

Abstract

L. M. Strilchuk,

O. O. Zimba,

I. B. Zhakun,

*Danylo Halytsky Lviv National
Medical University, Lviv, Ukraine*

**DECREASE IN SERUM BILIRUBIN AS AN UNFAVORABLE
MARKER OF CARDIOVASCULAR DISORDERS**

Serum bilirubin, the end product of heme metabolism, is a routine biochemical parameter. Bilirubin is not a liver function parameter exclusively: its concentration correlates with ischemic heart disease (IHD) risk, estimated glomerular filtration rate, retinopathy or neuropathy in diabetes mellitus, atherosclerosis etc.

The aim of this paper was to estimate the clinical value of bilirubin analysis according to literature data and own clinical observations in patients with IHD and acute and chronic rheumatologic diseases.

Materials and methods. We conducted a literature overview in Pubmed database and domestic sources and also analyzed the standard examinations of 515 patients: 353 patients with coronary heart disease (acute forms, coronary bypass grafting – 98; acute myocardial infarction, pharmacotherapy – 75; unstable angina pectoris – 101; stable angina pectoris – 79) and 162 rheumatologic patients (haemorrhagic vasculitis – 71; rheumatic fever – 57; chronic rheumatic heart disease with valvular defects – 34). Control group consisted of 22 patients with gastroduodenal zone diseases without helicobacter (esophagitis, gastritis, peptic ulcer).

Results and discussion. It was revealed that in case of diseases with oxidative stress in their pathogenesis (acute forms of coronary heart disease, haemorrhagic vasculitis, rheumatic fever) bilirubin level was lower than in case of non-oxidative disorders (non-infectious esophagitis, gastritis, ulcer). Increase of inflammation potency was accompanied by bilirubin decrease. Correlation analysis showed that both bilirubin increase and decrease were unfavourable.

Conclusions. Bilirubin concentration correlated with parameters of cytotoxicity, intoxication, anemia, inflammation, carbohydrate and lipid metabolism, heart structure. Bilirubin decrease associated with the increase of stenosis of coronary arteries (left, left circumflex and anterior interventricular) in a logarithmic way. Hypobilirubinemia (< 9.6 $\mu\text{mol/L}$) significantly more often accompanied diseases with oxidative stress in pathogenesis, acute forms and more active systemic inflammation.

Keywords: total bilirubin, hypobilirubinemia, coronary heart disease, haemorrhagic vasculitis, rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease.

Corresponding author: larysa.stril4uk@ukr.net

Резюме

Л. М. Стрільчук,
О. О. Зімба,
І. Б. Жакун,

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

ЗМЕНШЕННЯ БІЛІРУБІНУ СИРОВАТКИ ЯК НЕСПРИЯТЛИВИЙ МАРКЕР УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ ТА СУДИН

Одним з рутинних біохімічних показників є рівень білірубину крові, який є кінцевим продуктом метаболізму гема. Білірубін не є виключно показником функції печінки: виявлено зв'язки його концентрації з ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС), швидкістю клубочкової фільтрації, розвитком ретинопатії чи нейропатії при цукровому діабеті, атеросклерозом тощо.

Метою даного дослідження є оцінка клінічного значення визначення білірубину за даними літератури та власними клінічними спостереженнями при ІХС, а також гострих та хронічних ревматологічних ураженнях.

Матеріали та методи: проведено огляд літератури в базі Pubmed та вітчизняних джерелах, а також власний аналіз стандартних обстежень 515 хворих: 353 осіб з ІХС (гострі форми, при яких проведено аортокоронарне шунтування – 98, гострий інфаркт міокарда, лікований медикаментозно – 75, нестабільна стенокардія – 101, стабільна стенокардія – 79) та 162 ревматологічних пацієнти (геморагічний васкуліт – 71, ревматична гарячка – 57, хронічна ревматична хвороба серця з вадами – 34). Групою контролю обрані 22 пацієнти з хворобами гастродуоденальної зони без інфікування гелікобактером (езофагіт, гастрит, пептична виразка).

Результати та обговорення. Встановлено, що за умов хвороб із окисним стресом у патогенезі (гострі форми ІХС, геморагічний васкуліт, ревматична гарячка) вміст білірубину менший, ніж при ураженнях без окисного стресу (неінфекційні езофагіти, гастрити, виразки). Із збільшенням активності та поширеності запалення вміст білірубину сироватки зменшувався. За кореляційним аналізом, несприятливим було як збільшення білірубину, так і його зменшення.

