

ISSN 2306-4269

ЛЬВІВСЬКИЙ клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№ 2 (10)–3 (11) 2015

LVIV CLINICAL BULLETIN
Specialized Ukrainian Scientific Journal

Журнал внесено до Переліку
наукових фахових видань України
(Наказ Міністерства освіти і науки України
№ 793 від 04.07.2014)

Львів 2015





Головний редактор

акад. АНВОУ, проф. **Абрагамович О. О.**
(Львів, Україна)

Заступники головного редактора:

член-кор. АМНУ, проф. **Маркін Л. Б.**
(Львів, Україна),
акад. АНВОУ, проф. **Кияк Ю. Г.**
(Львів, Україна)

Науковий редактор видання

проф. **Луцик О. Д.**
(Львів, Україна)

Відповідальний секретар

доц. **Абрагамович У. О.**

Керівник проекту

Стеців Я. Б.

Комерційний директор

Погребняк О. О.

Директор з маркетингу

Єременко А. О.

Літературний редактор

Дячишин Л. В.

Модератор (IT)

Скакун Ю. Я.

Рекомендовано Вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Протокол №8-ВР від 16.09.2015

Засновники:

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Видавництво «Кирилиця»

Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ №18287-708Р від 11.10.2011

Видане

Державною реєстраційною службою України

Видавець: ТзОВ «Видавництво «Кирилиця»

79010 Львів, вул. Акад. М. Кравчука 6/3

тел./факс: (032) 276-83-28

e-mail: kyrylytsya@gmail.com

Підписано до друку 08.09.2015 р.

Формат 60х84/8. Друк офсетний.

Ум. друк. арк. 8,6.

Наклад 1000 прим. Зам. №1-114.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Товариство з обмеженою відповідальністю «Видавництво «Кирилиця»

Львівський клінічний вісник

Український спеціалізований науково-практичний журнал

№2 (10)–3 (11) 2015

Редакційна колегія:

проф. **Андрющенко В. П.** (Львів, Україна)
проф. **Варес Я. Е.** (Львів, Україна)
проф. **Дутка Р. Я.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Заремба Є. Х.** (Львів, Україна)
акад. АМНУ, проф. **Зербіно Д. Д.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Зіменковський А. Б.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Ільницький І. Г.** (Львів, Україна)
проф. **Корсантія Б.** (Тбілісі, Грузія)
акад. АНВОУ, проф. **Надашкевич О. Н.** (Львів, Україна)
проф. **Надрага О. Б.** (Львів, Україна)
акад. АНВОУ, проф. **Новак В. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Няньковський С. Л.** (Львів, Україна)
проф. **Пшик С. С.** (Львів, Україна)
проф. **Радченко О. М.** (Львів, Україна)
проф. **Сергієнко О. О.** (Львів, Україна)

Редакційна рада:

д-р. Абрагамович М. (Відень, Австрія)	проф. Максимович В. (Вінніпег, Канада)
проф. Абрагамович М. О. (Львів, Україна)	д-р Саутнер Ю. (Відень, Австрія)
проф. Барна О. М. (Київ, Україна)	проф. Свінцицький А. С. (Київ, Україна)
проф. Ганич Т. М. (Ужгород, Україна)	проф. Середюк Н.М. (Івано-Франківськ, Україна)
акад. АНВОУ, проф. Гнатейко О. З. (Львів, Україна)	проф. Скляров Є. Я. (Львів, Україна)
проф. Горбась І. М. (Київ, Україна)	проф. Смоляр Н. І. (Львів, Україна)
проф. Денесюк В. І. (Вінниця, Україна)	проф. Станіславчук М. А. (Вінниця, Україна)
проф. Ельшигелль Ф. (Берлін, Німеччина)	проф. Федоров Ю. В. (Львів, Україна)
проф. Жарінов О. Й. (Київ, Україна)	доц. Цапок А. А. (Львів, Україна)
проф. Зінчук О. М. (Львів, Україна)	проф. Чопей І. В. (Ужгород, Україна)
проф. Іванів Ю. А. (Львів, Україна)	проф. Чоп'як В. В. (Львів, Україна)
проф. Катеренчук І. П. (Полтава, Україна)	проф. Чуклін С. М. (Львів, Україна)
проф. Н. Кіладзе (Тбілісі, Грузія)	проф. Швед М. І. (Тернопіль, Україна)
акад. АМНУ, проф. Коркушко О. В. (Київ, Україна)	проф. Ягенський А. В. (Луцьк, Україна)
доц. Леб Б. (Відень, Австрія)	

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

**Editor-in-chief**

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

Editors:

Prof. **L. Markin**
(Lviv, Ukraine),
Prof. **Y. Kyyak**
(Lviv, Ukraine)

Scientific Editor of the Issue

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

Secretary

Assoc. Prof. **U. Abrahamovych**

Project Manager

Y. Stetsiv

Manager

O. Pogrebnyak

Head of Marketing

A. Yeremenko

Literary Editor

L. Dyachyshyn

Moderator (IT)

Y. Skakun

Recommended by the Scientific Council of
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Protocol N 8 SC since 16.09.2015

Founded by:

Danylo Halytsky
Lviv National Medical University
Publishing House «Kyrylytsya»

The certificate of state registration
KB N 18287-708P since 11.10.2011
Issued by the State
Registration Service of Ukraine

Publisher:

LLC «Publishing House «Kyrylytsya»
79010 Lviv, Ac. Kravchuka St. 6/3
Tel./Fax: (032) 276-83-28
e-mail: kyrylytsya@gmail.com

Signed for publishing 08.09.2015. Format
60x84/8. Circulation: 1000 items. Order N 1-114.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Limited Liability Company «Publishing House «Kyrylytsya»

LVIV CLINICAL BULLETIN

Specialized Ukrainian Scientific Journal

Nº2 (10)–3 (11) 2015

Editorial Board:

Prof. **V. Andryushchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **R. Dutka** (Lviv, Ukraine)
Prof. **I. Ilnytskyy** (Lviv, Ukraine)
Prof. **B. Korsantia** (Tbilisi, Georgia)
Prof. **O. Nadashkevich** (Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Nadraga** (Lviv, Ukraine)
Prof. **V. Novak** (Lviv, Ukraine)
Prof. **S. Nyankovskyy** (Lviv, Ukraine)
Prof. **S. Pshyk** (Lviv, Ukraine)
Prof. **O. Radchenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **O. Serhiyenko** (Lviv, Ukraine)
Prof. **Y. Vares** (Lviv, Ukraine)
Prof. **Y. Zarembo** (Lviv, Ukraine)
Prof. **D. Zerbino** (Lviv, Ukraine)
Prof. **A. Zimenkovskyy** (Lviv, Ukraine)

Editorial Council:

Dr. M. Abrahamowicz (Wien, Austria)	Prim. Doz. Dr. B. Leeb (Wien, Austria)
Prof. M. Abrahamovych (Lviv, Ukraine)	Prof. W. Maksymowych (Winnipeg, Canada)
Prof. O. Barna (Kyiv, Ukraine)	Prof. Dr. Dr. h. c. F. Oelschlegel (Berlin, Federal Republic of Germany)
Prof. I. Choep (Uzhgorod, Ukraine)	Dr. J. Sautner (Wien, Austria)
Prof. V. Chopyak (Lviv, Ukraine)	Prof. N. Seredyuk (Iv.-Frankivsk, Ukraine)
Prof. S. Chooklin (Lviv, Ukraine)	Prof. M. Shved (Ternopil, Ukraine)
Prof. V. Denesiuk (Vinnitsa, Ukraine)	Prof. E. Sklyarov (Lviv, Ukraine)
Prof. Y. Fedorov (Lviv, Ukraine)	Prof. N. Smoljar (Lviv, Ukraine)
Prof. I. Gorbis (Kyiv, Ukraine)	Prof. M. Stanislavchuk (Vinnitsa, Ukraine)
Prof. T. Hanych (Uzhgorod, Ukraine)	Prof. A. Svintsitskyy (Kyiv, Ukraine)
Prof. O. Hnateyko (Lviv, Ukraine)	Assoc. Prof. A. Tsapok (Lviv, Ukraine)
Prof. Y. Ivaniv (Lviv, Ukraine)	Prof. A. Yagensky (Lutsk, Ukraine)
Prof. I. Katerenchuk (Poltava, Ukraine)	Prof. O. Zharinov (Kyiv, Ukraine)
Prof. N. Kiladze (Tbilisi, Georgia)	Prof. O. Zinchuk (Lviv, Ukraine)
Prof. O. Korkushko (Kyiv, Ukraine)	

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

6	СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
8	ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ О. В. Денесюк, В. І. Денесюк, Ю. М. Мостовой, В. В. Распутін, І. В. Данильчук, О. Л. Сергійчук, В. П. Щербак Результати ефективності стентування вінцевих артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідною артеріальною гіпертензією
15	Л. С. Перебетюк Фіброміальгія як чинник модифікації клінічного перебігу ревматоїдного артриту
21	О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, Л. В. Циганик, О. В. Синенький, О. Т. Романюк Характеристика стану кісток у жінок у постменопаузі, хворих на системний червоний вовчак
27	І. В. Паньків Вплив підвищеної функції щитоподібної залози на стан кісткової тканини
32	О. М. Слаба Особливості змін параметрів пероксидного гемолізу еритроцитів у хворих на генералізований пародонтит у поєднанні із залізодефіцитною анемією
36	В.А. Барілка, В. Л. Матлан, С. В. Примак, О. Я. Виговська, О. О. Шалай Роль фактора некрозу пухлин і його розчинних рецепторів у виникненні мієлосупресії у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію
42	Х. Г. Мусій-Семенців Взаємозв'язок карієсу тимчасових зубів та фізичного розвитку дітей раннього віку, що проживають у сільській місцевості
46	Н. І. Смоляр, М. Б. Фур Поширеність та структура зубощелепних аномалій серед дітей шкіл-інтернатів
51	Г. Ю. Машура, Т. М. Ганич Якість життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою
55	ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ ТА ОПИСИ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ С. М. Чуклін, Б. Я. Підгінний, С. С. Чуклін Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит
61	Т. І. Негрич, М. Я. Папіш, М. С. Шоробура Евтаназія та самогубство за допомогою лікаря у хворих на бічний аміотрофічний склероз (огляд літератури та опис клінічного випадку)
65	НЕКРОЛОГ Світлій пам'яті Ірини Михайлівни Горбась

CONTENTS

7	EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE
ORIGINAL RESEARCH	
8	O. Denesiuk, V. Denesiuk, U. Mostovoy, V. Tsherbak, I. Danil'chuk, V. Rasputin, O. Sergiychuk Results of Artery Stenting in Patients with Acute Myocardial Infarction with Comorbid Hypertension
15	L. Perebetyuk Fibromyalgia as a Modifying Factor of Clinical Course of Rheumatoid Arthritis
21	O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, L. Tsyhanyk, O. Synenkyi, O. Romanyuk Characteristics of Bone Tissue in Postmenopausal Women with Systemic Lupus Erythematosus
27	I. Pankiv Influence of Thyroid Hyperfunction on Bone System Changes
32	O. Slaba Peculiarities in Changes of Peroxide Haemolysis of Erythrocytes in Patients with Generalized Periodontitis Combined with Iron Deficiency Anemia
36	V. Barilka, V. Matlan, S. Prymak, O. Vygovska, O. Shalay The Role of Tumor Necrosis Factor and Its Soluble Receptors in Myelosuppression Developing in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Patients
42	K. Musij-Sementsiv The Relationship of Caries of Deciduous Teeth and Physical Development of Preschool Children Living in Countryside
46	N. Smolyar, N. Fuhr Prevalence and Structure of the Malocclusions in Children from Boarding Schools
51	H. Mashura, T. Hanych Quality of Life in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Combination with Essential Hypertension
LITERATURE REVIEWS AND DESCRIPTIONS, OF CLINICAL CASES	
55	S. Chooklin, B. Pidhirnyy, S. Chuklin Heparins: Mechanism of Action and Application in Acute Pancreatitis
61	T. Nehrych, M. Papish, M. Shorobura Euthanasia and Physician-assisted Suicide in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (Review of the Literature and Description of a Clinical Case)
OBITUARY	
66	In bright memory of Iryna Horbas'



СТОРІНКА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Вельмишановні колеги!

