

assessing, managing, and following up on people with mental and neurological disorders; managing people with agitated and/or aggressive behavior; stigma and violence; evidence-based treatments for mental and neurological disorders.

Improving human mental health and preventing mental disorders has become one of the priorities of state policy. The combat capability of the Armed Forces and the resilience of the country as a whole in the face of enormous threats, including its very existence, depend on its solution. In general, the implementation of effective treatment and prophylaxis of mental health is relevant in Ukraine, which requires a systematic approach, cooperation and involvement of various parties to achieve improvement of the psychological and mental health of the population.

Key words: war, mental health, a family doctor.

ORCID and contributionship:

Zhdan V. M.: <https://orcid.org/0000-0002-4633-5477>^{AF}
 Babanina M. Yu.: <https://orcid.org/0000-0002-6546-9454>^{DF}
 Tkachenko M. V.: <https://orcid.org/0000-0002-0253-8686>^C
 Kitura Ye. M.: <https://orcid.org/0000-0002-2636-4596>^E
 Kyrian O. A.: <https://orcid.org/0000-0003-4855-4208>^B
 Ivanytskyi I. V.: <https://orcid.org/0000-0002-7234-6356>^B
 Lebid V. G.: <https://orcid.org/0000-0001-9382-2772>^C

Conflict of interests:

The authors declare that they have not conflict of interests.

Corresponding author

Babanina Maryna Yuriyivna
 Poltava State Medical University
 Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str.
 Tel.: 0954503535
 E-mail: maryna.babanina@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 16.12.2023

Accepted 26.04.2024

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-37-45

UDC 616-002.77:616.15

Zhdan V. M., Volchenko H. V., Babanina M. Yu., Tkachenko M. V., Ischeikina Yu. O.

HEMATOLOGICAL ANOMALIES OF RHEUMATIC DISEASES AND SYNDROMES

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

h.volchenko@pdmu.edu.ua

Based on the results of clinical trials, the article discusses aspects of haematological manifestations and the dynamics of the cellular blood picture and haemostasis in severe rheumatic diseases and syndromes. The study of the current state of the problem shows that the most common blood symptoms are neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia, haemolytic anaemia, thrombotic thrombocytopenic microangiopathy, arterial and venous thrombosis. Thrombus formation is promoted by endothelial dysfunction, formation of a wide range of pathological antibodies, including to vascular wall cardiolipin, nephrotic syndrome, arterial hypertension, rapid development of atherosclerosis in the setting of systemic inflammation. The existing haematological symptoms, or their combination, are an important clinical reference point for timely recognition of rheumatic disease, differential diagnosis, the possibility of assessing the course features, the prognosis of severe complications, and the quality and safety of treatment. Among these particularly dangerous complications requiring intensive treatment are thrombosis, haemorrhagic syndrome and secondary thrombocytopenic microangiopathy. Neutropenia is accompanied by a risk of infections, including generalised infections. Injectable glucocorticoids, cyclophosphamide, but if possible, anticoagulants, thrombopoiesis and leukopoiesis stimulants, and some modern biological drugs (tocilizumab, rituximab) remain the basis for the treatment of haematological complications. At the same time, the problem of the negative impact of synthetic and biological anti-rheumatic drugs on blood parameters is being discussed. Secondary thrombotic thrombocytopenic microangiopathy is a direct consequence of endothelial dysfunction in antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, or the use of cytostatic agents. It includes several clinical, often urgent, conditions with haemolysis in small vessels, thrombocytopenia, renal, pulmonary and central nervous system ischaemia. The systematisation of clinical trial results on the characteristic changes in the blood cellular picture and haemostasis contributes to the timely diagnosis and optimisation of therapeutic approaches.

Key words: rheumatic diseases, leukaemia, thrombocytopenia, thrombosis, haemolytic anaemia.

Connection of the publication with planned research works.

The work was performed at the Department of Family Medicine and Therapy and is a fragment of the initiative research project "Multidisciplinary personalised approach to managing patients with comorbidities and mental health disorders". State registration number 0124U000097.

Introduction.

Rheumatic diseases (RDs) and syndromes pose a complex diagnostic problem not only for primary care physicians, general practitioners, and specialists of other specialties but also for rheumatologists. Due to the peculiarity of the course, multiorgan lesions, polymorphism of manifestations and diversity of debut, patients are often left without a verified clinical diagnosis despite numerous consultations with narrow specialists and the possibilities of modern laboratory and instrumental diagnostics [1]. The problem of early diagnosis of RDs is particularly acute, and its solution requires the skills to recognise their specific laboratory features at the initial visit. Clinical manifestations of severe systemic autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) or antiphospholipid syndrome (APS) often include haematological manifestations. At any stage of SLE, even during relative remission, leukopenia is common in approximately 50% of cases (due to neutro- and lymphopenia), autoimmune haemolytic anaemia and thrombocytopenia [2, 3]. The classification criteria for SLE (SLICC, 2012) and the American College of Rheumatology (ACR, 1997) include leukopenia $<4 \times 10^9/L$ or lymphopenia $<1 \times 10^9/L$ on two or more tests. Also, thrombocytopenia $<100 \times 10^9/L$, but in the absence of cytostatic agents.

The aim of the study.

To summarise clinical experience in the correct interpretation of abnormalities of the blood cellular picture and haemostasis, as well as their absence in the presence of suspected RDs or toxic effects of antirheumatic drugs. To provide methodological support, first of all, to primary care physicians when forming the route of a primary patient with a reasonable diagnostic hypothesis of RD or syndrome, using elements of routine and publicly available laboratory examination.

Object and research methods.

Analysis of modern studies on the likelihood of different types of haematological manifestations accompanying the RDs and syndromes.

Main part.

Severe neutropenia and lymphopenia are always markers of high activity and severe disease. Most researchers explain lymphopenia as a consequence of toxic damage, anti-lymphocyte antibodies, and accelerated lymphocyte apoptosis. Neutropenia is caused by bone marrow suppression by T-lymphocytes and the presence of anti-neutrophil antibodies. Also, high titer anti-Ro/SS-A antibodies are associated with neutropenia in SLE [4].

