 762 від 20.11.2015 р.; рекомендацією Європейської Антиревматичної ліги, 2019 р., Американської колегії ревматологів, 2010 р., 2012 р. з урахуванням діагностичних критеріїв Американської колегії ревматологів (1997) із постановкою діагнозу за наявності 4 із 11 критеріїв.

Серед обстежених хворих на СЧВ переважали жінки (87,50 %), хворі працездатного віку (57,50 % молодого і 38,33 % середнього), більшість хворих не працювала (57,50 %), мала частково втрачену працездатність (60,83 %), проживала в містах (61,67 %). У значної частини хворих на СЧВ виявлено активність середнього (35,83 %) та високого (30,00 %) ступенів активності недуги, що хворіють 1–5 років (31,67 %) чи понад 10 років (33,33 %).

За інформацією з літературних джерел ЦМВ і ЕБВ можуть бути чинниками ризику виникнення СЧВ, його причиною, «тригером», одним із патогенетичних механізмів, особливо у генетично схильних осіб. Подібність клінічних проявів СЧВ з ураженням різних органів і герпесвірусних інфекцій є справжньою проблемою для клініцистів, оскільки ускладнює визначення, чи клінічні симптоми у хворих на СЧВ спричинені гострим інфікуванням, загостренням хронічної інфекції або ж загостренням власне СЧВ, що вимагає глибоких знань про роль герпесвірусів у хворих на СЧВ, передусім, у виникненні коморбідних уражень внутрішніх органів.

Саме тому першим завданням дослідження здійснено аналіз частоти ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ. У більшості хворих на СЧВ (97,50 %) виявлено підвищення титру антитіл до ЦМВ, з яких у 36,75 % підвищення титру антитіл IgM та у 63,25 % – антитіл IgG. Отримані нами результати схожі подібні до результатів досліджень учених, які описують значну поширеність ЦМВ у хворих на СЧВ, а саме інфікованість ЦМВ хворих на СЧВ понад 90,00 % [79, 129]. У працях інших учених [179, 180, 182] виявлено, що 98,68 % хворих на

ревматологічні недуги інфіковані ЦМВ, тоді як серед хворих на СЧВ цей показник становив 100,00 %. У дослідженнях [87, 142], фіксували у більшості хворих на СЧВ (90,00 і 96,90 % відповідно) підвищений титр антитіл IgG до ЦМВ.

За результатами аналізу частоти ЕБВ-інфекції виявлено підвищення титру специфічних антитіл до вірусу у 99,17 % хворих на СЧВ, а саме підвищення титру IgM до VCA ЕБВ зафіксовано у 30,25 % на СЧВ, у решти (69,75 %) – титр антитіл IgM до VCA ЕБВ був у межах норми. Підвищення титру антитіл IgG до EA ЕБВ виявлено у 68,91 %, а підвищення титру антитіл IgG до NA ЕБВ – у 99,16 %. Виявлені зміни свідчать про значну інфікованість ЕБВ хворих на СЧВ. Отримані нами результати подібні до результататів досліджень учених, які описують інфікованість ЕБВ близько 99,50 % [82, 104, 129]. Інші дослідники [142] також зауважують, що у всіх хворих на СЧВ (100,00 %) виявлено підвищення титру IgG до ЕБВ тоді як у групі здорових осіб – лише у 83,3 %. Описано й дещо меншу поширеність ЕБВ у хворих на СЧВ (67,5 %) [153].

Проаналізувавши титри антитіл IgG та IgM до ЦМВ і ЕБВ, а також виявивши їх ДНК в середовищах, визначили активну фазу ЦМВ- і/або ЕБВ-інфекції загалом у 54,17 % хворих на СЧВ, з них у 23,33 % – активну ЦМВ-інфекцію, у 17,50 % – активну ЕБВ-інфекцію та у 12,50 % – поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій одночасно, що свідчить про високу частоту інфікування ЦМВ і ЕБВ хворих на СЧВ та відображає актуальність проблеми діагностики герпесвірусної інфекції. Значну поширеність активних вірусних інфекцій у хворих на СЧВ описано у кількох дослідженнях. Зокрема, дослідники [87] констатували, що у хворих на СЧВ поширеність антитіл IgM до ЦМВ була вища, ніж у контрольній групі, а також у всіх хворих із підвищенням титру антитіл IgM до ЦМВ виявлено одночасне підвищення титру антитіл IgG до вірусу, що вказує на те, що у хворих на СЧВ реактивація ЦМВ була частіше, ніж у здорових осіб. Дослідники [189] описують що у 96,55 % хворих на СЧВ виявлено IgG до ЦМВ й у 10,34 % – антитіла IgM. У праці [68] підкреслено, що частота виявлення підвищених титрів антитіл IgG і IgM до ЦМВ достовірно не

відрізнялась у хворих на СЧВ та здорових осіб, проте титри антитіл IgG і IgM до ЦМВ були достовірно вищими у хворих на СЧВ, ніж у контрольній групі здорових осіб.

Високу частоту поширення ЕБВ та підвищення титру антитіл до цього вірусу, порівняно зі здоровими особами, а також часту реактивацію ЕБВ описано у багатьох дослідженнях хворих на СЧВ [76, 83]. Зокрема учені [161], досліджуючи антитіла до ЕА, виявили значно вищий титр антитіл IgM, IgA та IgG до РА ЕБВ у хворих на СЧВ порівняно із здоровими контрольної групи, незалежно від уживання імуносупресивних ЛЗ. Дослідники описують достовірну відмінність між загальною поширеністю антитіл IgG до VCA у хворих на СЧВ (95,0 %) і здорових осіб групи контролю (90,8 %).

Значну поширеність активної ЕБВ-інфекції підтвердили вчені [142], які виявили ДНК ЕБВ у 51,50 % хворих на СЧВ, що перекликається з результатами нашого дослідження. Достовірно більше ЕБВ-навантаження у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами описано і в дослідженні M. Larsen зі співавторами [128], а також більше середнє вірусне навантаження у хворих із активним СЧВ, ніж у хворих із неактивним СЧВ.

J. Y. Lu із колегами [138] констатували збільшений вміст ДНК ЕБВ в сироватці крові 41,90 % обстежених хворих на СЧВ порівняно лише з 3,20 % у здорових осіб контрольної групи. Це свідчить про те, що хворі на СЧВ у 13,10 разу частіше інфіковані ЕБВ з ознаками реплікації.

Результати аналізу частоти активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (друге завдання) залежно від статі показали, що активні ЦМВ- і ЕБВ-інфекції та їх поєднання були лише у жінок (64 хворі, що становить 60,96 % загальної кількості обстежених нами жінок, хворих на СЧВ). У них у 26,67 % була лише активна ЦМВ-інфекція, у 20,00 % – лише активна ЕБВ-інфекція, у 14,29 % – поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. У 39,05 % жінок та у всіх чоловіків (100,00 %) не було виявлено активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Аналізуючи частоту випадків активних і неактивних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій залежно від віку, ми з’ясували, що активна ЦМВ-інфекція достовірно ($p < 0,05$) частіше

траплялась у хворих на СЧВ молодого віку. Дещо рідше цю інфекцію виявлено серед хворих середнього віку (7 випадків; 15,22 %), а серед хворих похилого віку активної ЦМВ-інфекції не виявлено (0,00 %). Найчастіше активну ЕБВ-інфекцію виявляли у хворих на СЧВ молодого віку (24,64 %), серед хворих середнього віку – у 6,52 % хворих, що свідчить про достовірну ($p < 0,05$) різницю частоти випадків активної ЕБВ-інфекції у хворих обох груп. Серед хворих похилого віку у 20,00 % виявлено активну ЕБВ-інфекцію. Активну ЦМВ-, поєднану з активною ЕБВ-інфекцію, найчастіше діагностовано у хворих на СЧВ молодого (14,49 %), дещо рідше - у хворих на СЧВ середнього віку (10,87 %) та не виявлено у хворих похилого віку (0,00 %), проте достовірної різниці між частотою випадків активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ різного віку не зафіксовано ($p > 0,05$).

Отже, поширення активної вірусної інфекції у хворих на СЧВ залежить від статі (активна ЦМВ- і активна ЕБВ-інфекція та їх поєднання достовірно частіше трапляються у жінок) і віку (вірогідно частіше – у хворих молодого віку).

Активну ЦМВ-інфекцію, а також поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій частіше виявляють у хворих із тривалістю СЧВ менше 1 року, що може вказувати на роль ЦМВ і/або ЕБВ як імовірної причини виникнення СЧВ. Подібні результати описані дослідниками [44, 45, 145, 194, 207], які стверджували, що у хворих із початковими симптомами СЧВ є антитіла IgM до ЦМВ або ДНК ЦМВ, що, на думку авторів, гіпотетично може вказувати на ЦМВ як причину СЧВ. S. Yamazaki зі співавторами [207] вважають, що ЦМВ-інфекція може бути «спусковим гачком» для СЧВ. Amel R. із колегами [45] повідомили про випадок виявлення СЧВ у 22-річної хворої, спровокований ЦМВ, який спричинив васкуліт ЦНС, що свідчить про роль ЦМВ як потенційного тригера СЧВ.

Активну ЕБВ-інфекцію ми діагностували у хворих із тривалістю недуги понад 10 років, що ймовірно може бути пов’язане з порушенням

імунорегуляторних механізмів чи тривалим імуносупресивним впливом ЛЗ, які використовують для лікування хворих на СЧВ.

За результатами наших досліджень, зростання ступеня активності СЧВ супроводжується достовірним ($p < 0,05$) збільшенням частоти випадків активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, а також зростанням середніх значень титру антитіл IgM та IgG до цих вірусів у хворих на СЧВ зі зростанням ступеня активності недуги.

Для вивчення залежності фази інфікування ЦМВ та ЕБВ від активності СЧВ ми провели аналіз результатів оцінки активності за шкалою SLEDAI. Середнє значення показника SLEDAI у хворих із активною ЦМВ-інфекцією становить 21,11 ± 1,22 бала, що достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. У хворих із активною ЕБВ-інфекцією середнє значення показника SLEDAI становить 23,52 ± 1,23 бала, що також достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Середнє значення показника SLEDAI у хворих із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій також було достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, що свідчить про значний вплив активних вірусних інфекцій на клінічні та лабораторні прояви захворювання, і загалом на активність захворювання.

Зв'язок активної ЦМВ-інфекції та СЧВ описано J. Chen та іншими дослідниками [68], яке виявили у хворих на СЧВ із підвищенням титру антитіл IgM до ЦМВ, які свідчать про гостру інфекцію або загострення хронічної, вищий рівень активності за шкалою SLEDAI, порівняно з хворими на СЧВ із нормальним титром цих антитіл.

Такі результати збігаються з результатами інших досліджень. Зокрема автори праці [153] описали відмінність між вірусним навантаженням у хворих із легким і середнім ступенями активності СЧВ хворих із важким ступенем активності СЧВ. Серед хворих на СЧВ із активною фазою у 85,0 % виявлено ЕБВ, і лише у 15,0 % не виявлено. У хворих із неактивною формою СЧВ ЕБВ виявлено лише у половини хворих. Більшість хворих на СЧВ із ЕБВ (63,0 %)

мали активну форму хвороби, тоді як більшість хворих без ЕБВ (76,9 %) мали неактивну форму хвороби, і різниця була достовірно відмінною. Середнє вірусне навантаження ЕБВ у хворих на СЧВ із активною і неактивною достовірно відрізнялось (P = 0,003). Загалом дослідники з'ясували, що вірусне навантаження у хворих на СЧВ з активною формою хвороби значно більше, ніж у випадку неактивної форми хвороби, припустивши важливу роль ЕБВ у патогенезі й активності СЧВ.

Група американських дослідників [83] виявила частішу інфікованість ЕБВ хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами, а також більшу кількість інфікованих клітин у них порівняно з хворими з іншими автоімунними захворюваннями. Вони також припустили, що велика кількість ЕБВ-інфікованих клітин у хворих на СЧВ асоційована зі загостренням хвороби.

Давно відомо, що для герпесвірусів характерна пожиттєва персистенція вірусу як у клітинах нервових гангліїв, що зумовлює перебіг із періодами загострення та ремісії, так і в клітинах імунної системи, що може призводити до загибелі або зниження функціональної активності клітин імунної системи й виникнення вторинних імунодефіцитних станів, які підтримують тривалу персистенцію вірусу [33, 111, 151].

Важливим також є чергування періодів загострення та ремісії СЧВ, які можуть нагадувати періоди гострої і прихованої герпесвірусної інфекції [119, 122]. У хворих на СЧВ із гострими вірусними інфекціями можливі: мімікрія загострення СЧВ (у хворих клінічні і/або лабораторні зміни, які нагадують загострення СЧВ за відсутності зміненого імунологічного профілю (низькі рівні комплементу і високий рівень анти-ДНК)), що усувається без зміни базового лікування СЧВ; органоспецифічні гострі вірусні інфекції; системні гострі вірусні інфекції [159]. У своїй клінічній практиці ми зіткнулися з численними випадками наявності у хворих на СЧВ також і хронічних вірусних інфекцій, які в різних констеляціях у одних випадках були в фазі реплікації, в інших – у фазі інтеграції.

На думку багатьох учених [70, 110, 171, 178], заслуговує на увагу також вивчення ролі ЦМВ у хворих на СЧВ. Наявність вірусу часто пов’язують із виникненням СЧВ, а також припускають його значення у патогенезі хвороби.

ЦМВ-інфекція може спричинити як системну, так і специфічну для органів хворобу не лише через прямий цитопатичний вплив реплікації вірусу в клітинах, але також і через запальні процеси. Окрім цього, здатність ЦМВ до пожиттєвої персистенції та періодичного переходу між літичною і латентною стадіями може впливати на перебіг СЧВ. Нарешті, використання кортикостероїдів і/або імуносупресивних ЛЗ також може пригнічувати імунологічну функцію, знижувати запальну та фебрильну відповідь, що призводить до того, що у частини хворих із симптомами СЧВ ЦМВ-інфекція може перебігати безсимптомно. Запалення, стрес і знижена імунна відповідь є відомими чинниками для реактивації ЦМВ, які можуть передувати інфікуванню ЦМВ у сприйнятливих осіб [87, 157, 178].

Усі ці чинники також є і у хворих на СЧВ, окрім цього, лікування таких хворих із використанням імуносупресивних ЛЗ робить їх дуже сприйнятливими як до вірусних інфекцій, так і до реактивації вірусу. Оскільки лікування активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій відоме, вивчення клінічних ознак цих вірусів у хворих на СЧВ може допомогти у визначенні відповідної лікувальної тактики.

Саме тому визначенню клінічних і лабораторних маркерів ураження внутрішніх органів у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією присвячене третє завдання дослідження. За результатами вивчення частоти окремих скарг та їх діагностичної цінності у хворих на СЧВ зафіксовано достовірний зв'язок між деякими скаргами та наявністю у хворих активної ЦМВ-інфекції: біль у суглобах (чутливість – 32,14 %, точність – 54,76 %, коефіцієнт контингенції 0,37), біль у м’язах (чутливість – 85,71 %, специфічність – 39,29 %, точність – 54,76 %, коефіцієнт асоціації 0,55), мерзлякуватість кінцівок (чутливість – 71,43 %, специфічність – 55,43 %, точність – 59,17 %, коефіцієнт асоціації 0,51), підвищення температури тіла (чутливість – 60,71 %, специфічність – 66,07 %,

точність – 64,29 %, коефіцієнт асоціації 0,50). Достовірного зв’язку між іншими скаргами у хворих на СЧВ і наявністю активної ЦМВ-інфекції не виявлено.

Аналіз клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів, їх частоти та діагностичної цінності показав, що ретикулярне ліведо достовірно частіше фіксували у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, проте достовірного зв’язку між маркером і наявністю активної ЦМВ-інфекції не виявлено (коефіцієнт асоціації 0,48). Подібні результати описали також інші дослідники, які стверджують, що ЦМВ-інфекція може мати зв’язок із судинними проявами СЧВ. Зокрема автори праці [188] виявили, що хворі на СЧВ, інфіковані ЦМВ, частіше мають ознаки синдрому А. Г. М. Рейно.

Констатовано зв'язок між наявністю психозу (чутливість – 50,00 %, специфічність – 80,36 %, точність – 70,24 %, коефіцієнт асоціації 0,61), міозиту (чутливість – 67,86 %, специфічність – 58,93 %, точність – 61,90 %, коефіцієнт асоціації 0,50), артриту (чутливість – 100,00 %, специфічність – 37,50 %, точність – 58,33 %, коефіцієнт контингенції 0,41) та активною ЦМВ-інфекцією у хворих на СЧВ.

ЦМВ може уразити різні органи та системи організму людини, а системне інфікування ним, може виявлятися ознаками, подібними до проявів СЧВ [87, 157, 178]. Тому складним завданням для клініцистів є розпізнати активну ЦМВ-інфекцію та відрізнити її від загострення СЧВ, ґрунтуючись лише на клінічних ознаках. Саме тому ми провели також аналіз лабораторних змін у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією.

Аналізуючи діагностичну цінність змін у загальному аналізі крові, анемію частіше виявляли у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 85,71 %, специфічність – 37,50 %, точність – 53,57 %). Ризик мати активну ЦМВ-інфекцію у 2,54 разу вищий, якщо є анемія. Існує підтверджений прямий зв'язок між маркером і належністю до групи з активною ЦМВ-інфекцією (коефіцієнт асоціації 0,57). Зменшення кількості лейкоцитів виявлено у половини хворих на

СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією (50,00 %), а у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій – лише у 19,64 % (чутливість – 50,00 %, специфічність – 80,37 %, точність – 70,24 %). Ризик мати активну ЦМВ-інфекцію у 2,36 разу вищий у разі лейкопенії (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,61).

Лімфопенію у 3,00 рази частіше виявляли у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією (чутливість – 50,00 %, специфічність – 75,00 %, точність – 66,67 %), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Ризик виникнення активної ЦМВ-інфекції у 2,00 рази вищий у разі лімфопенії (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,50). Достовірного зв’язку інших змін загального аналізу крові у хворих на СЧВ та активної ЦМВ інфекції не зафіксовано.

Уміст гемоглобіну, кількість лейкоцитів і лімфоцитів були достовірно ($p < 0,05$) меншими, ніж у хворих на СЧВ, у яких не фіксували активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, а значення ШОЕ – достовірно ($p < 0,05$) більшим.

Зв'язок ЦМВ-інфекції із анемією також описано у деяких дослідженнях. Учені стверджують, що ЦМВ-інфекція може пригнічувати продукцію еритропоетину, що своєю чергою може спонукати або призводити до зростання ступеня важкості анемії [58]. Проте не завжди зрозуміло, чи є ці гематологічні аномалії наслідком власне ЦМВ-інфекції, чи загострення СЧВ, спричиненого ЦМВ-інфекцією [68].

У хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій зафіксовано підвищення активності АлТ та підтверджено достовірний зв'язок між відхиленням у біохімічному аналізі крові й активною ЦМВ-інфекцією у хворих на СЧВ (коефіцієнт асоціації 0,54). Достовірного зв’язку інших змін біохімічного аналізу крові у хворих на СЧВ для діагностики активної ЦМВ-інфекції не виявлено. Активність АлТ була достовірно більша у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

У хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій виявлено збільшення вмісту γ-глобулінів (чутливість – 54,55 %, специфічність – 73,33 %, точність – 67,16 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,53). Достовірного зв’язку інших змін протеїнограми крові у хворих на СЧВ для виявлення активної ЦМВ-інфекції не підтверджено. Вміст γ-глобулінів був достовірно ($p < 0,01$) більшим у хворих із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Підвищення титру великих ЦІК достовірно частіше ($p < 0,05$) виявляли у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, проте не було достовірного зв’язку між збільшенням вмісту різних ЦІК і активною ЦМВ-інфекцією. Результати аналізу вмісту ЦІК у хворих на СЧВ дозволяють стверджувати, що у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією є помірне зменшення вмісту великих і підвищення титру середніх і малих ЦІК.

Аналіз частоти інших імунологічних показників та їх діагностичної цінності показав, що ризик мати активну ЦМВ-інфекцію за наявності LE-клітин у 1,99 разу вищий (чутливість – 42,86 %, специфічність – 80,36 %, точність – 67,86 %). LE-клітини майже втричі частіше виявляють у хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,51).

Підвищення титру anti-dsDNA діагностовано у 96,43 % хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією. Такі зміни зафіксовано у 78,57 % хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Ризик мати активну ЦМВ-інфекцію у випадку збільшення титру anti-dsDNA у 4,94 разу вищий (чутливість – 96,43 %, специфічність – 21,43 %, точність – 46,43 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,76).

У половини хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією (50,00 %) зафіксовано підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM. Такі ж зміни виявлено лише у 10,87 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Ризик мати активну ЦМВ-інфекцію у разі підвищення титру

антифосфоліпідних антитіл IgM у чотири рази вищий (чутливість – 50,00 %, специфічність – 89,13 %, точність – 80,00 %, прямий зв’язок, коефіцієнт асоціації 0,78).

У 84,61 % хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією та у 58,70 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій зменшився показник загального комплементу (чутливість – 84,62 %, специфічність – 41,30 %, точність – 56,94 %). Ризик мати активну ЦМВ-інфекцію у випадку зменшення показника загального комплементу у 2,58 разу вищий (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,59). Достовірного зв’язку інших змін специфічних імунологічних показників у хворих на СЧВ для діагностики активної ЦМВ-інфекції не зафіксовано.

Виявлені зміни лабораторних показників підтверджують, що активна ЦМВ-інфекція має значний вплив у хворих на СЧВ. Вплив антигенів ЦМВ на імунологічні порушення у хворих на СЧВ описано також і в працях інших дослідників [53, 74, 159, 179].

Враховуючи найбільші показники чутливості, специфічності, а також коефіцієнт асоціації, визначали констеляцію лабораторних змін у хворих на СЧВ, найбільш асоційованих із активною ЦМВ-інфекцією, а саме: лейкопенію і лімфопенію виявлено у 71,43 % хворих із підвищенням титру IgM і виявленням ДНК ЦМВ, у 80,36 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій такого поєднання показників не спостерігали (чутливість – 71,43 %, специфічність – 80,36 %, точність – 77,38 %, коефіцієнт асоціації 0,82). Поєднання лейкопенії і лімфопенії у хворих на СЧВ дає змогу правильно передбачити наявність активної ЦМВ-інфекції у 77,38 %. Тобто у хворих на СЧВ у разі виявлення одночасно лейкопенії та лімфопенії слід провести діагностику активної ЦМВ-інфекції для вибору оптимальної лікувальної тактики.