В об'єднаному 10 та 11 числах «Львівського клінічного вісника» продовжуємо реалізовувати наш задум, який полягає у сприянні клініцистам різних фахів обмінятися інформацією, що допоможе інтегрувати їхні зусилля для розв'язання актуальних, часто міждисциплінарного характеру, проблем сучасної медицини.

У рубриці «Оригінальні дослідження» опублікована праця О. В. Денесюк та співавторів, у якій на основі ретроспективного аналізу історій хвороб 105 хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідною артеріальною гіпертензією з'ясовано, що відновлення кровоплину в передній міжшлуночковій вінцевій артерії відбувалось у 58,1 %, у правій – у 26,7 %, в огинаючій – у 12,4 %. Клінічна ефективність відновлення коронарного кровоплину за критеріями першого із серії досліджень

«Thrombolysis In Myocardiae Infarction» TIMI 1 (часткове) – у 0,9 %, TIMI 2 (значне) – у 20,0 %, TIMI 3 (повне, нормальне) – у 76,2 %, TIMI 0 (не відновилось) – у 2,9 % хворих.

Л. С. Перебетюк досліджувала клінічні особливості хворих, у яких ревматоїдний артрит асоційований із фіброміалгією. Виявлено вищу активність захворювання у них за DAS28 і CDAI (OR = 13,3, 95,0% CI 4,41, 40,3), у 40,0 % – значні порушення фізичних функцій (HAQ > 2), різниця між кількістю болючих та набряклих суглобів вища у 3,16 рази й достовірно корелює з маркерами центральної сенситизації, частота фіброміалгії вища серед серонегативних пацієнтів (OR = 2,90, 95,0% CI 1,36, 6,21) і є незалежним чинником, який модифікує клінічний перебіг ревматоїдного артриту, суттєво погіршує фізичні функції.

Колективом дослідників, очолюваних О. О. Абрагамовичем, проаналізовано показники ремоделювання кісткової тканини (остеокальцин, P1NP, β -crossLaps) у сироватці крові жінок, хворих на системний червоний вовчак, у постменопаузі порівняно з контрольною групою практично здорових осіб. Констатовано, що у всіх них змінений стан кісток за результатами дослідження як мінеральної щільності кісткової тканини, так і рівня біохімічних маркерів ремоделювання кістки з порушенням остеобластної та остеокластної функцій.

І. В. Паньків представив результати дослідження частоти і структури ураження кісткової тканини у 65 хворих із синдромом тиротоксикозу, у яких показники мінеральної щільності кісткової тканини достовірно нижчі, а частота остеопорозу й остеопенії вища, ніж у осіб загальної популяції відповідного віку, є пришвидшення кісткової резорбції, а декомпенсація тиротоксикозу пришвидшує кістковий обмін, що підтверджується виявленою кореляцією між рівнем вільного тироксину і вмістом β -термінальних тепопептидів колагену I типу.

Дослідження О. М. Слабої присвячено результатам з'ясування особливостей змін параметрів пероксидного гемолізу еритроцитів у хворих на генералізований пародонтит у поєднанні з залізодефіцитною анемією, які можуть слугувати інформативним тестом для оцінки характеру структурно-метаболических змін.

Група гематологів, очолюваних В. А. Барілкою, представили результати дослідження ролі фактора некрозу пухлин і його розчинних рецепторів у виникненні мієлосупресії у 74 хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкомію. Доведено, що визначення концентрації TNF і його розчинних рецепторів, насамперед sTNFRII, може бути використане для прогнозування виникнення анемії та ініціації лікування таких хворих.

Х. Г. Мусій-Семенців дослідила взаємозв'язок карієсу тимчасових зубів та фізичного розвитку 307 дітей раннього віку, що проживають у сільській місцевості.

Н. І. Смоляр, М. Б. Фур вивчали поширеність і структуру зубощелепних аномалій серед 528 дітей шкіл-інтернатів. Поширеність зубощелепних аномалій становить $84,09 \pm 1,54$ %, аномалії зубних рядів діагностовано у $77,08 \pm 1,83$ % випадків, окремих зубів – у $16,67 \pm 1,62$ %, прикусу – у $41,86 \pm 2,15$ %. Жодна дитина не перебувала на ортодонтчному лікуванні.

Якість життя хворих на коморбідні ураження печінки, поєднані з артеріальною гіпертензією, досліджували Г. Ю. Машура та Т. М. Ганич. З'ясовано, що приєднання до неалкогольної жирової хвороби печінки гіпертонічної хвороби II стадії, 1–3-го ступенів достовірно погіршує якість життя цих хворих, і це виявляється у зниженні показників як фізичного, так і психологічного стану здоров'я.

У рубриці «Огляди літератури та описи клінічних випадків» опубліковані дві праці: С. М. Чукліна та співавторів «Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит» і Т. І. Негрич та співавторів «Евтаназія та самогубство за допомогою лікаря у хворих на бічний аміотрофічний склероз».

Некролог – світлої пам'яті професора Ірини Михайлівни Горбась.

До друку приймаються праці українською, російською, англійською, німецькою мовами. Наклад часопису дасть змогу донести інформацію до всіх, хто її потребує.

Запрошуємо всіх бажаючих до участі в нашому проекті. Будемо раді бачити Ваші праці на сторінках «Львівського клінічного вісника».

З найщирішими побажаннями успішної праці
головний редактор часопису
професор **Абрагамович Орест Остапович**

EDITOR-IN-CHIEF'S PAGE

Highly esteemed colleagues!

In the combined 10th and 11th numbers of "Lviv Clinical Bulletin" we continue to implement our plan to facilitate the exchange of information between clinicians of different specialties that help to integrate their efforts to solve actual problems of the modern medicine.

In the section "Original research" there is a work of O. Denesiuk et al., in which, based on a retrospective analysis of the medical records of 105 patients with acute myocardial infarction and comorbid arterial hypertension, it was found that restoring of blood flow in the anterior interventricular coronary artery occurred in 58.1 % of patients, in the right – in 26.7 %, in circumflex - in 12.4 %. Clinical efficiency of the coronary flow restoration according to the criteria of the first in the series of studies "Thrombolysis In Myocardiae Infarction" TIMI 1 (partial) - in 0.9 %, TIMI 2 (significant) - in 20.0 %, TIMI 3 (full, normal) - in 76.2 %, TIMI 0 (not recovered) – in 2.9 % of patients.

L. Perebetyuk investigated the clinical features of the patients with rheumatoid arthritis associated with fibromyalgia. In those patients was found the higher disease activity according to DAS28 and CDAI (OR = 13.3, 95.0 % CI 4.41, 40.3), in 40.0 % - significant violations of physical function (HAQ > 2), the difference between the number of painful and swollen joints was 3.16 times higher and significantly correlated with markers of central sensitization, the frequency of fibromyalgia was higher among the seronegative patients (OR = 2.90, 95.0 % CI 1.36, 6.21) and is an independent factor that modifies the clinical course of the rheumatoid arthritis, significantly impairs the physical function.

Team of the researchers, headed by O. Abrahamovych, analyzed the indices of bone remodeling (osteocalcin, P1NP, β -crossLaps) in serum of the postmenopausal women with systemic lupus erythematosus, compared to the control group of practically healthy volunteers. It was ascertained, that in all of the patients with systemic lupus erythematosus, there are the disorders of bone tissue according to the results of the study of bone mineral density and biochemical markers of bone remodeling with the disorders of osteoblastic and osteoclastic functions.

I. Pankiv launches the report on the study of the frequency and structure of bone tissue lesions in 65 patients with thyrotoxicosis, in which the indices of bone mineral density are significantly lower, and the frequency of osteoporosis and osteopenia is higher than in general population of people of the same age, in addition, there is the accelerating of bone resorption and the decompensation of thyrotoxicosis accelerates bone metabolism, that is proved by the correlation between the level of free thyroxine and the content of β -terminal telopeptides of collagen type I.

The research of O. Slaba is devoted to the results of clarifying the features of changes of the erythrocytes peroxide hemolysis parameters in patients with generalized periodontitis, combined with the iron deficiency anemia, which can serve as an informative test for the assessment of the nature of structural and metabolic changes.

The group of hematologists, headed by V. Barilka, presented the results of the research of the role of tumor necrosis factor (TNF) and its soluble receptors in the occurrence of bone marrow suppression in 74 patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. It was proved, that the determining of the concentration of TNF and its soluble receptors, primarily sTNFR_{II}, can be used for the prediction of anemia and for the treatment initiation of such patients.

K. Musij-Sementsiv investigated the relationship between the caries of deciduous teeth and physical development of 307 preschool children living in countryside.

N. Smolyar, N. Fuhr studied the prevalence and structure of the teeth anomalies among 528 children of boarding schools. The prevalence of teeth anomalies is 84.09 ± 1.54 %, dentition abnormalities are diagnosed in 77.08 ± 1.83 % cases, anomalies of the individual teeth – in 16.67 ± 1.62 %, anomalies of the bite – in 41.86 ± 2.15 %. No child was on orthodontic treatment.

Quality of life of patients with comorbid liver diseases, combined with arterial hypertension was studied by H. Mashura and T. Hanych. It was found that the accession of arterial hypertension of stage II, 1-3 degrees to nonalcoholic fatty liver disease significantly affects the quality of life of such patients, and that manifests in the decrease of both physical and psychological health.

In the section "Literature Reviews and Descriptions of Clinical Cases" there are published two works: work of S. Chooklin et al., named "Heparins: Mechanism of Action and Application in Acute Pancreatitis" and work of T. Nehrych et al., named "Euthanasia and Physician-assisted Suicide in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis".

Obituary – dedicated to the blessed memory of Professor Iryna Horbas'.

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

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

With best wishes for a fruitful labor
the editor-in-chief of the bulletin
Professor **Orest Abrahamovych**



О. В. Денесюк¹, В. І. Денесюк¹,
Ю. М. Мостовой¹, В. П. Щербак²,
І. В. Данильчук², В. В. Распутін²,
О. Л. Сергійчук²

¹ Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова

² Вінницька міська клінічна лікарня № 1,
кардіологічний центр

Результати ефективності стентування вінцевих артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідною артеріальною гіпертензією

Вступ. Актуальна проблема сучасної кардіології – вивчення ефективності лікування гострого інфаркту міокарда (ГІМ) з коморбідною артеріальною гіпертензією (АГ). За статистичними даними 2010 р., 8,6 млн населення України страждають на ішемічну хворобу серця (ІХС), із них щорічно у 50 тис. виникає інфаркт міокарда (ІМ). На АГ страждає понад 12 млн людей [6].

Сучасні методи лікування ГІМ включають реваскуляризацію вінцевих артерій (ВА) фармакологічними і механічними методами. До фармакологічних методів належать тромболітики, до механічних – інвазивні методи (крізьшкірна транскатетральна коронарна ангіопластика і стентування ВА) та хірургічні методи – аортокоронарне шунтування (АКШ) [1, 3, 12, 15, 16, 19]. Проте за допомогою механічних методів реваскуляризації відновлюється коронарний кровоплин, але не усуваються процес атеросклерозу і його активність. Це переконливо підтверджено у рандомізованому контрольованому дослідженні PROSPECT [13]. Трирічне спостереження за хворими, що перенесли гострий коронарний синдром, яким проводили крізьшкірне коронарне втручання, дало змогу констатувати, що майже у 20,0 % пацієнтів виникли згодом ті чи інші несприятливі серцево-судинні події. Тому важливим етапом надання допомоги таким хворим після ендоваскулярного втручання є активне антиатерогенне (за допомогою статинів) та подвійне антитромбоцитарне (комбінація ацетилсаліцилової кислоти і клопидогрелю) лікування. Первинна крізьшкірна коронарна ангіопластика має низку переваг над лікуванням тромболітиками, оскільки вона частіше й повніше забезпечує відновлення коронарного кровоплину. Її застосовують і тоді, коли введення тромболітиків забороняється (інсульт у анамнезі, АГ, що перевищує 180/100 мм рт. ст., нещодавня кровотеча тощо). Крізьшкірне коронарне втручання (стентуван-

ня та коронарна ангіопластика) має переваги над АКШ, після якого летальність удвічі–утричі вища, ніж у період стабілізації коронарного кровоплину, і навіть може досягати в період ГІМ без шоку до 6,0–7,0 % [7]. АКШ проводиться тоді, коли тромболізис і стентування ВА не дозволені або коли виникає необхідність проводити більш повну реваскуляризацію [17]. Вона проводиться в разі трисудинного ураження, стенозу стовбура лівої ВА, високої вірогідності неуспішної ангіопластики.