Висновки. Білірубін крові корелював з параметрами цитолізу, інтоксикації, анемії, запалення, вуглеводного та ліпідного метаболізму, структури серця, а зменшення його вмісту логарифмічно асоціювалось із зростанням вираженості стенозів вільцевих артерій (лівої, огинаючої та передньої міжшлуночкової). Гіпобілірубінемія < 9,6 мкмоль/л істотно частіше зустрічалась за умов хвороб з окисним стресом у патогенезі та при гострих формах чи більш активному системному запаленні.

Ключові слова: загальний білірубін, гіпобілірубінемія, ішемічна хвороба серця, геморагічний васкуліт, ревматична гарячка, хронічна ревматична хвороба серця.

Автор, відповідальний за листування: *larysa.stril4uk@ukr.net*

Вступ

Одним із рутинних біохімічних показників є рівень білірубину крові, який являє собою кінцевий продукт метаболізму гема. Вміст білірубину збільшується переважно за умов уражень печінки, однак, значення його рівня в організмі є набагато ширшим, що останнім часом привернуло увагу науковців [1–5]. Зокрема, виявлено

зв'язки концентрації загального білірубину з ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС) [6], швидкістю клубочкової фільтрації та розвитком ретинопатії чи нейропатії при цукровому діабеті (ЦД) [4, 7], іншими судинними ураженнями [2, 8], атеросклерозом [5]. Однак на практиці ці дані недостатньо використовуються, а визначення вмісту білірубину використовується лише

для оцінки стану печінки, що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Мета: оцінити клінічне значення визначення загального білірубину (ЗБ) у клініці за даними літератури та власними клінічними спостереженнями при ішемічній хворобі серця, гострих та хронічних ревматологічних ураженнях.

Матеріали та методи. Огляд літератури проведено в базі даних Pubmed та у вітчизняних наукових джерелах за ключовими словами «білірубін + окиснення»; «білірубін + серце»; «загальний білірубін + кардіоваскулярний», де було знайдено понад 2 тисячі джерел, з яких обрано ті, що відповідали меті. Власні результати містять аналіз обстежень 515 хворих з кардіологічними та ревматологічними патологічними станами: 353 осіб з ІХС (гострі форми, при яких проведено аортокоронарне шунтування (АКШ), $n = 98$; гострий інфаркт міокарда (ГІМ), який ліковано лише медикаментозно, $n = 75$; нестабільна стенокардія (НС), $n = 101$; стабільна стенокардія (СС), $n = 79$) та 162 ревматологічні пацієнти (геморагічний васкуліт (ГВ), $n = 71$; ревматична гарячка (РГ), $n = 57$; хронічна ревматична хвороба серця з вадами (ХРХС); $n = 34$). Групу контролю склали 22 гелікобактер-негативні пацієнти з хворобами гастроудоденальної зони, у патогенезі яких не відіграє значення окисний стрес (езофагіт, гастрит, пептична виразка). Критеріями виключення слугували клінічні ознаки ураження печінки; печінкова, ниркова чи дихальна недостатність; серцева недостатність ІV функціонального класу; онкологічні процеси; вагітність; анемія середньої важкості та важка; розлади психіки та поведінки. Усі пацієнти були обстежені відповідно до нормативних документів за нозологіями, дослідження не вимагало збільшення обсягу лабораторно-інструментальних вимірів і відповідало засадам Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, 2004, 2013) та Наказам МОЗ України №690 від 23.09.2009. №944 від 14.12.2009 р. та №616 від 03.08.2012. Цифрові дані опрацьовані статистично з використанням програми Statistica 6.0; міжгрупова різниця визначена за критерієм Стьюдента; кореляції оцінені за Спірменом та Пірсоном; за поріг істотності прийнято $p < 0,05$.