Sometimes, neutropenia in SLE is caused by specific chemotherapy, concomitant infection, or cancer. Abnormalities in the clinical blood test in RDs can also be aggravated by the persistence of parvovirus, cytomegalovirus, or human immunodeficiency virus [5]. The study of myelogram in SLE is advisable only in case of severe pancytopenia, especially if there are reasonable doubts about

the autoimmune mechanism of bone marrow suppression [6]. In fact, neutropenia in SLE is a component of a severe haematological syndrome and is combined with thrombocytopenia, lymphopenia, hypocomplementa-tion of C3, C4, and a positive Coombs test [7]. Leukopenia in systemic connective tissue diseases contributes to the emergence of local or generalised infections. Severe neutropenia and/or lymphopenia are associated with an increased risk of urinary tract, skin and soft tissue infection, pneumonia, or generalised infection [8].

Felty syndrome should be considered as a cause of neutropenia in patients with RA. It is manifested by a classic triad: symmetrical polyarthritis, neutropenia and splenomegaly. It can complicate up to 3% of RA cases. However, the main diagnostic criterion for Felty's syndrome is persistent neutropenia with an absolute neutrophil count of less than $1.5 \times 10^9/L$, while the severity of splenomegaly or joint syndrome activity may be moderate. The mechanisms that cause neutropenia in Felty syndrome are similar to SLE, namely inhibition of granulopoiesis and neutrophil maturation in the bone marrow, as well as shortening of their life due to increased sequestration in the spleen. Neutropenia in Felty's syndrome can also be dangerous, as it creates a risk of serious infections [9].

Thrombocytopenia is a characteristic feature of SLE, APS, and Felty's syndrome. Thrombocytopenia can be a common consequence of treatment with methotrexate or cyclophosphamide [10]. Among patients with SLE, approximately one quarter have a thrombocytopenia of less than $100 \times 10^9/L$, and extremely severe, life-threatening thrombocytopenia can be observed in the setting of high activity. In some patients, SLE debuts with isolated thrombocytopenia, which makes early diagnosis of systemic disease much more difficult.

Thrombocytopenia in SLE can manifest itself in varying degrees of severity. In some, it is subclinical or transient, while in others, it can be life-threatening and require immediate intensive treatment [3]. Thrombocytopenia is a poor prognostic marker of the course of SLE and is associated with increased mortality, primarily due to APS [11].

The possibility of heparin-induced thrombocytopenia should also be considered when treating APS and its complications [4]. Platelet counts below $30 \times 10^9/L$ usually require intensive treatment due to the high risk of bleeding [3]. Injectable glucocorticoids (GCs) in the form of pulse therapy are the mainstay of treatment. Later, in addition to GCs, cyclophosphamide helps to maintain sufficient platelet counts [12].

In cases of thrombocytopenia refractory to GCs in SLE, thrombopoietic stimulants (TS) demonstrate high efficacy with almost no complications (thromboembolism) [13]. Nevertheless, TSs are not recommended in the presence of APS due to the increased risk of thrombosis. However, TSs may be useful for vital indications in severe refractory thrombocytopenia.

Primary APS is characterised by sudden venous or arterial thrombosis and habitual miscarriage in the presence of antiphospholipid antibodies. At the same time, patients with APS may have manifestations of microvascular damage to the kidneys, nervous system, heart valves, skin, or other organs [14]. Thrombocytopenia is one of the important but optional manifestations of primary APS, observed in one-third of patients and is

usually relatively mild (platelet count above $50 \times 10^9/L$). However, sometimes APS is accompanied by severe thrombocytopenia, less than $30 \times 10^9/L$, with a risk of fatal bleeding that requires urgent intensive care [15].

Autoimmune haemolytic anaemia (AHA) is one of the clinical criteria for SLE according to both the ACR and SLICC classifications [16]. In patients with SLE, hemolysis is provided by anti-erythrocyte IgG antibodies. IgG-coated red blood cells undergo severe membrane deformations during passage through the spleen, lose their strength and are eliminated by phagocytosis [17]. The Coombs test is used to screen for the presence of anti-erythrocyte antibodies, and positive results are often found in patients with SLE [18]. Since treating SLE and other RDs and rheumatic syndromes is predominantly based on GCs, the intensity of haemolysis can be controlled relatively successfully in most patients.

The course of chronic systemic inflammation is accompanied by hypercoagulation and an increased risk of thrombosis. The risk of arterial thrombosis is especially high in the case of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Takayasu arteritis, Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. These severe types of systemic vasculitis, with the predominant involvement of large and medium-sized vessels, significantly increase the risk of stroke, acute coronary syndrome, and peripheral vascular thrombosis. Treatment with antiplatelet agents and direct oral anticoagulants can reduce the risk of thrombotic complications [19].

An almost twofold increased risk of deep vein thrombosis and PE in the long term is observed in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis [20]. Patients with SLE always have an increased risk of arterial or venous thrombosis, even despite the presence or absence of APS. The situation is also complicated by accelerated atherosclerosis in RDs due to endothelial dysfunction, secondary arterial hypertension (AH), nephrotic or GC-induced cushingoid syndrome [21]. In almost half of patients, thrombosis is the first symptom or occurs within the first year after the diagnosis of SLE. The risk is increased by high disease activity, severity of hypertension, nephrotic syndrome, and treatment with high doses of GCs.

Secondary thrombotic thrombocytopenic microangiopathy (TMA) directly results from endothelial dysfunction in APS, SLE, systemic scleroderma or cytostatic agents. Within the framework of RD, it encompasses several clinical, often urgent conditions with haemolysis in small vessels, thrombocytopenia, renal, pulmonary and central nervous system ischaemia [11, 22].

The presence of TMA in combination with APS is not always a direct consequence of RDs. A differential diagnosis with an infectious process, oncological disease, pregnancy, disseminated intravascular coagulation syndrome, primary thrombocytopenic purpura, and haemolytic uremic syndrome is required [11].

The lymphotoxic agent rituximab is a promising treatment for severe thrombocytopenia. In many studies, rituximab provided almost 100% long-term stabilisation of platelet counts at a safe level, although there was a relatively high risk of relapse in the future [23, 24].

Sometimes TMA may be secondary to SLE. In this case, the course of TMA may be underestimated, as anaemia, thrombocytopenia, nephropathy, or neurolog-

ical symptoms may be associated with exacerbation of SLE. The presence of TMA has been shown to be associated with higher SLE activity and a significantly worse prognosis for lupus nephritis [25].