Результати аналізу клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ підтвердили зв'язок деяких скарг хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією (четверте завдання), а саме: біль у м’язах (чутливість – 100,00 %, специфічність – 39,29 %, точність – 55,84 %, коефіцієнт

контингенції 0,39), поява нових висипань (чутливість – 90,48 %, специфічність – 32,14 %, точність – 48,05 %, коефіцієнт асоціації 0,63), порушення сну (чутливість – 42,86 %, специфічність – 91,07 %, точність – 77,92 %, коефіцієнт асоціації 0,78), зміни настрою (чутливість – 47,62 %, специфічність – 83,93 %, точність – 74,03 %, коефіцієнт асоціації 0,65). Достовірного зв’язку між наявністю інших скарг із активною ЕБВ-інфекцією у хворих на СЧВ не виявлено.

Аналізуючи діагностичну цінність клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ, ми констатували достовірний зв'язок із наявністю активної ЕБВ-інфекції для підвищення температури тіла (чутливість – 66,67 %, специфічність – 66,07 %, точність – 66,23 %, коефіцієнт асоціації 0,59), загальномозкового синдрому (чутливість – 9,52 %, специфічність – 98,21 %, точність – 71,43 %, коефіцієнт асоціації 0,71), фотосенсибілізації (чутливість – 80,95 %, специфічність – 50,00 %, точність – 58,44 %, коефіцієнт асоціації 0,62), виразок слизових оболонок (чутливість – 33,33 %, специфічність – 87,50 %, точність – 72,73 %, коефіцієнт асоціації 0,56), міозиту (чутливість – 90,48 %, специфічність – 58,93 %, точність – 67,53 %, коефіцієнт асоціації 0,86). Достовірного зв’язку між іншими ураженнями внутрішніх органів у хворих на СЧВ і наявністю активної ЕБВ-інфекції не виявлено. Подібні результати опубліковано в дослідженні G. Zandman-Goddard із колегами [210], які вказали на достовірний зв'язок підвищеного титру антитіл до ЕБВ зі шкірними та суглобовими проявами у хворих на СЧВ.

Як свідчать результати дослідження діагностичної цінності змін загального аналізу крові у хворих на СЧВ, існує достовірний зв'язок між наявністю анемії (чутливість – 85,71 %, специфічність – 37,50 %, точність – 50,65 %, коефіцієнт асоціації 0,56), лімфоцитозу (чутливість – 33,33 %, специфічність – 87,50 %, точність – 72,73 %, коефіцієнт асоціації 0,56) і моноцитозу (чутливість – 47,62 %, специфічність – 96,43 %, точність – 83,12 %, коефіцієнт асоціації 0,92) і активною ЕБВ-інфекцією. Достовірного зв’язку між іншими змінами

загального аналізу крові у хворих на СЧВ та наявністю активної ЕБВ-інфекції не виявлено.

Зв'язок ЕБВ та змін в загальному аналізі крові описано дослідниками [161], які констатували зворотний кореляційний зв’язок між умістом антитіл до ЕА ЕБВ та кількістю лімфоцитів у хворих на СЧВ.

Результати оцінки змін показників загального аналізу крові свідчать про те, що у хворих із активною ЕБВ-інфекцією середній вміст гемоглобіну значно менший, а середня кількість моноцитів (але у межах референтних показників) і значення ШОЕ значно більші, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, що вказує на вплив активної ЕБВ-інфекції у хворих на СЧВ.

Аналіз частоти змін окремих показників біохімічного аналізу крові показав збільшення вмісту креатиніну у 19,05 % у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією та у 7,14 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ-і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 14,29 %, специфічність – 96,43 %, точність – 74,03 %). Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію у разі збільшення вмісту креатиніну у 2,40 разу вищий (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,64).

Гіпераспартатамінотрансфераземію виявлено у 38,10 % хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією і лише в 10,71 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 38,10 %, специфічність – 83,93 %, точність – 71,43 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,53). Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію у випадку гіпераспартатамінотрансфераземії у 2,17 разу вищий.

Гіпераланінамінотрансфераземію зафіксовано у 3,33 разу частіше у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій. Чутливість показника для діагностики активної ЕБВ-інфекції становить 28,57 %, специфічність – 89,29 %, точність – 72,73 %. У випадку гіпераланінамінотрансфераземї хворих на СЧВ мають у 2,17 разів вищий ризик наявності активної ЕБВ-інфекції (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,54).

J. Cui зі співавторами [76] також описували зв'язок між ЕБВ та підвищенням активності печінкових ферментів і СЧВ. Зокрема у 12,2 % дітей віком 0–10 років фіксували підвищення титру антитіл IgM до VCA ЕБВ. Вчені

також зауважили, що гостра ЕБВ-інфекція траплялась у хворих 30 років і молодших, а також зв'язок лімфаденопатії з підвищенням титру антитіл IgM до VCA у молодих хворих такого віку. Підвищення титру антитіл IgA до EA, рідше ніж антитіл IgM до VCA ЕБВ асоційоване з підвищенням активності ферментів печінки в сироватці крові, а тому дослідники припускають, що гепатит при ЕБВ є найімовірніше хронічним, а не гострим, і антитіла IgA до EA, очевидно, є індикатором процесу.

У науковому дослідженні [208] також описано прямий зв'язок між ЕБВ-інфекцією та виникненням вовчакового нефриту за результатами вивчення біопсійного матеріалу.

Аналіз показників біохімічного аналізу крові свідчить про те, що у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією середній вміст АлТ та С-РП був достовірно більшим, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Результати проведеного аналізу діагностичної цінності змін у протеїнограмі хворих на СЧВ дозволяють стверджувати про наявність зв’язку гіпо-α_1-глобулінемії (чутливість – 11,11 %, специфічність – 97,78 %, точність – 73,02 %, коефіцієнт асоціації 0,69) і гіпергаммаглобулінемії (чутливість – 55,56 %, специфічність – 73,33 %, точність – 68,25 %, коефіцієнт асоціації 0,55) із наявністю активної ЕБВ-інфекції у хворих на СЧВ. Достовірного зв’язку інших змін протеїнограми у хворих на СЧВ для діагностики активної ЕБВ-інфекції не виявлено.

У хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією достовірно більший середній вміст γ-глобулінів, і достовірно менший середній вміст α_1-глобулінів, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Відповідно до отриманих результатів, збільшення вмісту середніх ЦІК достовірно частіше виявляли у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією. Констатовано також їх діагностичну цінність для виявлення активної ЕБВ-інфекції (чутливість – 63,64 %, специфічність – 69,44 %, точність – 68,09 %, коефіцієнт асоціації 0,60).

Аналіз титру ЦІК підтверджує, що середні значення титру малих ЦІК достовірно більші у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Провівши аналіз частоти змін специфічних імунологічних показників і їх діагностичної цінності у хворих на СЧВ, ми виявили підвищення у 90,48 % хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією титру ANA та у 67,86 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій – (чутливість – 90,48 %, специфічність – 32,14 %, точність – 48,05 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,64).

Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію у разі підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgG у 2,46 разу вищий (чутливість – 40,00 %, специфічність – 84,78 %, точність – 73,77 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,58).

Зменшення показника загального комплементу частіше трапляється у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 100,00 %, специфічність – 41,30 %, точність – 52,63 %, прямий зв’язок, коефіцієнт контингенції 0,35). Достовірного зв’язку інших змін специфічних імунологічних у хворих на СЧВ із наявністю активної ЕБВ-інфекції не виявлено.

Аналізуючи результати імунологічних досліджень у хворих на СЧВ, ми виявили достовірно більші значення титру anti-dsDNA, ANA, антифосфоліпідних антитіл IgM і антифосфоліпідних антитіл IgG та менше середнє значення показника загального комплементу у хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Вплив ЕБВ у хворих на СЧВ також описали італійські вчені [77], які, обстежуючи хворих із підвищеним вмістом ANA, зафіксували значно вищі рівні антитіл IgG до VCA та EA, ніж у здорових осіб. Антитіла IgM до VCA частіше виявляли у хворих зі збільшеним умістом ANA. На думку дослідників, активна ЕБВ-інфекція або ж її реактивація можуть брати участь в утворенні ANA.

Результати з’ясування діагностичної цінності констеляцій маркерів у хворих на СЧВ показали характерну констеляцію за чутливістю, специфічністю й точністю клінічних показників, найбільш асоційованих із активною ЕБВ-інфекцією. Так, у 100,0 % хворих із поєднанням міозиту і загальномозкового синдрому виявлено активну ЕБВ-інфекцію. У 73,21 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій такого поєднання показників не було (чутливість 100,0 %, специфічність 73,21 %, точність 80,52 %, коефіцієнт контингенції – 0,65). Отже, наявність поєднання міозиту і загальномозкового синдрому у хворих із СЧВ дає змогу правильно передбачити наявність активної ЕБВ-інфекції у 80,52 %.

За результатами виконання п’ятого завдання дослідження, констатовано достовірний зв'язок наявності деяких скарг у хворих на СЧВ і наявності поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, зокрема, відчуття сухості у очах (чутливість – 66,67 %, специфічність – 62,50 %, точність – 63,38 %, коефіцієнт асоціації 0,54), порушення сну (чутливість – 73,33 %, специфічність – 91,07 %, точність – 87,32 %, коефіцієнт асоціації 0,93) та зміни настрою (чутливість – 60,00 %, специфічність – 83,93 %, точність – 78,87 %, коефіцієнт асоціації 0,77). Достовірного зв’язку із наявністю інших скарг у хворих на СЧВ та наявністю поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено.

Результати аналізу частоти клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ та їх діагностичної цінності, підтверджують зв'язок лише деяких із них для виявлення поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, а саме: підвищення температури тіла (чутливість – 66,67 %, специфічність – 66,07 %, точність – 66,20 %, коефіцієнт асоціації 0,59), еритеми за типом «метелик» (чутливість – 73,33 %, специфічність – 58,93 %, точність – 61,97 %, коефіцієнт асоціації 0,60), васкуліту (чутливість – 26,67 %, специфічність – 91,07 %, точність – 77,46 %, коефіцієнт асоціації 0,58), лімфаденопатії (чутливість – 26,67 %, специфічність – 98,21 %, точність – 83,10 %, коефіцієнт асоціації 0,90). Достовірного зв’язку інших клінічних показників

коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на СЧВ із наявністю поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не зафіксовано.

За результатами вивчення частоти змін у загальному аналізі крові та їх діагностичної цінності, у всіх хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій діагностовано анемію (100,00 %), а серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій – у 62,50 % (чутливість – 100,00 %, специфічність – 37,50 %, точність – 50,70 %, прямий зв'язок, коефіцієнт контингенції 0,33).

Лімфопенію у 4,50 разу частіше виявляють у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій (чутливість – 60,00 %, специфічність – 75,00 %, точність – 71,83 %). Ризик виникнення поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у 3,13 разу вищий у разі лімфопенії (прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,64).

У 30,86 разу частіше у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій, зафіксовано моноцитоз (чутливість – 53,33 %, специфічність – 96,43 %, точність – 87,32 %, прямий зв'язок, коефіцієнт асоціації 0,94).

Прискорення ШОЕ частіше виявляли у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без цих активних інфекцій (чутливість – 100,00 %, специфічність – 35,71 %, точність – 49,30 %, прямий зв'язок, коефіцієнт контингенції 0,32). Достовірного зв’язку інших змін загального аналізу крові у хворих на СЧВ для діагностики поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не зафіксовано.

Провівши оцінку показників загального аналізу крові, ми з’ясували, що у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій кількість еритроцитів і вміст гемоглобіну значно менші, а кількість моноцитів і ШОЕ значно більша, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Вивчивши частоту змін окремих показників біохімічного аналізу крові та з’ясувавши їх діагностичну цінність, ми довели, що гіпераспартатамінотрансфераземія (чутливість – 46,67 %, специфічність –

89,29 %, точність – 80,28 %, коефіцієнт асоціації 0,76) та гіпераланінамінотрансфераземія (чутливість – 46,67 %, специфічність – 83,93 %, точність – 76,06 %, коефіцієнт асоціації 0,64) перебувають у достовірному зв'язку з наявністю поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ. Достовірного зв'язку інших відхилень у біохімічному аналізі крові з наявністю поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ не виявлено.

Активність АсТ, АлТ і вміст С-РП були достовірно більшими у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Згідно з результатами вивчення частоти відхилень у протеїнограмі хворих на СЧВ та їх діагностичної цінності, збільшення вмісту γ-глобулінів перебуває у достовірному зв'язку з наявністю у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 71,43 %, специфічність – 73,33 %, точність – 73,08 %, коефіцієнт асоціації 0,75). У хворих на СЧВ із активними ЦМВ- і ЕБВ-інфекціями та у хворих без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій достовірної відмінності між показниками протеїнограми не було.

Вивчивши частоту зміни титру різних ЦІК у хворих на СЧВ, ми не виявляли достовірної залежності між підвищенням їх титру та наявністю поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ. Однак підвищення титру середніх і малих ЦІК достовірно частіше виявляють у хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

За результатами аналізу частоти деяких специфічних імунологічних показників у хворих на СЧВ та їх діагностичної цінності виявлено підвищення титру ANA у всіх хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (100,00 %) та у 67,86 % хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (чутливість – 100,00 %, специфічність – 32,14 %, точність – 46,48 %, прямий зв'язок, коефіцієнт контингенції 0,30).

У всіх хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій (100,00 %) зафіксовано зменшення показника загального комплементу, а у

хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій такі зміни виявлено у 58,70 % хворих (чутливість – 100,00 %, специфічність – 41,30 %, точність – 50,00 %, прямий зв'язок, коефіцієнт контингенції 0,31). Достовірного зв'язку частоти інших змін специфічних імунологічних показників у хворих на СЧВ для діагностики активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій не виявлено.

У хворих на СЧВ із активними ЦМВ- і ЕБВ-інфекціями виявлено достовірно більші значення ANA та менше значення показника загального комплементу, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій.

Результати з'ясування діагностичної цінності констеляцій невірусологічних маркерів поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій у хворих на СЧВ не підтвердили характерних констеляцій за чутливістю, специфічністю і точністю серед них.

Канадські дослідники [170] стверджують, що більшість дітей, хворих на СЧВ, інфікованих ЦМВ, мають лихоманку, нефротичний синдром, гепатомегалію, пневмоніт, анемію, значну лімфопенію порівняно із хворими на СЧВ, не інфікованими ЦМВ.

У дослідженні J. Chen зі співавторами [68] описано, що частота виявлення IgG і IgM до ЦМВ суттєво не відрізнялася між дорослими хворими на СЧВ і здоровими особами контрольної групи, проте вміст IgG та IgM антитіл у хворих на СЧВ був значно більшим, ніж у здорових осіб. Окрім цього, у хворих із наявністю антитіл IgM до ЦМВ, які свідчать про гостру інфекцію або загострення хронічної, виявлено вищий рівень активності за SLEDAI, ніж у хворих на СЧВ з негативним результатом.

Описано також достовірно частіше підвищення титру антитіл IgM до ЦМВ [87, 179, 189], позитивного IgG до ЦМВ [142, 147], а також наявність ДНК ЦМВ і число копій геному вірусу [171, 179] у хворих на СЧВ порівняно зі здоровими особами контрольної групи.

Отже, згідно результатів нашого дослідження, у хворих на СЧВ виявлено високу частоту ЦМВ- та ЕБВ-інфекції, встановлено її залежність від віку, статі, тривалості СЧВ та ступеня активності недуги. Також у хворих на СЧВ із

активною ЦМВ-інфекцією, активною ЕБВ-інфекцією, поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій достовірно частіше, ніж у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, спостерігались певні клінічні та лабораторні показники коморбідних уражень внутрішніх органів. Деякі з них мають найвищу діагностичну цінність для виявлення активних інфекцій, що дозволить запідозрити їх наявність у хворих на СЧВ із остаточною верифікацією за допомогою прямих серологічних тестів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення й нове розв'язання актуального наукового завдання – удосконалення діагностики системного червоного вовчака на основі результатів виявлення у хворих цитомегаловірусу та вірусу М. Е. Епштейна – І. Барр, характеристики фаз інфікованості та їх частоти, залежності від статі, віку хворих, тривалості й активності недуги, а також результатів оцінки діагностичної цінності клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих із активною інфекцією.

1. Більшість хворих на системний червоний вовчак інфіковані цитомегаловірусом (97,50 %) і вірусом М. Е. Епштейна – І. Барр (99,17 %), із яких у 53,33 % вони є у активній фазі (у 23,33 % хворих активна цитомегаловірусна інфекція, у 17,50 % – активна вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекція, у 12,50 % – їх поєднання).

2. Поширення активної цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій у хворих на системний червоний вовчак залежить від статі (достовірно частіше трапляються у жінок) і віку (вірогідно частіше у хворих молодого віку). Активну цитомегаловірусну інфекцію частіше виявляють у хворих із тривалістю системного червоного вовчака менше 1 року (55,56 %), активну вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцію – із тривалістю недуги понад 10 років (37,50 %), їх поєднання – менше 1 року (33,33 %). Зростання ступеня активності системного червоного вовчака супроводжується достовірним зростанням частоти випадків активної інфекції, а значення показника Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) у них є достовірно ($p < 0,05$) більшим, ніж у хворих без активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій.

3. У хворих на системний червоний вовчак діагностично цінними для виявлення активної цитомегаловірусної інфекції серед клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів є скарги на біль у

суглобах, міальгії, мерзлякуватість кінцівок; підвищення температури тіла, ознаки артриту, міозиту, психозу; серед лабораторних змін – анемія, лейкопенія, лімфопенія, підвищення активності аланінамінотрансферази, наявність «вовчакових клітин» (LE (Lupus Erythematosus) – клітин), підвищення титру антитіл до двоспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти й антифосфоліпідних антитіл імуноглобулінів М, зниження показника загального комплементу. Вміст гемоглобіну, кількість лейкоцитів і лімфоцитів, показник загального комплементу достовірно нижчі у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією, ніж у хворих без активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій; швидкість осідання еритроцитів і вміст γ-глобулінів достовірно більші, активність аланінамінотрансферази, титр антитіл до двоспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти й титр антифосфоліпідних антитіл імуноглобулінів М достовірно вищі. Найбільші показники чутливості, специфічності й точності має констеляція лейкопенії з лімфопенією (коефіцієнт асоціації 0,82).

4. У хворих на системний червоний вовчак діагностично цінними для виявлення активної вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекції серед клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів є скарги на біль у м’язах, появу нових висипань, порушення сну та зміни настрою; підвищення температури тіла, фотосенсибілізація, виразки слизових оболонок, міозит або загальномозковий синдром; серед лабораторних змін – анемія, лімфоцитоз, моноцитоз, підвищення активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, збільшення вмісту креатиніну, гіпергаммаглобулінемія, гіпо-α1-глобулінемія, підвищення титру середніх циркулювальних імунних комплексів, антинуклеарних антитіл і антифосфоліпідних антитіл імуноглобулінів Джі, зниження показника загального комплементу. Кількість моноцитів, швидкість осідання еритроцитів, уміст аланінамінотрансферази, С-реактивного білка і γ-глобулінів були достовірно більші, вміст гемоглобіну, α1 – глобулінів та показник загального комплементу достовірно нижчі, титри малих циркулювальних імунних

комплексів, антитіл до двоспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти, антинуклеарних антитіл, антифосфоліпідних антитіл імуноглобулінів М і антифосфоліпідних антитіл імуноглобулінів Джі достовірно вищі у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією, ніж у хворих без активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій. Найвищі показники чутливості, специфічності й точності має констеляція «міозит + загальномозковий синдром» (коефіцієнт контингенції 0,65).

5. У хворих на системний червоний вовчак діагностично цінними для виявлення поєднання активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій серед клінічно-лабораторних показників коморбідних уражень внутрішніх органів є скарги на відчуття сухості в очах, порушення сну, зміни настрою; підвищення температури тіла, еритема за типом «метелик», васкуліт, лімфаденопатія, а серед лабораторних змін – наявність лімфопенії, моноцитозу, зростання швидкості осідання еритроцитів, гіпераланінамінотрансфераземії, гіпераспартатамінотрансфераземії, збільшення вмісту γ-глобулінів, підвищення титру антинуклеарних антитіл, зниження показника загального комплементу. Кількість моноцитів, швидкість осідання еритроцитів були достовірно більшими, активність аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, титри середніх і малих циркулювальних імунних комплексів, а також антинуклеарних антитіл були достовірно вищі, кількість еритроцитів і вміст гемоглобіну достовірно менші, а показник загального комплементу достовірно нижчим у хворих на системний червоний вовчак із поєднанням активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій, ніж у хворих без активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій. Констеляції показників із достовірно високими показниками чутливості, специфічності й точності у таких хворих немає.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на системний червоний вовчак у діагностичний алгоритм необхідно включати визначення цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій для з'ясування фази інфікування ними.

2. У хворих на системний червоний вовчак жінок, у хворих молодого віку (18–44 роки), із тривалістю недуги менше одного року, особливо високим ступенем активності, оціненої за SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), потрібно, використовуючи визначення імуноглобулінів М та дезоксирибонуклеїнової кислоти методом полімеразної ланцюгової реакції, верифікувати наявність активної цитомегаловірусної інфекції та поєднання активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій, а в разі тривалості недуги понад 10 років – активної вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекції.

3. За наявності констеляції «лейкопенія + лімфопенія» у хворих на системний червоний вовчак необхідно передбачити наявність активної цитомегаловірусної інфекції, для верифікації якої слід проводити її виявлення, використовуючи визначення імуноглобулінів М і дезоксирибонуклеїнової кислоти методом полімеразної ланцюгової реакції.