Стан проблеми. Жовчний пігмент білірубін утворюється внаслідок розщеплення білків, які містять гем (гемоглобін, цитохром, метгемогло-

бін) у ретикулярно-макрофагальних клітинах печінки, кісткового мозку, селезінки та лімфатичних вузлів під впливом ферменту білівердин-редуктази. Далі він захоплюється гепатоцитами, кон'югується на гладкому ендоплазматичному ретикулумі під впливом глюкуронілтрансферази та виводиться у жовч. Білірубін здатний дуже легко приєднувати радикали кисню та внаслідок цього перетворюватись знову на білівердин, що забезпечує його антиоксидантні властивості [9, 10], зумовлені кон'югованими подвійними зв'язками в молекулі, здатністю пригнічувати фосфорилування білків і зв'язуватися з ядерними рецепторами PPAR α та арилгідрокарбоним рецептором (aryl hydrocarbon receptor, AhR). Це робить білірубін універсальним регулятором багатьох процесів, зокрема, гомеостазу енергії, функцій мембран та ферментів клітини, синтезу білків, метаболізму нуклеїнових кислот, імунної реактивності [10–13], а також активності запалення [2].

Безумовно, надмірне зростання білірубину є ознакою пошкодження гепатоцитів чи гемолізу і не тільки зв'язує надмір радикалів кисню, а й має безпосередню пошкоджувальну дію. Однак показано, що навіть незначне підвищення білірубину на 1 мкмоль/л може зменшувати ризик хвороб, зумовлених окисним стресом, передусім, атеросклерозу [3, 9]. Доказом антиоксидантних властивостей білірубину також є те, що за умов доброякісних гіпербілірубінемій удвічі зменшувався ризик смерті від асоційованих із старінням хвороб [12]. Цей процес залежить і від генотипу: зменшення кардіоваскулярного ризику в осіб з синдромом Жільбера більшою мірою стосувалося осіб з генотипом (TA) $_7$ /(TA) $_7$ на відміну від нормального генотипу (TA) $_6$ /(TA) $_6$ [14]. Помірне підвищення вмісту білірубину може бути спричинене або активацією гем-оксигенази, яка перетворює гем на білівердин, або пригніченням глюкуронілтрансферази (UGT1A1), яка зв'язує білірубін у печінці [11]. Існує гіпотеза, що низка ліків здатна змінювати активність UGT1A1, впливаючи на метаболізм білірубину. Так, статини, пригнічуючи UGT1A1, спричиняють помірне збільшення білірубину [11], що і може зумовлювати їх плейотропні ефекти.

Зменшення загального білірубину (ЗБ), хоч і в межах норми – з 15,7 до 12,7 мкмоль/л ($p < 0,001$), поруч з зростанням інших маркерів окисного стресу (загальна антиоксидантна активність, вміст малонового діальдегіду та відно-

шення його до рівня сульфгідрильних білкових груп) було виявлено у пацієнтів з ішемічною кардіопатією на відміну від неішемічної [5]. У пацієнтів з коронарним атеросклерозом вміст ЗБ був істотно нижчим, ніж в осіб з інтактними коронарними артеріями ($6,67$ мкмоль/л проти $13,00$ мкмоль/л, $p < 0,001$) [9]. Зменшення ЗБ навіть виявилось більш тісно пов'язаним з ІХС, ніж зростання високочутливого С-реактивного протеїну [9, 15]. Також описана обернена кореляція рівня ЗБ з артеріальною жорсткістю [8]. Усе наведене стосується не лише ЗБ, а й прямого білірубіну, який також був пов'язаним з кардіоваскулярним ризиком [6], у тому числі у пацієнтів з ЦД [16].

Незважаючи на те, що білірубін вже визнано маркером активності окисного стресу, і, відповідно, кардіоваскулярного ризику, використання його у цій ролі у реальних клінічних умовах не отримало розповсюдження, що може бути зумовлено нелінійним характером таких взаємодій. За сучасними уявленнями, вміст ЗБ та кардіоваскулярний ризик мають U-подібну залежність [6].

Власні результати та обговорення. Встановлено, що за умов кардіо- та ревматологічних хвороб з окисним стресом у патогенезі вміст білірубіну був завжди нижчим, ніж в пацієнтів з гастроудоденальними ураженнями, де він становив $15,53 \pm 1,50$ мкмоль/л (ІХС АКШ: $10,62 \pm 0,24$ мкмоль/л, $p < 0,05$; ІХС ГІМ: $12,20 \pm 0,96$ мкмоль/л, $p = 0,09$; ІХС НС: $11,48 \pm 0,87$ мкмоль/л, $p < 0,05$; ІХС СС $13,95 \pm 1,16$ мкмоль/л, $p > 0,05$; ГВ $10,74 \pm 0,69$ мкмоль/л, $p < 0,05$; РГ $11,22 \pm 0,78$ мкмоль/л, $p < 0,05$; ХРХС $12,96 \pm 0,99$ мкмоль/л, $p > 0,05$). Отже, за умов хвороб, у патогенезі яких бере участь окисний стрес (гострі форми ІХС, ГВ, РГ), вміст білірубіну був меншим, ніж за умов уражень без впливу окисного стресу (неінфекційні езофагіти, гастрити, виразки).