Acute scleroderma nephropathy (ASN) is one of the most life-threatening diseases and is also a common reason for intensive care unit admission. Obviously, the only way to prevent ASN is to strictly control the activity of the disease. It is clinically manifested by extremely malignant, treatment-resistant hypertension, haemolysis, oliguria, renal failure, proteinuria, thrombocytopenia, retinopathy, hypertensive encephalopathy, pericarditis, acute left ventricular failure in the absence of adequate blood pressure control [26].

Potentially adverse effects on blood parameters of many disease-modifying anti-rheumatic drugs used to treat inflammatory arthritis, such as rheumatoid or psoriatic arthritis.

Neutropenia caused by tumour necrosis factor- α (TNF α) inhibitors can occur even in the second year after the start of treatment. Episodes of neutropenia occur in about 10-15% of patients while taking TNF- α inhibitors. Usually, neutropenia associated with TNF- α inhibitors is mild to moderate, but sometimes it can cause dangerous infections. The absolute neutrophil count usually recovers quickly after treatment is discontinued, and once normalised, TNF- α inhibitors can be resumed. Systematic monitoring of neutrophils during treatment with TNF- α inhibitors is not strictly regulated, but periodic monitoring of clinical blood counts during treatment is desirable if possible [27].

Late neutropenia, which occurs within a year of rituximab treatment, can be observed in patients with RDs but occurs in a small number of patients and disappears relatively quickly after treatment is completed. In some patients, neutropenia after rituximab provoked severe infections that required antibiotic therapy, but all recovered without consequences [24]. In the case of neutropenia, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor promotes the recovery of their content after rituximab therapy, in approximately 20 weeks, in patients with both RA and SLE or systemic vasculitis.

The Janus kinase inhibitor tofacitinib, which is mainly used to treat RA, can cause mild neutropenia during two years of treatment without severe consequences.

Interleukin-6 receptor inhibitors, such as tocilizumab, which are indicated for the treatment of RA and systemic vasculitis, can cause both neutro- and thrombocytopenia. Neutropenia caused by tocilizumab has not been associated with increased serious infections. Interleukin-6 is responsible for thrombopoiesis by inducing thrombopoietin, so the blockade of interleukin-6 receptors may be accompanied by thrombocytopenia. In this case, there is no risk of bleeding due to other ways of stimulating thrombopoiesis independent of interleukin-6 [28].

Conclusions.

The systematic knowledge recently accumulated in clinical trials about the characteristic changes in the cellular picture of blood and haemostasis contributes to the timely detection of RDs at the initial visit, differential diagnosis, risk assessment, and, accordingly, treatment approaches. The most threatening conditions are severe thrombocytopenia, thrombosis, and acute scleroderma nephropathy. Anaemia, neutropenia, lymphopenia, and

thrombocytopenia are traditionally the signs of severe RDs. A wide range of antirheumatic drugs significantly contribute to the pathology of the haemogram.

Prospects for further research.

Monitoring of new clinical trials on the problem of haematological manifestations of RDs is likely to improve

diagnosis, risk stratification of severe complications, improvement of therapeutic approaches, supplementation of modern treatment protocols with thrombopoiesis and leukopoiesis stimulants, modern anticoagulants.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-37-45

УДК 616-002.77:616.15

Ждан В. М., Волченко Г. В., Бабаніна М. Ю., Ткаченко М. В., Іщейкіна Ю. О.

ГЕМАТОЛОГІЧНІ АНОМАЛІЇ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І СИНДРОМІВ

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

h.volchenko@pdmu.edu.ua

У статті, на підставі результатів клінічних досліджень, обговорені аспекти гематологічної маніфестації, а також динаміки клітинної картини крові і гемостазу при важких ревматичних захворюваннях і синдромах. Вивчення сучасного стану проблеми свідчить про те, що найбільш поширеною симптоматикою з боку крові є нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, тромботична тромбоцитопенічна мікроангіопатія, артеріальний і венозний тромбоз. Тромбоутворенню сприяє ендотеліальна дисфункція, утворення широкого спектру патологічних антитіл, у тому числі до кардіоліпіну судинної стінки, нефротичний синдром, артеріальна гіпертензія, швидкий розвиток атеросклерозу на фоні системного запалення. Наявні гематологічні симптоми, або їх комбінація, являють собою важливий клінічний орієнтир для своєчасного розпізнавання ревматичного захворювання, диференціального діагнозу, можливості оцінки особливостей перебігу, прогнозу важких ускладнень, а також якості і безпечності лікування. Серед таких, особливо небезпечних ускладнень, що потребують інтенсивного лікування слід означити тромбоз, геморагічний синдром і вторинну тромбоцитопенічну мікроангіопатію. Нейтропенія супроводжується ризиком інфекцій, у тому числі генералізованих. Основою лікування гематологічних ускладнень залишаються ін'єкційні глюкокортикоїди, циклофосфамід, але при можливості його призначення, антикоагулянти, стимулятори тромбо- та лейкопоезу, деякі сучасні біологічні препарати (тоцилізумаб, ритуксимаб). Одночасно обговорюється проблема негативного впливу на показники крові синтетичних та біологічних протиревматичних засобів. Вторинна тромботична тромбоцитопенічна мікроангіопатія є прямим наслідком ендотеліальної дисфункції при антифосфоліпідному синдромі, системному червоному вовчаку, системній склеродермії або застосуванні цитостатичних засобів. Включає у себе кілька клінічних, часто невідкладних станів, з гемолізом у дрібних судинах, тромбоцитопенією, ішемією нирок, легень і центральної нервової системи. Систематизація результатів клінічних досліджень щодо характерних змін клітинної картини крові та гемостазу сприяє своєчасній діагностиці та оптимізації терапевтичних підходів.

Ключові слова: ревматичні захворювання, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоз, гемолітична анемія.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана на кафедрі сімейної медицини і терапії та є фрагментом ініціативної НДР «Мультидисциплінарний персоніфікований підхід до менеджменту пацієнтів з коморбідною патологією та порушенням ментального здоров'я». Державний реєстраційний номер 0124U000097.

Вступ.