4. За наявності констеляції клінічних показників «міозит + загальномозковий синдром» у хворих на системний червоний вовчак потрібно передбачити наявність активної вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекції, для верифікації якої слід провести її виявлення, використовуючи визначення імуноглобулінів М і дезоксирибонуклеїнової кислоти методом полімеразної ланцюгової реакції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ. Герпесвіруси у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічних випадків). Львівський клінічний вісник. 2017;4(20):60–74.
2. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Абрагамович МО, Синенький ОВ, Кушина АП, Гута СІ. Вікові особливості стану хворих на системний червоний вовчак. Матеріали XIV Конґресу Світової федерації Українських лікарських товариств. 2012 Жовт 04–06, Львів. Донецьк-Київ-Чікаго; 2012:114–115.
3. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Діаґностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомеґаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак. Львівський клінічний вісник. 2019;4(28):33–42.
4. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ, Фармага МЛ, Кобак ЛО. Complaints of the patients with systemic lupus erythematosus and active cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection; their diagnostic value. Science Review. 2020;7(34):1-13.
5. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ, Фармага МЛ, Кобак ЛО. Cytomegalovirus and virus Epstein-Barr infection in patients with systemic lupus erythematosus and its dependence on gender and age of patients. World Science. 2020;8(60):1-7.
6. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Дутка РЯ, Фармага МЛ, Гута СІ. Чинники, які впливають на смертність хворих на системний червоний вовчак (проспективне дослідження). International Academy Journal Web of Scholar. 2020;6(48):17–24.
7. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Синенький ОВ, Гута СІ, Кушина АП. Ґендерні особливості стану хворих на системний червоний вовчак. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Медична наука та практика XXI століття. 2012 Верес 07-08, Київ. Київ; 2012:6–7.

8. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Гута СІ, Синенький ОВ, Чемес ВВ. Частота цитомегаловірусної та вірус Епштейна-Барр інфекції, а також їх поєднання у хворих на системний червоний вовчак залежно від тривалості недуги та ступеня її активності. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020;24(3):389–394.
9. Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Поширеність цитомегаловірусної інфекції та М.Е. Епштейна-І. Барр інфекції у хворих на системний червоний вовчак. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики. 2019 Бер 1–2, Київ, Київ; 2019:19–22.
10. Андрерс Альбом, Стефан Норрел. Введение в современную эпидемиологию = Introduction to modern epidemiology. МатиРаху; пер. с англ. И. Боня. Таллинн: Ин-т эксперим. и клин. медицины (Эстония), Дат. противорак. о-во; 1996. 122 с.
11. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2013;51:186-200.
12. Белов БС, Насонов ЕЛ. Коморбидные хронические вирусные инфекции в ревматологической практике. Русский медицинский журнал. 2012;7:345–349.
13. Борак ВП, Романюк ЛБ, Борак ВТ, Кравець НЯ. До питання про герпетичну інфекцію як актуальну проблему сьогодення. Актуальна інфектологія. 2016;2(11):53-58.
14. Глей АІ. Хронічні форми Епштейна–Барр вірусної інфекції. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2009;2. Режим доступу: https://kiai.com.ua/ua-issue-article-298.
15. Гута СІ, Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Чемес ВВ. Частота обов’язкових для використання клінічних і лабораторних діагностичних критеріїв системного червоного вовчака за наявності

активної цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекції, їх діагностична цінність. Львівський клінічний вісник. 2020;4(32):42–53.

16. Дранник ГМ, Свідро ОВ. TORCH-інфекції: герпес. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2006;1:68-72.
17. Дуда ОК, Колесник РО, Окружнов МВ, Бойко ВО. Клінічні форми хронічної Епштейна–Барр вірусної інфекції: питання сучасної діагностики та лікування. Актуальна інфектологія. 2015;1(6):15-20.
18. Дядык АИ, Багрий АЭ. Системная красная волчанка. Донецк: КП «Регион», 2003. 464 с.
19. Зверев ВВ. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учеб. В 2-х т., Зверев ВВ, Бойченко МН, ред. 2013. Т. 2. 480 с.
20. Зозуля ІС, Муравська ЛВ. Ураження нервової системи герпетичної етіології. Український медичний часопис. 2011;2:30-34.
21. Извекова ИЯ, Михайленко МА, Краснова ЕИ. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения. Лечащий врач. 2018;04:
22. Казмирчук ВЕ, Мальцев ДВ. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека. Український медичний часопис. 2012;5:94-106.
23. Клюквина НГ. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения. Современная ревматология. 2011;4:25–30.
24. Коваленко ВМ, Головач ІЮ, Борткевич ОП. Досягнення терапії системного червоного вовчака. Український ревматологічний журнал. 2012;4:16–22.
25. Коваленко ВМ, Шуба НМ, ред. Національний підручник з ревматології. К.: МОРІОН, 2013. с. 524–529.
26. Коваленко ВН, Гнилорыбов АМ, Тер-Вартаньян СХ и др. Конгресс EULAR-2014 (Париж, 11–14 июня): обзор по материалам конгресса. Український ревматологічний журнал. 2014;4:11–20.
27. Коваленко ВН, Шуба НМ, Борткевич ОП, Белявская ЮВ. Системний червоний вовчак: патогенетичні особливості клінічної симптоматики,

сучасна діагностична та терапевтична тактики ведення хворих. Український ревматологічний журнал. 2010;1(39):13-23.

28. Кошель ІВ, Попович ВІ. Особливості етіопатогенезу, клінічного перебігу та лікування гострого вірусного назофарингіту в сучасних умовах. Природна медицина. 2014;3(19):15–22.
29. Кравченко И. Хорея при системной красной волчанке. Здоров'я України. 2014;Тематичний номер:64–65.
30. Крамарев СА, Выговская ОВ. Епштейна-Барр вирусна инфекция у дітей. Актуальна інфектологія. 2013;1(1):73–78.
31. Мальцев ДВ. Современные методы диагностики герпесвирусных инфекций человека и принципы интерпретации их результатов. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2010;1. Режим доступу: https://kiai.com.ua/ru-issue-article-407.
32. Меленко СР, Богачик НА, Венгловська ЯВ, Рандюк ЮО, Тимощук ОВ. Клінічно-епідеміологічні особливості інфекцій, викликаних вірусами герпесу 6-го та 7-го типів (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2013;17(2):151-154.
33. Міхеєв ОГ. Простий герпес: патогенез, клініка та лікування. Здоров'я України. 2015. Режим доступу: http://health-ua.com/articles/713.
34. Мороз ИВ, Гарюк ГИ. Лечение нарушений слуха герпесвирусного генеза. Международный медицинский журнал. 2011;1:68-71.
35. Насонова Л. Ревматология: клинич. реком. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с.
36. Попкова ТВ, Лисицына ТА. Рекомендации по ведению больных системной красной волчанкой в клинической практике (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги – EULAR). Москва: НИИ ревматологии РАМН; 2011. с. 4-12.
37. Синяченко ОВ, Ливенцова ЕВ, Фомичева КС, Игнатенко ЕГ. Системная красная волчанка и екологія. Український ревматологічний журнал. 2013;4:77-82.

38. Яременко ОБ. Иммунологические исследования при системных ревматических заболеваниях. Здоров'я України. 2013;5:71–74.
39. Abdel-Nabi HH, Abdel-Noor RA. Comparison between disease onset patterns of Egyptian juvenile and adult systemic lupus erythematosus (single centre experience). Lupus. 2018;27(6):1039-1044.
40. Abrahamovych U, Abrahamovych O, Guta S, Tsyhanyk L, Romaniuk O. Diagnostic Value of Non-Viral Laboratory Markers of Active Epstein – Barr Virus Infection for the Patients with SLE. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(3):158-165.
41. Abrahamovych U, Abrahamovych O, Guta S, Tsyhanyk L, Romaniuk O. The Peculiarities of Average Values of the Indices of Non-virus Laboratory Markers of Active Epstein-Barr Virus Infection in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Georgian Medical News. 2020;4(301):126-130.
42. Abrahamovych U, Abrahamovych O, Svintsitskyi A, Farmaha M, Guta S. Chemes V. Characteristics and features of spread of pathogenetically associated with the systemic lupus erythematosus lesions of endocrine system. Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н.А. Джавахишвили. Тбилиси, 2020;1:103-110.
43. AbuSalah MAH, Gan SH, Al-Hatamleh MAI, Irekeola AA, Shueb RH, Yean Yean C. Recent Advances in Diagnostic Approaches for Epstein-Barr Virus. Pathogens. 2020;9(3):226.
44. Agmon-Levin N, Dagan A, Peri Y, Anaya JM, Selmi C, Tincani A et al. The interaction between anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies and anti-infectious antibodies in a wide spectrum of auto-immune diseases: another angle of the autoimmune mosaic. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(6):929-935.
45. Amel R, Monia K, Anis M, Fatma BF, Chadia L. Systemic lupus erythematous revealed by cytomegalovirus infection. Pan Afr Med J. 2016;24:241.
46. Arce-Salinas CA, Villasecor-Ovies P. Infections and Systemic Lupus Erythematosus. Systemic Lupus Erythematosus. Almoallim H, editor. InTech, 2012. p. 407–428.

47. Awasthi S, Upreti S. Macrophage activation syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) and dual viremia. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2020;10(5):470-474.
48. Aygun D, Kuskucu MA, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Yildiz M et al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and BK polyomavirus burden in juvenile systemic lupus erythematosus: correlation with clinical and laboratory indices of disease activity. Lupus. 2020;29(10):1263-1269.
49. Balfour HH. Progress, prospects, and problems in Epstein-Barr virus vaccine development. Curr Opin Virol. 2014;6:1-5.
50. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus Seroprevalence in the United States: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988–2004. Clin Infect Dis. 2010;50(11):1439-1447.
51. Beam E, Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: epidemiology, prevention, and treatment. Curr Infect Dis Rep. 2012;14(6):633-641.
52. Bengtsson AA, Rönnblom L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. J Intern Med. 2017;281(1):52-64.
53. Berman N, Belmont HM. Disseminated cytomegalovirus infection complicating active treatment of systemic lupus erythematosus: an emerging problem. Lupus. 2017;26(4):431-434.
54. Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, Zou X, Tsao BP, Wu H, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. Lupus 2010;19:1272-1280.
55. Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, Chaliasos N, Tsabouri S. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. J Pediatr (Rio J). 2016;92(2):113-121.
56. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 2018;44(1):165-175.
57. Brito-Zerón P, Bosch X, Pérez-de-Lis M, Pérez-Álvarez R, Fraile G, Gheitasi H, Retamozo S et al. Infection is the major trigger of hemophagocytic syndrome in

adult patients treated with biological therapies. Semin Arthritis Rheum. 2016;45(4):391-399.

58. Butler LM, Dzabic M, Bakker F, Davoudi B, Jeffery H, Religa P et al. Human cytomegalovirus inhibits erythropoietin production. J Am Soc Nephrol. 2014;25(8):1669-1678.
59. Cannon MJ, Hyde TB, D. Scott Schmid Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2011;21(4):240-255.
60. Caza T, Oaks Z, Perl A. Interplay of infections, autoimmunity, and immunosuppression in systemic lupus erythematosus. Int Rev Immunol. 2014;33(4):330-363.
61. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, Massaro L, Natalucci F, Capalbo G et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(1):53-64.
62. Chabert P, Hot A. Cytomegalovirus infection in systemic lupus erythematosus patients. A series of 12 case reports and literature review. Rev Med Interne. 2020;S0248-8663(20)30366-0.
63. Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2013;22(3):238-244.
64. Chakravarty EF. Incidence and Prevention of Herpes Zoster Reactivation in Patients with Autoimmune Diseases. Rheum Dis Clin North Am. 2017;43(1):111-121.
65. Cheetham TC, Marcy SM, Tseng HF, Sy LS, Liu IL, Bixler F et al. Risk of herpes zoster and disseminated varicella zoster in patients taking immunosuppressant drugs at the time of zoster vaccination. Mayo Clin Proc. 2015;90(7):865-873.
66. Chen CY, Huang KYA, Shen JH, Tsao KC, Huang YC. A Large-Scale Seroprevalence of Epstein–Barr Virus in Taiwan. PLoS One. 2015;10(1):e0115836.

67. Chen HH, Chen YM, Chen TJ, Lan JL, Lin CH, Chen DY. Risk of herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus: a three-year follow-up study using a nationwide population-based cohort. Clinics. 2011;66(7):1177-1182.
68. Chen J, Zhang H, Chen P, Lin Q, Zhu X, Zhang L et al. Correlation between systemic lupus erythematosus and cytomegalovirus infection detected by different methods. Clin Rheumatol. 2015;34(4):691-698.
69. Chiewthanakul P, Sawanyawisuth K, Foocharoen C et al. Clinical features and predictive factors in neuropsychiatric lupus. Asian Pac J Allergy Immunol 2012;30:55-60
70. Choo HMC, Cher WQ, Kwan YH, Fong WWS. Risk factors for cytomegalovirus disease in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review. Adv Rheumatol. 2019;59(1):12.
71. Chougule D, Nadkar M, Rajadhyaksha A, Pandit-Shende P, Surve P, Dawkar N et al. Association of clinical and serological parameters of systemic lupus erythematosus patients with Epstein-Barr virus antibody profile. J Med Virol. 2018;90(3):559-563.
72. Cohen JI. Epstein-Barr virus vaccines. Clin Transl Immunol. 2015;4(4):e36.
73. Costa-Reis P, Nativ S, Isgro J, Rodrigues T, Yildirim-Toruner C, Starr A et al. Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Clin Immunol. 2013;149(3):442-449.
74. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 2009;35(1):75-93.
75. Cui J, Yan W, Xie H, Xu S, Wang Q, Zhang W et al. Cytomegalovirus antigenemia in patients with autoimmune and non-autoimmune diseases in Beijing: A 10-year single hospital experience. PLoS One. 2019;14(8):e0221793.
76. Cui J, Yan W, Xu S, Wang Q, Zhang W, Liu W et al. Anti-Epstein-Barr virus antibodies in Beijing during 2013-2017: What we have found in the different patients. PLoS One. 2018;13(3):e0193171.

77. Cuomo L, Cirone M, Di Gregorio AO, Vitillo M, Cattivelli M, Magliocca V et al. Elevated antinuclear antibodies and altered anti-Epstein-Barr virus immune responses. Virus Res. 2015;195:95-99.
78. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. Clin Exp Med. 2018;18(2):135-149.
79. Dema B, Charles N. Advances in mechanisms of systemic lupus erythematosus. Discov Med. 2014;17(95):247-255.
80. Dittfeld A, Gwizdek K, Michalski M, Wojnicz R. A possible link between the Epstein-Barr virus infection and autoimmune thyroid disorders. Cent Eur J Immunol. 2016;41(3):297-301.
81. Dolcino M, Puccetti A, Barbieri A, Bason C, Tinazzi E, Ottria A et al. Infections and autoimmunity: role of human cytomegalovirus in autoimmune endothelial cell damage. Lupus. 2015;24(4-5):419-432.
82. Draborg A, Izarzugaza JMG, Houen G. How compelling are the data for Epstein-Barr virus being a trigger for systemic lupus and other autoimmune diseases? Curr Opin Rheumatol. 2016;28(4):398-404.
83. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr Virus and Systemic Lupus Erythematosus. Clin Develop Immunology. 2012;2012:1-10.
84. Draborg AH, Duus K, Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases. Clin Dev Immunol. 2013;2013:535738.
85. Draborg AH, Jorgensen JM, Muller H, Nielsen CT, Jacobsen S, Iversen LV et al. Epstein–Barr virus early antigen diffuse (EBV-EA/D) directed immunoglobulin A antibodies in systemic lupus erythematosus patients. Scand J Rheumatol. 2012;41(4):280-289.
86. Draborg AH, Rasmussen NS, Larsen JL, Jørgensen CS, Sandhu N, Skogstrand K et al. Immune responses to an early lytic cytomegalovirus antigen in systemic lupus erythematosus patients: T-cell responses, cytokine secretions and antibody status. PLoS One. 2018;13(3):e0193244.

87. Dubey S, Rodrigues C, Nikam C, Samant R. Cytomegalovirus in Indian systemic lupus erythematosus patients: troublemaker or onlooker? Pan Afr Med J. 2020;37:38.
88. Dupont L, Reeves MB. Cytomegalovirus latency and reactivation: Recent insights into an age old problem. Rev Med Virol. 2016;26(2):75-89.
89. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. Lancet. 2019;393(10188):2332-2343.
90. Durcan L, Petri M. Why Targeted Therapies are Necessary for Systemic Lupus Erythematosus. Lupus. 2016;25(10):1070-1079.
91. Esposito S, Bosis S, Semino M, Rigante D. Infections and systemic lupus erythematosus. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33(9):1467-1475.
92. Fattal I, Shental N, Molad Y, Gabrielli A, Pokroy-Shapira E, Oren S et al. Epstein-Barr virus antibodies mark systemic lupus erythematosus and scleroderma patients negative for anti-DNA. Immunology 2014;141(2):276–285.
93. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. J Autoimmun. 2019;96:1-13.
94. Feng X, Zou Y, Pan W, Wang X, Wu M, Zhang M et al. Prognostic indicators of hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a large retrospective multicenter study in China. J Rheumatol. 2011;38(7):1289-1295.
95. Feng XG, Lin GY, Tang YS, Wu PF. Cytomegalovirus-associated acute respiratory failure in lupus patients: case reports in relation to cytomegalovirus biology. Lupus. 2019;28(11):1354-1359.
96. Ferreira JC, Marques HH, Ferriani MP, Gormezano NW, Terreri MT, Pereira RM et al. Herpes zoster infection in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients: a large multicenter study. Lupus. 2016;25(7):754-759.
97. Finzel S, Schaffer S, Rizzi M, Voll RE. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Z Rheumatol. 2018;77(9):789-798.
98. Fu TM, An Z, Wang D Progress on pursuit of human cytomegalovirus vaccines for prevention of congenital infection and disease. Vaccine. 2014;32(22):2525-2533.

99. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. BMC Fam Pract. 2019;20(1):62.
100. Fujiwara S, Takei M. Epstein-Barr virus and autoimmune diseases. Clin Exp Neuroimmunol. 2015;6(1 Suppl):38-48.
101. Gatto M, Saccon F, Zen M, Iaccarino L, Doria A. Preclinical and early systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2019;33(4):101422.
102. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertsias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32(2):188-205.
103. Goddard GZ, Shoenfeld Y. Infections and SLE. Autoimmunity. 2005;38:473-438.
104. Gross AJ, Hochberg D, Rand WM, Thorley-Lawson DA. EBV and systemic lupus erythematosus: a new perspective. J Immunol. 2005;174(11):6599-607.
105. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, Macwana S, Bean KM, Powe T et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. J Rheumatol. 2013;40(11):1875-1880.
106. Hajihashemi Z, Bidari-Zerehpoosh F, Zahedi K, Eslami B, Mozafari N. Cytomegalovirus-induced cutaneous ulcer mimicking vasculitis in a patient with systemic lupus erythematous: A case report and review of the literature. Lupus. 2021;30(1):149-154.
107. Han L, Zhang Y, Wang Q, Xin M, Yang K, Lei K et al. Epstein-Barr virus infection and type I interferon signature in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2018;961203317753069.
108. Howe HS, Leung BPL. Anti-Cytokine Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus. Cells. 2019;9(1):72.
109. Hu J, Zhao H, Lou D, Gao H, Yang M, Zhang X et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections, risk factors, and their influence on the liver function of patients with acute-on-chronic liver failure. BMC Infect Dis. 2018;18(1):577.
110. Hung ML, Huang D-F, Chen W-S, Lai C-C, Chen M-H, Liao H-T et al. The clinical features and mortality risk factors of cytomegalovirus infection in patients

with systemic lupus erythematosus. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(1):114-121.

111. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. Immunology. 2019;158(3):153-160.
112. Im JH, Chung MH, Park YK, Kwon HY, Baek JH, Lee SY et al. Antinuclear antibodies in infectious diseases. Infect Dis (Lond). 2020;52(3):177-185
113. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. J Clin Invest. 1997;15;100(12):3019-3026.
114. James JA, Robertson JM. Lupus and Epstein-Barr. Curr Opin Rheumatol. 2012;24(4):383-388.
115. Janah EMA, Das S, Bhattacharya SN, Haque S, Akhter N, Jawed A et al. Cytomegalovirus aggravates the autoimmune phenomenon in systemic autoimmune diseases. Microb Pathog. 2018;120:132-139.
116. Jeong SJ, Choi H, Lee HS, Han SH, Chin BS, Baek JIH et al. Incidence and risk factors of infection in a single cohort of 110 adults with systemic lupus erythematosus. Scand J Infect Dis. 2009;41(4):268-274.
117. Ji-bo W, Lin P. The possible role of Epstein–Barr virus latent membrane protein 1 in inducing or promoting systemic lupus erythematosus. African J Microbiol. 2012;6(9):2044-2047.
118. Jog NR, Young KA, Munroe ME, Harmon MT, Guthridge JM, Kelly JA et al. Association of Epstein-Barr virus serological reactivation with transitioning to systemic lupus erythematosus in at-risk individuals Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1235-1241.
119. Jung JY, Suh CH. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare Korean. J Intern Med. 2017;32:429-438.
120. Kalunian K, Merrill JT New directions in the treatment of systemic lupus erythematosus. Curr Med Res Opin. 2009;25(6):1501-1514.

121. Kang KY, Kwok S-K, Ju JH, Park K-S, Cho C-S, Kim H-Y et al. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. Lupus. 2011;20(9):989-997.
122. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine: 19 ed. McGraw Hill Professional, 2015;1,2. 3000 p.
123. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity - friends or foes? Trends Immunol. 2009;30:409-414.
124. Kokosi M, Lams B, Agarwal S. Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody Syndrome. Clin Chest Med. 2019;40(3):519-529.
125. Kuri A, Jacobs BM, Vickaryous N, Pakpoor J, Middeldorp J, Giovannoni G, Dobson R. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. BMC Public Health. 2020;20(1):912.
126. La Paglia GM C, Leone MC, Lepri G, Vagelli R, Valentini E, Alunno A et al. One year in review 2017: systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 2017;35(4):551-561.
127. Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T, Brenner N, Pawlita M, Michel A et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. PLoS One. 2018;13(7):e0200267.
128. Larsen M, Sauce D, Deback C, Arnaud L, Mathian A, Miyara M et al. Exhausted cytotoxic control of Epstein-Barr virus in human lupus. PLoS Pathog. 2011;7,:1002328.
129. Levine H, Balicer RD, Rozhavski V, Halperin T, Shreberk M, Davidovitch N et al. Seroepidemiology of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus among Israeli male young adults. Ann Epidemiol. 2012;22(11):783-788.
130. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2017;56(1 Suppl):i67-i77.
131. Li WG, Ye ZZ, Yin ZH, Zhang K. Share Clinical and immunological characteristics in 552 systemic lupus erythematosus patients in a southern province of China. Int J Rheum Dis. 2017;20(1):68-75.