Те, що рівня істотності не досягла відмінність між групами пацієнтів із стабільними формами ІХС та ХРХС, спонукало нас перевірити вміст ЗБ залежно від нозології та її форми (активності). Серед 379 пацієнтів з ІХС найнижчим був вміст білірубіну у пацієнтів, яким проведено хірургічну реваскуляризацію ($10,62 \pm 0,24$ мкмоль/л), а найвищим – у хворих на стабільні форми ІХС ($13,95 \pm 1,16$ мкмоль/л, $p < 0,05$), тоді як у хворих на ГІМ, які лікувались медикаментозно, та пацієнтів із НС значення були проміжними ($12,20 \pm 0,96$ мкмоль/л та

$11,48 \pm 0,87$ мкмоль/л, усі $p > 0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалась і серед 127 пацієнтів ревматологічного профілю. Так, найнижчим рівень ЗБ виявився в осіб з найбільш активним системним запаленням при геморагічному васкуліті ($10,74 \pm 0,69$ мкмоль/л), а найвищим – за умов мінімальної активності запалення при ХРХС з вадами ($12,96 \pm 0,99$ мкмоль/л, $p = 0,08$). У пацієнтів з ревматичною лихоманкою значення рівня ЗБ було проміжним ($11,22 \pm 0,78$ мкмоль/л, обидва $p > 0,05$). Отже, створюється враження, що із збільшенням активності та поширеності запалення (системні ураження), більш гострих його форм вміст білірубіну сироватки крові зменшується.

Проведений *кореляційний аналіз вмісту білірубіну* показав, що у пацієнтів з ІХС збільшення вмісту ЗБ було більш несприятливим, оскільки у хворих, яким проведено АКШ, це асоціювалось зі збільшенням правого шлуночка ($r = 0,24$, $p < 0,05$), інтоксикацією (кореляція з рівнем сечовини: $r = 0,21$, $p < 0,05$) та порушенням вуглеводного метаболізму (з усіма вимірами орального глюкозо-толерантного тесту: $r = 0,40$, $p < 0,01$, $r = 0,42$, $p < 0,01$, $r = 0,30$, $p < 0,05$ відповідно); у пацієнтів з ГІМ, які лікувались медикаментозно, – з розвитком анемічного синдрому (з гемоглобіном: $r = -0,32$, $p < 0,01$); в осіб з НС – з вираженістю цитолізу (з АСТ: $r = 0,26$, $p < 0,01$), ліпідним метаболізмом (з ліпопротеїнами низької щільності: $r = 0,22$, $p < 0,05$): $r = 0,22$, $p < 0,05$) та чоловічою статтю ($r = -0,20$, $p < 0,05$). Цікаво, що стабільні форми ІХС взагалі не супроводжувались формуванням істотних зв'язків вмісту ЗБ з іншими лабораторно-структурними показниками.

У пацієнтів ревматологічного профілю вміст ЗБ асоціювався передусім з структурними параметрами серця. Так, при геморагічному васкуліті найбільш несприятливим було не збільшення, а зменшення вмісту ЗБ, який корелював з анемічним синдромом (з гемоглобіном: $r = 0,28$, $p < 0,05$) та переважанням електричної активності правого шлуночка (з відхиленням електричної осі серця вправо: $r = -0,26$, $p < 0,05$). Натомість у осіб з РГ та ХРХС більш несприятливим можна вважати зростання ЗБ, яке асоціювалось зі збільшенням об'єму лівого шлуночка ($r = 0,38$ та $r = 0,37$, обидва $p < 0,05$) та товщини його задньої стінки (ХРХС: $r = 0,56$, $p < 0,05$), лівого передсердя (РГ: $r = 0,28$, $p < 0,05$), правого шлуночка (РГ: $r = 0,38$, $p < 0,05$). Крім того, спостерігалось зростання вмісту ЗБ з віком пацієнтів