Ревматичні захворювання (РЗ) і синдроми являють собою важку діагностичну проблему не тільки для лікарів первинної ланки, терапевтів, фахівців інших спеціальностей, але і для спеціалістів-ревматологів. Через особливості перебігу, мультиорганність уражень, поліморфізм проявів та різноманіття дебюту, часто тривало, пацієнти залишаються без верифікованого клінічного діагнозу, незважаючи на чисельні консультації вузьких спеціалістів і можливості сучасної лабораторно-інструментальної діагностики [1]. Особливо гостро стоїть проблема раннього діагнозу РЗ, вирішення якої, потребує навичок розпізнавання їх специфічних лабораторних орієнтирів при первин-

ному зверненні. Клінічною маніфестацією важких системних аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит (РА), системний червоний вовчак (СЧВ) або антифосфоліпідний синдром (АФС) часто є гематологічні прояви. На будь-якому етапі перебігу СЧВ, навіть під час відносної ремісії, часто спостерігається лейкопенія, приблизно у 50% (за рахунок нейтро- та лімфопенії), аутоімунна гемолітична анемія і тромбоцитопенія [2, 3]. Класифікаційні критерії СЧВ (SLICC, 2012), а також Американського коледжу ревматологів (ACR, 1997) включають лейкопенію $<4 \times 10^9/\text{л}$ або лімфопенію $<1 \times 10^9/\text{л}$ при двох і більше дослідженнях. Також тромбоцитопенію $<100 \times 10^9/\text{л}$, але за відсутності прийому цитостатичних засобів.

Мета дослідження.

Узагальнення клінічного досвіду правильної інтерпретації аномалій клітинної картини крові та гемостазу, а також їх відсутності, при наявності підозри на РЗ або токсичної дії протиревматичних засобів. Надати методичний супровід у першу чергу лікарям первинної ланки, при формуванні маршруту первинного пацієнта із обґрунтованою діагностичною гіпо-

тезою РЗ або синдрому, використовуючи елементи рутинного та загальнодоступного лабораторного обстеження.

Об'єкт і методи дослідження.

Аналіз сучасних досліджень, щодо вірогідності виникнення різновидів гематологічних проявів, що супроводжують РЗ і синдроми.

Основна частина.

Важка нейтропенія, а також лімфопенія завжди є маркером високої активності і важкого перебігу захворювання. Більшість дослідників пояснюють лімфопенію наслідком токсичного ураження, антилімфоцитарними антитілами та прискореним апоптозом лімфоцитів. Нейтропенія обумовлена пригніченням кісткового мозку Т-лімфоцитами і наявністю антинейтрофільних антитіл. Також, анти-Ro/SS-A антитіла у високому титрі пов'язані з нейтропенією при СЧВ [4].

Іноді, нейтропенія при СЧВ обумовлена специфічною хіміотерапією, супутньою інфекцією або онкологічним захворюванням. Аномалії у клінічному аналізі крові при РЗ можуть бути обтяжені також персистенцією парвовірусу, цитомегаловірусу, або вірусу імунодефіциту людини [5]. Вивчення мієлограми при СЧВ доцільне лише при важкій панцитопенії, особливо при наявності обґрунтованих сумнівів щодо саме аутоімунного механізму пригнічення кісткового мозку [6]. По суті, нейтропенія при СЧВ є складовою важкого гематологічного синдрому та комбінована із тромбоцитопенією, лімфопенією, гіпокомплементацією С3, С4, позитивним тестом Кумбса [7]. Лейкопенія при системних захворюваннях сполучної тканини сприяє появі локальних або генералізованих інфекцій. Виражена нейтропенія і/або лімфопенія, асоційовані із підвищеним ризиком інфекції сечовивідних шляхів, шкіри та м'яких тканин, пневмонії або генералізованої інфекції [8].

Синдром Фелті слід розглядати як причину нейтропенії у пацієнтів з РА. Проявляється класичною тріадою: власне симетричний поліартрит, нейтропенія і спленомегалія. Може ускладнювати до 3% випадків РА. Однак головним діагностичним критерієм синдрому Фелті є стійка нейтропенія з абсолютною кількістю нейтрофілів менше $1,5 \times 10^9/\text{л}$, при цьому виразність спленомегалії або активності суглобового синдрому може бути помірною. Механізми, які зумовлюють нейтропенію при синдромі Фелті подібні до СЧВ, а саме пригнічення гранулопоезу та дозрівання нейтрофілів у кістковому мозку, а також скорочення їх життя через підвищену секвестрацію у селезінці. Нейтропенія при синдромі Фелті також може бути небезпечною, оскільки створює ризики серйозних інфекцій [9].

Тромбоцитопенія є характерною ознакою СЧВ, АФС та синдрому Фелті. Тромбоцитопенія може бути характерним наслідком лікування метотрексатом або циклофосфамідом [10]. Серед пацієнтів з СЧВ, приблизно чверть, мають тромбоцитопенію менше $100 \times 10^9/\text{л}$, при цьому, на фоні високої активності може спостерігатися вкрай важка, загрозлива для життя тромбоцитопенія. У деяких пацієнтів, СЧВ дебютує саме ізольованою тромбоцитопенією, що значно утруднює ранній діагноз системного захворювання.

Тромбоцитопенія при СЧВ може проявлятися різним ступенем важкості. У деяких, перебіг її суб-

клінічний або транзиторний, тоді як в інших, може бути небезпечним для життя і потребувати негайного інтенсивного лікування [3]. Тромбоцитопенія є поганим прогностичним маркером перебігу СЧВ, пов'язана з підвищеною смертністю, багато в чому через АФС [11].

Можливість гепарин-індукованої тромбоцитопенії також слід враховувати саме при лікуванні АФС і його ускладнень [4]. Кількість тромбоцитів нижче $30 \times 10^9/\text{л}$ зазвичай потребує інтенсивного лікування, через високий ризик кровотечі [3]. Ін'єкційні глюкокортикостероїди (ГК) у режимі пульс-терапії є основою лікування. Пізніше, в додаток до ГК, підтримувати достатній рівень тромбоцитів допомагає циклофосфамід [12].

У випадках рефрактерної до ГК тромбоцитопенії при СЧВ, стимулятори тромбоцитопоезу (СТ) демонструють високу ефективність, практично навіть без випадків ускладнень (тромбоемболії) [13]. Тим не менш, СТ не рекомендуються при наявності АФС через підвищений ризик тромбозу. Але по життєвим показанням, СТ можуть бути корисними при важкій рефрактерній тромбоцитопенії.

Первинний АФС характеризується раптовим венозним або артеріальним тромбозом, звичним невиношуванням вагітності при наявності антифосфоліпідних антитіл. При цьому, пацієнти з АФС можуть мати прояви мікросудинного ураження нирок, нервової системи серцевих клапанів, шкіри або інших органів [14]. Тромбоцитопенія є одним із важливих, але необов'язкових проявів первинного АФС, спостерігається у третини пацієнтів і зазвичай є відносно неважкою (кількість тромбоцитів вище $50 \times 10^9/\text{л}$). Але іноді АФС супроводжується важкою тромбоцитопенією, менше $30 \times 10^9/\text{л}$ з ризиком фатальної кровотечі, яка потребує невідкладного інтенсивного лікування [15].