132. Li Z-X, Zeng S, Wu H-X, Zhou Y. The risk of systemic lupus erythematosus associated with Epstein-Barr virus infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med. 2019;19(1):23-36.
133. Littlejohn E, Marder W, Lewis E, Francis S, Jackish J, McCune WJ et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. Lupus. 2018;27(7):1123-1129.
134. Liu P, Tan HZ, Li H, Lim CC, Choo JCJ. Infections in hospitalized lupus nephritis patients: characteristics, risk factors, and outcomes. Lupus. 2018;27(7):1150-1158.
135. Longnecker RM, Kieff E, Cohen JI. Epstein-Barr virus. Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA et al., editors. Fields Virology, 5th edn. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2013, 1898-1959.
136. Lossius A, Johansen JN, Torkildsen Ø, Vartdal F, Holmøy T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis-association and causation. Viruses. 2012;4(12):3701-3730.
137. Louthrenoo W. Treatment considerations in patients with concomitant viral infection and autoimmune rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2015;29(2):319-342.
138. Lu JJY, Chen DY, Hsieh CW, Lan JL, Lin FJ, Lin SH. Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan. Lupus. 2007;16(3):168-175.
139. Mackay M, Oswald M, Sanchez-Guerrero J, Lichauco 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):e000159.
140. Meszaros ZS, Perl A, Faraone SV. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. J Clin Psychiatry. 2012;73:993-1001.
141. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Monsebaiz-Mora C, Gómez-Bañuelos E, Ángeles U, Jara LJ et al. Active haematological manifestations of systemic lupus

erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. Lupus. 2017;26(6):640-645.

142. Mohamed AE, Hasen AM, Mohammed GF, Elmaraghy NN. Real-Time PCR of cytomegalovirus and Epstein–Barr virus in adult Egyptian patients with systemic lupus erythematosus. Int J Rheumc Dis. 2015;18(4):452-458.
143. Moon UY, Park SJ, Oh ST, Kim WU, Park SH, Lee SH et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein–Barr virus load in blood. Arthritis Res Ther. 2004;6:295-302.
144. Murdaca G, Orsi A, Span F, Faccio V, Puppo F, Durando P et al. Vaccine-preventable infections in Systemic Lupus Erythematosus. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(3):632-643.
145. Nawata M, Seta N, Yamada M, Sekigawa I, Lida N, Hashimoto H. Possible triggering effect of cytomegalovirus infection on systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol. 2001;30:360-362.
146. Neelakshi RJ, Young KA, Munroe ME, Harmon MT, Guthridge JM, Kelly JA et al. Association of Epstein-Barr virus serological reactivation with transitioning to systemic lupus erythematosus in at-risk individuals Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1235-1241.
147. Nelson P, Rylance P, Roden D, Trela M, Tugnet N. Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2014;23(6):596-605.
148. Neo JYJ, Wee SYK, Bonne I, Tay SH, Raida M, Jovanovic V et al. Characterisation of a human antibody that potentially links cytomegalovirus infection with systemic lupus erythematosus. Sci Rep. 2019;9(1):9998.
149. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. Exp Rev Clin Immunol. 2018;14(12):1043-1053.
150. O'Neill S, Cervera R. Systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(6):841-855.

151. Pan Q, Liu Z, Liao S, Ye L, Lu X, Chen X et al. Current mechanistic insights into the role of infection in systemic lupus erythematosus. Biomed Pharmacother. 2019;117:109122.
152. Parks CG, Cooper GS, Hudson LL, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW et al. Association of Epstein-Barr virus with systemic lupus erythematosus: effect modification by race, age, and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 genotype. Arthritis Rheum. 2005;52:1148-1159.
153. Piroozmand A, Kashani HH, Zamani B. Correlation between Epstein-Barr Virus Infection and Disease Activity of Systemic Lupus Erythematosus: a Cross-Sectional Study. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(2):523-527.
154. Pisetsky DS. Role of Epstein-Barr virus infection in SLE: gene-environment interactions at the molecular level. Ann Rheum Dis. 2018;77(9):1249-1250.
155. Plotkin SA, Boppana SB. Vaccination against the human cytomegalovirus. Vaccine. 2019;37(50):7437-7442.
156. Pons-Estel GJ, Manuel F Ugarte-Gil, Graciela S. Alarcón Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(8):799-814.
157. Qin L, Qiu Z, Hsieh E, Geng T, Zhao J, Zeng X et al. Association between lymphocyte subsets and cytomegalovirus infection status among patients with systemic lupus erythematosus: A pilot study. Medicine (Baltimore). 2019;98(39):e16997.
158. Qin L, Qiu ZF, Xie J, Geng TR, Zhao JL, Wan L et al. Opportunistic infection in systemic lupus erythematosus patients: the disease spectrum and the characteristics of peripheral lymphocyte subsets. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2018;57(1):32-36.
159. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2008;87(6):311-318.
160. Ramos-Casals M. Viruses and lupus: the viral hypothesis. Lupus. 2008;17:163-165.

161. Rasmussen NS, Draborg AH, Nielsen CT, Jacobsen S, Houen G. Antibodies to early EBV, CMV, and HHV6 antigens in systemic lupus erythematosus patients. Scand J Rheumatol. 2015;44(2):143-149.
162. Rasmussen NS, Nielsen CT, Houen G, Jacobsen S. Humoral markers of active Epstein-Barr virus infection associate with anti-extractable nuclear antigen autoantibodies and plasma galectin-3 binding protein in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2016;25(14):1567-1576.
163. Reddehase MJ. Cytomegaloviruses: from molecular pathogenesis to intervention. Norfolk: Caister academic Press. Emerg Infect Dis. 2013;19(11):1906.
164. Reese TA Coinfections: Another Variable in the Herpesvirus Latency-Reactivation Dynamic. J Virol. 2016; 90(12):5534-5537.
165. Rezk SA, Zhao X, Weiss LM. Epstein-Barr virus (EBV) - associated lymphoid proliferations, a 2018 update. Human Pathology. 2018;79:18-41.
166. Rickinson AB. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. Semin Cancer Biol. 2014;26:99-115.
167. Rigante D, Esposito S. Infections and Systemic Lupus Erythematosus: Binding or Sparring Partners? Int J Mol Sci. 2015;16(8):17331-17343.
168. Rigante D, Mazzoni MB, Esposito S. The cryptic interplay between systemic lupus erythematosus and infections. Autoimmun Rev. 2014;13(2):96-102.
169. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic lupus erythematosus: Is it one disease? Reumatol Clin. 2016;12(5):274-281.
170. Rozenblyum EV, Levy DM, Allen U, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Cytomegalovirus in pediatric systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical manifestations. Lupus. 2015;24(7):730-735.
171. Santos RP, Dos Reis-Neto ET, Pinheiro MM. Incidence of Cytomegalovirus Antigenemia in patients with autoimmune rheumatic diseases: a 3-year retrospective study. Adv Rheumatol. 2019;59(1):18.
172. Saraca LM, Lazzari L, di Giuli C, Lavagna A, Mezzetti P, Bovelli D et al. Cytomegalovirus myocarditis in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) successfully treated with ganciclovir. IDCases. 2018;12:4-6.

173. Sarwari NM, Khoury JD, Hernandez CM. Chronic Epstein Barr virus infection leading to classical Hodgkin lymphoma. BMC Hematol. 2016;16:19.
174. Sawada T, Fujimori D, Yamamoto Y. Systemic lupus erythematosus and immunodeficiency. Immunol Med. 2019;42(1):1-9.
175. Schafer VS, Weiss K, Krause A, Schmidt WA. Does erythrocyte sedimentation rate reflect and discriminate flare from infection in systemic lupus erythematosus? Correlation with clinical and laboratory parameters of disease activity. Clin Rheumatol. 2018;37(7):1835-1844.
176. Schur PH, Berliner N. Hematological manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. USA: Up To Date 2012.
177. Sciascia S, Ceberio L, Garcia-Fernandez C, Roccatello D, Karim Y, Cuadrado MJ. Systemic lupus erythematosus and infections: clinical importance of conventional and upcoming biomarkers. Autoimmun Rev. 2012;12(2):157-163.
178. Sciascia S, Cuadrado MJ, Karim MY. Management of infection in systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013;27(3):377-389.
179. Sebastiani GD, Iuliano A, Canofari C, Bracci M. Cytomegalovirus infection in Systemic Lupus Erythematosus: report of four cases challenging the management of the disease, and literature review. Lupus. 2019;28(3):432-437.
180. Sehrawat S, Kumar D, Rouse BT. Herpesviruses: Harmonious Pathogens but Relevant Cofactors in Other Diseases? Front Cell Infect Microbiol. 2018;8:177.
181. Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G, Stojanovich L, Cutolo M, Amital H, Levy Y et al. The mosaic of autoimmunity: Hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases. Isr Med Assoc J. 2008;10(1):8-12.
182. Skare TL, Dagostini JS, Zanardi PI, Nisihara RM. Infections and systemic lupus erythematosus. Einstein (Sao Paulo). 2016;14(1):47-51.
183. Smith PP, Gordon C. Systemic lupus erythematosus: clinical presentations. Autoimmun Rev. 2010;10(1):43-45.
184. Soderberg-Naucler C. Autoimmunity induced by human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2012;14(1):101.

185. Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? Lupus. 2012;21(2):158-161.

186. Sousa S, Gonçalves MJ, Inês LS, Eugénio G, Jesus D, Fernandes S et al. Clinical features and long-term outcomes of systemic lupus erythematosus: comparative data of childhood, adult and late-onset disease in a national register. Rheumatol Int. 2016;36(7):955-960.

187. Stojan G, Petri M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: an update Curr Opin Rheumatol. 2018;30(2):144-150.

188. Stratta P, Canavese C, Ciccone G, Santi S, Quaglia M, Ghisetti V et al. Correlation between cytomegalovirus infection and Raynaud's phenomenon in lupus nephritis. Nephron. 1999;82:145-154.

189. Su BY, Su CY, Yu SF, Chen CJ. Incidental discovery of high systemic lupus erythematosus disease activity associated with cytomegalovirus viral activity. Med Microbiol Immunol. 2007;196(3):165-170.

190. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. Rheumatology (Oxford). 2008;47(9):1373–1378.

191. Tani C, Carli L, Stagnaro C, Elefante E, Signorini V, Balestri F et al. Imaging of joints in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 2018;36 Suppl 114(5):68-73.

192. Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, Sarlon G, Amoura Z, Harlé J-R et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. Arthritis Rheumatol. 2014;66(9):2503-2511.

193. Tomczyk-Socha M, Sikorska-Szaflik H, Frankowski M, Andrzejewska K, Odziomek A, Szmyrka M. Clinical and immunological characteristics of Polish patients with systemic lupus erythematosus. Adv Clin Exp Med. 2018;27(1):57-61.

194. Ugarte-Gil MF, González LA, Alarcón GS. Lupus: the new epidemic. Lupus. 2019;28(9):1031-1050.

195. Uva L, Miguel D, Pinheiro C et al. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. Autoimmune Dis. 2012;2012:834291.

196. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):414-422.

197. Vasquez-Canizares N, Wahezi D, Putterman C. Diagnostic and Prognostic Tests in Systemic Lupus Erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(3):351-363.

198. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. 2009. Redefining chronic viral infection. Cell 138:30–50. doi:10.1016/j.cell.2009.06.036.

199. Vista ES, Weisman MH, Ishimori ML, Chen H, Bourn RL, Bruner BF et al. Strong viral associations with SLE among Filipinos. Lupus Sci Med. 2017;4(1):e000214.

200. Vogler K, Schmidt LS. Clinical manifestations of Epstein-Barr virus infection in children and adolescents. Ugeskr Laeger. 2018;180(20):V09170644.

201. Wang S, Wang S, Singh S. Development of Systemic Lupus Erythematosus After Infectious Mononucleosis in a 64-Year-Old Woman. J Investig Med High Impact Case Rep. 2020;8:2324709620961613.

202. Winter JR, Jackson C, Lewis JE, Taylor GS, Thomas OG, Stagg HR. Predictors of Epstein-Barr virus serostatus and implications for vaccine policy: A systematic review of the literature. J Glob Health. 2020;10(1):010404.

203. Winter JR, Taylor GS, Thomas OG, Jackson C, Lewis JEA, Stagg HR. Predictors of Epstein-Barr virus serostatus in young people in England. BMC Infect Dis. 2019;19(1):1007.

204. Winthrop K, Curtis JR. Safety and Effectiveness Study of the Live Zoster Vaccine in Anti-TNF Users (VERVE). Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02538757.

205. Wu G, Jia X, Gao D, Zhao Z. Survival rates and risk factors for mortality in systemic lupus erythematosus patients in a Chinese center. Clin Rheumatol. 2014;33(7):947-953.
206. Xue Y, Jiang L, Wan WG, Chen YM, Zhang J, Zhang ZC. Cytomegalovirus pneumonia in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy: a single center study in China. Chin Med J. 2016;129:267-273.
207. Yamazaki S, Endo A, Iso T, Abe S, Aoyagi Y, Suzuki M et al. Cytomegalovirus as a potential trigger for systemic lupus erythematosus: a case report. BMC Res Notes. 2015;8:487.
208. Yu XX, Yao CW, Tao JL, Yang C, Luo MN, Li SM et al. The expression of renal Epstein-Barr virus markers in patients with lupus nephritis. Exp Ther Med 2014;7(5):1135-1140.
209. Zaki ME, Abou El-Khier NT, Al-Kasaby NM, Abdelsalam M, Nassar MK, Abdelwahab AM. Epstein Barr Virus in Patients with Nephropathy Associated with Systemic Lupus Erythematous, Pilot Study in Egyptian Patients. Egypt J Immunol. 2018;25(1):1-8.
210. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. Lupus. 2012;21(3):241-250.
211. Zhang J, Dou Y, Zhong Z, Su J, Xu D, Tang F et al. Clinical characteristics and therapy exploration of active human cytomegalovirus infection in 105 lupus patients. Lupus. 2014;23(9):889-897.
212. Zhang L, Liu JJ, Li MT. Herpes simplex virus type 1 encephalitis and unusual retinitis in a patient with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2013;22(13):1403-1408.
213. Zhang L, Tao J, Wen Y, Li L, Wu X, Li X et al. Cytomegalovirus infection in patients with lupus nephritis: clinical and laboratory features and therapeutic considerations. Clin Exp Med. 2017;17(4):467-475.
214. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 2019;37(5):715-722.

ДОДАТКИ

Додаток А

Таблиці

Таблиця А.2.1 – Діагностичні критерії ACR (1997)

№ з/п	Критерії
1	2
1	Еритема-«метелик»: фіксована еритема, рівна з поверхнею шкіри або така, що ледь виступає над нею, локалізується на вилицях, переніссі з тенденцією до поширення на назолабіальні складки
2	Дискоїдний вовчак: еритематозні плями, які ледь виступають над поверхнею шкіри, зі щільними лусочками, із закупореними волосяними фолікулами; з часом на місці висипань формується атрофічний шрам
3	Фотосенсибілізація: поява висипань після надмірної інсоляції
4	Виразкування слизової оболонки ротової, носової порожнини та горла
5	Артрит: неерозивний артрит, що вражає два периферійні суглоби і більше, характеризується припухлістю, болючістю і випотом
6	Серозит:
	а) плеврит: інформація з анамнезу про «плевритичний» біль або шум тертя плеври, зафіксований лікарем, або наявність плеврального випоту
	б) перикардит: зафіксовані на електрокардіограмі ознаки перикардиту або шум тертя перикарда, або наявність випоту в перикардіальну сумку за показниками ехокардіографії
7	Ураження нирок:
	а) персистивна протеїнурія: >0,5 г/добу або > «+++», якщо підрахунок не проводиться
	б) циліндрурія: еритроцитарні, гемоглобінові, зернисті, воскоподібні, змішані циліндри
8	Ураження нервової системи:
	а) судоми або
	б) психоз за відсутності вживання провокативних лікарських засобів або метаболічних розладів (уремія, кетоацидоз, електролітний дисбаланс)
9	Гематологічні зміни:
	а) гемолітична анемія з ретикулоцитозом або
	б) лейкопенія < 4,0 х10^9 /л у двох дослідженнях і більше або
	в) лімфопенія < 1,5 х10^9 /л у двох дослідженнях і більше або
	г) тромбоцитопенія < 100 х10^9 /л (за відсутності вживання цитостатиків)
10	Імунологічні порушення:
	а) anti-dsDNA: антитіла до нативної ДНК у високому титрі або
	б) anti-Sm: наявність антитіл до Sm-ядерного антигену або
	в) знаходження антифосфоліпідних антитіл на підставі:
	- високого рівня IgG або IgM антикардіоліпінових антитіл;

Продовження табл. А.2.1

1	2
	- виявлення вовчакового антикоагулянту з використанням стандартної методики;
	- виявлення псевдопозитивної серологічної реакції на сифіліс упродовж не менше 6 місяців
11	Антиядерні антитіла: високі титри антиядерних антитіл за відсутності вживання лікарських засобів, які могли б викликати медикаментозний червоний вовчак
	Усього ____ критеріїв

Таблиця А.2.2 – Індекс активності SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

Вагомість ознаки	Ознаки	Примітка
1	2	3
8	Напади	Нещодавно виникли. Виключаються метаболічні, інфекційні чи медикаментозні причини
8	Психоз	Порушення здатності проводити нормальну активність унаслідок важких порушень сприйняття дійсності. Включає галюцинації, порушення логіки, чітку втрату асоціативних зв'язків, виснаження процесів мислення, чітку алогічність мислення, ексцентричність, дезорганізацію чи кататонічні прояви. Виключаються уремічні чи медикаментозні причини
8	Органічний мозковий синдром	Порушення інтелектуальних функцій із погіршенням орієнтації, пам’яті чи інших інтелектуальних функцій зі швидкою появою та мінливістю клінічних особливостей. Включає потьмарення свідомості зі зниженням здатності зосередитись і неможливістю підтримувати увагу в навколишньому оточенні + щонайменше дві наступні ознаки: порушення сприйняття, незв'язна мова, безсоння чи сонливість удень, збільшення чи зменшення психомоторної активності. Виключаються метаболічні, інфекційні чи медикаментозні причини

Продовження табл. А.2.2

1	2	3
8	Візуальні порушення	Зміни сітківки, включаючи клітинні тільця, геморагії сітківки, серозний чи геморагічний ексудат у судинній оболонці чи зоровому нерві. Виключаються метаболічні, інфекційні чи медикаментозні причини
8	Порушення з боку черепно-мозкових нервів	Уперше виникла сенсорна чи моторна нейропатія, включаючи запаморочення, що виникла внаслідок СЧВ
8	Біль голови	Виражений, персистивний, може бути мігренеподібний, що не змінюється після вживання наркотичних анальгетиків
8	Порушення мозкового кровообігу	Уперше виникли. Виключити такі внаслідок атеросклерозу чи гіпертензії
8	Васкуліт	Виразкування, гангрена, болісні вузлики на пальцях, перинігтьовий інфаркт, геморагії в місцях пошкоджень, ознаки васкуліту, підтверджені біопсією чи ангіографічно
4	Артрит	Ураження більш ніж двох суглобів із болем та ознаками запалення (тобто болісність, припухлість, наявність випоту)
4	Міозит	Біль, слабість у проксимальних м’язах, пов'язана із підвищеними рівнями креатинфосфокінази /альдолази чи зміни, виявлені за допомогою електроміографії, чи ознаки міозиту за результатами біопсії
4	Циліндрурія	Гемоглобіно-зернисті чи еритроцитарні циліндри
4	Гематурія	Більш ніж 5 еритроцитів у полі зору. Виключити СКХ, інфекції та інші причини
4	Протеїнурія	Гострий початок або нещодавнє підвищення понад 0,5 г/добу
4	Піурія	Більш ніж 5 лейкоцитів у полі зору. Виключити інфекцію сечовивідних шляхів
2	Нові висипання	Нові висипання чи повторна поява висипання запального типу
2	Алопеція	Новий випадок чи повторна поява аномального вогнищевого чи дифузного випадіння волосся внаслідок активності СЧВ
2	Виразки на слизових оболонках	Новий випадок чи повторна поява оральної чи назальної ульцерації
2	Плеврит	Плевритичний біль у грудній клітці з шумом тертя плеври, плевральним випотом чи потовщенням плеври

Продовження табл. А.2.2

1	2	3
2	Перикардит	Перикардіальний біль із однією з таких ознак: шум тертя перикарда, перикардіальний випіт, електрокардіографічні чи ехокардіографічні ознаки перикардиту
2	Низькі рівні комплементу	Зниження рівня CH50, C3 чи C4
2	Підвищення зв'язування ДНК	> 25,0 % зв'язування за використання методики Farr
1	Лихоманка	>38,0 °C. Слід виключити інтеркурентну інфекцію
1	Тромбоцитопенія	< 100 000 тромбоцитів/мм^3
1	Лейкопенія	< 3000 лейкоцитів/мм^3. Виключити медикаментозну причину

Таблиця А.2.3 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від статі

Стать	Кількість хворих	
	N	%
Жінки	105	87,50
Чоловіки	15	12,50
Разом	120	100,00

Таблиця А.2.4 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від віку на момент огляду

Вік на час огляду, роки	Кількість хворих	
	N	%
Молодий (18–44)	69	57,50
Середній (45–59)	46	38,33
Похилий (60–74)	5	4,17
Старечий (74–89)	0	0,0
Довгожителі (більше 90)	0	0,0
Усього	120	100,0

Таблиця А.2.5 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак за соціальним станом

Соціальний стан	N	%
Не працюють	69	57,50
Працюють	42	35,00
Студенти	6	5,00
Пенсіонери	3	2,50
Разом	120	100,0

Таблиця А.2.6 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від ступеня втрати працездатності

Соціальний стан	N	%
Інваліди I групи	5	4,17
Інваліди II групи	20	16,67
Інваліди III групи	73	60,83
Працездатність не порушена	22	18,33
Разом	120	100,0

Таблиця А.2.7 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від місця проживання

Хворі	Кількість хворих	
	N	%
Жителі міста	74	61,67
Жителі села	46	38,33
Всього	120	100,0

Таблиця А.2.8 – Характеристика хворих на системний червоний вовчак залежно від ступеня активності хвороби (шкала SLEDAI)