(РГ: $r = 0,31$, $p < 0,05$). Однак, при ХРХС несприятливим виявилось і зниження ЗБ, що проявлялось його прямим відношенням з індексом де Рітиса ($r = 0,41$, $p < 0,05$). Це підтверджує дані співробітників кафедри внутрішньої медицини № 2 ЛНМУ ім. Данила Галицького Панчишин Ю.М. та Гук-Лешневської З. О. (2014) [17], за якими у хворих на СС з індексом де Рітиса $< 1,0$ захворювання перебігало тяжче: частіше спостерігалась анемія ($\chi^2 = 6,51$, $p = 0,01$), гіпокаліємія, гіперфібриногенемія, зниження антиоксидантних сил організму за величиною білірубину крові, збільшення лівого передсердя.

За нашими даними, у пацієнтів контрольної групи вміст ЗБ корелював тільки з кількістю гемоглобіну ($r = 0,50$, $p < 0,05$) та еритроцитів ($r = 0,52$, $p < 0,05$), не змінюючись залежно від віку, метаболічних та функціональних параметрів.

Таким чином, проведений кореляційний аналіз зв'язків рівня ЗБ показав, що несприятливим виявилось як його збільшення, так і зменшення, що підтвердило точку зору науковців про U-подібну кореляцію вмісту ЗБ та кардіоваскулярного ризику [1, 6]. Виявлені зв'язки концентрації ЗБ з параметрами синдромів цитолізу, інтоксикації, анемії, вуглеводним та ліпідним метаболізмом, структурою серця підтверджують його роль як універсального регулятора гомеостазу енергії, активності клітинних мембран та внутрішньоклітинних ферментів, метаболізму

білків, нуклеїнових кислот, імунної реактивності та запалення [2, 10–13].

Оскільки описано, що у пацієнтів з коронарним атеросклерозом вміст ЗБ був істотно нижчим, ніж в осіб з інтактними коронарними артеріями [9], було перевірено зв'язок вмісту ЗБ з вираженістю стенозів вінцевих артерій у пацієнтів, які підлягали АКШ. Встановлено нелінійний логарифмічний характер залежності, яка показує збільшення вираженості стенозів із зменшенням вмісту ЗБ. Дана залежність максимальною мірою стосувалася лівої коронарної артерії та в однакових ступенях огинаючої та передньої міжшлуночкової гілки. Логарифмічна залежність не реєструвалась для кореляцій із стенозами правої вінцевої артерії, кількість яких практично лінійно зростала за умов підвищення вмісту ЗБ (рис.1). Отже, зменшення ЗБ логарифмічно асоціюється із зростанням вираженості стенозів лівої вінцевої, огинаючої та передньої міжшлуночкової гілки. Тобто, знаючи рівень ЗБ, який входить до стандартних обстежень пацієнтів з ІХС, за формулами на рис.1 можна обчислити ймовірну вираженість стенозів лівої вінцевої, огинаючої та передньої міжшлуночкової артерій, що має практичне значення. Це може бути зумовлено більш вираженим окисним стресом (загальна антиоксидантна активність, малоновий альдегід та відношення його до сульфгідрильних білкових груп), описаним у літературі за умов зменшення ЗБ [5, 9].