Аутоімунна гемолітична анемія (АГА) є одним з клінічних критеріїв СЧВ за класифікаціями як ACR, так і SLICC [16]. У пацієнтів з СЧВ гемоліз забезпечують антиеритроцитарні антитіла IgG. Еритроцити, вкриті антитілами IgG, зазнають важких мембранних деформацій під час проходження через селезінку, втрачають міцність і шляхом фагоцитозу елімінуються [17]. Тест Кумбса використовується для скринінгу наявності антиеритроцитарних антитіл, і позитивні його результати часто можна зустріти у пацієнтів з СЧВ [18]. Оскільки лікування СЧВ та інших СЗ і ревматичних синдромів переважно базується на ГК, у більшості пацієнтів інтенсивність гемолізу вдається відносно успішно контролювати.

Перебіг хронічного системного запального процесу супроводжується гіперкоагуляцією і підвищеним ризиком тромбоутворення. Особливу небезпеку артеріального тромбозу створюють антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла при артеріїті Такаюсу, гранульоматозі Вегенера, мікроскопічному поліангіїті, синдромі Чарга-Строса. Ці важкі різновиди системних васкулітів з переважним ураженням судин великого та середніх калібрів значною мірою підвищують ризик інсульту, гострого коронарного синдрому, а також тромбозу периферичних судин. Зменшити ризики тромботичних ускладнень дозволяє терапія антитромбоцитарними засобами, а також прямими оральними антикоагулянтами [19].

Підвищений майже вдвічі ризик тромбозу глибоких вен і ТЕЛА, у довгостроковій перспективі спостерігається у пацієнтів із ревматоїдним і псоріатичним артритом [20]. Пацієнти з СЧВ завжди мають підвищений ризик артеріальних або венозних тромбозів, навіть незважаючи на наявність або відсутність АФС. Ситуація також ускладнюється прискореним атеросклерозом при СЗ через ендотеліальну дисфункцію, вторинну артеріальну гіпертензію (АГ), нефротичний або ГК-індукований кушингоїдний синдром [21]. Майже у половини пацієнтів, тромбози є власне першим симптомом, або відбуваються протягом першого року після встановлення діагнозу СЧВ. Ризик підвищує висока активність захворювання, важкість АГ, нефротичного синдрому, а також лікування великими дозами ГК.

Вторинна тромботична тромбоцитопенічна мікроангіопатія (ТМА) є прямим наслідком ендотеліальної дисфункції при АФС, СЧВ, системній склеродермії або застосуванні цитостатичних засобів. У межах РЗ охоплює кілька клінічних, часто невідкладних станів, з гемолізом у дрібних судинах, тромбоцитопенією, ішемією нирок, легень і центральної нервової системи [11, 22].

Наявність ТМА у поєднанні з АФС не завжди є прямим наслідком РЗ. Потрібен диференційний діагноз з інфекційним процесом, онкологічним захворюванням, вагітністю, синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, первинною тромбоцитопенічною пурпурою, гемолітико-уремічним синдромом [11].

Перспективними засобами боротьби з важкою тромбоцитопенією є лімфотоксичний засіб ритуксимаб. У багатьох дослідженнях ритуксимаб забезпечував практично 100% та тривалу стабілізацію рівня тромбоцитів на безпечному рівні, хоча із відносно високим ризиком рецидиву у подальшому [23, 24].

Іноді ТМА може бути вторинною по відношенню до СЧВ. При цьому, перебіг ТМА може бути недооціненим, оскільки анемія, тромбоцитопенія, нефропатія, або неврологічна симптоматика можуть бути пов'язані із загостренням СЧВ. Доведено, що наявність ТМА асоційовано із більш високою активністю СЧВ та значно гіршим прогнозом щодо перебігу люпус-нефриту [25].

Гостра склеродермічна нефропатія (ГСН) є однією із загрозливіших для життя, а також є привидом для госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. Очевидно, що єдиним засобом недопущення ГСН є жорсткий контроль активності захворювання. Клінічно проявляється вкрай злоякісною, резистентною до лікування АГ, гемолізом, олігурією, нирковою недостатністю, протеїнурією, тромбоцитопенією, ретинопатією, гіпертензивною енцефалопатією, перикардитом, гострою лівошлуночковою недостатністю на фоні відсутності можливості адекватного контролю артеріального тиску [26].

Потенційно несприятливий вплив на показники крові багатьох хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів, що застосовуються для лікування запальних артритів, наприклад таких як ревматоїдний або псоріатичний артрит.

Нейтропенія, спричинена інгібіторами фактору некрозу пухлин альфа (іФНП α), може спостерігатися навіть на другому році від початку лікування. Епізоди нейтропенії, на фоні прийому іФНП α виникає у близько 10-15% пацієнтів. Зазвичай, нейтропенія, асоційована із іФНП α є легкою або помірною, але іноді, може стати причиною небезпечних інфекцій. Абсолютна кількість нейтрофілів зазвичай швидко відновлюється після припинення лікування, і, після нормалізації, застосування іФНП α можна відновити. Систематичний контроль нейтрофілів на фоні лікування іФНП α жорстко не регламентований, але при наявній можливості, бажаний періодичний контроль за клінічним аналізом крові під час лікування [27].

Пізня нейтропенія, що виникає протягом року після лікування ритуксимабом, може спостерігатися у пацієнтів із РЗ, але виникає у незначній кількості і відносно швидко зникає на фоні закінчення лікування. У деяких пацієнтів, нейтропенія після ритуксимабу спровокувала серйозні інфекції, що потребували антибіотикотерапії, але всі одужали без наслідків [24]. Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор у випадку нейтропенії, сприяє відновленню їх вмісту після терапії ритуксимабом, приблизно за 20 тижнів, у пацієнтів як із РА, та і СЧВ або системними васкулітами.

Інгібітор янус-кінази тофацитиніб, що переважно застосовується для лікування РА, протягом 2 років лікування може спричинити незначну нейтропенію, при чому без важких наслідків.