Хворі	Кількість хворих	
	N	%
Хворі з неактивним СЧВ (активність 0 ступеня за SLEDAI)	0	0,00
Хворі з низькою активністю СЧВ (активність I ступеня за SLEDAI)	11	9,17
Хворі з активністю середнього ступеня (активність II ступеня за SLEDAI)	43	35,83
Хворі з активністю високого ступеня СЧВ (активність III ступеня за SLEDAI)	36	30,00
Хворі з активністю дуже високого ступеня (активність IV ступеня за SLEDAI)	27	25,00
Хворі на СЧВ	120	100,0

Таблиця А.3.1 – Частота виявлення антитіл до цитомегаловірусу у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Антитіла до ЦМВ	Кількість хворих, n = 117	
		абсолютна кількість, n	%
1	Антитіла IgM(+) IgG(+)	38	32,48
2	Антитіла IgM(+) IgG(-)	5	4,27
3	Антитіла IgM(-) IgG(+)	74	63,25

Таблиця А.3.2 – Частота виявлення антитіл IgM до VCA до вірусу М. Е. Епштейна – І. Барр у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Антитіла до ЕБВ	Кількість хворих, n = 119	
		абсолютна кількість, n	%
1	Антитіла IgM до VCA ЕБВ (+)	36	30,25
2	Антитіла IgM до VCA ЕБВ (-)	83	69,75

Таблиця А.3.3 – Частота виявлення антитіл IgG до ЕА вірусу М. Е. Епштейна – І. Барр у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Антитіла до ЕБВ	Кількість хворих, n = 119	
		абсолютна кількість, n	%
1	Антитіла IgG до ЕА ЕБВ (+)	82	68,91
2	Антитіла IgG до ЕА ЕБВ (-)	37	31,09

Таблиця А.3.4 – Частота виявлення антитіл IgG до NA до вірусу М. Е. Епштейна – І. Барр у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Антитіла до ЕБВ	Кількість хворих, n = 119	
		абсолютна кількість, n	%
1	Антитіла IgG до NA ЕБВ (+)	118	99,16
2	Антитіла IgG до NA ЕБВ (-)	1	0,84

Таблиця А.3.5 – Частота виявлення активних цитомегаловірусної і/або вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Фаза інфікування ЦМВ і/або ЕБВ	Кількість хворих, n = 120	
		абсолютна кількість, n	%
1	Активна ЦМВ-інфекція	28	23,33
2	Активна ЕБВ-інфекція	21	17,50
3	Поєднання активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	15	12,50
4	Без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	56	46,67

Таблиця А.4.1 – Частота скарг у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Скарги хворих на СЧВ	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	Біль у суглобах	28*	100,00	38	67,86
2	Біль у м’язах (міальгії)	26*	92,86	34	60,71
3	Ранкова скутість	7	25,00	22	39,29
4	Нові висипання	20	71,43	38	67,86
5	Випадіння волосся	6	21,43	20	35,71
6	Свербіж шкіри	6	21,43	7	12,50
7	Мерзлякуватість кінцівок	20*	71,43	25	44,64
8	Набряки нижніх кінцівок	4	14,29	5	8,93
9	Задишка	8	28,57	20	35,71
10	Кашель	2	7,14	10	17,86
11	Підвищення артеріального тиску	6	21,43	22	39,90
12	Серцебиття	7	25,00	11	19,64
13	Біль у ділянці серця	6	21,43	6	10,71
14	Відчуття перебоїв у роботі серця	3	10,71	6	10,71
15	Нудота	6	21,43	11	19,64
16	Відчуття гіркоти в роті	10	35,71	17	30,36
17	Біль у епігастральній ділянці	8	28,57	14	25,00
18	Біль у правому підребер’ї	6	21,43	12	21,43
19	Порушення апетиту	14	50,00	19	33,93
20	Дискомфорт під час сечовипускання	6	21,43	8	14,29
21	Відчуття сухості в очах	16*	57,14	21	37,50
22	Затерпання пальців кінцівок	3	10,71	3	5,36
23	Біль голови	14	50,00	21	37,50
24	Порушення сну	6	21,43	5	8,93
25	Зміни настрою	8	28,57	9	16,07

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.4.2 – Діагностична цінність скарг у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією

№ з/п	Скарги	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції
1	Біль у суглобах	100,00	32,14	54,76	-	1,00	0,37
2	Біль у м’язах (міальгії)	85,71	39,29	54,76	3,88	0,55	-
3	Ранкова скутість	25,00	60,71	51,52	48,81	-0,32	-
4	Нові висипання	71,43	32,14	45,24	1,18	0,08	-
5	Випадіння волосся	21,43	64,29	50,00	0,50	-0,34	-
6	Свербіж шкіри	21,43	86,96	71,67	1,82	0,29	-
7	Мерзлякуватість кінцівок	71,43	55,43	59,17	3,11	0,51	-
8	Набряки нижніх кінцівок	14,29	91,07	65,48	1,70	0,26	-
9	Задишка	28,57	64,29	52,38	0,72	-0,16	-
10	Кашель	7,14	82,14	57,14	0,35	-0,47	-
11	Підвищення артеріального тиску	21,43	60,71	47,62	0,42	-0,41	-
12	Серцебиття	25,00	80,36	61,90	1,36	0,15	-
13	Відчуття перебоїв у роботі серця	7,14	89,29	61,90	0,64	-0,22	-
14	Біль у ділянці серця	21,43	89,29	66,67	2,27	0,39	-
15	Нудота	21,43	80,36	60,71	1,12	0,05	-
16	Відчуття гіркоти в роті	35,71	69,64	58,33	1,27	0,12	-
17	Біль у епігастральній ділянці	28,57	75,00	59,52	1,20	0,09	-
18	Біль у правому підребер’ї	17,86	78,57	58,33	0,80	-0,11	-
19	Порушення апетиту	50,00	66,07	60,71	1,95	0,32	-
20	Дискомфорт під час сечовипускання	21,43	85,71	64,29	1,64	0,24	-
21	Відчуття сухості в очах	57,14	62,50	60,71	2,22	0,38	-
22	Затерпання пальців кінцівок	10,71	94,64	66,67	2,12	0,36	-
23	Біль голови	50,00	62,50	58,33	1,67	0,25	-
24	Порушення сну	21,43	91,07	67,86	2,78	0,47	-
25	Зміни настрою	28,57	83,93	65,48	2,09	0,35	-

Таблиця А.4.3 – Частота клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної та і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Ознаки	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	2	3	4	5	6
1	Підвищення температури тіла	17*	60,71	19	33,93
2	Лімфаденопатія	1	3,57	1	1,79
3	Синдром А. Г. М. Рейно	18	64,29	45	80,36
4	Ретикулярне ліведо	13*	46,43	13	23,21
5	Перикардит	0	0,00	3	5,36
6	Васкуліт	6	21,43	5	8,93
7	Пневмоніт	7	25,00	6	10,71
8	Альвеолярна кровотеча	0	0,00	2	3,57
9	Фіброз легень	6	21,43	6	10,71
10	Легенева гіпертензія	2	7,14	2	3,57
11	Спленомегалія	1	3,57	0	0,00
12	Нефротичний синдром	0	0,00	1	1,79
13	Міозит	19*	67,86	23	41,07
14	Артрит	28*	100,00	35	62,50
15	Остеопороз	2	7,14	10	17,86
16	Остеопенія	11	39,29	26	46,43
17	Асептичний остеонекроз	0	0,00	2	3,57
18	Астено-депресивний синдром	3	10,71	10	17,86
19	Психоз	14*	50,00	11	19,64
20	Порушення мозкового кровообігу	0	0,00	1	1,79
21	Загальномозковий синдром	1	3,57	1	1,79
22	Полінейропатії	3	10,71	4	7,14
23	Еритема за типом «метелик»	11	39,29	23	41,07
24	Дискоїдні висипання	0*	0,00	6	10,71

Продовження табл. А.4.3

1	2	3	4	5	6
25	Фотосенсибілізація	8*	28,57	28	50,00
26	Виразки слизових оболонок	0*	0,00	7	12,50
27	Вогнищева атрофія шкіри	1	3,57	4	7,14
28	Гіперпігментація шкіри	2	7,14	3	5,36
29	Алопеція	4*	14,29	23	41,07
30	Виразки шкіри	2	7,14	2	3,57
31	Синдром «сухого ока»	8	28,57	25	44,64

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.4.4 – Діагностична цінність клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією

№ з/п	Ознаки	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Підвищення температури тіла	60,71	66,07	64,29	3,00	0,50	-
2	Лімфаденопатія	3,57	98,21	66,67	2,04	0,34	-
3	Синдром А. Г. М. Рейно	60,71	19,64	33,33	0,38	-0,45	-
4	Ретикулярне ліведо	46,43	76,79	66,67	2,87	0,48	-
5	Перикардит	0,00	94,64	63,10	0,00	-1,00	-0,14
6	Васкуліт	21,43	91,07	67,86	2,78	0,47	-
7	Пневмоніт	25,00	89,29	67,86	2,78	0,47	-
8	Альвеолярна кровотеча	0,00	96,43	64,29	0,00	-1,00	-0,11
9	Фіброз легень	25,00	89,29	67,86	2,78	0,47	-
10	Легенева гіпертензія	7,14	96,43	66,67	2,08	0,35	-
11	Плеврит	0,00	100,00	66,67	-	-	-
12	Спленомегалія	3,57	100,00	67,86	-	1,00	0,16
13	Нефротичний синдром	0,00	98,21	65,48	0,00	-1,00	-0,08
14	Міозит	67,86	58,93	61,90	3,03	0,50	-

Продовження табл. А.4.4

1	2	3	4	5	6	7	9
15	Артрит	100,00	37,50	58,33	-	1,00	0,41
16	Остеопороз	7,14	82,14	57,14	0,36	-0,48	-
17	Остеопенія	39,29	53,57	48,81	0,75	-0,15	-
18	Асептичний остеонекроз	0,00	96,43	64,29	0,00	-1,00	-0,11
19	Астено-депресивний синдром	10,71	82,14	58,33	0,55	-0,29	-
20	Психоз	50,00	80,36	70,24	4,09	0,61	-
21	Порушення мозкового кровообігу	0,00	98,21	65,48	0,00	-1,00	-0,08
22	Загальномозковий синдром	3,57	98,21	66,67	2,04	0,34	-
23	Полінейропатії	10,71	92,86	65,48	1,56	0,22	-
24	Еритема за типом «метелик»	39,29	58,93	52,38	0,93	-0,04	-
25	Дискоїдні висипання	0,00	89,29	59,52	0,00	-1,00	-0,20
26	Фотосенсибілізація	28,57	50,00	42,86	0,40	-0,43	-
27	Виразки слизових оболонок	0,00	87,50	58,33	0,00	-1,00	-0,21
28	Вогнищева атрофія шкіри	3,57	92,86	63,10	0,48	-0,35	-
29	Гіперпігментація шкіри	7,14	94,64	65,48	1,36	0,15	-
30	Алопеція	14,29	58,93	44,05	0,24	-0,61	-
31	Виразки шкіри	7,14	96,43	66,67	2,08	0,35	-
32	Синдром «сухого ока»	28,57	55,36	46,43	0,50	-0,34	-

Таблиця А.4.5 – Частота відхилень у загальному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Відхилення у загальному аналізі крові	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	2	3	4	5	6
1	Анемія	24*	85,71	35	62,50
2	Лейкопенія	14*	50,00	11	19,64
3	Лейкоцитоз	2	7,14	3	5,36

Продовження табл. А.4.5

1	2	3	4	5	6
4	Тромбоцитоз	2	7,14	5	8,93
5	Тромбоцитопенія	4	14,29	7	12,50
6	Лімфопенія	14*	50,00	14	25,00
7	Лімфоцитоз	6	21,43	7	12,50
8	Моноцитоз	2	7,14	2	3,57
9	Прискорення ШОЕ	19	67,86	36	64,29

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.4.6 – Діагностична цінність змін загального аналізу крові хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією

№ з/п	Показники загального аналізу крові	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	Анемія	85,71	37,50	53,57	3,60	0,57	2,54	40,68	84,00
2	Лейкопенія	50,00	80,36	70,24	4,09	0,61	2,26	56,00	76,27
3	Лейкоцитоз	7,14	96,43	66,67	2,08	0,35	1,54	50,00	67,50
4	Тромбоцитоз	7,14	91,07	63,10	0,78	-0,12	0,85	28,57	66,23
5	Тромбоцитопенія	14,29	87,50	63,10	1,17	0,08	1,11	36,36	67,12
6	Лімфопенія	50,00	75,00	66,67	3,00	0,50	2,00	50,00	75,00
7	Лімфоцитоз	21,43	87,50	65,48	1,91	0,31	1,49	46,15	69,01
8	Моноцитоз	7,14	96,43	66,67	2,08	0,35	1,54	50,00	67,50
9	Прискорення ШОЕ	67,86	35,71	46,43	1,17	0,08	1,11	34,55	68,97

Таблиця А.4.7 – Показники загального аналізу крові у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Показники загального аналізу крові, референтні значення	Хворі на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	Еритроцити (ж/ч 3,90–5,20/4,30-5,75x10^{12}/л)	3,98 ± 0,11	4,07 ± 0,07	>0,05
2	Гемоглобін (ж/ч 120,00–140,00/130,00–160,00 г/л)	109,11 ± 3,93	118,05 ± 2,40	<0,05
3	Лейкоцити (4,00–9,00 x10^9/л)	4,98 ± 0,41	6,07 ± 0,33	<0,05
4	Лімфоцити (1,10–4,50 x10^9/л)	1,29 ± 0,16	1,53 ± 0,11	<0,05
5	Моноцити (0,10–0,80 x10^9/л)	0,26 ± 0,04	0,35 ± 0,03	>0,05
6	Тромбоцити (140,00–440,00 x10^9/л)	225,65 ± 19,89	221,73 ± 12,86	>0,05
7	ШОЕ (ж/ч 0,00–15,00/0,00–12,00 мм/год)	30,79 ± 3,26	24,21 ± 2,04	<0,05

Таблиця А.4.8 – Частота відхилень у біохімічному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Відхилення у біохімічному аналізі крові	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	Збільшення вмісту загального холестеролу	13	46,43	25	44,64
2	Збільшення вмісту креатиніну	2	7,14	4	7,14
3	Збільшення вмісту глюкози	4	14,29	6	10,71
4	Збільшення вмісту загального білірубіну	2	7,14	8	14,29
5	Підвищення активності АсТ	5	17,86	6	10,71
6	Підвищення активності АлТ	11*	39,29	3	5,36
7	Збільшення вмісту С-РП	14	50,00	23	41,07
8	Позитивний РФ	10	35,71	11	19,64
9	Підвищення титру АСЛО	2	7,14	8	14,29

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.4.9 – Діагностична цінність змін у біохімічному аналізі крові у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією

№ з/п	Показники біохімічного аналізу крові	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	Збільшення вмісту загального холестеролу	46,43	44,44	45,21	0,69	-0,18	0,80	34,21	57,14
2	Збільшення вмісту креатиніну	7,14	96,43	66,67	2,08	0,35	1,54	50,00	67,50
3	Збільшення вмісту глюкози	14,29	89,29	64,29	1,39	0,16	1,23	40,00	67,57
4	Збільшення вмісту загального білірубіну	7,14	85,71	59,52	0,46	-0,37	0,57	20,00	64,86
5	Підвищення активності АсТ	17,86	89,29	65,48	1,81	0,29	1,44	45,45	68,49
6	Підвищення активності АлТ	39,29	83,93	69,05	3,38	0,54	2,07	55,00	73,44
7	Збільшення вмісту С-РП	50,00	58,93	55,95	1,43	0,18	1,27	37,84	70,21
8	Позитивний РФ	35,71	80,36	65,48	2,27	0,39	1,67	47,62	71,43
9	Підвищення титру АСЛО	7,14	85,71	59,52	0,46	-0,37	0,57	20,00	64,86

Таблиця А.4.10 – Показники біохімічного аналізу крові у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Показники біохімічного аналізу крові, референтні значення	Хворі на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	Загальний холестерол (0,00–5,20 ммоль/л)	5,64 ± 0,25	5,56 ± 0,21	>0,05
2	Креатинін (ж/ч 0,00–80,00/0,00–106,00 мкмоль/л)	63,68 ± 4,21	60,80 ± 2,40	>0,05
3	Глюкоза (4,10–5,90 ммоль/л)	4,54 ± 0,23	5,32 ± 0,93	>0,05
4	Загальний білірубін (0,00–18,70 мкмоль/л)	16,45 ± 0,88	17,43 ± 3,12	>0,05
5	АсТ (ж/ч 0,00–31,00/0,00–37,00 Од/л)	27,79 ± 2,40	27,07 ± 2,87	>0,05
6	АлТ (ж/ч 0,00–33,00/0,00–41,00 Од/л)	35,63 ± 3,39	26,32 ± 4,44	<0,05
7	С-РП (0,00–5,00 мг/л)	11,59 ± 2,53	9,30 ± 1,51	>0,05
8	АСЛО (0,00–200,00 АО)	166,93 ± 9,70	182,25 ± 14,85	>0,05

Таблиця А.4.11 – Частота відхилень у протеїнограмі хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Відхилення у протеїнограмі	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, n = 22		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, n = 45	
		n	%	n	%
1	Гіпоальбумінемія	12	54,55	17	37,78
2	Зменшення вмісту α_1- глобулінів	0	0,00	1	2,22
3	Збільшення вмісту α_2- глобулінів	2	9,09	7	15,56
4	Збільшення вмісту β- глобулінів	2	9,09	5	11,11
5	Збільшення вмісту γ-глобулінів	12*	54,55	12	26,67

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.4.12 – Діагностична цінність змін у протеїнограмі хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією

№ з/п	Показники протеїнограми	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	Гіпоальбумінемія	59,09	62,22	59,70	1,98	0,33	1,57	41,38	73,68
2	Зменшення вмісту α_1-глобулінів	0,00	97,78	65,67	0,00	-1,00	-0,09	0,00	66,67
3	Збільшення вмісту α_2-глобулінів	9,09	84,44	59,70	0,54	-0,30	0,64	22,22	65,52
4	Збільшення вмісту β-глобулінів	9,09	88,89	62,69	0,80	-0,11	0,86	28,57	66,67
5	Збільшення вмісту γ-глобулінів	54,55	73,33	67,16	3,30	0,53	2,15	50,00	76,74

Таблиця А.4.13 – Показники протеїнограми у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Показники протеїнограми, референтні значення	Хворі на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	Загальний білок (64,00–83,00 г/л)	71,72 ± 0,60	72,02 ± 0,96	>0,05
2	Альбумін (52,00–65,00 г/л)	51,08 ± 0,79	52,81 ± 1,05	>0,05
3	α_1-глобуліни (2,50–5,00 г/л)	3,58 ± 0,16	4,34 ± 0,26	>0,05
4	α_2-глобуліни (7,00–13,00 г/л)	9,48 ± 0,42	10,32 ± 0,47	>0,05
5	β-глобуліни (8,00–14,00 г/л)	12,17 ± 0,35	12,74 ± 0,39	>0,05
6	γ-глобуліни (12,00–22,00 г/л)	23,35 ± 1,07	19,81 ± 0,91	<0,01

Таблиця А.4.14 – Частота зміни вмісту циркулювальних імунних комплексів у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Зміни вмісту ЦІК	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, n = 14		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, n = 36	
		n	%	n	%
1	Підвищення титру великих ЦІК	2*	14,29	14	38,89
2	Підвищення титру середніх ЦІК	5	35,71	11	30,56
3	Підвищення титру малих ЦІК	14	100,00	33	91,67

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.4.15 – Діагностична цінність вмісту циркулювальних імунних комплексів у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією

№ з/п	Імунологічні показники	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	Підвищення титру великих ЦІК	14,29	61,11	48,00	0,26	-0,58	-	12,50	64,71
2	Підвищення титру середніх ЦІК	35,71	69,44	60,00	1,26	0,12	-	31,25	73,53
3	Підвищення титру малих ЦІК	100,00	8,33	34,00	-	1,00	0,16	29,79	100,00

Таблиця А.4.16 – Уміст циркулювальних імунних комплексів у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Показники, референтні значення	Хворі на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	Великі ЦІК (60,00-150,00 Од.)	144,29 ± 34,28	152,06 ± 22,47	>0,05
2	Середні ЦІК (200,00-300,00 Од.)	292,14 ± 30,92	262,65 ± 22,50	>0,05
3	Малі ЦІК (300,00-400,00 Од.)	812,14 ± 51,02	774,85 ± 41,75	>0,05

Таблиця А.4.17 – Частота змін специфічних імунологічних досліджень хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Відхилення специфічних імунологічних досліджень	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	LE-клітини	12*	42,86	11	19,64
2	Підвищення титру anti-dsDNA	27*	96,43	44	78,57
3	Підвищення титру ANA	18	64,29	38	67,86
4	Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM	n = 14		n = 46	
		7*	50,00	5	10,87
5	Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgG	n = 14		n = 46	
		0	0,00	7	15,22
6	Зниження показника загального комплементу	n = 26		n = 46	
		22*	84,61	27	58,70

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.4.18 – Діагностична цінність імунологічних змін у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією

№ з/п	Імунологічні показники	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	LE-клітини	42,86	80,36	67,86	3,07	0,51	-	1,99	52,17	73,77
2	Підвищення титру anti-dsDNA	96,43	21,43	46,43	7,36	0,76	-	4,94	38,03	92,31
3	Підвищення титру ANA	64,29	32,14	42,86	0,85	-0,08	-	0,90	32,14	64,29
4	Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM	50,00	89,13	80,00	8,20	0,78	-	4,00	58,33	85,42
5	Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgG	0,00	84,78	65,00	0,00	-1,00	-0,20	0,00	0,00	73,58
6	Зниження показника загального комплементу	84,62	41,30	56,94	3,87	0,59	-	2,58	44,90	82,61

Таблиця А.4.19 – Імунологічні показники у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Імунологічні показники, референтні значення	Хворі на СЧВ із активною ЦМВ-інфекцією, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	Anti-dsDNA (0,00–25,00 МО/мл)	121,82 ± 12,02	93,50 ± 11,97	<0,05
2	ANA (0,00–1,00)	2,28 ± 0,52	2,39 ± 0,29	>0,05
3	Антифосфоліпідні IgM (0,00–10,00 МО/мл)	17,78 ± 6,31	5,46 ± 1,01	<0,05
4	Антифосфоліпідні IgG (0,00–10,00 МО/мл)	6,03 ± 0,45	5,74 ± 1,86	>0,05
5	Загальний комплемент (50,00–60,00)	37,83 ± 3,28	54,33 ± 5,14	<0,01