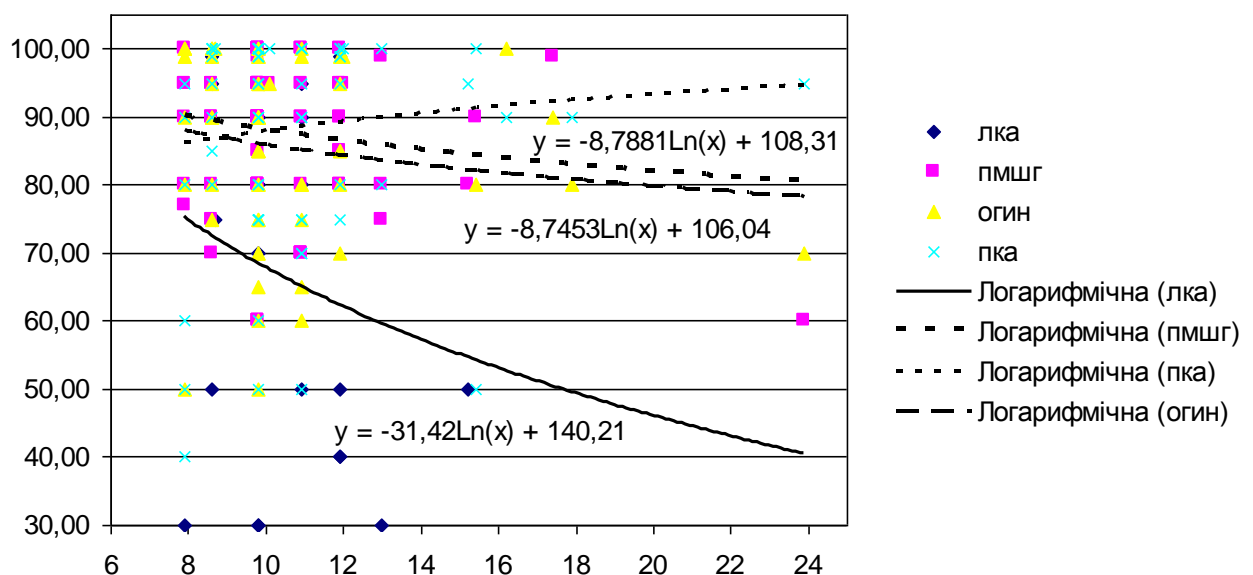


Рисунок 1 – Залежність рівня білірубину та вираженості стенозів коронарних артерій (ліва коронарна артерія – лка; огинаюча – огин; передня міжшлуночкова гілка – пмшг, права коронарна артерія - пка)

Оскільки виявлено різницю у вмісті ЗБ, ми проаналізували окремо частоту різного вмісту білірубину: гіпербілірубінемій (гіперБ), нормобілірубінемій (нормоБ) та гіпобілірубінемій (гіпоБ). Верхньою межею гіпоБ обрано 9,6 мкмоль/л [9], нижньою для гіперБ – 20 мкмоль/л (хворі з клінічно вираженими ознаками ураження печінки та печінковою недостатністю не включались до дослідження).

Загалом, пацієнти характеризувались переважанням нормоБ: в контролі та в осіб кардіологічної групи даний стан визначався істотно частіше, ніж гіпоБ та гіперБ. Незважаючи на критерії виключення пацієнтів з ураженнями печінки, гіперБ зустрічались при усіх нозологіях: з міні-

мальною частотою при гострих формах ІХС (1,02 %, 2,67 %, 4,96 %) та з максимальною – в осіб з ураженнями гастродуоденальної зони (19,05 %) та стабільною ІХС та ХРХС (12,66 % та 11,71 %). ГіпоБ у різних групах зустрічалась у 12–54 %. Привертає увагу факт, що сумарна частота гіпоБ у пацієнтів кардіологічного та ревматологічного профілів була більшою у 2,3 рази (33,2 % проти 14,28 %, $p < 0,05$), ніж у групі контролю, тоді як поширеність нормоБ та гіперБ істотно не відрізнялися (табл. 1). Отже, за умов хвороб з окисним стресом у патогенезі частота гіпоБ істотно зростала порівняно з хворобами без нього.

Таблиця 1 – Частота гіпо-, нормо- та гіпербілірубінемій в обстежених пацієнтів (%), $M \pm m$

Нозологія	N	Гіпобілірубінемія	Нормобілірубінемія	Гіпербілірубінемія
Гастродуод. хв.	21	14,28 ± 7,64 ^{1,4,7,8,13,18}	66,67 ± 10,44 ^{9,14,18,19}	19,05 ± 8,56 ^{15,19}
Кардіо+Ревмо	515	33,20 ± 2,09 ^{1,25,27}	60,97 ± 2,15 ^{25,26}	5,83 ± 1,03 ^{26,27}
ІХС АКШ	98	18,37 ± 4,02 ^{10,29,31}	80,61 ± 4,10 ^{29,30}	1,02 ± 1,02 ^{15,16,30,31}
ІХС ГІМ	75	12,00 ± 3,75 ^{11,32,34}	85,33 ± 4,09 ^{32,33}	2,67 ± 1,87 ^{17,33,34}
ІХС НС	101	51,48 ± 4,97 ^{10,11,12,13,36}	43,56 ± 4,93 ^{14,37}	4,96 ± 1,64 ^{35,36,37}
ІХС СС	79	29,11 ± 5,11 ^{12,38}	58,23 ± 5,54 ^{38,39}	12,66 ± 3,75 ^{16,17,39}
Кардіо усі	353	28,89 ± 2,41 ^{2,21,40,42}	66,00 ± 2,52 ^{3,21,2,43}	5,11 ± 1,17 ^{22,40}
Гемор васкуліт	71	46,48 ± 5,92 ^{6,7,23}	49,29 ± 5,93 ²⁴	4,23 ± 1,82 ^{23,24}
Ревм гарячка	57	54,38 ± 7,28 ^{5,8,25}	36,84 ± 6,39 ^{9,26}	8,78 ± 3,75 ^{25,26}
ХРХС	34	14,70 ± 6,07 ^{5,6,27}	73,59 ± 7,56 ^{27,28}	11,71 ± 5,51 ²⁸
Ревмо усі	162	42,59 ± 3,88 ^{2,4,41,42}	50,00 ± 3,93 ^{3,20,43}	7,41 ± 2,06 ^{20,41}