Інгібітори рецепторів інтерлейкіну-6, такі як тоцилізумаб, які показані для лікування РА та системних васкулітів можуть бути причиною як нейтро-, так і тромбоцитопенії. Нейтропенія, спричинена тоцилізумабом, не була пов'язана зі збільшенням кількості серйозних інфекцій. Інтерлекин-6 відповідальний за тромбоцитопенію шляхом індукції тромбопоєтину, тому блокада рецепторів інтерлейкіну-6 може супроводжуватися тромбоцитопенією. В цьому випадку не виникає ризику кровотечі, через наявність інших, незалежних від інтерлейкіну-6 шляхів стимуляції тромбоцитопоезу [28].

Висновки.

Систематизовані знання, останнім часом накопичені у клінічних дослідженнях про характерні зміни клітинної картини крові та гемостазу сприяють своєчасному виявленню РЗ при первинному зверненні, диференційному діагнозу, а також оцінці ризиків та відповідно підходів до лікування. Найбільш загрозливими станами слід вважати важку тромбоцитопенію, тромбоз та гостру склеродермічну нефропатію. Ознакою важкого перебігу РЗ традиційно залишаються анемія, нейтропенія, лімфопенія та тромбоцитопенія. Вагомий внесок у патологію гемограми забезпечує широкий спектр протиревматичних засобів.

Перспективи подальших досліджень.

Моніторинг нових клінічних досліджень присвячених проблемі гематологічних проявів РЗ вірогідно буде сприяти поліпшенню діагностики, стратифікації ризику важких ускладнень, удосконаленню терапевтичних підходів, доповненням сучасних протоколів лікування стимуляторами тромбо – та лейкоцитопоезу, сучасними антикоагулянтами.

References / Література

- Zhdan VM, Volchenko HV, Babanina MYu, Tkachenko MV, Kyrian OA. Aksialnyi spondyloartryt. Klinichne vyznachennia ta diahnostychni pidkody. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2022;4(167):49-58. DOI: [10.29254/2077-4214-2022-4-167-49-58](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-4-167-49-58). [in Ukrainian].
- Meyer A, Guffroy A, Blaison G, Dieudonne Y, Amoura Z, Bonnotte B, et al. Systemic lupus erythematosus and neutropenia: a hallmark of haematological manifestations. Lupus Sci Med. 2020;7(1):e000399. DOI: [10.1136/lupus-2020-000399](https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000399).
- Kado R, McCune WJ. Treatment of primary and secondary immune thrombocytopenia. Curr Opin Rheumatol. 2019;31(3):213-22. DOI: [10.1097/BOR.0000000000000599](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000599).
- Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. Lupus Sci Med. 2015;2(1):e000078. DOI: [10.1136/lupus-2014-000078](https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000078).
- Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Systemic lupus erythematosus and lymphoma: incidence, pathogenesis and biology. Leuk Res. 2018;75:45-9. DOI: [10.1016/j.leukres.2018.11.004](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.11.004).
- Zhdan VM, Volchenko HV, Babanina MYu, Tkachenko MV, Khaimenova HS. Komorbidni stany v revmatolohichnii praktytsi: problema paraneoplastychnoho syndromu. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2019;4(153):26-30. DOI: [10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-26-30](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-26-30). [in Ukrainian].
- 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 are associated with a high rate of in-hospital mortality. Lupus. 2017;26(6):640-5. DOI: [10.1177/0961203316672926](https://doi.org/10.1177/0961203316672926).
- Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact: a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2015;45(2):190-4. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2015.05.009](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.05.009).
- Jain T, Mittal C, Sengupta R, Rubin B. Nonarticular Felty's syndrome: an uncommon diagnosis. Neth J Med. 2015;73(9):435-6.
- Lee EJ, Lee AI. Thrombocytopenia. Prim Care. 2016;43(4):543-57. DOI: [10.1016/j.pop.2016.07.008](https://doi.org/10.1016/j.pop.2016.07.008).
- Rodríguez-Piñero I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(1):482. DOI: [10.1007/s11926-014-0482-z](https://doi.org/10.1007/s11926-014-0482-z).
- Zhdan VM, Volchenko HV, Babanina MYu, Tkachenko MV, Khaimenova HS. Hliukokortykoidy i revmatoidnyi artryt. Visnyk problem biolohii i medytsyny. 2020;4(158):17-23. DOI: [10.29254/2077-4214-2020-4-158-17-23](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2020-4-158-17-23). [in Ukrainian].
- Lusa A, Carlson A. Safety and efficacy of thrombopoietin mimetics for refractory immune thrombocytopenia purpura in patients with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome: a case series. Lupus. 2018;27(10):1723-8. DOI: [10.1177/0961203318770023](https://doi.org/10.1177/0961203318770023).
- Babar F, Cohen SD. Thrombotic microangiopathies with rheumatologic involvement. Rheum Dis Clin North Am. 2018;44(4):635-49. DOI: [10.1016/j.rdc.2018.06.010](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.06.010).
- Ortel TL, Erkan D, Kitchens CS. How I treat catastrophic thrombotic syndromes. Blood. 2015;126(11):1285-93. DOI: [10.1182/blood-2014-09-551978](https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-551978).
- Rattarittamrong E, Eiamprapai P, Tantiworawit A, Rattanathammethee T, Hantrakool S, Chai-Adisaksoha C, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of warm-type autoimmune hemolytic anemia. Hematology. 2016;21(6):368-74. DOI: [10.1080/10245332.2016.1138621](https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1138621).
- Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. J Autoimmun. 2016;74:139-60. DOI: [10.1016/j.jaut.2016.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.07.001).
- Skare T, Picelli L, Dos Santos TAG, Nishihara R. Direct antiglobulin (Coombs) test in systemic lupus erythematosus patients. Clin Rheumatol. 2017;36(9):2141-4. DOI: [10.1007/s10067-017-3778-3](https://doi.org/10.1007/s10067-017-3778-3).
- Katz OB, Brenner B, Horowitz NA. Thrombosis in vasculitic disorders-clinical manifestations, pathogenesis and management. Thromb Res. 2015;136(3):504-12. DOI: [10.1016/j.thromres.2015.07.016](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.07.016).
- Ogdie A, Kay McGill N, Shin DB, Takeshita J, Jon Love T, Noe MH, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. Eur Heart J. 2018;39(39):3608-14. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx145](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx145).
- Bazzan M, Vaccarino A, Marletto F. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. Thromb J. 2015;13:16. DOI: [10.1186/s12959-015-0043-3](https://doi.org/10.1186/s12959-015-0043-3).
- El-Husseini A, Hannan S, Awad A, Jennings S, Cornea V, Sawaya BP. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab. Am J Kidney Dis. 2015;65(1):127-30. DOI: [10.1053/j.ajkd.2014.07.031](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.07.031).
- Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet AS, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune hemolytic anemia: a meta-analysis of 21 studies. Autoimmun Rev. 2015;14(4):304-13. DOI: [10.1016/j.autrev.2014.11.014](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.014).
- Salmon JH, Cacoub P, Combe B, Sibilia J, Pallot-Prades B, Fain O, et al. Late-onset neutropenia after treatment with rituximab for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: data from the Autoimmunity and Rituximab Registry. RMD Open. 2015;1(1):e000034. DOI: [10.1136/rmdopen-2014-000034](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000034).
- Hinojosa-Azaola A, Romero-Diaz J, VargasRuiz AG, Nuñez-Alvarez CA, Cicero-Casarrubias A, Ocampo-Torres MC, et al. Venous and arterial thrombotic events in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2016;43(3):576-86. DOI: [10.3899/jrheum.150506](https://doi.org/10.3899/jrheum.150506).
- Butler EA, Baron M, Fogo AB, Frech T, Ghossein C, Hachulla E, et al. Scleroderma Clinical Trials Consortium Scleroderma Renal Crisis Working Group. Generation of a core set of items to develop classification criteria for scleroderma renal crisis using consensus methodology. Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):964-71. DOI: [10.1002/art.40809](https://doi.org/10.1002/art.40809).
- Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ, et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Care Res. 2010;62(6):764-9. DOI: [10.1002/acr.20037](https://doi.org/10.1002/acr.20037).
- Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review. Mod Rheumatol. 2019;29(2):258-67. DOI: [10.1080/14397595.2018.1546357](https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1546357).