Як відомо, ГІМ у поєднанні з АГ має певні клінічні особливості: ІМ виникає під час гіпертонічного кризу, підвищений систолічний артеріальний тиск (АТ) понад 180 мм рт. ст., застосування тромболітиків заборонене, оскільки може виникнути інсульт. Водночас високий АТ у хворих на ГІМ є підставою до застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), β-блокаторів, які не тільки знижують АТ, а й також зменшують больовий синдром унаслідок поліпшення коронарного кровоплину, володіють антиадренергічною, антиаритмічною та антифібриляторною дією [2, 9]. Тому застосування стентування ВА у хворих на ГІМ із коморбідною АГ є важливим методом лікування таких пацієнтів. Однак це питання в літературі висвітлене недостатньо.

Мета дослідження. Проаналізувати результати ефективності стентування ВА у хворих на ГІМ з коморбідною АГ.

Матеріали та методи дослідження. Критеріями включення в дослідження були хворі з Q–ІМ та не Q–ІМ з коморбідною АГ, ускладнені ураженнями органів системи кровообігу та без них.

Критерієм виключення був вік понад 80 років, новоутворення, важкі захворювання нирок та печінки, серцева недостатність (СН) IV функціонального класу (ФК).

Діагноз ГІМ визначали з урахуванням критеріїв ВООЗ, Українських та Європейських рекомендацій з використанням сукупності клінічних, ЕКГ показників, достовірного підвищення кардіоспецифічних ферментів (тропоніну І та креатинфосфокінази МВ-фракції) [2, 3, 7, 19]. При цьому враховували перенесений у анамнезі ІМ, АГ, цукровий діабет.

Ангіографічне обстеження хворих на ГІМ з коморбідною АГ проводили на установці Siemens Axiom Artis (Німеччина).

Ми здійснили ретроспективний аналіз 105 (13 жінок, 92 чоловіки) хворих на ГІМ із коморбідною АГ, які лікувалися в інфарктному відділенні Вінницької МКЛ № 1 з 2010 по 2013 рік (табл. 1). Гострий Q-ІМ з елевацією сегмента ST спостерігався у 84,8 % хворих, гострий не Q-ІМ з елевацією сегмента ST – у 15,2 %, гострий передній Q-ІМ – у 39,0 %, задній Q-ІМ – у 42,9 %. Повторний ІМ у анамнезі зафіксовано у 14,2 %. Середній вік хворих становив $56,7 \pm 0,80$ року.

Хворі потрапляли в інфарктне відділення до 3 год. від початку виникнення ІМ у 39,0 %, від 4 до 6 год. – у 18,1 %, від 7 до 24 год. – у 20,0 %, понад 24 год. – у 22,9 % випадків. Тривалість АГ в анамнезі становила $9,0 \pm 0,45$ року, хронічної ІХС в анамнезі – $2,8 \pm 0,25$ року.

У обстежених хворих частота серцевих скорочень (ЧСС) дорівнювала в середньому $73,9 \pm 1,45$ за 1 хв, величина систолічного АТ – $138,0 \pm 2,15$ мм рт. ст., діастолічного АТ – $89,4 \pm 1,27$ мм рт. ст.

Дисліпідемія спостерігалась у 50,5 %, цукровий діабет 2-го типу – у 16,2 %, хронічне обструктивне захворювання легень у стадії ремісії – у 2,9 %, пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в фазі ремісії – у 5,7 %, хронічний гастродуоденіт у фазі ремісії – в 1,9 %, хронічний панкреатит у фазі ремісії – у 0,95 %.

Таблиця 1

Характеристика хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідною артеріальною гіпертензією, яким проводили стентування вінцевих артерій

Клінічна характеристика хворих	n	%
1	2	3
Чоловіки	92	87,6
Жінки	13	12,4
Вік, роки ($M \pm m$)	$56,7 \pm 0,80$	
Гострий Q – ІМ (з елевацією сегмента ST)	89	84,8
Гострий не Q – ІМ (з елевацією сегмента ST)	16	15,2
Гострий передній Q – ІМ	41	39,0
Гострий задній Q – ІМ	45	42,9

1	2	3
Гострий циркулярний Q – ІМ	3	2,9
Повторний ІМ в анамнезі	15	14,3
Ушпиталення в інфарктне відділення до 3 год.	41	39,0
Ушпиталення в інфарктне відділення від 4 до 6 год.	19	18,1
Ушпиталення в інфарктне відділення від 7 до 24 год.	21	20,0
Ушпиталення в інфарктне відділення понад 24 год.	24	22,9
Тривалість АГ в анамнезі, роки ($M \pm m$)	$9,0 \pm 0,45$	
Тривалість хронічної ІХС в анамнезі, роки ($M \pm m$)	$2,8 \pm 0,25$	
ЧСС за 1 хв ($M \pm m$)	$73,9 \pm 1,45$	
Систолічний АТ, мм рт. ст. ($M \pm m$)	$138,0 \pm 2,15$	
Діастолічний АТ, мм рт. ст. ($M \pm m$)	$89,4 \pm 1,27$	
Дисліпідемія	53	50,5
Цукровий діабет 2-го типу	17	16,2
Хронічне обструктивне захворювання легень у фазі компенсації	3	2,9
Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у фазі ремісії	6	5,7
Хронічний гастродуоденіт у фазі ремісії	2	1,9
Хронічний панкреатит у фазі ремісії	1	0,95

У блоці реанімації та інтенсивної терапії хворим на ГІМ з коморбідною АГ внутрішньовенно вводили знеболювальні лікарські засоби (нітрати, наркотичні анальгетики), призначали антиагреганти (ацетилсаліцилову кислоту первинною дозою 325,0 мг, з наступним переходом на підтримувальну дозу 75,0 мг/добу; клопидогрель первинною дозою 600,0 мг, з наступним переходом на підтримувальну дозу 75,0 мг/добу), ББ (бісопролол – 5,0–10,0 мг/добу), ІАПФ (периндоприл – 5,0–10,0 мг/добу, гіполіпідемічний препарат аторвастатин – 20,0 мг/добу).

Чотирьом обстеженим хворим на ГІМ з елевацією сегмента ST і коморбідною АГ вводили тромболітик фармакіназу – 1,5 млн ОД.

Результати дослідження та їх обговорення. Велике значення для з'ясування ефективності лікування і прогнозу щодо перебігу ІМ має термін шпиталізації. Як уже зазначалося, впродовж 3 год. від початку ІМ були шпиталізовані 39,0 % хворих на ГІМ

із коморбідною АГ, від 4 до 6 год. – 18,0 %, від 7 до 24 год. – 20,0 %, понад 24 год. – 22,9 %.

Відомо, що ревааскуляризація міокарда впродовж 30 хв від часу оклюзії інфарктзалежної ВА може призвести до припинення виникнення ІМ, а впродовж 90 хв може врятувати 50,0 % міокарда, який піддається ризику некротизації [20].

У хворих на ГІМ із коморбідною АГ фіксували різні ускладнення. СН І ФК за класифікацією NYHA спостерігалась у 9,5 %, II – у 52,4 %, III – у 38,1 % хворих. За класифікацією T. Killip, J. Kimball, гостру лівошлуночкову СН I–III градацій визначали у 19,0 % хворих, кардіогенний шок – у 2,9 %, гостру аневризму серця – у 2,9 % пацієнтів. Подібні ускладнення ІМ виявляли також і інші автори [3, 8, 18].

У хворих на ГІМ з коморбідною АГ діагностували такі порушення ритму та блокади серця: фібриляція шлуночків – у 3,8 %, фібриляція передсердь – у 7,6 %, атріовентрикулярна блокада I–II ступенів – у 2,9 % хворих, блокада лівої ніжки пучка Гіса – у 8,6 %, правої ніжки пучка Гіса – у 0,95 %, шлуночкова екстрасистолія II–V градацій за Лауном – у 7,6 %, шлуночкова пароксизмальна тахікардія – у 2,9 %, часта суправентрикулярна екстрасистолія – у 2,9 %. Епістенокардитний перикардит був у 0,95 % пацієнтів.

Отже, практично у всіх хворих на ГІМ з коморбідною АГ були різні серцево-судинні ускладнення, серед яких найбільш часто у 100,0 % спостерігались хронічна СН за класифікацією NYHA та гостра лівошлуночкова СН за класифікацією T. Killip, J. Kimball (у 19,0 %).

За результатами селективної рентгеноконтрастної коронароангіографії, у хворих на ГІМ з коморбідною АГ (табл. 2) односудинне ураження ВА визначалось у 26,7 % хворих, двосудинне – у 28,5 %, трисудинне – у 44,8 %. Стеноз ВА понад 70,0–98,0 % спостерігався у 42,9 % хворих, стеноз ВА 99,0–100,0 % (суб-оклюзія та оклюзія) – у 57,1 %. Наведені результати свідчать про те, що в обстежених хворих були важкі ураження КА як за їх кількістю, так і за ступенем стенозу.

Таблиця 2

Ангіографічна характеристика артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідною артеріальною гіпертензією

Ураження ВА	Кількість хворих	%
Односудинне	28	26,7
Двосудинне	30	28,5
Трисудинне	47	44,8
Стеноз ВА 70,0–98,0 %	45	42,9
Стеноз ВА 99,0–100,0 %	60	57,1

У хворих на ГІМ з коморбідною АГ за 3 роки використовували 12 типів стентів. З метою ревааскуляризації ВА найбільш часто застосовували такі стенти: Multi Link Vision (35,2 %), Integrity (21,9 %), Endeavor Resolute (11,4 %), Driwer (3,8 %), Xience (3,8 %), Bx Sonik (5,7 %), Cypher (2,9 %). Стенти, покриті ліками, застосовували у 27 (25,7 %) хворих. Останнім часом розпочали застосовувати стенти ВА, які самі розсмоктуються [11].

Хворим на ГІМ з коморбідною АГ встановлено один стент у 86,3 % випадків, два стенти – у 13,7 %. Стент установлено до 6 год. від початку виникнення ІМ у 52,9 % хворих, після 6 год. – у 47,1 % пацієнтів.

Після використання стентів, покритих ліками, рестенози КА виникають достовірно рідше, а це означає, що зменшується кількість повторних коронарних подій і втручань [12]. Відомо, що використання стентів першого покоління, які не покриті ліками, підвищує ризик виникнення пізніх і дуже пізніх тромбозів упродовж 7 років (DESERT) [10, 17].

Час від початку появи симптомів до реперфузії є ключовим чинником, який визначав розміри некрозу тканини, а відтак – вплив на найближчі та віддалені результати [20]. Згідно з міжнародними рекомендаціями, реперфузію міокарда слід виконувати невідкладно: термін двері-голка з проведенням тромболізу має бути менше 30 хв, а термін двері-балон – менше 90 хв, що гарантує зменшення летальності [14]. Загальний період ішемії, який нерідко визначається умовами транспортування пацієнтів, є основним чинником, що впливає на прогноз у хворих на ІМ.

У країнах із розгорнутою мережею реперфузійних центрів первинні кризьшкірні коронарні втручання є більш поширеним типом реперфузії і проводяться у 39,0 % випадків. Механічне відновлення інфарктзалежної ВА, виконане через 12–72 год. і навіть через декілька діб після гострої оклюзії, поліпшує виживання пацієнтів [11, 20]. Доведено, що кризьшкірне коронарне втручання, виконане навіть через 12–48 год., допомагає врятувати значну частину міокарда і зберегти його скоротливу функцію [4].