Примітка: ¹⁻⁴³ – $p < 0,05$

Серед пацієнтів з ІХС максимально часто гіпоБ діагностувалась в осіб з НС (51,48 %), тобто, істотно частіше, ніж при усіх інших формах ІХС (усі $p < 0,05$). Серед пацієнтів ревматологічного профілю максимально часто гіпоБ діагно-

стувалась за умов РГ (54,38 %) та ГВ (46,48 %), тоді як при ХРХС вона була мінімальною (14,7 %, обидва $p < 0,05$). Тобто, частота гіпоБ істотно зростала за умов гострих форм чи більш активного системного запалення.

Висновки

1. За умов хвороб із окисним стресом у патогенезі (гострі форми ІХС, геморагічний васкуліт, ревматична гарячка) вміст білірубину менший, ніж при ураженнях без окисного стресу (неінфекційні езофагіти, гастрити, виразки).
2. Із збільшенням активності запалення вміст білірубину сироватки крові зменшується.
3. За кореляційним аналізом, несприятливим є як збільшення білірубину, так і його зменшення.

4. Білірубін крові корелював з АСТ, сечовиною, гемоглобіном, вимірами глюкозолерантного тесту, ліпопротеїдами низької щільності, параметрами структури серця, а зменшення його кількості логарифмічно асоціювалося зі зростанням вираженості стенозів вінцевих артерій (лівої, огинаючої та передньої міжшлуночкової).

5. Гіпобілірубінемія $< 9,6$ мкмоль/л істотно частіше зустрічалась за умов ІХС та гострих ревматологічних хвороб.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення зв'язків вмісту ЗБ з конкретними параметрами окисного стресу та активності запалення, а також перевірка концепції U-подібного впливу на перебіг хвороб внутрішніх органів з окисним стресом чи без нього у патогенезі.

References (список літератури)