Таблиця А.4.20 – Діагностична цінність констеляцій лабораторних показників (лейкопенія і лімфопенія) у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною інфекцією

№ з/п	Показники	Цінність
1	Чутливість	71,43 %
2	Специфічність	80,36 %
3	Співвідношення шансів	10,23
4	Точність	77,38 %
5	Коефіцієнт асоціації	0,82
6	Ризик мати активну ЦМВ-інфекцію за наявності показників	0,65
7	Ризик мати активну ЦМВ-інфекцію за відсутності показників	0,15
8	Відносний ризик	4,27
9	Прогностична цінність позитивного результату	64,51 %
10	Прогностична цінність негативного результату	84,91 %

Таблиця А.5.1 – Частота скарг у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Скарги	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	2	3	4	5	6
1	Біль у суглобах	17	80,95	38	67,86
2	Біль у м’язах (міальгії)	21*	100,00	34	60,71
3	Ранкова скутість	11	52,38	22	39,29
4	Нові висипання	19*	90,48	38	67,86
5	Випадіння волосся	11	52,38	20	35,71
6	Мерзлякуватість кінцівок	6	28,57	7	12,50
7	Свербіж шкіри	6	28,57	25	44,64
8	Набряки	3	14,29	5	8,93
9	Задишка	11	52,38	20	35,71
10	Кашель	4	19,05	10	17,86
11	Підвищення артеріального тиску	9	42,86	22	39,29
12	Серцебиття	7	33,33	11	19,64
13	Відчуття перебоїв у роботі серця	4	19,05	6	10,71
14	Біль у ділянці серця	5	23,81	6	10,71
15	Нудота	4	19,05	11	19,64
16	Відчуття гіркоти в роті	9	42,86	17	30,36
17	Біль у епігастральній ділянці	7	33,33	14	25,00
18	Біль у правому підребер’ї	7	33,33	12	21,43
19	Порушення апетиту	12*	57,14	19	33,93
20	Дискомфорт під час сечовипускання	6	28,57	8	14,29
21	Відчуття сухості в очах	12	57,14	21	37,50
22	Затерпання пальців кінцівок	2	9,52	3	5,36

Продовження табл. А.5.1

1	2	3	4	5	6
23	Біль голови	12	57,14	21	37,50
24	Порушення сну	9*	42,86	5	8,93
25	Зміни настрою	10*	47,62	9	16,07

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.5.2 – Діагностична цінність скарг у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією

№ з/п	Скарги	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Біль у суглобах	80,95	32,14	45,45	2,01	0,34	-
2	Біль у м’язах (міальгії)	100,00	39,29	55,84	-	1,00	0,39
3	Ранкова скутість	52,38	60,71	58,44	1,70	0,26	-
4	Нові висипання	90,48	32,14	48,05	4,50	0,63	-
5	Випадіння волосся	52,38	64,29	61,04	1,98	0,33	-
6	Мерзлякуватість кінцівок	28,57	87,50	71,43	2,80	0,47	-
7	Свербіж шкіри	28,57	55,36	48,05	0,50	-0,34	-
8	Набряки	14,29	91,07	70,13	1,70	0,26	-
9	Задишка	52,38	64,29	61,04	1,98	0,33	-
10	Кашель	19,05	82,14	64,94	1,08	0,04	-
11	Підвищення артеріального тиску	42,86	60,71	55,84	1,16	0,07	-
12	Серцебиття	33,33	80,36	67,53	2,05	0,34	-
13	Відчуття перебоїв у роботі серця	19,05	89,29	70,13	1,96	0,32	-
14	Біль у ділянці серця	23,81	89,29	71,43	2,60	0,45	-
15	Нудота	19,05	80,36	63,63	0,96	-0,02	-
16	Відчуття гіркоти в роті	42,86	69,64	62,34	1,72	0,26	-

Продовження табл. А.5.2

1	2	3	4	5	6	7	8
17	Біль у епігастральній ділянці	33,33	75,00	63,63	1,50	0,20	-
18	Біль у правому підребер'ї	33,33	78,57	66,23	1,83	0,29	-
19	Порушення апетиту	57,14	66,07	63,64	2,60	0,44	-
20	Дискомфорт під час сечовипускання	28,57	85,71	70,13	2,40	0,41	-
21	Відчуття сухості в очах	61,90	62,50	62,34	2,71	0,46	-
22	Затерпання пальців кінцівок	9,52	94,64	71,43	1,86	0,30	-
23	Біль голови	57,14	62,50	61,04	2,22	0,38	-
24	Порушення сну	42,86	91,07	77,92	7,65	0,78	-
25	Зміни настрою	47,62	83,93	74,03	4,75	0,65	-

Таблиця А.5.3 – Частота клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Клінічні показники	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		N	%	n	%
1	2	3	4	5	6
1	Підвищення температури тіла	14*	66,67	19	33,93
2	Лімфаденопатія	1	4,67	1	1,79
3	Синдром А. Г. М. Рейно	17	80,95	45	80,36
4	Ретикулярне ліведо	7	33,33	13	23,21
5	Перикардит	0	0,00	3	5,36
6	Васкуліт	4	19,05	5	8,93
7	Пневмоніт	2	9,52	6	10,71
8	Альвеолярна кровотеча	1	4,76	2	3,57

Продовження табл. А.5.3

1	2	3	4	5	6
9	Фіброз легень	2	9,52	6	10,71
10	Легенева гіпертензія	0	0,00	2	3,57
11	Спленомегалія	1	4,67	0	0,00
12	Нефротичний синдром	0	0,00	1	1,79
13	Міозит	19*	90,47	23	41,07
14	Артрит	17	80,95	35	62,50
15	Остеопороз	6	28,57	10	17,86
16	Остеопенія	11	52,38	26	46,43
17	Асептичний остеонекроз	0	0,00	2	3,57
18	Астено-депресивний синдром	3	14,29	10	17,86
19	Психоз	8*	38,10	11	19,64
20	Порушення мозкового кровообігу	0	0,00	1	1,79
21	Загальномозковий синдром	2*	9,52	1	1,79
22	Полінейропатії	2	9,52	4	7,14
23	Еритема за типом «метелик»	11	52,38	23	41,07
24	Дискоїдні висипання	0	0,00	6	10,71
25	Фотосенсибілізація	17*	80,95	28	50,00
26	Виразки слизових оболонок	7*	33,33	7	12,50
27	Вогнищева атрофія шкіри	2	9,52	4	7,14
28	Гіперпігментація шкіри	2	9,52	3	5,36
30	Алопеція	8	38,10	23	41,07
31	Виразки шкіри	1	4,67	2	3,57
32	Синдром «сухого ока»	10	47,62	25	44,64

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.5.4 – Діагностична цінність клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією

№ з/п	Показники	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Підвищення температури тіла	66,67	66,07	66,23	3,89	0,59	-
2	Лімфаденопатія	4,76	98,21	72,73	2,75	0,47	-
3	Синдром А. Г. М. Рейно	80,95	19,64	36,36	1,04	0,02	-
4	Ретикулярне ліведо	33,33	76,79	64,94	1,65	0,25	-
5	Перикардит	0,00	94,64	68,83	0,00	-1,00	-0,12
6	Васкуліт	19,05	91,07	71,43	2,40	0,41	-
7	Пневмоніт	9,52	89,29	67,53	0,88	-0,07	-
8	Альвеолярна кровотеча	4,76	96,43	71,43	1,35	0,15	-
9	Фіброз легень	9,52	89,29	67,53	0,88	-0,07	-
10	Легенева гіпертензія	0,00	96,43	70,13	0,00	-1,00	-0,10
11	Спленомегалія	4,76	100,00	74,03	-	1,00	0,19
12	Нефротичний синдром	0,00	98,21	71,43	0,00	-1,00	-0,07
13	Міозит	90,48	58,93	67,53	13,63	0,86	-
14	Артрит	80,95	37,50	49,35	0,38	0,44	-
15	Остеопороз	28,57	82,14	67,53	1,84	0,30	-
16	Остеопенія	52,38	53,57	53,25	1,27	0,12	-
17	Асептичний остеонекроз	0,00	96,43	70,13	0,00	-1,00	-0,10
18	Астено-депресивний синдром	14,29	82,14	63,64	0,77	-0,13	-
19	Психоз	38,10	80,36	68,83	2,52	0,43	-
20	Порушення мозкового кровообігу	0,00	98,21	71,43	0,00	-1,00	-0,07
21	Загальномозковий синдром	9,52	98,21	74,03	5,79	0,71	-
22	Полінейропатії	9,52	92,86	70,13	1,37	0,16	-
23	Еритема за типом «метелик»	52,38	58,93	57,14	1,58	0,22	-
24	Дискоїдні висипання	0,00	89,29	64,94	0,00	-1,00	-0,18

Продовження табл. А.5.4

1	2	3	4	5	6	7	8
25	Фотосенсибілізація	80,95	50,00	58,44	4,25	0,62	-
26	Виразки слизових оболонок	33,33	87,50	72,73	3,50	0,56	-
27	Вогнищева атрофія шкіри	9,53	92,86	70,13	1,37	0,16	-
28	Гіперпігментація шкіри	9,53	94,64	71,43	1,86	0,30	-
29	Алопеція	38,10	58,93	53,25	0,88	-0,06	-
30	Виразки шкіри	4,76	96,43	71,43	1,35	0,15	-
31	Синдром «сухого ока»	47,62	55,36	53,25	1,13	0,06	-

Таблиця А.5.5 – Частота відхилень у загальному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Відхилення у загальному аналізі крові	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	Анемія	18*	85,71	35	62,50
2	Лейкопенія	5	23,81	11	19,64
3	Лейкоцитоз	3	14,29	3	5,36
4	Тромбоцитоз	0	0,00	5	8,93
5	Тромбоцитопенія	4	19,05	7	12,50
6	Лімфопенія	4	19,05	14	25,00
7	Лімфоцитоз	7*	33,33	7	12,50
8	Моноцитоз	10*	47,62	2	3,57
9	Прискорення ШОЕ	14	66,67	36	64,29

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.5.6 – Діагностична цінність змін у загальному аналізі крові у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр вірусною інфекцією

№ з/п	Показники загального аналізу крові	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	Анемія	85,71	37,50	50,65	3,60	0,56	-	2,72	33,96	87,50
2	Лейкопенія	23,81	80,36	64,94	1,28	0,12	-	1,19	31,25	73,77
3	Лейкоцитоз	14,29	94,64	72,73	2,94	0,49	-	1,97	50,00	74,65
4	Тромбоцитоз	0,00	91,07	66,23	0,00	-1,00	-0,16	0,00	0,00	70,83
5	Тромбоцитопенія	19,05	87,50	68,83	1,65	0,24	-	1,41	36,36	74,24
6	Лімфопенія	19,05	75,00	70,59	0,75	-0,17	-	0,77	22,22	71,19
7	Лімфоцитоз	33,33	87,50	72,73	3,50	0,56	-	2,25	50,00	77,78
8	Моноцитоз	47,62	96,43	83,12	24,55	0,92	-	4,92	83,33	83,08
9	Прискорення ШОЕ	66,67	35,71	44,16	0,36	0,05	-	1,08	28,00	74,07

Таблиця А.5.7 – Показники загального аналізу крові у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Показники загального аналізу крові, референтні значення	Хворі на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	2	3	4	5
1	Еритроцити (ж/ч 3,90–5,20/4, 30–5,75x10^{12}/л)	3,99 ± 0,12	4,26 ± 0,05	>0,05
2	Гемоглобін (ж/ч 120,00–140,00/130,00–160,00 г/л)	107,19 ± 4,85	121,65 ± 1,87	<0,05
3	Лейкоцити (4,00–9,00 x10^{9}/л)	6,53 ± 0,59	6,59 ± 0,33	>0,05

Продовження табл. А.5.7

1	2	3	4	5
4	Лімфоцити (1,10–4,50 х10^9/л)	1,81 ± 0,24	1,68 ± 0,10	>0,05
5	Моноцити (0,10–0,80 х10^9/л)	0,51 ± 0,04	0,35 ± 0,02	<0,01
6	Тромбоцити (140,00–440,00х10^9/л)	236,52 ± 22,55	242,97 ± 9,86	>0,05
7	ШОЕ (ж/ч 0,00–15,00/0,00–12,00 мм/год)	32,24 ± 3,80	21,29 ± 1,37	<0,05

Таблиця А.5.8 – Частота відхилень у біохімічному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Відхилення у біохімічному аналізі крові	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	Збільшення вмісту загального холестеролу	13	61,90	25	44,64
2	Збільшення вмісту креатиніну	4	19,05	4	7,14
3	Збільшення вмісту глюкози	2	9,52	6	10,71
4	Збільшення вмісту загального білірубіну	1	4,67	8	14,29
5	Підвищення активності АсТ	8*	38,10	6	10,71
6	Підвищення активності АлТ	6*	28,57	3	5,36
7	Збільшення вмісту С-РП	10	47,62	23	41,07
8	Позитивний РФ	4	19,05	11	19,64
9	Підвищення титру АСЛО	0*	0,00	8	14,29

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.5.9 – Діагностична цінність змін у біохімічному аналізі крові у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією

№ з/п	Показники біохімічного аналізу крові	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	Збільшення вмісту загального холестеролу	66,67	44,44	51,52	1,60	0,23	-	1,38	35,90	74,07
2	Збільшення вмісту креатиніну	19,05	92,86	72,73	3,06	0,51	-	2,03	50,00	75,36
3	Збільшення вмісту глюкози	9,52	89,29	67,53	0,88	-0,07	-	0,91	25,00	72,46
4	Збільшення вмісту загального білірубіну	0,00	85,71	62,34	0,00	-1,00	-0,21	0,00	0,00	69,57
5	Гіпераспартатамінотрансфераземія	38,10	83,93	71,43	3,21	0,53	-	2,17	47,06	78,33
6	Гіпераланінамінотрансфераземія	28,57	89,29	72,73	3,33	0,54	-	2,17	50,00	76,92
7	Збільшення вмісту С-РП	47,62	58,93	55,84	1,30	0,13	-	1,21	30,30	75,00
8	Позитивний РФ	19,05	80,36	63,64	0,96	-0,02	-	0,97	26,67	72,58
9	Підвищення титру АСЛО	0,00	85,71	62,34	0,00	-1,00	-0,21	0,00	0,00	69,57

Таблиця А.5.10 – Показники біохімічного аналізу крові у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Показники біохімічного аналізу крові та їх референтні значення	Хворі на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	Загальний холестерол (0,00–5,20 ммоль/л)	5,63 ± 0,34	5,61 ± 0,17	>0,05
2	Креатинін (ж/ч 0,00–80,00/0,00–106,00 мкмоль/л)	66,29 ± 6,77	61,70 ± 2,09	>0,05
3	Глюкоза (4,10–5,90 ммоль/л)	4,32 ± 0,45	4,79 ± 0,08	>0,05
4	Загальний білірубін (0,00–18,70 мкмоль/л)	13,67 ± 0,88	14,02 ± 0,38	>0,05
5	АсТ (ж/ч 0,00–31,00/0,00–37,00 Од/л)	27,65 ± 3,66	23,83 ± 1,72	>0,05
6	АлТ (ж/ч 0,00–33,00/0,00–41,00 Од/л)	42,43 ± 8,14	24,61 ± 2,65	<0,05
7	С-РП (0,00–5,00 мг/л)	14,01 ± 2,10	9,12 ± 1,29	<0,05
8	АСЛО (0,00–200,00 АО)	172,19 ± 2,95	177,93 ± 11,08	>0,05

Таблиця А.5.11 – Частота відхилень у протеїнограмі хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Відхилення у протеїнограмі	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, n = 18		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, n = 45	
		n	%	n	%
1	Гіпоальбумінемія	7	38,89	17	37,78
2	Зменшення вмісту α_1-глобулінів	2	11,11	1	2,22
3	Збільшення вмісту α_2-глобулінів	5	27,78	7	15,56
4	Збільшення вмісту β-глобулінів	4	22,22	5	11,11
5	Збільшення вмісту γ-глобулінів	10*	55,56	12	26,67

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.5.12 – Діагностична цінність змін у протеїнограмі хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією

№ з/п	Показники біохімічного аналізу крові	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	Гіпоальбумінемія	38,89	62,22	55,56	1,05	0,02	1,03	29,17	71,79
2	Зменшення вмісту α_1-глобулінів	11,11	97,78	73,02	5,50	0,69	2,50	66,67	73,33
3	Збільшення вмісту α_2-глобулінів	27,78	84,44	68,25	2,09	0,35	1,63	41,67	74,51
4	Збільшення вмісту β-глобулінів	22,22	88,89	69,84	2,29	0,39	1,71	44,44	74,07
5	Збільшення вмісту γ-глобулінів	55,56	73,33	68,25	3,44	0,55	2,33	45,45	80,49

Таблиця А.5.13 – Протеїнограма у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Показники протеїнограми та їх референтні значення	Хворі на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	Загальний білок (64,00–83,00 г/л)	73,49 ± 0,58	72,02 ± 0,96	>0,05
2	Альбумін (52,00–65,00 г/л)	51,11 ± 1,79	52,81 ± 1,05	>0,05
3	α_1-глобуліни (2,50–5,00 г/л)	3,22 ± 0,16	4,34 ± 0,26	<0,05
4	α_2-глобуліни (7,00–13,00 г/л)	10,88 ± 0,58	10,32 ± 0,47	>0,05
5	β-глобуліни (8,00–14,00 г/л)	13,98 ± 0,55	12,74 ± 0,39	>0,05
6	γ-глобуліни (12,00–22,00 г/л)	22,57 ± 0,99	19,81 ± 0,91	<0,05

Таблиця А.5.14 – Частота зміни вмісту циркулювальних імунних комплексів у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Зміни вмісту ЦІК	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, n = 11		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, n = 36	
		n	%	n	%
1	Підвищення титру великих ЦІК	3	27,27	14	38,89
2	Підвищення титру середніх ЦІК	7*	63,64	11	30,56
3	Підвищення титру малих ЦІК	11	100,00	33	91,67

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.5.15 – Діагностична цінність вмісту циркулювальних імунних комплексів у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією

№ з/п	Імунологічні показники	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	Підвищення титру великих ЦІК	27,27	61,11	53,19	0,59	-0,29	-	0,66	17,65	73,33
2	Підвищення титру середніх ЦІК	63,64	69,44	68,09	3,98	0,60	-	2,82	38,89	86,21
3	Підвищення титру малих ЦІК	100,00	8,33	29,79	-	1,00	0,14	-	25,00	100,00

Таблиця А.5.16 – Уміст циркулювальних імунних комплексів у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Показники та їх референтні значення	Хворі на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	Великі ЦІК (60,00–150,00 од.)	119,09 ± 10,57	152,06 ± 22,47	>0,05
2	Середні ЦІК (200,00–300,00 од.)	294,09 ± 23,14	262,65 ± 22,50	>0,05
3	Малі ЦІК (300,00–400,00 од.)	961,82 ± 96,40	774,85 ± 41,75	<0,05

Таблиця А.5.17 – Частота змін специфічних імунологічних досліджень хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Відхилення специфічних імунологічних досліджень	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	LE-клітини	8*	38,10	11	19,64
2	Підвищення титру anti-dsDNA	21*	100,00	44	78,57
3	Підвищення титру ANA	19*	90,48	38	67,86
4	Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM	n = 15		n = 46	
		3	20,00	5	10,87
5	Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgG	n = 15		n = 46	
		6*	40,00	7	15,22
6	Зниження показника загального комплементу	n = 11		n = 46	
		11*	100,00	27	58,70

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.5.18 – Діагностична цінність імунологічних змін у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією

№ з/п	Імунологічні показники	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	LE-клітини	38,10	80,36	68,83	2,52	0,43	-	1,88	42,11	77,59
2	Підвищення титру anti-dsDNA	100,00	21,43	42,86	-	1,00	0,26	-	32,31	100,00
3	Підвищення титру ANA	90,48	32,14	48,05	4,50	0,64	-	3,33	33,33	90,00
4	Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM	20,00	89,13	72,13	2,05	0,34	-	1,66	37,50	77,36
5	Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgG	40,00	84,78	73,77	3,71	0,58	-	2,46	46,15	81,25
6	Зниження показника загального комплементу	100,00	41,30	52,63	-	1,00	0,35	-	28,95	100,00

Таблиця А.5.19 – Імунологічні показники у хворих на системний червоний вовчак із активною вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією та у хворих без активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Імунологічні показники та їх референтні значення	Хворі на СЧВ із активною ЕБВ-інфекцією, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	Anti-dsDNA (0,00–25,00 МО/мл)	169,44 ± 20,68	93,50 ± 11,97	<0,01
2	ANA (0,00–1,00)	3,43 ± 0,45	2,39 ± 0,29	<0,05
3	Антифосфоліпідні антитіла IgM (0,00–10,00 МО/мл)	9,33 ± 0,27	5,46 ± 1,01	<0,05
4	Антифосфоліпідні антитіла IgG (0,00–10,00 МО/мл)	13,16 ± 1,44	5,74 ± 1,86	<0,05
5	Загальний комплемент (50,00–60,00)	33,50 ± 7,67	54,33 ± 5,14	<0,05

Таблиця А.5.20 – Діагностична цінність констеляції основних клінічних проявів для діагностики активної вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекції у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Показники	Констеляція: міозит, загальномозковий синдром
1	Чутливість, %	100,00
2	Специфічність, %	73,21
3	Співвідношення шансів	-
4	Точність, %	80,52
5	Коефіцієнт асоціації	1,00
6	Коефіцієнт контингенції	0,65
7	Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію за наявності симптомів	0,58
8	Ризик мати активну ЕБВ-інфекцію за відсутності симптомів	0,00
9	Відносний ризик	-
10	Прогностична цінність позитивного результату, %	58,00
11	Прогностична цінність негативного результату, %	100,00

Таблиця А.6.1 – Частота скарг у хворих на системний червоний вовчак із поєднанням активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій та у хворих без цих активних інфекцій