Середній діаметр стента у хворих на ГІМ із коморбідною АГ становив $3,21 \pm 0,05$ мм, середня довжина стента – $22,0 \pm 0,51$ мм. Аналогічні характеристики стентів наведено в інших публікаціях [1, 8, 14].

Ефективність відновлення коронарного кровоплину у хворих на ГІМ із коморбідною АГ залежно від локалізації коронарного тромбозу наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Результати ефективності відновлення коронарного кровоплину у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідною артеріальною гіпертензією залежно від локалізації коронарного тромбозу

Локалізація відновленого коронарного кровоплину	Кількість хворих	%
У передній міжшлуночковій ВА	61	58,1
У правій ВА	28	26,7
У огинаючій ВА	13	12,4
Усього: відновлений коронарний кровоплин	102	97,1
Невідновлений коронарний кровоплин	3	2,9

Як бачимо з табл. 3, коронарний кровоплин у передній міжшлуночковій ВА відновився у 58,1 % хворих, у правій ВА – у 26,7 %, в огинаючій КА – у 12,4 %. Відновлення коронарного кровоплину відбулось загалом у 97,1 % хворих, а невідновлений коронарний кровоплин спостерігався у 2,9 % пацієнтів.

Нас цікавила також оцінка ефективності відновлення кровоплину після стентування ВА у хворих на ГІМ з коморбідною АГ за критеріями першого із серії досліджень ТІМІ (Thrombolysis In Myocardial Infarction), градованих за показниками коронарографії, а також за результатами оцінювання нападів болю за грудниною на час виписування зі стаціонару (табл. 4).

Таблиця 4

Результати ефективності відновлення коронарного кровоплину у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідною артеріальною гіпертензією

Відновлення коронарного кровоплину	Кількість хворих	%
Часткове просочування контрасту нижче точки оклюзії – 1 за ТІМІ	1	0,9
Контрастування судини зі сповільненим наповненням дистального русла – 2 за ТІМІ	21	20,0
Нормальний кровоплин – 3 за ТІМІ	80	76,2
Відсутність антеградного кровоплину – 0 за ТІМІ	3	2,9
Усього	105	100
Напади болю за грудниною на час виписування хворих зі стаціонару відсутні	102	97,1
Напади болю за грудниною на час виписування хворих зі стаціонару трохи зменшились	3	2,9
Усього	105	100,0

Так, часткове відновлення кровоплину (1 за ТІМІ) відбулося у 0,9 %, значне (2 за ТІМІ) – у 20,0 %, нормальне (3 за ТІМІ) – у 76,2 %, не відновився (0 за ТІМІ) лише у 2,9 % пацієнтів.

Вивчення динаміки больового синдрому показало, що у хворих на ГІМ з коморбідною АГ напади болю за грудниною на час виписування їх зі стаціонару були відсутні у 97,1 % хворих, напади болю за грудниною зберігались, але зменшились за інтенсивністю та частотою – у 2,9 % хворих.

З літературних джерел відомо, що у пацієнтів на ГІМ, яким проводили ендоваскулярну реперфузію міокарда, летальність була у п'ять разів нижча, ніж у хворих, яким не проводили кризьшкірне коронарне втручання [5].

Таким чином, стентування ВА у хворих на ГІМ з коморбідною АГ є ефективним методом лікування, що сприяє суттєвим позитивним змінам показників як коронарного кровоплину, так і клінічних показників.

Висновки. У хворих на ГІМ із коморбідною АГ найчастіше виникали такі серцево-судинні ускладнення: СН I–III функціональних класів за NYHA I–IV – у 100,0 %, гостра лівошлуночкова СН I–III класів за Т. Killip, J. Kimball – у 19,0 %, кардіогенний шок – у 2,9 %, фібриляція шлуночків – у 3,8 %, фібриляція передсердь – у 7,6 %, шлуночкові екстрасистולי II–V градацій за Лауном – у 7,6 %. Односудинне ураження ВА визначали у 26,7 % обстежених хворих, двосудинне – у 28,5 %, трисудинне – у 44,8 %, стеноз ВА 70,0–98,0 % – у 42,9 %, стеноз 99,0–100,0 % (субоклюзія та оклюзія) – у 57,1 %. Хворим на ГІМ з коморбідною АГ встановлено один стент у 86,3 % випадків, два стенти – у 13,7 %. Встановлено стент до 6 год. від початку виникнення ГІМ у 52,9 %, після 6 год – у 47,1 % пацієнтів. Коронарний кровоплин у таких пацієнтів відновлено в передній міжшлуночковій ВА у 58,1 %, правій ВА – у 26,7 %, в огинаючій ВА – у 12,4 %, не вдалось відновити коронарний кровоплин у правій ВА – в 2,9 % випадків. Відновлення коронарного кровоплину у хворих на ГІМ з коморбідною АГ відбулось за критеріями ТІМІ 1 (часткове) у 0,9 %, ТІМІ 2 (значне) – у 20,0 %, ТІМІ 3 (нормальне) – у 76,2 %, ТІМІ 0 (не відбулось) – у 2,9 % випадків, що свідчить про ефективність інтервенційного лікування.

Список літератури

- Газарян Г. А. Ранние и отсроченные чрезкожные коронарные вмешательства в остром периоде инфаркта миокарда / Г. А. Газарян, И. В. Захаров, А. П. Голиков // Кардиология. – 2011. – № 11. – С. 10–15 (Ghazaryan G. Early and delayed percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction / G. Gazaryan, S. Zakharov, A. Golikov // Cardiology. – 2011. – № 11. – P. 10–15).
- Денисюк В. І. Доказова внутрішня медицина: підручник / В. І. Денисюк, О. В. Денисюк. – Вінниця : ДП ДКФ, 2011. – 928 с. (Denisyuk V. Evidence-based internal medicine: a textbook / V. Denisyuk, O. Denisyuk. – Vinnitsa : DP DTF, 2011. – 928 p.).

3. Ефективність методів реперфузійної терапії у різних категорій хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST / К. М. Амосова, Ю. О. Сиченко, Ю. В. Руденко [та ін.] // Серце і судини. – 2012. – № 1. – С. 54–60 (The efficiency of the methods reperfusion therapy in various categories of patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevate / K. Amosova, Y. Sichenko Y. Rudenko [et al.] // the Heart and blood vessels. – 2012. – N 1. – P. 540–60).
4. Иманов Г. Роль метода реваскуляризации миокарда в лечении больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Г. Иманов, Р. Джамилов, Я. Рустамова // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 91–96 (Imanov G. The role of myocardial revascularization technique in the treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation / H. Imanov, R. Jamilov, J Rustamov // Cardiology. – 2010. – N 8. – P. 91–96).
5. Иоселиани Д. Г. Сравнительная оценка течения и результатов лечения на госпитальном этапе больных с Q-образующим острым инфарктом миокарда при эндоваскулярной реперфузии миокарда и без нее / Д. Г. Иоселиани, И. Ю. Костянов, Е. Ц. Мачитидзе // Кардиология. – 2011. – № 7. – С. 8–12 (Iosseliani D. Comparative assessment of the course and results of treatment during hospital stay of patients with Q-wave acute myocardial infarction with endovascular reperfusion of myocardium and without it / D. Iosseliani, S. Kostanov, E. Machaidze // Cardiology. – 2011. – N 7. – P. 8–12.).
6. Коваленко В. М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький. – К. : Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска», 2011. – 165 с. (Kovalenko M. Regional peculiarities of health of the people of Ukraine / V. Kovalenko, V. Kornatsky. – K. : National research centre "Institute of cardiology n. a. Acad. M. D. Strazhesko", 2011. – 165 p.).
7. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лутай. – К. : Моріон, 2011. – 408 с. (Kovalenko V. Cardiovascular disease. Recommendations for the diagnosis, prevention and treatment / V. Kovalenko, N. Lutay. – K. : Morion, 2011. – 408 p.).
8. Коваль Е. А. Факторы, влияющие на течение ишемической болезни сердца после стентирования коронарных артерий: данные пятилетнего проспективного наблюдения / Е. А. Коваль, Н. П. Аносов, С. А. Грабов // Серце і судини. – 2012. – № 2. – С. 67–80. (Koval E. Factors affecting the course of ischemic heart disease after coronary stenting: data from a five-year prospective study / E. Koval, N. Anosov, S. Grabow // Heart and blood vessels. – 2012. – N 2. – P. 67–80).
9. Лутай М. И. Ведение больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией в Украине. Результаты исследования ПРЕСТИЖ / М. И. Лутай // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 1. – С. 25–36 (Lutai M. Management of patients with ischemic heart disease and concomitant arterial hypertension in Ukraine. The results of the study the PRESTIGE / M. Lutai // Ukrainian journal of cardiology. – 2011. – N 1. – P. 25–36).
10. Проблема осложнений при чрескожных коронарных вмешательствах. Часть I. Характер и частота осложнений / Т. А. Батыралиев, Д. В. Фетцер, Д. В. Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 81–87 (The problem of complications in percutaneous coronary interventions. Part I. The nature and frequency of complications / T. Batyraliev, D. Fetzer, D. Preobrazhensky [et al.] // Cardiology. – 2008. – N 1. – P. 81–87).
11. Рассасывающиеся стенты: новая эра в интервенционной кардиологии / Б. М. Тодуров, А. В. Хохлов, А. А. Максаков [и др.] // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. – 2013. – № 1. – С. 23–28 (Absorbable stents: a new era in interventional cardiology / B. Todurov, A. Khokhlov, A. Maksakov [et al.] // Cardiac surgery and interventional cardiology. – 2013. – N 1. – P. 23–28).
12. Трехлетний опыт катетерного лечения больных с острым коронарным синдромом в условиях круглосуточной работы эндоваскулярной службы / В. А. Порханов, Е. Д. Космачева, Л. К. Кругер [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 11. – С. 22–27 (Three years experience as a catheter treatment of patients with acute coronary syndrome the clock work of endovascular service / V. Porkhanov, E. Kosmacheva, L. Kruber [et al.] // Cardiology. – 2011. – N 11. – P. 22–27).
13. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis / Gregg W. Stone, Akiko Machara, W. Patrick [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – N 364. – P. 226–235.
14. ACCF/SCAL 2007. Update of the clinical competence statement interventional procedures / S. B. King, T. Aversang, W. L. Ballard [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 98–124.
15. Gazarian G. A. Efficacy of delayed percutaneous coronary intervention in patients Q-wave myocardial infarction and left ventricular ejection fraction / G. A. Gazarian, I. V. Zakharov, D. A. Chepky // 27-th world congress of internal medicine. – Canada, 2004. – P. 26–181.
16. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms 12-h vs. 12-72 h. / M. Busk, A. Kaltoft, S. S. Nielsen [et al.] // Europ. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 1322–1330.
17. McNamara R. I. Effect of door-to balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / R. I. McNamara, Y. Wang, J. Harrin // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 2180–2186.
18. Risk of late stent thrombolysis continues for up to 7 years in patients with first generation drug-eluting stents; risk factor identified: (Матеріали конгр. транскатетерної кардіоваск. терапії «TCT-2011») [Електронний ресурс 1 / Ron Waksman, Martin Leon] // Eurek. Alert. – 9. Nov. 2011. – 1.
19. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patient hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience / A. Solodky, S. Behar, V. Boyko [et al.] // Cardiology. – 2005. – Vol. 103. – P. 44–47.
20. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts / G. De Luca, H. Suryapronata, J. P. Ottervanger [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 847–858.

Стаття надійшла до редакції журналу 10 грудня 2014 р.