ГЕМАТОЛОГІЧНІ АНОМАЛІЇ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І СИНДРОМІВ

Ждан В. М., Волченко Г. В., Бабаніна М. Ю., Ткаченко М. В., Іщейкіна Ю. О.

Резюме. Гематологічні прояви, являють собою важливий клінічний орієнтир для своєчасного розпізнавання захворювання, диференціального діагнозу, можливості оцінки особливостей перебігу, прогнозу важких ускладнень, а також якості і безпечності лікування. Метою нашої роботи став аналіз результатів клінічних досліджень, присвячених вивченню типових аномалій клітинної картини крові та гемостазу, а також вірогідність їх виявлення, при таких поширених і важких ревматичних захворюваннях як системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром, ревматоїдний артрит і синдром Фелті, васкуліти і системна склеродермія. Серед найбільш поширених аномалій зустрічається нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, а також вторинна тромботична тромбоцитопенічна мікроангіопатія. Одним із загрозливих станів слід вважати важку і стійку тромбоцитопенію. Виявлення цих патологічних зрушень, не тільки сприяє ранньому діагнозу, дозволяє оцінити активність захворювання але і значною мірою обумовлює важкі ускладнення, поганий прогноз та диктує необхідність інтенсивного невідкладного лікування. Також, важливою клінічною проблемою є гематотоксичні ефекти традиційних, цільових синтетичних, а також сучасних засобів біологічної терапії. Невід'ємним атрибутом важкого перебігу ревматичних захворювань є високий ризик артеріальних і венозних тромбозів. Тромботичним ускладненням сприяє багато аспектів складного патогенезу аутоімунних захворю-

вань: ендотеліальна дисфункція, утворення широкого спектру патологічних антитіл, нефротичний синдром, артеріальна гіпертензія, швидкий розвиток атеросклерозу на фоні системного запалення. Майже у половини пацієнтів із важким перебігом системного червоного вовчака, тромбози є власне першим симптомом, або відбуваються протягом першого року після встановлення діагнозу. Вторинна тромботична тромбоцитопенічна мікроангіопатія є прямим наслідком ендотеліальної дисфункції при антифосфоліпідному синдромі, системному червоному вовчаку, системній склеродермії або застосуванні цитостатичних засобів. Включає у себе кілька клінічних, часто невідкладних станів, з гемолізом у дрібних судинах, тромбоцитопенією, ішемією нирок, легень і центральної нервової системи. Потенційно фатальним її наслідком є гостра склеродермічна нефропатія, яка клінічно проявляється вкрай злоякісною, резистентною до лікування АГ, гемолізом, олігурією, нирковою недостатністю, протеїнурією, тромбоцитопенією, ретинопатією, гіпертензивною енцефалопатією, перикардитом, гострою лівошлуночковою недостатністю на фоні відсутності можливості адекватного контролю артеріального тиску.

Таким чином, систематизація даних клінічних досліджень щодо характерних змін клітинної картини крові та гемостазу сприяє своєчасній діагностиці та оптимізації терапевтичних підходів. У найближчій перспективі, поява новітніх антикоагулянтів, а також сучасних стимуляторів гемопоєзу очевидно дозволяє сподіватися на мінімізацію наслідків важких гематологічних симптомів ревматичних захворювань.

Ключові слова: ревматичні захворювання, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоз, гемолітична анемія.

HEMATOLOGICAL ANOMALIES OF RHEUMATIC DISEASES AND SYNDROMES

Zhdan V. M., Volchenko H. V., Babanina M. Yu., Tkachenko M. V., Ischeikina Yu. O.