№ з/п	Скарги	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	2	3	4	5	6
1	Біль у суглобах	12	80,00	38	67,86
2	Біль у м’язах (міальгії)	12	80,00	34	60,71
3	Ранкова скутість	5	33,33	22	39,29
4	Нові висипання	11	73,33	38	67,86
5	Випадіння волосся	2*	13,33	20	35,71
6	Мерзлякуватість кінцівок	4	26,67	7	12,50
7	Свербіж шкіри	4	26,67	25	44,64
8	Набряки	3	20,00	5	8,93
9	Задишка	3	20,00	20	35,71
10	Кашель	2	13,33	10	17,86
11	Підвищення артеріального тиску	8	53,33	22	39,29
12	Серцебиття	5	33,33	11	19,64
13	Відчуття перебоїв у роботі серця	3	20,00	6	10,71
14	Біль у ділянці серця	3	20,00	6	10,71
15	Нудота	5	33,33	11	19,64
16	Відчуття гіркоти в роті	6	40,00	17	30,36
17	Біль у епігастральній ділянці	4	26,67	14	25,00
18	Біль у правому підребер’ї	5	33,33	12	21,43
19	Порушення апетиту	7	46,67	19	33,93
20	Дискомфорт під час сечовипускання	4	26,67	8	14,29
21	Відчуття сухості в очах	10*	66,67	21	37,50
22	Затерпання пальців кінцівок	2	13,33	3	5,36

Продовження табл. А.6.1

1	2	3	4	5	6
23	Біль голови	9	60,00	21	37,50
24	Порушення сну	11*	73,33	5	8,93
25	Зміни настрою	9*	60,00	9	16,07

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.6.2 – Діагностична цінність скарг у хворих на системний червоний вовчак із поєднанням активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Скарги хворих із СЧВ	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Біль у суглобах	80,00	32,14	42,25	1,89	0,31	-
2	Біль у м’язах (міальгії)	80,00	39,29	47,89	2,59	0,44	-
3	Ранкова скутість	33,33	60,71	54,93	0,78	-0,13	-
4	Нові висипання	73,33	32,14	40,85	1,30	0,13	-
5	Випадіння волосся	13,33	64,29	53,52	0,28	-0,57	-
6	Мерзлякуватість кінцівок	26,67	87,50	74,65	2,55	0,44	-
7	Свербіж шкіри	26,67	55,36	49,30	0,45	-0,38	-
8	Набряки	20,00	91,07	76,06	2,55	0,44	-
9	Задишка	20,00	64,29	54,93	0,45	-0,38	-
10	Кашель	13,33	82,14	67,61	0,71	-0,46	-
11	Підвищення артеріального тиску	53,33	60,71	59,15	1,77	0,28	-
12	Серцебиття	33,33	80,36	70,42	2,05	0,34	-
13	Відчуття перебоїв у роботі серця	20,00	89,29	74,65	2,08	0,35	-

Продовження табл. А.6.2

1	2	3	4	5	6	7	8
14	Біль у ділянці серця	20,00	89,29	74,65	2,08	0,35	-
15	Нудота	33,33	80,36	70,42	2,05	0,34	-
16	Відчуття гіркоти в роті	40,00	69,64	63,38	1,53	0,21	-
17	Біль у епігастральній ділянці	26,67	75,00	64,79	1,09	0,04	-
18	Біль у правому підребер'ї	33,33	78,57	69,01	1,83	0,29	-
19	Порушення апетиту	53,85	66,07	63,77	2,27	0,39	-
20	Дискомфорт під час сечовипускання	26,67	85,71	73,24	2,18	0,37	-
21	Відчуття сухості в очах	66,67	62,50	63,38	3,33	0,54	-
22	Затерпання пальців кінцівок	13,33	94,64	77,46	2,72	0,46	-
23	Біль голови	60,00	62,50	61,97	2,50	0,43	-
24	Порушення сну	73,33	91,07	87,32	28,05	0,93	-
25	Зміни настрою	60,00	83,93	78,87	7,83	0,77	-

Таблиця А.6.3 – Частота основних клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із поєднанням активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій та у хворих без активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Критерії	Хворі на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій		Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	2	3	4	5	6
1	Підвищення температури тіла	10*	66,67	19	33,93
2	Лімфаденопатія	4*	26,67	1	1,79
3	Синдром А. Г. М. Рейно	12	80,00	45	80,36
4	Ретикулярне ліведо	7*	46,67	13	23,21
5	Перикардит	0	0,00	3	5,36
6	Васкуліт	4*	26,67	5	8,93

Продовження табл. А.6.3

1	2	3	4	5	6
7	Пневмоніт	2	13,33	6	10,71
8	Альвеолярна кровотеча	1	6,67	2	3,57
9	Фіброз легень	1	6,67	6	10,71
10	Легенева гіпертензія	0	0,00	2	3,57
11	Сплегомегалія	1	6,67	0	0,00
12	Нефротичний синдром	0	0,00	1	1,79
13	Міозит	8	53,33	23	41,07
14	Артрит	12	80,00	35	62,50
15	Остеопороз	3	20,00	10	17,86
16	Остеопенія	7	46,67	26	46,43
17	Асептичний остеонекроз	1	6,67	2	3,57
18	Астено-депресивний синдром	3	20,00	10	17,86
19	Психоз	6	40,00	11	19,64
20	Порушення мозкового кровообігу	0	0,00	1	1,79
21	Загальномозковий синдром	0	0,00	1	1,79
22	Полінейропатії	1	6,67	4	7,14
23	Еритема за типом «метелик»	11*	73,33	23	41,07
24	Дискоїдні висипання	2	13,33	6	10,71
25	Фотосенсибілізація	7	46,67	28	50,00
26	Виразки слизових оболонок	2	13,33	7	12,50
27	Вогнищева атрофія шкіри	1	6,67	4	7,14
28	Гіперпігментація шкіри	1	6,67	3	5,36
29	Алопеція	7	46,67	23	41,07
30	Виразки шкіри	1	6,67	2	3,57
31	Синдром «сухого ока»	6	40,00	25	44,64

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.6.4 – Діагностична цінність клінічних показників коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак із поєднанням активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Критерії	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Підвищення температури тіла	66,67	66,07	66,20	3,89	0,59	-
2	Лімфаденопатія	26,67	98,21	83,10	20,00	0,90	-
3	Синдром А. Г. М. Рейно	80,00	19,64	32,39	0,98	-0,01	-
4	Ретикулярне ліведо	46,67	76,79	70,42	2,89	0,49	-
5	Перикардит	0,00	94,64	74,65	0,00	-1,00	-0,11
6	Васкуліт	26,67	91,07	77,46	3,71	0,58	-
7	Пневмоніт	13,33	89,29	73,24	1,28	0,12	-
8	Альвеолярна кровотеча	6,67	96,43	77,46	1,93	0,32	-
9	Фіброз легень	6,67	89,29	71,83	0,60	-0,25	-
10	Легенева гіпертензія	0,00	96,43	76,06	0,00	-1,00	-0,09
11	Спленомегалія	0,00	93,33	19,72	0,00	-1,00	-0,23
12	Нефротичний синдром	0,00	98,21	77,46	0,00	-1,00	-0,07
13	Міозит	53,33	58,93	57,75	1,64	0,24	-
14	Артрит	80,00	37,50	46,48	2,40	0,41	-
15	Остеопороз	20,00	82,14	69,01	1,15	0,07	-
16	Остеопенія	46,67	53,57	52,11	1,01	0,01	-
17	Асептичний остеонекроз	6,67	96,43	77,46	1,93	0,32	-
18	Астено-депресивний синдром	20,00	82,14	69,01	1,15	0,07	-
19	Психоз	40,00	80,36	71,83	2,73	0,46	-
20	Порушення мозкового кровообігу	0,00	98,21	77,46	0,00	-1,00	-0,07
21	Загальномозковий синдром	0,00	98,21	77,46	0,00	-1,00	-0,07
22	Полінейропатії	6,67	92,86	74,65	0,93	-0,04	-
23	Еритема за типом «метелик»	73,33	58,93	61,97	3,95	0,60	-
24	Дискоїдні висипання	13,33	89,29	73,23	1,28	0,12	-
25	Фотосенсибілізація	46,67	50,00	49,30	0,88	-0,07	-
26	Виразки слизових оболонок	13,33	87,50	71,83	1,08	0,04	-

Продовження табл. А.6.4

1	2	3	4	5	6	7	8
27	Вогнищева атрофія шкіри	6,67	92,86	74,64	0,93	-0,04	-
28	Гіперпігментація шкіри	6,67	94,64	76,06	1,26	0,12	-
29	Алопеція	46,67	58,93	56,34	1,26	0,11	-
30	Виразки шкіри	6,67	96,43	77,46	1,93	0,32	-
31	Синдром «сухого ока»	40,00	55,36	52,11	0,83	-0,09	-

Таблиця А.6.5 – Частота відхилень у загальному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Відхилення у загальному аналізі крові	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	Анемія	15*	100,0	35	62,50
2	Лейкопенія	5	33,33	11	19,64
3	Лейкоцитоз	2	13,33	3	5,36
4	Тромбоцитоз	0	0,00	5	8,93
5	Тромбоцитопенія	0	0,00	7	12,50
6	Лімфопенія	9*	60,00	14	25,00
7	Лімфоцитоз	3	20,00	7	12,50
8	Моноцитоз	8*	53,33	2	3,57
9	Прискорення ШОЕ	15*	100,00	36	64,29

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.6.6 – Діагностична цінність змін у загальному аналізі крові у хворих на системний червоний вовчак із поєднанням активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Показники загального аналізу крові	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	Анемія	100,00	37,50	50,70	-	1,00	0,33	-	30,00	100,00
2	Лейкопенія	33,33	80,36	70,42	2,05	0,34	-	1,72	31,25	81,82
3	Лейкоцитоз	13,33	94,64	77,46	2,72	0,46	-	2,03	40,00	80,30
4	Тромбоцитоз	0,00	91,07	71,83	0,00	-1,00	-0,14	0,00	0,00	77,27
5	Тромбоцитопенія	0,00	87,50	69,01	0,00	-1,00	-0,17	0,00	0,00	76,56
6	Лімфопенія	60,00	75,00	71,83	4,50	0,64	-	3,13	39,13	87,50
7	Лімфоцитоз	20,00	87,50	73,24	1,75	0,27	-	1,53	30,00	80,33
8	Моноцитоз	53,33	96,43	87,32	30,86	0,94	-	6,97	80,00	88,52
9	Прискорення ШОЕ	100,00	35,71	49,30	-	1,00	0,32	-	29,41	100,00

Таблиця А.6.7 – Показники загального аналізу крові у хворих на системний червоний вовчак із активними цитомегаловірусною і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекціями та у хворих без активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Показники загального аналізу крові та їх референтні значення	Хворі на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	2	3	4	5
1	Еритроцити (ж/ч 3,90–5,20/4, 30–5,75x10^{12}/л)	3,60 ± 0,20	4,07 ± 0,07	<0,05
2	Гемоглобін (ж/ч 120,00–140,00/130,00–160,00 г/л)	101,4 ± 5,34	118,05 ± 2,40	<0,05
3	Лейкоцити (4,00-9,00 x10^{9}/л)	7,14 ± 0,90	6,07 ± 0,33	>0,05

Продовження табл. А.6.6

1	2	3	4	5
4	Лімфоцити (1,10–4,50 х10^9/л)	1,61 ± 0,26	1,53 ± 0,11	>0,05
5	Моноцити (0,10–0,80 х10^9/л)	0,65 ± 0,1	0,35 ± 0,03	<0,05
6	Тромбоцити (140,00–440,00х10^9/л)	201,69 ± 16,71	221,73 ± 12,86	>0,05
7	ШОЕ (ж/ч 0,00–15,00/0,00–12,00 мм/год)	31,60 ± 2,90	24,21 ± 2,04	<0,05

Таблиця А.6.8 – Частота відхилень у біохімічному аналізі крові хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Відхилення у біохімічному аналізі крові	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	Збільшення вмісту загального холестеролу	5	33,33	25	44,64
2	Збільшення вмісту креатиніну	1	6,67	4	7,14
3	Збільшення вмісту глюкози	2	13,33	6	10,71
4	Збільшення вмісту загального білірубіну	3	20,00	8	14,29
5	Підвищення активності АсТ	7*	46,67	6	10,71
6	Підвищення активності АлТ	7*	46,67	3	5,36
7	Збільшення вмісту С-РП	9	60,00	23	41,07
8	Позитивний РФ	6	40,00	11	19,64
9	Підвищення титру АСЛО	2	13,33	8	14,29

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.6.9 – Діагностична цінність змін у біохімічному аналізі крові у хворих на системний червоний вовчак із поєднанням активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій

№ з/п	Показники біохімічного аналізу крові	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	Збільшення вмісту загального холестеролу	33,33	55,36	50,70	0,62	-0,23	0,68	16,67	75,61
2	Збільшення вмісту креатиніну	6,67	96,43	77,46	1,93	0,32	1,62	33,33	79,41
3	Збільшення вмісту глюкози	13,33	89,29	73,24	1,28	0,12	1,21	25,00	79,37
4	Збільшення вмісту загального білірубіну	20,00	85,71	71,83	1,50	0,20	1,16	27,27	80,00
5	Гіпераспартатамінотрансфераземія	46,67	89,29	80,28	7,29	0,76	3,90	53,85	86,21
6	Гіпераланінамінотрансфераземія	46,67	83,93	76,06	4,57	0,64	3,01	43,75	85,45
7	Збільшення вмісту С-РП	60,00	58,93	59,15	2,15	0,37	1,83	28,13	84,62
8	Позитивний РФ	40,00	80,36	71,83	2,73	0,46	2,12	35,29	83,33
9	Підвищення титру АСЛО	13,33	85,71	70,42	0,92	-0,04	0,94	20,00	78,69

Таблиця А.6.10 – Показники біохімічного аналізу крові у хворих на системний червоний вовчак із поєднанням активних цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій та у хворих на системний червоний вовчак без цих активних інфекцій

№ з/п	Показники біохімічного аналізу крові та їх референтні значення	Хворі на СЧВ із активною ЦМВ- та ЕБВ-інфекцією, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- та ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	Загальний холестерол (0,00–5,20 ммоль/л)	4,98 ± 0,35	5,56 ± 0,21	>0,05
2	Креатинін (ж/ч 0,00–80,00/0,00–106,00 мкмоль/л)	57,87 ± 4,45	60,80 ± 2,40	>0,05
3	Глюкоза (4,10–5,90 ммоль/л)	5,70 ± 0,74	5,32 ± 0,93	>0,05
4	Загальний білірубін (0,00–18,70 мкмоль/л)	16,83 ± 2,43	17,43 ± 3,12	>0,05
5	АсТ (ж/ч 0,00–31,00/0,00–37,00 Од/л)	50,87 ± 11,72	27,07 ± 2,87	<0,05
6	АлТ (ж/ч 0,00–33,00/0,00–41,00 Од/л)	56,16 ± 11,43	26,32 ± 4,44	<0,05
7	С-РП (0,00–5,00 мг/л)	16,44 ± 3,67	9,30 ± 1,51	<0,05
8	АСЛО (0,00–200,00 АО)	200,89 ± 21,02	182,25 ± 14,85	>0,05

Таблиця А.6.11 – Частота відхилень у протеїнограмі хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Відхилення у протеїнограмі	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, n = 7		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, n = 45	
		n	%	n	%
1	Гіпоальбумінемія	3	42,86	17	37,78
2	Зменшення вмісту α_1- глобулінів	0	0,00	1	2,22
3	Збільшення вмісту α_2- глобулінів	0	0,00	7	15,56
4	Збільшення вмісту β- глобулінів	0	0,00	5	11,11
5	Збільшення вмісту γ-глобулінів	5*	71,43	12	26,67

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.6.12 – Діагностична цінність змін у протеїнограмі хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією

№ з/п	Показники біохімічного аналізу крові	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	Гіпоальбумінемія	42,86	62,22	59,62	1,24	0,11	-	1,20	15,00	87,50
2	Зменшення вмісту α_1-глобулінів	0,00	97,78	84,62	0,00	-1,00	-0,06	0,00	0,00	86,27
3	Збільшення вмісту α_2-глобулінів	0,00	84,78	73,58	0,00	-1,00	-0,16	0,00	0,00	84,78
4	Збільшення вмісту β-глобулінів	0,00	88,89	76,92	0,00	-1,00	-0,13	0,00	0,00	85,11
5	Збільшення вмісту γ-глобулінів	71,43	73,33	73,08	6,88	0,75	-	5,15	29,41	94,29

Таблиця А.6.13 – Показники протеїнограми у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією та у хворих на системний червоний вовчак без цих активних інфекцій

№ з/п	Показники протеїнограми та їх референтні значення	Хворі на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	2	3	4	5
1	Загальний білок (64,00–83,00 г/л)	76,49 ± 1,93	72,02 ± 0,96	>0,05
2	Альбумін (52,00–65,00 г/л)	52,83 ± 1,83	52,81 ± 1,05	>0,05

Продовження табл. А.6.12

1	2	3	4	5
3	α_1-глобуліни (2,50–5,00 г/л)	4,14 ± 0,17	4,34 ± 0,26	>0,05
4	α_2-глобуліни (7,00–13,00 г/л)	8,26 ± 0,80	10,32 ± 0,47	>0,05
5	β-глобуліни (8,00–14,00 г/л)	13,14 ± 0,40	12,74 ± 0,39	>0,05
6	γ-глобуліни (12,00–22,00 г/л)	21,63 ± 0,58	19,81 ± 0,91	>0,05

Таблиця А.6.14 – Частота зміни вмісту циркулювальних імунних комплексів у хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Зміни вмісту ЦІК	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, n = 7		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, n = 36	
		n	%	n	%
1	Підвищення титру великих ЦІК	3	42,86	14	38,89
2	Підвищення титру середніх ЦІК	4	57,14	11	30,56
3	Підвищення титру малих ЦІК	7	100,00	33	91,67

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.6.15 – Діагностична цінність вмісту циркулювальних імунних комплексів у хворих на системний червоний вовчак із активними цитомегаловірусною та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекціями

№ з/п	Імунологічні показники	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	Підвищення титру великих ЦІК	42,86	61,11	58,14	1,18	0,08	-	1,15	17,65	84,62
2	Підвщення титру середніх ЦІК	57,14	69,44	67,44	3,03	0,49	-	2,49	26,67	89,29
3	Підвищення титру малих ЦІК	100,00	8,33	23,26	-	1,00	0,12	-	17,50	100,00

Таблиця А.6.16 – Уміст циркулювальних імунних комплексів у хворих на системний червоний вовчак із поєднанням активних цитомегаловірусної і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцій та у хворих без цих активних інфекцій

№ з/п	Показники та їх референтні значення	Хворі на СЧВ із активними ЦМВ- та ЕБВ-інфекціями, M ± m	Хворі на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	Великі ЦІК (60,00–150,00 Од)	128,57 ± 16,21	152,06 ± 22,47	>0,05
2	Середні ЦІК (200,00–300,00 Од)	418,57 ± 29,47	262,65 ± 22,50	<0,05
3	Малі ЦІК (300,00–400,00 Од)	945,71 ± 82,20	774,85 ± 41,75	<0,05

Таблиця А.6.17 – Частота змін специфічних імунологічних досліджень хворих на системний червоний вовчак

№ з/п	Відхилення специфічних імунологічних досліджень	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із поєднанням активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій		Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій	
		n	%	n	%
1	LE-клітини	5	33,33	11	19,64
2	Підвищення титру anti-dsDNA	15*	100,00	44	78,57
3	Підвищення титру ANA	15*	100,00	38	67,86
4	Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM	n = 7		n = 46	
		0	0,00	5	10,87
5	Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgG	n = 7		n = 46	
		0	0,00	7	15,22
6	Зниження показника загального комплементу	n = 8		n = 46	
		8*	100,00	27	58,70

Примітка. * – статистично підтверджена різниця з кількістю випадків у хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій ($p < 0,05$).

Таблиця А.6.18 – Діагностична цінність імунологічних змін у хворих на системний червоний вовчак із активними цитомегаловірусною та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекціями

№ з/п	Імунологічні показники	Чутливість	Специфічність	Точність	Співвідношення шансів	Коефіцієнт асоціації	Коефіцієнт контингенції	Відносний ризик	Прогностична цінність позитивного результату	Прогностична цінність негативного результату
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	LE-клітини	33,33	80,36	70,42	2,05	0,34	-	1,72	31,25	81,82
2	Підвищення титру anti-dsDNA	100,00	21,43	38,03	-	1,00	0,23	-	25,42	100,00

Продовження А.6.18

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3	Підвищення титру ANA	100,00	32,14	46,48	-	1,00	0,30	-	28,30	100,00
4	Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgM	0,00	89,13	77,36	0,00	-1,00	-0,13	0,00	0,00	85,42
5	Підвищення титру антифосфоліпідних антитіл IgG	0,00	84,78	73,58	0,00	-1,00	-0,15	0,00	0,00	84,78
6	Зниження показника загального комплементу	100,00	41,30	50,00	-	1,00	0,31	-	22,86	100,00

Таблиця А.6.19 – Імунологічні показники у хворих на системний червоний вовчак із активною цитомегаловірусною і вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекцією та у хворих без цих активних інфекцій

№ з/п	Імунологічні показники та їх референтні значення	Кількість випадків серед хворих на СЧВ із активними ЦМВ- та ЕБВ-інфекціями, M ± m	Кількість випадків серед хворих на СЧВ без активних ЦМВ- і ЕБВ-інфекцій, M ± m	Достовірність, p
1	Anti-dsDNA (0,00–25,00 МО/мл)	128,61 ± 24,02	93,50 ± 11,97	>0,05
2	ANA (0,00–1,00)	4,50 ± 0,64	2,39 ± 0,29	<0,01
3	Антифосфоліпідні IgM (0,00–10,00 МО/мл)	6,15 ± 2,56	5,46 ± 1,01	>0,05
4	Антифосфоліпідні IgG (0,00–10,00 МО/мл)	5,50 ± 1,31	5,74 ± 1,86	>0,05
5	Загальний комплемент (50,00–60,00)	21,25 ± 6,60	54,33 ± 5,14	<0,01

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Синенький ОВ, Гута СІ, Кушина АП. Ґендерні особливості стану хворих на системний червоний вовчак. *Медична наука та практика XXI століття: збірник матеріалів міжнародної наук.-практ. конф*. Київ, 2012 р. – публікація тез
2. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Абрагамович МО, Синенький ОВ, Кушина АП, Гута СІ. Вікові особливості стану хворих на системний червоний вовчак. *Матеріали XIV Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств.* Львів, 2012 р. – публікація тез.
3. Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Поширеність цитомегаловірусної інфекції та М. Е. Епштейна – І. Барр інфекції у хворих на системний червоний вовчак. *Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики: збірник матеріалів міжнародної наук.-практ. конф.* Київ, 2019 р. – публікація тез.