Результати ефективності стентування вінцевих артерій у хворих на гострий інфаркт міокарда з коморбідною артеріальною гіпертензією

О. В. Денесюк, В. І. Денесюк, Ю. М. Мостовой, В. В. Распутін, І. В. Данильчук,
О. Л. Сергійчук, В. П. Щербак

Проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 105 хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) з коморбідною артеріальною гіпертензією (АГ) віком $56,7 \pm 0,80$ року. Із них Q-ІМ визначали у 84,8 %, не Q-ІМ – у 15,2 % хворих. Тривалість АГ визначалась у середньому 9,0 років, хронічної ІХС – 2,8 роки. Систолічний артеріальний тиск становив $138,0 \pm 21,5$ мм рт. ст., діастолічний – $89,4 \pm 1,27$ мм рт. ст. Ангіографічне обстеження хворих проводили на установці Siemens Axiom Artis (Німеччина). Односудинне ураження вінцевих артерій (ВА) визначалось у 26,7 % хворих, двосудинне – у 28,5 %, трисудинне – у 44,8 %, субоклюзія та оклюзія – у 57,1 % хворих.

Відновлення кровоплину в передній міжшлуночкової ВА відбувалось у 58,1 %, у правій ВА – у 26,7 %, в огинаючій ВА – у 12,4 %. Не вдалося відновити коронарний кровоплин у 2,9 % пацієнтів. Клінічна ефективність відновлення коронарного кровоплину у хворих на ГІМ з коморбідною АГ за результатами TIMI: TIMI 1 (часткове) – у 0,9 %, TIMI 2 (значне) – у 20,0 %, TIMI 3 (повне, нормальне) – у 76,2 %, TIMI 0 (не відновилося) – у 2,9 % хворих.

Ключові слова: інфаркт міокарда, коморбідна артеріальна гіпертензія, стентування вінцевих артерій.

Results of Artery Stenting in Patients with Acute Myocardial Infarction with Comorbid Hypertension

O. Denesiuk, V. Denesiuk, U. Mostovoy, V. Tsherbak, I. Danil'chuk,
V. Rasputin, O. Sergiychuk

Introduction. The study of the effectiveness of treatment of acute myocardial infarction (AMI) with comorbide arterial hypertension (AH) is an actual problem of the modern cardiology. According to the statistics of 2010, 8.6 million of Ukraine's population suffer from the coronary heart disease (CHD), the AMI occurs in 50 thousand of these patients annually. Hypertension affects more than 12 million people.

The question of the effectiveness of coronary stenting in patients with AMI and comorbide AH is insufficiently studied.

Purpose of the study. To analyze the results of the effectiveness of coronary stenting in patients with AMI with comorbide AH.

Material and research methods. The inclusion criteria in the study were patients with Q-IM, Q-IM and comorbide hypertension, complicated by lesions of the organs of the circulatory system. The exclusion criterion was the age over 80 years, heart failure (HF) of the functional class IV, neoplasms, severe kidney and liver diseases.

Results of the investigation and their discussion. A retrospective analysis of the medical records of 105 patients with AMI with comorbide hypertension who were undergoing treatment in the cardiology Department N 1 of the clinical hospital N 1 in Vinnytsia from 2011 to 2014. Acute Q-IM with elevate ST-segment was observed in 84,8 % of patients, acute not Q-IM with elevate ST-segment – in 15.2 %, acute anterior Q-IM – in 39.0 %, inferior Q-IM – in 42.9 %. Repeated myocardial infarction in the anamnesis was observed in 14.2 % of patients. The average age of patients was 56.7 ± 0.80 years. Patients got into the infarction department up to 3 hours after the occurrence of AMI in 39,0 % of cases; in 4–6 hours – in 18.1 %; in 7–24 hours – in 20.0 %; in more than 24 hours – in 22.9 %. The duration of AH in anamnesis was $9.0 \pm 0,45$ years, chronic CHD – 2.8 ± 0.25 years. In examined patients the values of systolic blood pressure was 138.0 ± 2.15 mm Hg, diastolic – 89.4 ± 1.27 mm Hg. The examined patients underwent the general blood analysis, determination of the lipid spectrum of blood, troponin I and T, ECG. Angiographic examination was performed using the Siemens Axiom Artis (Germany) for 2-3 hours after hospitalization of the patients. In the unit of resuscitation and intensive care cardiology Department N 1 for patients with AMI and comorbide AH was administered pain medication, were prescribed dual antiplatelet therapy, beta-blocker bisoprolol at a dose of 5.0–10.0 mg/day, ACE inhibitor perindopril at a dose of 5.0–10.0 mg/day and lipid-lowering therapy with atorvastatin at a dose of 20 mg/day. Examined patients with AMI with comorbid hypertension often experience such cardiovascular complications: heart failure of I-III NYHA functional classes – in 100 %, acute left ventricular insufficiency of I-III of classes according to the classification of T. Killip, J. Kimbal occurs in 19.0 %, arterial

fibrillation in 7.6 %, ventricular extrasystoles II–V grades in Launam – in 7.0 %, ventricular fibrillation – in 3.8 %, cardiogenic shock – in 2.9 percent. One-vascular lesions of the coronary arteries (VA) was observed in 26.7 % of patients, 2-vascular – in 28.5 %, 3-vascular – in 44.8 %, subclause and occlusion – in 57,1 % of patients. Patients with comorbid hypertension were installed one stent in 86.3 % of cases; two stents – in 13.7 %.

Restoration of blood flow in the anterior mishloach VA occurred in 58.1 %, the right VA – in 26.7 %, in the envelope VA – in 12.4 %. Failure to restore the coronary blood flow was observed in 2.9 % of patients. Clinical efficacy of restoring coronary flow in patients with AMI with comorbid AH according to the results of the TIMI: TIMI 1 (partial) – 0.9 %, TIMI 2 (significant) – in 20.0 %, TIMI 3 (complete, normal) – in 76.2 %, TIMI 0 (not restarted) – in 2.9 % of patients.

Conclusions.

1. Coronary blood flow in patients with AMI with comorbid AH was renewed in the front interventricular VA in 58.1 % of the patients, in the right VA – in 26.7 %, in the envelope VA – 12.4 %, failed to restore coronary blood flow in right VA – in 2.9 % of cases.

2. Reparation of coronary blood flow in patients with AMI with comorbid AH took place according to the criteria of TIMI 1 (partial) in 0.9 %, TIMI 2 (significant) – at 20.0 %, TIMI 3 (normal) – 76,2 %, TIMI 0 (did not happen) – 2.9 % of cases, which shows the effectiveness of the interventional treatment.

Keywords: myocardial infarction, comorbid hypertension, coronary artery stenting.

**Л. С. Перебетюк**

Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова

Фіброміальгія як чинник модифікації клінічного перебігу ревматоїдного артриту

Вступ. Ревматоїдний артрит (РА) – одне з найчастіших запальних захворювань суглобів, із невпинним наростанням важкості перебігу та високою інвалідизацією хворих [2, 3]. У різних регіонах земної кулі поширеність РА становить 0,5–1,0 % дорослого населення. Кількість хворих на РА щороку збільшується навіть у країнах із досить низькою поширеністю хвороби [1–3, 12]. Майже кожний третій хворий на РА стає інвалідом упродовж перших трьох років від початку хвороби (близько 27,0 % осіб), а через 8–10 років інвалідизація сягає 85,0 %. Рівень смертності хворих на РА вдвічі вищий, ніж у загальній популяції, а виживаність у разі важкого перебігу хвороби становить близько 50,0 % [3, 12].

Ключовою проблемою у хворих на РА є хронічний больовий синдром, який не завжди детермінується активністю запального процесу і часто не зменшується під впливом лікування. З'являється щораз більше доказів, що додатковим чинником погіршення болю, фізичної, соціальної та емоційної дизадаптації у хворих на РА може бути фіброміальгія (ФМ) [5, 7]. Поширеність первинної ФМ серед дорослих у середньому становить 2,0–3,0 %, із превалюванням осіб жіночої статі та піковим віком 55–64 роки [14]. В Україні поширеність ФМ становить майже 4,0 %, однак діагностується це захворювання українською рідко [4]. Відомо, що частота ФМ серед хворих із хронічним больовим синдромом вища, ніж у загальній популяції [18]. Питання щодо поширеності ФМ у хворих на РА та її зв'язку з перебігом захворювання й досі дискутується. В останні роки принципи діагностики ФМ були переглянуті, поряд із традиційними критеріями ACR1990 запропоновано модифіковані критерії mACR2010, однак досвіду їх використання у хворих на РА практично немає.

Мета дослідження. З'ясувати клінічні особливості хворих на РА, асоційований з ФМ, та можливий зв'язок перебігу захворювання з маркерами ФМ за критеріями ACR1990 та mACR2010.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 125 хворих на РА (100,0 % жінки) віком $49,6 \pm 12,8$ року з помірною та високою активністю захворювання ($\text{DAS28} > 3,2$) і тривалістю $87,1 \pm 57,7$ місяця. Діагностику РА здійснювали за критеріями ACR/EULAR (2010). У хворих на РА фіксували кількість болючих і набряклих суглобів (КБС, КНС), оцінку активності захворювання пацієнтом і лікарем за візуально-аналоговою шкалою (ОАЗП, ОАЗЛ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), ревматоїдний фактор (РФ), антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП), С-реактивний білок (С-РБ), оцінку рентгенограм суглобів. Уміст С-РБ визначали методом ELISA за набором «С-РБ-ИФА-БЕСТ (високочутливий)» (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) відповідно до інструкції фірми-виробника. Активність РА оцінювали за DAS28 (ШОЕ та С-РБ), CDAI, порушення фізичних функцій – за індексом HAQ (Health Assessment Questionnaire). Критерії виключення з дослідження такі: вік до 18 років та понад 75 років; хворобомодифікуюче протиревматичне лікування будь-яким біологічним препаратом; будь-яке лікування внутрішньосуглобовими ін'єкціями; верифіковані захворювання, які супроводжуються ураженням м'язової, нервової та ендокринної систем; важкі та декомпенсовані стани.

Ранній РА (до 2 років) зафіксовано у 15,2 % хворих, 65,6 % хворих були серопозитивними за РФ і 68,0 % – за АЦЦП. У 84,8 % хворих на РА виявлено II–III рентгенологічні стадії ураження суглобів, у 88,8 % хворих – порушення функції суглобів II ступеня. У 34 (27,2 %) хворих були позасуглобові прояви; серед них 30 (24,0 %) осіб мали анемію хронічного захворювання, 15 (12,0 %) – ревматоїдні вузлики, 26 (20,8 %) – лімфаденопатію, 2 (1,6 %) – синдром Шегрена та синдром Рейно. У 45 (36,0 %) хворих на РА виявлено супутні захворювання, %: артеріальна гіпертензія – 21,6, стабільна стенокардія навантаження I–II ФК – 13,6, остеопороз – 4,8, інші хвороби – 2,4.

Скринінг пацієнтів із РА на наявність ФМ проводили за критеріями ACR1990 та новими модифікованими критеріями mACR 2010 [17]. Діагноз ФМ ставили у разі виявлення у хворих на РА щонайменше 11 (із 18) специфічних чутливих точок (ЧТ ≥ 11) і 13 балів (з 31) за шкалою фіброміальгії (ШФ ≥ 13). Специфічні ЧТ визначали натисканням на них пальцем силою 4 кг/см² (до ефекту побіління ложа нігтя дослідника) і вважали позитивними, якщо пацієнт відчував біль. Для визначення ШФ на основі анкетування пацієнтів з'ясовували такі показники: 1) індекс поширеності болю (ІПБ 0–19 балів), який оцінює наявність дифузного болю в 19 ділянках специфічної локалізації упродовж останнього тижня; за кожен ділянку додається 1 бал; 2) шкала важкості симптомів (ШВС 0–12 балів), яка характеризує наявність і важкість трьох симптомів ФМ (утом, розбитість уранці, когнітивні порушення) за останніх 7 днів і наявність трьох соматичних симптомів упродовж останніх 6 місяців (біль чи спазми внизу живота, депресія, біль голови). Значення ШФ ≥ 13 балів свідчать про наявність ФМ.