1. Strilchuk LM. [Low bilirubin level in patients with acute forms of ischemic heart disease]. *Schorichni terapevtychni chytannya. Profilaktyka neinfektsijnykh khvorob – priorytet suchasnoji nauky i praktyky*. Charkiv, 2018;219.
2. Akboga MK, Canpolat U, Sahinarslan A, Alsancak A, Nurkoc S, Aras D, Aydogdu S, Abaci A. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation. *Atherosclerosis*. 2015;240:110–114. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.051
3. Gazzin S, Vitek L, Watchko J, Shapiro SM, Tiribelli CA. Novel Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease. *Trends in molecular medicine*. 2016;22:758–768. doi: 10.1016/j.molmed.2016.07.004
4. Zhu B, Wu X, Bi Y, Yang Y. Effect of bilirubin concentration on the risk of diabetic complications: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Sci.Rep*. 2017;7:1681. doi: 10.1038/srep41681.
5. Romuk E, Wojciechowska C, Jacheć W, Nowak J, Niedzela J, Malinowska-Borowska J, Glogowska-Gruszka A, Birkner E, Rozentryt P. Comparison of Oxidative Stress Parameters in Heart Failure Patients Depending on Ischaemic or Nonischaemic Aetiology. *Oxid Med Cell Longev*. 2019:e7156038. doi: 10.1155/2019/7156038
6. Lai X, Fang Q, Yang L, Chen X, Wang H, Ma L, Guo W, Liu M, Yang H, Zhang C, Li X, Min X, Yuan J, He MA, Wu T, Zhang X. Direct, indirect and total bilirubin and risk of incident coronary heart disease in the Dongfeng-Tongji cohort. *Ann. Med*. 2018;50(1):16-25. doi: 10.1080/07853890.2017.1377846.
7. Wang J, Li Y, Han X, Hu H, Wang F, Yu C, Li X, Yang K, Yuan J, Yao P, Miao X, Wei S, Wang Y, Chen W, Liang Y, Zhang X, Guo H, Pan A, Yang H, Wu T, He M. Association between serum bilirubin levels and decline in estimated glomerular filtration rate among patients with type 2 diabetes. *J.Diabetes Complications*. 2016;30(7):1255-1260. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.05.013
8. Kim ES, Mo EY, Moon SD, Han JH. Inverse association between serum bilirubin levels and arterial stiffness in Korean women with type 2 diabetes. *PloS one*. 2014;9:e109251. doi: 10.1371/journal.pone.0109251
9. Ghem C, Sarmiento-Leite RE, de Quadros AS, Rossetto S, Gottschall CA. Serum bilirubin concentration in patients with an established coronary artery disease. *Int.Heart J*. 2010;51(2):86-91. doi: 10.1536/ihj.51.86
10. Park TH. Bilirubin: a promising antioxidant for ischaemia/reperfusion injury. *Int Wound J*. 2016;13(5):1040. doi: 10.1111/iwj.12362
11. Vitek L. Bilirubin and Atherosclerotic Diseases. *Physiol.Res*. 2017;66(Suppl.1):S11-S20. doi: 10.33549/physiolres.933581
12. Vitek L, Jirsa M, Brodanová M, Kalab M, Marecek Z, Danzig V, Novotny L, Kotal P. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis*. 2002;60(2):449–456. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00601-3
13. Ziberna L, Martelanc M, Franko M, Passamonti S. Bilirubin is an Endogenous Antioxidant in Human Vascular Endothelial Cells. *Sci.Rep*. 2016;6:29240. doi: 10.1038/srep29240
14. Schwertner HA, Vitek L. Gilbert syndrome, UGT1A1*28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin. *Atherosclerosis*. 2008;198(1):1–11. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.01.001
15. Leem J, Koh EH, Jang JE, Woo CY, Oh JS, Lee MJ, Kang JW, Lim TH, Jung CH, Lee WJ, Park JY, Lee KU. Serum Total Bilirubin Levels Provide Additive Risk Information over the Framingham Risk Score for

- Identifying Asymptomatic Diabetic Patients at Higher Risk for Coronary Artery Stenosis. *Diabetes & metabolism journal*. 2015; 39:414–423. doi: 10.4093/dmj.2015.39.5.414
16. Wang J, Wu X, Li Y, Han X, Hu H, Wang F, Yu C, Li X, Yang K, Yuan J, Yao P, Miao X, Wei S, Wang Y, Chen W, Liang Y, Guo H, Yang H, Wu T, Zhang X, He M. Serum bilirubin concentrations and incident coronary heart disease risk among patients with type 2 diabetes: the Dongfeng-Tongji cohort. *Acta Diabetol*. 2017;54(3):257-264. doi: 10.1007/s00592-016-0946-x.
17. Panchyshyn YuM, Guk-Leshnevska ZO, Mostova OF, Shulyuk YuV. [Clinical peculiarities of stable angina pectoris with hypocholesterolemia in dependence of de Ritis index]. *Praktykuyuchyj likar*. 2014;2:26-30.
- (received 04.07.2020, published online 29.09.2020)
(одержано 04.07.2020, опубліковано 29.09.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Стрільчук Лариса Миколаївна, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук, в.о. доцента кафедри терапії, медичної діагностики і гематології та трансфузіології, вул. Пекарська 69, м. Львів 79000 (larysa.stril4uk@ukr.net; +380987067753)

Зімба Олена Олександрівна, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, вул. Пекарська 69, м. Львів 79000

Жакун Ірина Богданівна, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, вул. Пекарська 69, м. Львів 79000

Участь авторів у написанні статті: Стрільчук Л. М. – концепція і дизайн дослідження; статистична обробка даних; написання тексту; Зімба О. О. – збір та обробка матеріалу; редагування; Жакун І. Б. – збір та обробка матеріалу.