Додаток В

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ. Герпесвіруси у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічних випадків). Львівський клінічний вісник. 2017;4(20):60–74. (*Здобувачка провела огляд літератури, здійснила відбір та брала участь у клінічному обстеженні хворих, статистичному опрацюванні, аналізі отриманих результатів, оформленні статті, підготувала публікацію до друку*).

2. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Діагностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомеґаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак. Львівський клінічний вісник. 2019;4(28):33–42. (*Здобувачка проаналізувала літературні джерела, здійснила відбір матеріалу, брала участь у клінічному обстеженні хворих, оформлення статті, підготувала публікацію до друку*).

3. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Diagnostic Value of Non-Viral Laboratory Markers of Active Epstein – Barr Virus Infection for the Patients with SLE. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(3):158–165. (*Здобувачка провела аналіз літературних джерел, брала участь у зборі матеріалу та аналізі результатів, статистичному опрацюванні та оформленні статті*).

4. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Свінціцький АС, Фармага МЛ, Гута СІ, Чемес ВВ. Characteristics and features of spread of pathogenetically associated with the systemic lupus erythematosus lesions of endocrine system. Экспериментальная и клиническая медицина. Журнал им. Н. А. Джавахишвили. Тбилиси, 2020;1:103–110. (*Здобувачка брала участь у аналізі літературних джерел, зборі матеріалу та клінічному обстеженні хворих, оформленні статті*).

5. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Дутка РЯ, Фармага МЛ, Гута СІ. Чинники, які впливають на смертність хворих на системний червоний вовчак (проспективне дослідження). International Academy Journal Web of Scholar. 2020.6(48):17-24. (*Здобувачка брала участь у аналізі літературних джерел та зборі матеріалу, підготувала статтю до друку)*.

6. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. The Peculiarities of Average Values of the Indices of Non-virus Laboratory Markers of Active Epstein-Barr Virus Infection in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Georgian Medical News. 2020;4(301):126-130. (*Здобувачка провела аналіз літературних джерел, зібрала матеріал, здійснила аналіз і узагальнення результатів, оформлення статті*).

7. Абрагамович УО, Абрагамович ОО, Гута СІ, Синенький ОВ, Чемес ВВ. Частота цитомегаловірусної та вірус Епштейна-Барр інфекції, а також їх поєднання у хворих на системний червоний вовчак залежно від тривалості недуги та ступеня її активності. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2020. 24(3):389–394. (*Здобувачка проаналізувала літературні джерела, зібрала матеріал, здійснила аналіз і узагальнення результатів, підготувала роботу до друку*).

8. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ, Фармага МЛ, Кобак ЛО. Complaints of the patients with systemic lupus erythematosus and active cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection; their diagnostic value. Science Review. 2020;7(34):1-13. (*Здобувачка проаналізувала літературні джерела, зібрала матеріал, здійснила аналіз і узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

9. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Гута СІ, Фармага МЛ, Кобак ЛО. Cytomegalovirus and virus Epstein-Barr infection in patients with systemic lupus erythematosus and its dependence on gender and age of patients. World Science. 2020;8(60):1-7. (*Здобувачка проаналізувала літературні джерела, зібрала матеріал, здійснила аналіз і узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

10. Гута СІ, Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Циганик ЛВ, Чемес ВВ. Частота обов'язкових для використання клінічних і лабораторних діагностичних критеріїв системного червоного вовчака за наявності активної цитомегаловірусної та вірус М. Е. Епштейна – І. Барр інфекції, їх діагностична цінність. Львівський клінічний вісник. 2020;4(32):42–53. (*Здобувачка проаналізувала літературні джерела, зібрала матеріал, здійснила аналіз і узагальнення результатів, підготувала статтю до друку).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

11. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Синенький ОВ, Гута СІ, Кушина АП. Ґендерні особливості стану хворих на системний червоний вовчак. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Медична наука та практика XXI століття. 2012 Верес 07-08, Київ. Київ; 2012:6–7. (*Здобувачка зібрала фактичний матеріал, здійснила аналіз і узагальнення результатів, підготувала роботу до друку).*

12. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Абрагамович МО, Синенький ОВ, Кушина АП, Гута СІ. Вікові особливості стану хворих на системний червоний вовчак. Матеріали XIV Конґресу Світової федерації Українських лікарських товариств. 2012 Жовт 04–06, Львів. Донецьк;Київ;Чикаго. 2012:114–115. (*Здобувачка зібрала матеріал, здійснила аналіз і узагальнення результатів, підготувала роботу до друку*).

13. Абрагамович УО, Гута СІ, Циганик ЛВ, Романюк ОТ. Поширеність цитомегаловірусної інфекції та М. Е. Епштейна–І. Барр інфекції у хворих на системний червоний вовчак. Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики. 2019 Берез 1–2, Київ. Київ; 2019:19–22. (*Здобувачка зібрала матеріал, здійснила аналіз та узагальнення результатів, підготувала роботу до друку*).

Додаток Д

Акти впровадження в лікувальний процес

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська
керівник установи
обласна клінічна лікарня»
в якій впроваджена пропозиція
Гичка М. М.
прізвище, ініціали, підпис
14 вересня 2020 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів вірусу М. Е. Епштейна- І. Барр.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: U. Abrahamovych, O. Abrahamovych S. Guta, L. Tsyhanyk O. Romaniuk

The peculiarities of average values of the indices of non-virus laboratory markers of active Epstein-Barr virus infection in patients with systemic lupus erythemathosus // U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, S. Guta, L. Tsyhanyk., O. Romaniuk // Georgian Medical News. – 2020. – № 4. – С. 126-130.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в відділенні нефрології та діалізу КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»
назва установи, в якій впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2020
6. Загальна кількість спостережень – 26 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	79,0 %	80,7 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження зав. відділення нефрології та діалізу КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

"14" вересня 2020 р.

КНП ЛОР "ЛЬВІВСЬКА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ" Русин Оксана Ігорівна Завідувач відділення нефрології та діалізу

Русин О. І.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська
керівник установи
обласна клінічна лікарня»
в якій впроваджена пропозиція
Гичка М. М.
прізвище, ініціали, підпис
8 вересня 2020 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів вірусу М. Е. Епштейна- І. Барр.
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: U. Abrahamovych, O. Abrahamovych S. Guta, L. Tsyhanyk O. Romaniuk

Diagnostic Value of Non-Viral Laboratory Markers of Active Epstein – Barr Virus Infection for the Patients with SLE / U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, S. Guta, L. Tsyhanyk., O. Romaniuk // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – № 3. – С. 158-165.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в консультативній поліклініці КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»
назва установи, в якій впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2020
6. Загальна кількість спостережень – 94 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	75,1 %	72,3 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

Заступник генерального директора з поліклінічного розділу роботи та експертизи тимчасової непрацездатності КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

ЗАКАЛЮЖНИЙ Ігор Степанович
Заступник генерального директора з поліклінічного розділу роботи та експертизи тимчасової непрацездатності КНП ЛОР "Львівська обласна клінічна лікарня"

"8" вересня 2020 р. Закалюжний І.С.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська
керівник установи
обласна клінічна лікарня»
в якій впроваджена пропозиція
Гнізка М. М.
прізвище, ініціали, підпис
"21" вересня 2020 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів вірусу М. Е. Епштейна- І. Барр.
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: U. Abrahamovych, O. Abrahamovych S. Guta, L. Tsyhanyk O. Romaniuk

Diagnostic Value of Non-Viral Laboratory Markers of Active Epstein – Barr Virus Infection for the Patients with SLE / U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, S. Guta, L. Tsyhanyk., O. Romaniuk // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – № 3. – С. 158-165.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в ревматологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»
назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2019 до 2020
6. Загальна кількість спостережень – 57 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	87,5 %	88,1 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

зав. ревматологічного відділу КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

к. мед. н. Синенький О. В.

"21" вересня 2020 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська
керівник установи
обласна клінічна лікарня»,
в якій впроваджена пропозиція
Гичка М. М.
прізвище, ініціали, підпис
08 вересня 2020 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів вірусу М. Е. Епштейна- І. Барр.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: U. Abrahamovych, O. Abrahamovych S. Guta, L. Tsyhanyk O. Romaniuk

The peculiarities of average values of the indices of non-virus laboratory markers of active Epstein-Barr virus infection in patients with systemic lupus erythemathosus // U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, S. Guta, L. Tsyhanyk., O. Romaniuk // Georgian Medical News. – 2020. – № 4. – С. 126-130.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в консультативній поліклініці КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»
назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2020
6. Загальна кількість спостережень – 88 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	75,4 %	70,8 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

"08" вересня 2020 р.

Заступник генерального директора
з поліклінічного розділу роботи та
експертизи тимчасової непрацездатності
КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

ЗАКАЛЮЖНИЙ Ігор Степанович
Заступник генерального директора з поліклінічного розділу роботи та експертизи тимчасової непрацездатності КНП ЛОР "Львівська обласна клінічна лікарня"

Закалюжний І.С.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська
керівник установи
обласна клінічна лікарня»
який впроваджена пропозиція
Гин М. М.
прізвище, ініціали, підпис
"13" 12. 2019 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів герпесвірусів.
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І.

Герпесвіруси у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічних випадків)/ Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І. // Львівський клінічний вісник. – 2017. – № 4. – С. 60-74.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в ревматологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»
назва установи, в якій
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019
6. Загальна кількість спостережень – 57 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	87,1 %	85,8 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

"23" 12 2019 р.

зав. ревматологічного відділу КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

к. мед. н. Синенький О. В.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська
керівник установи

обласна клінічна лікарня»
в яки впроваджена пропозиція

Гичка М. М.
прізвище, ініціали, підпис

14.01.2020 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів гострої цитомегаловірусної інфекції.
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.

Діагностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомегаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак / Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т. // Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4. – С. 33-42.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в відділенні нефрології та діалізу Центру трансплантації органів та
назва установи, в якій
інших анатомічних матеріалів КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019
6. Загальна кількість спостережень – 22 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	74,1 %	69,3 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

"14" 01 2020 р.

зав. відділення нефрології та діалізу
Центру трансплантації органів та
інших анатомічних матеріалів
КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

КНП ЛОР "ЛЬВІВСЬКА ОБЛАСНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ" Русин Ростислав Ігорівна Завідувач відділення нефрології та діалізу

Русин О.І.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська
керівник установи
обласна клінічна лікарня»
в якій впроваджена пропозиція
Цинка М. М.
прізвище, ініціали, підпис
14 12 2019 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів гострої цитомегаловірусної інфекції.
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.

Діагностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомегаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак / Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т. // Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4. – С. 33-42.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в ревматологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»
назва установи, в якій впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019
6. Загальна кількість спостережень – 54 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	94,1 %	85,3 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

"14" 12 2019 р.

зав. ревматологічного відділу КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

к. мед. н. Синенький О. В.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Начальник військово-медичного клінічного центру
керівник установи

м. Львів Державної прикордонної служби України
в якій впроваджена пропозиція

Іващенко А.
прізвище, ініціали, підпис

15 09 2020 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів вірусу М. Е. Епштейна- І. Барр.
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: U. Abrahamovych, O. Abrahamovych S. Guta, L. Tsyhanyk O. Romaniuk

Diagnostic Value of Non-Viral Laboratory Markers of Active Epstein – Barr Virus Infection for the Patients with SLE / U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, S. Guta, L. Tsyhanyk., O. Romaniuk // Український журнал медицини, біології та спорту. 2020. – № 3. – С. 158-165.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в кардіологічному відділенні (з ревматологічними ліжками) клініки
назва установи, в якій
терапії Військово-медичного клінічного центру м. Львів Державної прикордонної служби України
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження 2020
6. Загальна кількість спостережень 18 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	89,5 %	79,6 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

начальник клініки терапії з терапевтичним, кардіологічним та фізіотерапевтичним відділеннями Військово-медичного клінічного центру м. Львів Державної прикордонної служби України

"15" 09 2020 р.

Топилко О.В.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська
керівник установи
обласна клінічна лікарня»
в якій впроваджена пропозиція
Гинька М. М.
прізвище, ініціали, підпис
14.12 2019 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів гострої цитомегаловірусної інфекції.
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.

Діагностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомегаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак / Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т. // Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4. – С. 33-42.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в ревматологічному відділі КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»
назва установи, в якій впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019
6. Загальна кількість спостережень – 54 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	94,1 %	85,3 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

«14» 12 2019 р.

зав. ревматологічного відділу КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»
к. мед. н. Синенький О. В.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Генеральний директор КНП ЛОР «Львівська
керівник установи
обласна клінічна лікарня»
в якій впроваджена пропозиція
Гичка М. М.
прізвище, ініціали, підпис
14 січня 2020 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів гострої цитомегаловірусної інфекції.
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.

Діагностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомегаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак / Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т. // Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4. – С. 33-42.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в консультативній поліклініці КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»
назва установи, в якій впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019
6. Загальна кількість спостережень – 134 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	84,1 %	75,3 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

Заступник генерального директора
з поліклінічного розділу роботи та
експертизи тимчасової непрацездатності
КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня»

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

"14" січня 2020 р.

ЗАКАЛЮЖНИЙ І.С.
Заступник генерального директора з поліклінічного розділу роботи та експертизи тимчасової непрацездатності КНП ЛОР "Львівська обласна клінічна лікарня"

Закалюжний І.С.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Начальник військово-медичного клінічного центру
керівник установи

м. Львів Державної прикордонної служби України
в якій впроваджена пропозиція

Іванченко
прізвище, підпис, підпис

14 2020
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів гострої цитомегаловірусної інфекції.
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.

Діагностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомегаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак / Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т. // Львівський клінічний вісник. 2019. № 4. С. 33-42.
бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в терапевтичному відділенні клініки терапії Військово-медичного
назва установи, в якій
клінічного центру м. Львів Державної прикордонної служби України
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження з 2018 до 2019
6. Загальна кількість спостережень 16 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	91,1 %	83,4 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження

посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

начальник клініки терапії з терапевтичним, кардіологічним та фізіотерапевтичним відділеннями Військово-медичного клінічного центру м. Львів Державної прикордонної служби України

Топилко О.В.

"14" січня 2020р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Начальник військово-медичного клінічного центру
керівник установи
м. Львів Державної прикордонної служби України
назва установи, яка впроваджує пропозицію
Іващенко А.А.
прізвище, ініціали, підпис
15 09 2020 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів вірусу М. Е. Епштейна- І. Барр.

найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: U. Abrahamovych, O. Abrahamovych S. Guta, L. Tsyhanyk O. Romaniuk

The peculiarities of average values of the indices of non-virus laboratory markers of active Epstein-Barr virus infection in patients with systemic lupus erythemathosus // U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, S. Guta, L. Tsyhanyk., O. Romaniuk // Georgian Medical News. 2020. № 4. С. 126-130.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в терапевтичному відділенні клініки терапії Військово-медичного клінічного центру м. Львів Державної прикордонної служби України
назва установи, в якій впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження 2020
6. Загальна кількість спостережень 15 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	89,0 %	79,7 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім`я, по батькові, прізвище

начальник клініки терапії з терапевтичним, кардіологічним та фізіотерапевтичним відділеннями Військово-медичного клінічного центру м. Львів Державної прикордонної служби України

15 09 2020 р. Топилко О.В.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Начальник військово-медичного клінічного центру
західного регіону
м. Львів Державної прикордонної служби України
назва установи, в якій впроваджена пропозиція
Іващенко А.А.
прізвище, ініціали, підпис
15 09 2020 р.
дата, печатка установи

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Удосконалення діагностики системного червоного вовчака шляхом додаткового визначення лабораторних маркерів вірусу М. Е. Епштейна- І. Барр.
найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Некрасова, 4
Абрагамович У. О., Абрагамович О. О., Гута С. І., Циганик Л. В., Романюк О. Т.
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвища, імена, по батькові авторів впровадження

3. Джерело інформації про пропозицію: U. Abrahamovych, O. Abrahamovych S. Guta, L. Tsyhanyk O. Romaniuk

Diagnostic Value of Non-Viral Laboratory Markers of Active Epstein – Barr Virus Infection for the Patients with SLE / U. Abrahamovych, O. Abrahamovych, S. Guta, L. Tsyhanyk., O. Romaniuk // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2020. – № 3. – С. 158-165.

бібліографічні дані джерела інформації

4. Впроваджено в терапевтичному відділенні клініки терапії Військово-медичного
назва установи, в якій
клінічного центру м. Львів Державної прикордонної служби України
впроваджено пропозицію

5. Термін впровадження 2020
6. Загальна кількість спостережень 14 хворих
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації про впровадження Ефективність відповідає вказаним критеріям.

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, що впровадила
Ефективність діагностики	89,5 %	78,1 %

8. Зауваження, пропозиції: Спосіб підвищує ефективність діагностики у цієї категорії хворих.

Відповідальний за впровадження
посада, підпис, ім'я, по батькові, прізвище

начальник клініки терапії з терапевтичним, кардіологічним та фізіотерапевтичним відділеннями Військово-медичного клінічного центру м. Львів Державної прикордонної служби України

15 09 2020 р.

Топилко О.В.

Додаток Е

Акти впровадження у навчальний процес

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор
з науково-педагогічної роботи
Харківського національного
медичного університету
д. мед. н., професор В. Д. Марковський

«17» 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
в навчальний процес медичних факультетів зі спеціальності «Лікувальна справа» навчальної дисципліни «Внутрішні хвороби»

1. **Найменування впровадження:** Удосконалення діагностики коморбідних уражень внутрішніх органів у хворих на системний червоний вовчак, інфікованих цитомегаловірусом та вірусом М. Е. Епштейна-І. Барр.
2. **Заклад розробки, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 260-30-66.
3. **Автори розробки:** Абрагамович У. О., Гута С. І.
4. **Джерела інформації:**
   - Герпесвіруси у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічних випадків) / Абрагамович О. О., Абрагамович У.О., Гута С.І. // Львівський клінічний вісник. – 2017. – № 4. – С. 60-74.
   - Діагностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомегаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак / Абрагамович О. О., Абрагамович У.О., Циганик Л. В., Романюк О. Т., Гута С.І. // Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4. – С. 33-42.
5. **Найменування установи впровадження:** Харківський національний медичний університет.
6. **Термін впровадження:** 2019 р. – 2020 р.
7. **Галузь застосування:** навчальний процес з підготовки студентів медичних факультетів з дисципліни «Внутрішня медицина».
8. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращено підготовку студентів з тем «Системні захворювання сполучної тканини», «Ведення пацієнта з болем у суглобах», «Ведення пацієнта з лихоманкою».
9. **Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки студентів медичних факультетів з дисципліни «Внутрішні

хвороби»: лекція для студентів V курсу «Системні захворювання сполучної тканини», практичні заняття для студентів V курсу «Системний червоний вовчак» та студентів VI курсу «Ведення хворого з болем у спині та кінцівках», «Ведення пацієнта з дифузними захворюваннями сполучної тканини та васкулітами», «Ведення хворого з суглобовим синдромом», «Ведення хворого з лихоманкою».

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри
внутрішньої медицини № 2,
клінічної імунології та алергології
ім. академіка Л. Т. Малої,
д. мед. н., професор **П. Г. Кравчун**

Відповідальний за наукову роботу:
професор кафедри
внутрішньої медицини № 2,
клінічної імунології та алергології
ім. академіка Л. Т. Малої,
д. мед. н. **О. М. Шелест**

Відповідальний за навчальну роботу:
доцент кафедри
внутрішньої медицини № 2,
клінічної імунології та алергології
ім. академіка Л. Т. Малої,
к. мед. н. **О. Ю. Борзова**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор з науково-педагогічної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Член-кореспондент НАМН України
д. мед. н., професор М. Р. Гжегоцький

«24» 02 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчальний процес медичних факультетів зі спеціальності «Лікувальна справа» навчальної дисципліни «Внутрішні хвороби»

1. **Найменування впровадження:** Удосконалення діагностики системного червоного вовчака.
2. **Заклад розробки, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69; тел. (032) 260-30-66.
3. **Автори розробки:** Абрагамович У.О., Гута С.І.
4. **Джерела інформації:**
   - Герпесвіруси у хворих на системний червоний вовчак (огляд літератури та опис клінічних випадків) / Абрагамович О.О., Абрагамович У.О., Гута С.І. // Львівський клінічний вісник. – 2017. – № 4. – С. 60-74.
   - Діагностична цінність лабораторних маркерів гострої цитомегаловірусної інфекції у хворих на системний червоний вовчак / У. О Абрагамович., О. О. Абрагамович, С. І. Гута, Л. В. Циганик, О. Т. Романюк // Львівський клінічний вісник. – 2019. – № 4. – С. 33-42.
5. **Найменування установи впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.
6. **Термін впровадження:** 2020 р.- 2021 р.
7. **Галузь застосування:** навчальний процес з підготовки студентів медичних факультетів з дисципліни «Внутрішня медицина».
8. **Ефективність впровадження згідно з положеннями, викладеними в джерелі інформації:** покращено підготовку студентів з тем «Системні захворювання сполучної тканини: системний червоний вовчак», «Ведення хворого зі суглобовим синдромом», «Ведення хворого з лихоманкою», «Ведення хворого зі схудненням».

9. **Пропозиція:** Рекомендовано використання в навчальному процесі з підготовки студентів медичних факультетів з дисципліни «Внутрішні хвороби»: лекція для студентів V курсу «Системні захворювання сполучної тканини», практичні заняття для студентів V курсу «Системний червоний вовчак» та студентів VI курсу «Ведення хворого з болем у спині та кінцівках», «Ведення пацієнта з дифузними захворюваннями сполучної тканини та васкулітами», «Ведення хворого з суглобовим синдромом», «Ведення хворого з лихоманкою», «Ведення хворого з пурпурою».

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
д. мед. н., професор **О. О. Абрагамович**

Відповідальний за наукову роботу:
завідувач кафедри
внутрішньої медицини №1
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
д. мед. н., професор **О. О. Абрагамович**

Відповідальний за навчальну роботу:
доцент кафедри
внутрішньої медицини №1
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
к. мед. н. **Л. М. Пронів**