Вірогідність відмінностей за середніми значеннями оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента (для парних або незалежних груп показників), для порівняння частоти змін користувались точним методом Фішера та критерієм χ^2 . Зв'язок показників визначали на основі кореляційного аналізу за Спірманом. Оцінювали шансові відношення та 95,0% довірчий інтервал (OR, 95% CI). Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$. Результати наведено як $M \pm \sigma$; Me [P25; P75]; n (%) та г.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з анамнезом, у 46 (36,8 %) хворих на РА дифузний м'язовий біль тривав понад три місяці, поєднувався зі скаргами на постійну втому, поганий сон, відсутність відчуття відпочинку після сну, частий біль голови, пригнічений настрій, порушення уваги, погіршення пам'яті, а також різними соматичними симптомами. Результати досліджень підтвердили у цих хворих наявність діагностичних критеріїв ФМ, однак із певними відмінностями застосування критеріїв ACR1990 та mACR2010. Частота ФМ у обстежених хворих на РА за критеріями ACR1990 (ЧТ ≥ 11) становила 24,0 %, а за критеріями mACR2010 – 36,8 % (ШФ ≥ 13). За одночасного врахування кількості ЧТ та показників ШФ хворі на РА чітко розподілились на три фенотипні групи: 1-ша група включала 79 (63,2 %) хворих на ізолюваний РА з негативними критеріями ACR1990 та mACR2010 (ЧТ < 11 , ШФ < 13); 2-га група – 30 (24,0 %) хворих на РА, асоційований з ФМ (РАФМ), – із позитивними критеріями ACR1990 та mACR2010 (ЧТ ≥ 11 ; ШФ ≥ 13); 3-тя група – 16 (12,8 %) хворих на РА з неповним синдромом ФМ (РАФМн) – з субпороговою кількістю ЧТ (9–10) та позитивними критеріями mACR2010 (ШФ ≥ 13). Хворі на РАФМн, порівняно з хворими на РАФМ, мали менше ознак синдрому центральної сенситизації – достовірно меншу кількість ЧТ (на 34,7 %) та нижчий ІПБ

(на 21,2 %), але виразніші психологічні та соматичні порушення за ШВС (табл. 1). Порівняно з хворими на ізолюваний РА, у хворих на РАФМ та РАФМн показники всіх складових ШФ (ІПБ, ШВС) були достовірно вищими у 1,5–2,5 разу.

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика хворих на ревматоїдний артрит (n = 125) залежно від наявності фіброміальгії за критеріями ACR 1990/mACR2010

Показник		Групи хворих за ACR1990/mACR2010		
		РА, n = 79	РАФМ, n = 30	РАФМн, n = 16
Вік, роки	$M \pm \sigma$	48,7 $\pm$ 12,7	48,8 $\pm$ 13,1	56,1 $\pm$ 10,8*#
Тривалість РА, міс.	$M \pm \sigma$	84,1 $\pm$ 55,9	103,4 $\pm$ 57,8	71,3 $\pm$ 62,4
Серопозитивність за РФ	n (%)	59 (74,7)	13 (43,3)*	10 (62,5)
за АЦЦП	n (%)	60 (75,9)	13 (43,3)*	12 (75,0)
Активність РА за DAS28 (ШОЕ):				
Помірна (3,2–5,1)	n (%)	55 (69,6)	4 (13,3)**	4 (25,0)*
Висока (> 5,1)	n (%)	24 (30,4)	26 (86,7)**	12 (75,0)*
Рентгенологічна стадія:				
I	n (%)	10 (12,7)	7 (23,3)	2 (12,5)
II	n (%)	45 (57,0)	13 (43,3)	9 (56,3)
III	n (%)	24 (30,4)	10 (33,3)	5 (31,3)
ПФС II	n (%)	69 (87,3)	27 (90,0)	15 (93,8)
Системні прояви	n (%)	23 (29,1)	7 (23,3)	4 (25,0)
Маркери ФМ:				
кількість ЧТ	$M \pm \sigma$	6,65 $\pm$ 1,85	13,8 $\pm$ 1,95**	9,00 $\pm$ 0,89*
ШФ	$M \pm \sigma$	8,80 $\pm$ 1,93	19,0 $\pm$ 3,17**	16,4 $\pm$ 2,80**#
ІПБ	$M \pm \sigma$	4,89 $\pm$ 1,35	10,0 $\pm$ 2,71**	7,88 $\pm$ 2,55**#
ШВС	$M \pm \sigma$	3,91 $\pm$ 1,32	8,97 $\pm$ 1,38**	8,56 $\pm$ 1,31**

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ відносно групи РА; # – $p < 0,05$ між групами РАФМ і РАФМн.

Групи пацієнтів із ізолюваним РА та РАФМ, репрезентативні за віком, включали здебільшого осіб віком 41–57 років, а група хворих на РАФМн – 49–66 років. Середній вік пацієнтів у групі РАФМн був достовірно вищим на 15,2 і 15,0 % порівняно з групами РА та РАФМ. Середня тривалість захворювання у хворих на РАФМ була невірогідно вищою (на 22,9 і 45,0 %), ніж у хворих на ізолюваний РА та РАФМн. Ранній РА (до 2 років) виявлено у 15,2 % хворих на ізолюваний РА й у 13,3 та 18,8 % хворих на РАФМ і РАФМн. Ризик ФМ був вищим у серонегативних хворих на РА: серопозитивність за АЦЦП та РФ зафіксовано у 75,4 і 74,7 % хворих на ізолюваний РА й лише у 43,3 % хворих на РАФМ (OR 2,90, 95,0% CI 1,36, 6,21). Серед хворих на РАФМн також превалювали серопозитивні особи – 62,5 % за РФ і 75,0 % за АЦЦП. Маркери центральної сенситизації (ЧТ, ІПБ) обернено корелювали з наявністю АЦЦП та РФ ($r = -0,24, -0,26, p < 0,01$) на відміну від психосоматичних розладів за ШВС. Пацієнти з РАФМ і РАФМн не відрізнялись за рентгенологічною стадією захворювання,

функціональним класом та частотою системних проявів від пацієнтів з ізольованим РА.

Групи хворих на ізольований РА, РАФМ і РАФМн були репрезентативними за показниками активності запального процесу, але відрізнялись за виразністю больового синдрому, важкістю перебігу захворювання та функціональними порушеннями (табл. 2). КБС у хворих на РАФМ та РАФМн була достовірно вищою на 72,3 та 53,3 %, ніж у хворих на ізольований РА, із зівставним рівнем СРБ, ШОЕ та КНС. Зокрема, КБС та КНС у хворих на ізольований РА становила 8,0 (6,0, 8,0) і 4,5 (3,0, 6,8), у хворих на РАФМ – 12,0 (10,0, 14,8) і 4,5 (3,8, 6,3), у хворих на РАФМн – 11,0 (8,8, 14,3) та 4,0 (4,0, 6,0) відповідно. За наявності маркерів ФМ у хворих на РА виявлено велику різницю між кількістю болючих і набряклих суглобів: показник КБС–КНС у хворих на РАФМ та РАФМн був достовірно вищим (у 3,18 та 2,5 рази), ніж у хворих на ізольований РА. Існує інформація, що у хворих на РА різниця КБС–КНС ≥ 7 свідчить про наявність ФМ із чутливістю 83,0 % та специфічністю 80,0 % [13]. За результатами нашого дослідження, КБС–КНС ≥ 7 виявлено у 60,0 % хворих на РАФМ, у 43,8 % хворих на РАФМн та у 2,5 % хворих на ізольований РА. КБС і КБС–КНС достовірно корелювали з маркерами ФМ – кількістю ЧТ ($r = 0,60, 0,50, p < 0,01$) та ШФ ($r = 0,66, 0,67, p < 0,01$), на відміну від КНС і маркерів активності запального процесу (ШОЕ, СРБ).

Таблиця 2

Клініко-лабораторні показники у хворих на ревматоїдний артрит залежно від наявності фіброміалгії за критеріями ACR 1990/mACR2010

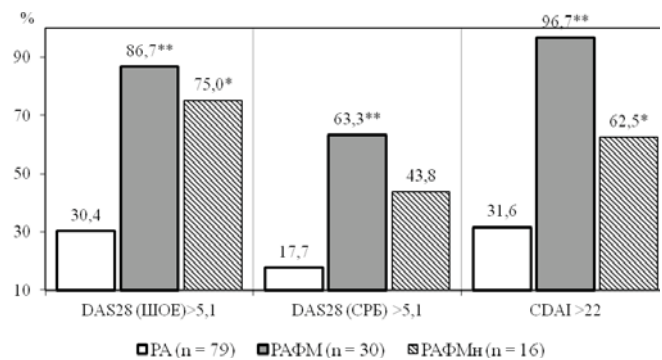
Показник		Групи хворих за ACR 1990 / mACR2010		
		РА, n = 79	РАФМ, n = 30	РАФМн, n = 16
КБС	M $\pm$ σ	7,37 $\pm$ 2,56	12,7 $\pm$ 2,56***	11,3 $\pm$ 3,32**
КНС	M $\pm$ σ	5,03 $\pm$ 2,03	5,33 $\pm$ 2,62	5,44 $\pm$ 2,87
КБС–КНС	M $\pm$ σ	2,34 $\pm$ 1,80	7,40 $\pm$ 2,43***	5,81 $\pm$ 2,37***#
КБС–КНС ≥ 7	n (%)	2 (2,5 %)	18 (60,0 %)**	7 (43,8 %)**
ШОЕ, мм/год.	M $\pm$ σ	31,3 $\pm$ 11,8	29,2 $\pm$ 11,0	32,4 $\pm$ 12,7
СРБ, мг/л	M $\pm$ σ	16,8 $\pm$ 14,1	14,2 $\pm$ 13,9	13,9 $\pm$ 8,31
ОАЗП, мм	M $\pm$ σ	36,1 $\pm$ 11,2	63,0 $\pm$ 12,5***	53,1 $\pm$ 10,9***#
ОАЗЛ, мм	M $\pm$ σ	45,1 $\pm$ 10,2	46,4 $\pm$ 11,0	47,4 $\pm$ 1,24
DAS28 (ШОЕ)	M $\pm$ σ	4,97 $\pm$ 0,56	5,81 $\pm$ 0,57***	5,60 $\pm$ 0,68***#
DAS28 (СРБ)	M $\pm$ σ	4,51 $\pm$ 0,55	5,31 $\pm$ 0,11***	5,08 $\pm$ 0,59**
СДАІ	M $\pm$ σ	20,5 $\pm$ 5,16	29,0 $\pm$ 5,64***	26,4 $\pm$ 6,17**
HAQ	M $\pm$ σ	1,49 $\pm$ 0,52	1,81 $\pm$ 0,34**	1,88 $\pm$ 0,46**
HAQ $> 2,0$	n (%)	15 (19,0)	12 (40,0)**	7 (43,8)

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ відносно групи РА; # – $p < 0,05$ між групами РАФМ і РАФМн.

ОАЗП у хворих на РАФМ і РАФМн була достовірно вищою (в 1,75 і 1,47), ніж у хворих на ізольований РА. Хворі на РА здебільшого оцінювали свій стан як легкий та помірно важкий – 35,0 (28,0, 42,5), тоді як

хворі на РАФМ і РАФМн визначали свій стан як помірно важкий і важкий – 64,0 (55,3, 66,8) та 53,5 (46,3, 60,3). Не виявлено достовірних відмінностей між групами пацієнтів за ОАЗЛ, яка відповідала діапазону середньої важкості.

Аналіз найбільш валідного показника активності РА – DAS28 (ШОЕ) засвідчив достовірні відмінності між групами хворих залежно від наявності ФМ. За середніми значеннями DAS28 (ШОЕ) у хворих на РАФМ і РАФМн був достовірно вищим на 16,9 та 12,7 %, ніж у хворих на ізольований РА. Висока активність захворювання за DAS28 (ШОЕ) $> 5,1$ виявлялась у 30,4 % хворих із ізольованим РА, 86,7 % хворих на РАФМ та 75,0 % хворих на РАФМн (OR 13,3, 95,0% CI 4,41, 40,3). Відмінності між групами хворих на РА та РАФМ за значенням DAS28 (С-РБ) були менш виразними (16,9 %), а за CDAI – трохи більшими (41,5 %), але загальна тенденція до підвищення активності РА за умов ФМ зберігалась (див. рисунок). Розподіл хворих на РА зі збільшенням активності захворювання за DAS28 (ШОЕ чи С-РБ) та CDAI був таким: ізольований РА $<$ РАФМн $\leq$ РАФМ.