Abstract. Hematological manifestations are an important clinical guideline for the early recognition of illness, differential diagnosis, the ability to assess the characteristics of the disease, the prognosis of important complications, as well as health and safety. The main goal of our work was to analyze the results of clinical studies related to the development of typical abnormalities of the cellular blood picture and hemostasis, as well as the likelihood of their detection, with such widespread and important rheumatic diseases as system lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, rheumatoid arthritis and Felty's syndrome, vasculitis and systemic scleroderma. Among the most widespread anomalies are neutropenia, lymphopenia, thrombocytopenia, hemolytic anemia, as well as secondary thrombotic thrombocytopenic microangiopathy. One of the dangerous situations is to pay attention to the importance and persistence of thrombocytopenia. The identification of these pathological disorders not only contributes to an early diagnosis, allows to assess the activity of illness, but also, in a significant way, establishes important complications, a poor prognosis and dictates the need for intensive treatment lining. Also, an important clinical problem is the hematotoxic effects of traditional, whole synthetic, and also modern methods of biological therapy. An invisible attribute of an important overcoming of rheumatic illnesses is a high risk of arterial and venous thrombosis. Thrombotic complications are associated with many aspects of the complex pathogenesis of autoimmune diseases: endothelial dysfunction, the creation of a wide range of pathological antibodies, nephrotic syndrome, arterial hypertension, a rapid development of atherosclerosis against the background of systemic inflammation. In almost half of the patients with an important history of system lupus erythematosus, thrombosis is the first symptom, or continues to develop for a long time after the diagnosis is made. Secondary thrombotic thrombocytopenic microangiopathy is a direct inheritance of endothelial dysfunction in antiphospholipid syndrome, system lupus erythematosus, systemic scleroderma or persistent cytostatic agents. Includes a number of clinical cases with hemolysis in other vessels, thrombocytopenia, ischemia of the kidneys, leg and central nervous system. Potentially fatal is acute scleroderma nephropathy, which clinically manifests itself as extremely malignant, treatment-resistant arterial hypertension, hemolysis, oliguria, renal failure, proteinuria, thrombocytopenia, retinopathy, hypertensive encephalopathy, pericarditis, acute left ventricular failure against the background of the lack of possibility of adequate control of arterial pressure.

Thus, the systematization of clinical data on characteristic changes in the cellular picture of blood and hemostasis facilitates timely diagnosis and optimization of therapeutic approaches. In the near future, the emergence of new anticoagulants, as well as current stimulants of hematopoiesis, will obviously help to minimize the effects of important hematological symptoms of rheumatic diseases.

Key words: rheumatic disease, leukopenia, thrombocytopenia, thrombosis, hemolytic anemia.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Zhdan V. M.: <https://orcid.org/0000-0002-4633-5477> ABDEF

Volchenko H. V.: <https://orcid.org/0000-0002-0583-2303> ABDEF

Babanina M. Yu.: <https://orcid.org/0000-0002-6546-9454> ABDEF

Tkachenko M. V.: <https://orcid.org/0000-0002-0253-8686> ABDEF

Ischeikina Yu. O.: <https://orcid.org/0000-0001-7709-7507> ABDEF

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Volchenko Hryhori Viliiovych / Волченко Григорій Вілійович

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article. / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 27.12.2023 / Стаття надійшла 27.12.2023 року

Accepted 29.04.2024 / Стаття прийнята до друку 29.04.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-45-51

UDC 616.36-003.826-06-008.9:616.98:578.834.1

Komarytsia O. Y., Radchenko O. M., Pylypiv L. I.

COVID-19 AND ASSOCIATED WITH METABOLIC DYSFUNCTION HEPATOSTEATOSIS: LITERATURE REVIEW

Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine)

dr_pylypivlesja@ukr.net

The combination of metabolic-associated liver disease starting with liver steatosis (MASLD) and coronavirus disease (COVID-19) in the clinic has not been sufficiently studied. We reviewed the literature on the combination of COVID-19 and liver steatosis in the Pubmed database and assessed the frequency of its manifestations in patients with COVID-19-associated community-acquired pneumonia of clinical group III by examining 22 inpatients aged 54.7±2.1 years. It was found that liver steatosis can either be a background condition or occur as a result of COVID-19 due to hepatocyte damage by the virus, excessive activation of the systemic inflammatory response, hypoxia, coagulopathy, endotheliitis, cardiac right ventricular failure, and drug-induced liver damage. Adverse effects on hepatocytes of high doses of glucocorticosteroids, azithromycin and several antiviral drugs have been described, which may be aggravated by taking them in combination with NSAIDs. Background liver disease is also important, as COVID-19 has been described to activate the persistence of hepatitis B and C viruses, and treatment of COVID-19 with massive doses of corticosteroids may affect viral replication.

According to their own observations, 68% of inpatients with COVID-19-associated community-acquired pneumonia of clinical group III of mature age were diagnosed with MASLD, which was manifested by a heterogeneous structure with increased echogenicity (100%) with clear, even liver contours and non-expanded bile ducts and normal choledochus; moderate increase in liver size (92%), loss of liver vascular pattern (23%). At the same time, normal liver function tests and lipid metabolism were observed, moderate hyperglycaemia and a more pronounced inflammatory syndrome were noted. However, the course of pneumonia was more severe with lower oxygen saturation.

Key words: liver, COVID-19, liver steatosis, COVID-19-associated community-acquired pneumonia, covid liver injury.

Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the research work «Features and markers of the course of internal diseases in combination with metabolic syndrome and metabolically associated fatty liver disease», state registration number 0122U000165.

Introduction.

Metabolic-associated steatotic liver disease, formerly known as non-alcoholic fatty liver disease, is the leading cause of liver damage in the world [1]. It begins with the steatotic liver stage (MASLD) and can progress through the steatohepatitis stage to cirrhosis and hepatocellular carcinoma [2]. Steatotic liver disease is recorded in a quarter of the population, so it often acts as a background for other acute and chronic processes. The state of the liver gained particular attention during the 2019-2022 coronavirus pandemic, as the first reports of the effects of coronavirus disease (COVID-19) noted an increase in transaminases [3]. According to current concepts, the pandemics of coronavirus disease and fatty liver disease overlap [4, 5], which is of great interest [6], but such comorbidity has not been sufficiently studied in the clinic, which determines the relevance and feasibility of our study.

The aim of the study.

To review the literature on the combination of COVID-19 with metabolic-associated liver steatosis and to assess the prevalence of liver damage in patients with COVID-19-associated community-acquired pneumonia.

Object and research methods.

The literature review was conducted using the bibliosemantic method in the Pubmed database, where about 340 sources were found using the keywords «covid/coronavirus+liver steatosis/fatty liver», of which those that met the aim were selected. The retrospective study included an analysis of examinations of 22 inpatients of a therapeutic hospital (2021) aged 39-72 years (mean age 54.7±2.1 years, 11 men, 11 women, body mass index 26.2±2.5 kg/m², duration of inpatient treatment 16.6±1.1 days). Inclusion criteria: diagnosis of COVID-19-associated community-acquired pneumonia of clinical group III, confirmed by PCR and radiological examination; no digestive system complaints and no signs of liver damage; no exclusion criteria (malignant tumours, active pulmonary tuberculosis, diagnosed liver damage (hepatitis, cirrhosis), need for mechanical ventilation, pregnancy). Patients were examined and treated following regulatory documents and the Helsinki Declaration of Human Rights without expanding