Частота високої активності захворювання за DAS28 (ШОЕ), DAS28 (С-РБ) та CDAI у хворих на РА залежно від коморбідності з фіброміалгією. ** – $p < 0,01$; * – $p < 0,05$ відносно групи РА.

ФМ спричинила погіршення функціонального стану хворих на РА: індекс HAQ у хворих на РАФМ і РАФМн був достовірно вищим, ніж у хворих на ізольований РА, на 21,5 та 26,2 %. Серед хворих на РАФМ і РАФМн частіше виявляли пацієнтів із високими значеннями HAQ: медіана та інтерквартильний інтервал показника становили 1,81 (1,53, 2,13) і 1,94 (1,50, 2,25) проти 1,50 (1,13, 1,88) у хворих на ізольований РА. Частка осіб із дуже важкими обмеженнями фізичних функцій за індексом HAQ $\geq 2,0$ серед хворих на РАФМ і РАФМн була вдвічі вищою, ніж серед хворих на ізольований РА (OR = 2,95, 95,0% CI 1,32, 6,58).

У дослідженні [7] показано, що в когорті хворих на РА, асоційований з ФМ, виявлено вищий середній вік, більшу тривалість ранкової скрутості порівняно з хворими на ізольований РА. У інших працях не виявлено залежності ФМ від віку хворих і тривалості РА [10, 16]. Вищі показники DAS28 і CDAI у хворих на РА за наявності ФМ засвідчені у низці досліджень [7, 11, 19]. За L. C. Pollard et al. [11], DAS28 $\geq 5,1$

виявлено у 79,0 % хворих на РАФМ і в 20,0 % хворих на ізольований РА (OR = 14,3, 95,0% CI 5,5, 37,1). S. R. Karoor et al. [9] показали, що за критерієм КБС–КНС ≥ 7 серед хворих на РА зафіксовано 15,0 % осіб з ФМ, тоді як за критерієм ЧТ ≥ 11 – лише 6,0 %. Зауважмо, що в нашому дослідженні відмінності між хворими на ізольований РА та РАФМ за середніми значеннями DAS28 були трохи меншими, адже ми не залучали осіб із низькою активністю запального процесу чи в фазі ремісії (DAS28 < 3,2).

Існують дані, що у хворих на РА наявність будь-якої кількості позитивних ЧТ (≥ 11 , 6–10 чи 1–5) асоціюється з підвищенням DAS28, а найменш об'єктивними складовими індексу є КБС та ЗОАЗП [17]. За результатами наших досліджень, у загальній когорті хворих на РА індекс DAS28 достовірно корелював із кількістю ЧТ ($r = 0,50$, $p < 0,01$). Однак помітна модифікація DAS28 відбувалась за умов досягнення субпорогової кількості ЧТ (9–10), про що свідчать вірогідні відмінності між групами хворих із ізольованим РА та РАФМ.

Питання щодо зв'язку маркерів ФМ із показниками активності запального процесу та серологічними маркерами у хворих на РА є дискусійним. У хворих на первинну ФМ більш високий рівень С-РБ порівняно з практично здоровими особами [15]. У дослідженні SATCH у когорті із 1487 хворих із раннім РА не виявлено зв'язку маркерів запалення (КНС, ШОЕ, С-РБ) зі симптомами ФМ [13]. Не зафіксовано відмінностей за рівнем С-РБ та ШОЕ між хворими на РА та РАФМ і в інших дослідженнях [6, 16]. За деякою інформацією [13], у хворих на РА серопозитивність за АЦЦП асоціюється зі зниженням ризику ФМ (HR 0,48, 95,0% CI 0,26–0,88). У нашому дослідженні аналогічна закономірність спостерігалась щодо хворих на РАФМ, але у хворих на РАФМ (із менш виразним центральним больовим синдромом) частота серологічних маркерів була високою. Інформація щодо можливої ролі АЦЦП чи РФ у формуванні центральної гіперальгезії у хворих на РА відсутня.

Таким чином, у хворих на РА, асоційований з ФМ, активність захворювання за DAS28 і CDAI підвищується через «больову» складову (КБС, ЗОАЗП), тоді «запальна» складова (КНС, ШОЕ або С-РБ) майже не змінюється. Хворі на РАФМ старші від хворих на РАФМ, мають вищу частоту серопозитивності (за РФ і АЦЦП), менше виражений центральний і суглобовий больовий синдром, але не поступаються за функціональними порушеннями. Фенотипні особливості хворих на РА свідчать про необхідність модифікації діагностичних і лікувальних заходів у пацієнтів із фіброміальгічним варіантом захворювання.

Висновки. ФМ є незалежним чинником, який суттєво модифікує клінічний перебіг РА: спричинює підвищення активності захворювання за DAS28 (OR = 13,3, 95,0% CI 4,41, 40,3) і CDAI. У хворих на РАФМ індекси DAS28 і CDAI зростають за рахунок «больової» складової (КБС, ОАЗП), яка в 1,53–1,75 рази перевищує показники цих індексів у хворих на ізольований РА. Наявність ФМ у хворих на РА не асоціюється з активністю запального процесу (КНС, ШОЕ, С-РБ), рентгенологічною стадією та системними проявами. ФМ є вагомим чинником підвищення HAQ $\geq 2,0$ у хворих на РА (OR = 2,95, 95,0% CI 1,32, 6,58). За наявності ФМ у хворих на РА різниця між кількістю болючих та набряклих суглобів (КБС–КНС) вища (у 3,16 рази) і достовірно корелює з маркерами центральної сенситизації – кількістю ЧТ та ШФ ($r = 0,55$, $0,66$, $p < 0,01$). КБС–КНС ≥ 7 виявляється у 60,0 % хворих на РА, асоційований з ФМ, та у 19,0 % хворих на ізольований РА. Частота ФМ вища у серонегативних хворих на РА (OR 2,90, 95,0% CI 1,36, 6,21), а між маркерами центральної сенситизації (ЧТ, ШФ) та наявністю АЦЦП чи РФ виявлено обернений зв'язок ($r = -0,24$, $-0,26$, $p < 0,01$). Хворі на РА з неповним синдромом ФМ (ЧТ < 11, ШФ ≥ 13) відрізняються від хворих на РАФМ (ЧТ ≥ 11 , ШФ ≥ 13) більшим віком, вищою частотою серопозитивності за АЦЦП та РФ, меншою виразністю симптомів центральної сенситизації, але не поступаються за змінами DAS28, CDAI та HAQ.

Список літератури

1. Борткевич О. П. Клініко-діагностичне значення антитіл до циклічного цитрулінового пептиду у пацієнтів з різною тривалістю ревматоїдного артриту / О. П. Борткевич, Ю. В. Білявська // Український ревматологічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 58–64 (Bortkevych O. P. Clinical and diagnostic value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with different duration of rheumatoid arthritis / A. Bortkevych, Y. Bilyavskaya // Ukrainian Journal of Rheumatology. – 2008. – N 3. – P. 58–64).
2. Коваленко В. Н. Индивидуализация лечения ревматоидного артрита: курс на достижение оптимальных результатов / В. Н. Коваленко, И. Ю. Головач, О. П. Борткевич // Український ревматологічний журнал. – 2011. – № 3. – С. 5–15 (Kovalenko V. N. Personalization of treatment of rheumatoid arthritis: direction to achieving optimal results / V. N. Kovalenko, I. Y. Golovach, O. P. Bortkevych // Ukrainian Journal of Rheumatology. – 2011. – N 3. – P. 5–15).
3. Нейко Є. М. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему / Є. М. Нейко, Р. І. Яцишин, О. В. Штефюк // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 35–39 (Neiko E. M. Rheumatoid arthritis: a modern view on the problem / E. Neiko, R. Yatsyshyn, A. Shtefyuk // Ukrainian Journal of Rheumatology. – 2009. – N 2. – P. 35–39).
4. Сапон Д. Н. Проблемы диагностики и терапии пациентов с фибромиалгией / Д. Н. Сапон // Архів психіатрії. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 129–130 (Sapon D. N. Problems of Diagnosis and treatment of patients with fibromyalgia / D. Sapon // Archives of Psychiatry. – 2012. – Vol. 19, N 4. – P. 129–135).
5. A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis / N. Joharatnam, D. F. McWilliams, D. Wilson [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2015. – Vol. 17, N 1. – P. 11.

6. Andersson M. L. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years / M. L. Andersson, B. Svensson, S. Bergman // *J. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 40, N 12. – P. 1977–1985.
7. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis / A. Ranzolin, J. C. Brenol, M. Bredemeier [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 2009. – Vol. 61, N 6. – P. 794–800.
8. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia / F. Wolfe, D. J. Clauw, M. A. Fitzcharles [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38, N 6. – P. 1113–1122.
9. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis: driven by depression or joint damage? / S. R. Kapoor, S. L. Hider, A. Brownfield [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 29, N 6, suppl. 69. – P. 88–91.
10. Fibromyalgia is common and adversely affects pain and fatigue perception in North Indian patients with rheumatoid arthritis / V. Dhir, A. Lawrence, A. Aggarwal, R. Misra // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36, N 11. – P. 2443–2448.
11. Fibromyalgic rheumatoid arthritis and disease assessment / L. C. Pollard, G. H. Kingsley, E. H. Choy, D. L. Scott // *Rheumatology (Oxford)*. – 2010. – Vol. 49, N 5. – P. 924–928.
12. Gabriel Sh. E. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases / Sh. E. Gabriel, K. Michaud // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 11, N 3. – P. 229. doi: 10.1186/ar2669.
13. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort / Y. C. Lee, B. Lu, G. Boire [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72, N 6. – P. 949–954.
14. Marcus D. A. Fibromyalgia Definition and Epidemiology / D. A. Marcus, A. Deodhar // *Fibromyalgia. A Practical Clinical Guide*. Springer Science+Business Media, 2011. – XII, 200 p. (P. 9-21) DOI 10.1007/978-1-4419-1609-9_2.
15. Psychoneuroimmunological relationships in women with fibromyalgia / V. Menzies, D. E. Lyon, R. K. Elswick [et al.] // *Biol. Res. Nurs.* – 2013. – Vol. 15, N 2. – P. 219–225.
16. Roig V. D. Effect of the coexistence of fibromyalgia in the DAS28 index in women with rheumatoid arthritis / V. D. Roig, O. C. Hoces // *Rheumatol. Clin.* – 2008. – Vol. 4, N 3. – P. 96–99.
17. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Look beyond the disease activity score of 28 joints (DAS28): tender points influence the DAS28 in patients with rheumatoid arthritis / E. Ton, M. F. Bakker, S. M. Verstappen [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39, N 1. – P. 22–27.
18. Yunus M. B. The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions / M. B. Yunus // *Pain Res. Treat.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 584573. doi: 10.1155/2012/584573.
19. Zammurad S. Disease activity score in rheumatoid arthritis with or without secondary fibromyalgia / S. Zammurad, W. Munir, A. Farooqi // *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* – 2013. – Vol. 23, N 6. – P. 413–417.

Стаття надійшла до редакції журналу 4 вересня 2015 р.

Фіброміальгія як чинник модифікації клінічного перебігу ревматоїдного артриту

Л. С. Перебетюк

Досліджено клінічні особливості хворих, у яких ревматоїдний артрит (РА) асоційований із фіброміальгією. У хворих на РА, асоційований із ФМ, вища активність захворювання за DAS28 і CDAI (OR = 13,3, 95,0% CI 4,41, 40,3). Значні порушення фізичних функцій (HAQ > 2) виявлені у 40,0 % хворих на РА, асоційований із ФМ, та у 19,0 % хворих на ізольований РА. За наявності ФМ у хворих на РА різниця між кількістю болючих та набряклих суглобів (КБС–КНС) вища в 3,16 разу і достовірно корелює з маркерами центральної сенситизації (кількістю чутливих точок, шкалою фіброміальгічності). Частота ФМ вища серед серонегативних пацієнтів (OR = 2,90, 95,0% CI 1,36, 6,21). ФМ є незалежним чинником, який модифікує клінічний перебіг РА: зумовлює підвищення активності захворювання за DAS28 та CDAI, суттєво погіршує фізичні функції хворих на РА.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, фіброміальгія, DAS28, CDAI, HAQ, центральна сенситизація.

Fibromyalgia as a Modifying Factor of Clinical Course of Rheumatoid Arthritis

L. Perebetyuk

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common inflammatory joint disease, with a progressing severity and high disability. It is often combined with fibromyalgia, which can modify its course. This determines the need to study the features of rheumatoid arthritis in case of combination with FM.

Materials and research methods. 125 patients (100 % female) with RA were included in the study. In 46 of them RA was associated with FM. Mean age of the patients under investigation was 49.6 ± 12.8 years. The diagnosis RA was established by ACR/EULAR-2010 criteria, the diagnosis FM was established regarding ACR1990 and modified ACR2010 criteria. RA activity was evaluated by DAS28 and CDAI, functional status – by HAQ.

Results of the investigation and their discussion. By the evaluation of clinical features of patients in which the rheumatoid arthritis (RA) was associated with fibromyalgia (FM) it was found that these patients had a higher disease activity by DAS28 and CDAI (OR = 13.3, 95% CI 4.41, 40.3). Significant violations of the physical function (HAQ > 2) were found in 40.0 % of RA patients associated with FM, and in 19.0 % of patients with isolated RA. In the presence of FM in patients with RA the difference between the number of tender and swollen joints was 3.16 times higher and significantly correlated with the markers of the central sensitization (number of tender points fibromyalgia scale). FM frequency was higher among the patient with seronegative rheumatoid arthritis (OR = 2.90, 95% CI 1.36, 6.21).

Conclusions. FM is an independent factor that modifies the clinical course of the RA, causes an increased disease activity by DAS28 and CDAI, significantly impairs physical function for the RA patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, fibromyalgia, DAS28, CDAI, HAQ, central sensitization.



О. О. Абрагамович¹, У. О. Абрагамович¹,
Л. В. Циганик¹, О. В. Синенький², О. Т. Романюк¹

¹ Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

² Львівська обласна клінічна лікарня

Характеристика стану кісток у жінок у постменопаузі, хворих на системний червоний вовчак

Вступ. Остеопороз (ОП) – одне з найбільш поширених системних захворювань скелета, що характеризується зниженням маси кісткової тканини в одиниці об'єму, підвищенням крихкості кістки та ризику переломів [2]. За повідомленнями ВООЗ [1], ОП посідає третє місце після захворювань серцево-судинної системи та цукрового діабету в рейтингу основних медико-соціальних проблем, оскільки призводить до інвалідності та підвищення смертності через ускладнення, спричинені остеопоротичними переломами. Так, у жінок віком понад 50 років летальність сягає 2,8 %, що відповідає показнику смертності від раку грудної залози [1]. Зниження кісткової маси виникає у будь-якому віці, однак 85,0 % хворих на ОП – жінки в постменопаузі. Втрата кісткової маси розпочинається приблизно з 35 років і становить 0,5–1,0 %, а протягом перших років постменопаузи зростає до 7,0 % на рік. Ризик остеопоротичних переломів у жінок у постменопаузі становить 39,7 % [1].

Епідеміологічні дослідження свідчать, що поширеність низької мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) більша, ніж у загальній популяції: остеопенія діагностують у 25,0–75,0 % пацієнтів із СЧВ, а остеопороз – у 1,4–68,0 % [3]. Проблема ОП у пацієнтів із СЧВ заслуговує на особливу увагу із огляду на декілька обставин. По-перше, як і ОП, СЧВ виникає частіше у жінок, що, очевидно, свідчить про опосередковану участь статевих гормонів у патогенезі обох захворювань. По-друге, хронічне імунне запалення у пацієнтів із СЧВ може бути моделлю для вивчення ролі імунних медіаторів у виникненні ОП. По-третє, пацієнти із СЧВ переважно тривалий час приймають глюкокортикоїди (ГК), які посідають чільне місце у структурі етіопатогенетичних чинників виникнення вторинного ОП [4]. І нарешті, біохімічні маркери кісткового ремоделювання продукуються в разі як

ОП, так і суглобової деструкції у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини [4, 5].

Відомо, що метаболізм кісткової тканини забезпечується різноспрямованими, але асоційованими між собою процесами: формуванням кісткової тканини остеобластами і резорбцією кістки за участю остеокластів. Таким чином, інтенсивність утворення кісткової тканини та її руйнування можна оцінити, визначивши рівень біохімічних ферментів, що утворюються внаслідок активності остеокластів чи остеобластів. Біохімічними маркерами кісткового формування є остеокальцин – кістковий глютаміновий білок, що вивільняється остеобластами під час утворення кісткової тканини, та Р₁NP – амінотермінальний пропептид проколагену I типу, специфічний для формування колагену I типу. Процес кісткової резорбції характеризує β-crossLaps – ізомеризований C-кінцевий телопептид, специфічний для деградації колагену I типу в кістці [5]. За результатами проспективних досліджень, поєднання підвищення рівня маркерів резорбції чи маркерів формування у жінок у постменопаузі зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) асоціюється з підвищенням ризику виникнення переломів у 2,0–2,5 разу [1].

Проте в науковій літературі недостатньо праць, присвячених з'ясуванню особливостей стану кісток у жінок, які хворіють на СЧВ, тому це питання заслуговує на увагу.

Мета дослідження. Охарактеризувати стан кісток у жінок у пост менопаузі, хворих на системний червоний вовчак.

Матеріали та методи дослідження. Застосовано рандомізований спосіб включення хворих на СЧВ з попередньою стратифікацією за статтю і наявністю постменопаузального статусу. В обстеження включено 71 жінку (дослідна група) віком 47–68 років (середній вік на час обстеження $54,08 \pm 0,72$), яким діагностовано СЧВ згідно з критеріями Американської

колегії ревматологів (1982, 1997). Середня тривалість захворювання (СЧВ) – $13,83 \pm 0,97$ року; усі жінки на час обстеження перебували в постменопаузальному статусі. 100,0 % пацієнток уживали метилпреднізолон дозою 8,0–24,0 мг/добу (середня доза $11,94 \pm 0,55$ мг/добу) та препарати кальцію (добова доза 1000,0 мг) у комбінації з вітаміном D (добова доза 400,0 МО). Середня тривалість лікування ГК та комбінованими препаратами кальцію відповідала середній тривалості захворювання.

Обстежено також 30 практично здорових жінок віком 49–62 роки (середній вік на час обстеження $54,67 \pm 0,79$), у постменопаузальному статусі, які утворювали контрольну групу.

Для оцінки швидкості ремоделювання кісткової тканини досліджували маркери формування кісткової тканини: P_1NP та остеокальцин і біохімічний маркер кісткової резорбції β -crossLaps. Маркери ремоделювання кісткової тканини в сироватці крові визначали методом імунохімічного аналізу за допомогою автоматичного імунохімічного аналізатора COBAS E 411 фірми Roche (Швейцарія) з використанням комерційного тест-набору цієї ж фірми, відповідно до інструкцій.

Норми ґрунтувалися на референтних значеннях, зазначених виробником тест-систем у інструкції: остеокальцин (жінки до 50 років – 11,0–43,0 нг/мл; після 50 років – 15,0–46,0 нг/мл), P_1NP (жінки у постменопаузі – 16,27–73,87 нг/мл), β -crossLaps (жінки до 55 років < 0,573 нг/мл, жінки після 55 років < 1,008 нг/мл).

З метою оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили денситометричне дослідження п'яткової кістки за допомогою ультразвукового кісткового денситометра SONOST – 2000 фірми OsteoSys Co., Ltd (Південна Корея).

Визначали такі параметри ультразвукової денситометрії (УЗ-денситометрії):

- індекс міцності кісткової тканини (ІМКТ), індекс якості кістки – відображає структурно-функціональний стан губчастої кісткової тканини обстежуваних порівняно з категорією людей віком 20 років;

- Т-критерій (T-Score) – представляє МЩКТ вище від нижнього середнього значення для молодого віку, виражається в стандартних одиницях девіації – standard deviation (SD);

- Z-критерій (Z-Score) – представляє МЩКТ вище або нижче від очікуваного значення, що відповідає віковій популяційній нормі, виражається в одиницях відхилення – SD.

За Т-критерієм виділяють чотири категорії стану кісткової тканини:

нормальний: Т-показник $\geq -1,0$ SD ;
знижена кісткова маса (остеопенія, преклінічний остеопороз), Т-показник < -1,0 SD, але > -2,5 SD:

I ступінь – < -1,0 SD, але > -1,5 SD,

II ступінь – < -1,5 SD, але > -2,0 SD,

III ступінь – < -2,0 SD, але > -2,5 SD.

остеопороз: Т-показник $\geq -2,5$ SD без наявності у пацієнтів переломів у анамнезі;

важка форма остеопорозу: Т-показник $\geq -2,5$ SD із наявністю одного перелому чи більше в анамнезі [3].

Згідно з результатами УЗ-денситометрії, хворих на СЧВ буде стратифіковано за ступенем зниження МЩКТ і в утворених групах досліджено маркери ремоделювання кісткової тканини.

Статистичний аналіз опрацьовано в програмі Statistica 6.0 (Stat Soft, США).

Для всіх пацієнток проведено заходи щодо безпеки здоров'я, дотримання їхніх прав, людської гідності та морально-етичних норм згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами.

Результати дослідження та їх обговорення. Проаналізовано показники ультразвукової денситометрії хворих на СЧВ. У всіх пацієнток (100,0 %) виявлено зміни стану кісток: остеопенію I ступеня – у 16 (22,5 %), остеопенію II ступеня – у 19 (26,8 %), остеопенію III ступеня – у 24 (33,8 %), остеопороз – у 12, які становили 16,9 % загальної кількості пацієнтів із СЧВ (рис. 1).

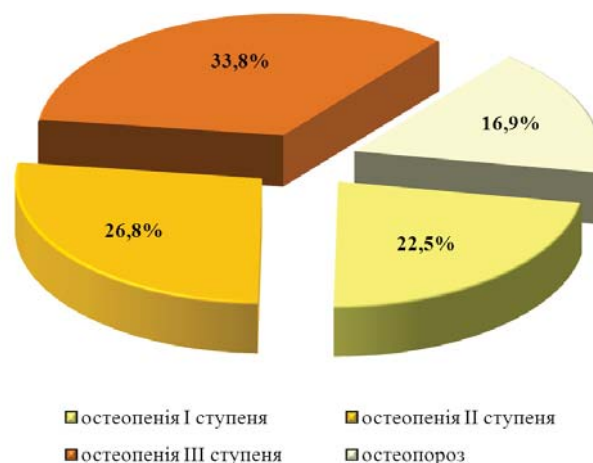


Рис. 1. Розподіл жінок, хворих на системний червоний вовчак, за ступенем зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Наступний крок – проведення аналізу показників ремоделювання кісткової тканини (остеокальцину, P_1NP , β -crossLaps) у сироватці крові цих пацієнток (табл. 1, рис. 2–4).

Таблиця 1

Середні показники маркерів ремоделювання кісткової тканини у жінок, хворих на системний червоний вовчак, у постменопаузі та практично здорових осіб

Показники кісткового ремоделювання	Хворі на СЧВ	Контрольна група
Остеокальцин, нг/мл	$21,42 \pm 1,11^*$	$1,66 \pm 0,03$
P_1NP , нг/мл	$44,35 \pm 1,60$	$42,01 \pm 0,96$
β -crossLaps, нг/мл	$0,44 \pm 0,02^*$	$0,29 \pm 0,02$

Примітка. * – $p < 0,001$ за t-критерієм Стюдента порівняно з показниками у практично здорових осіб відповідних віку і статі.

Показник формування кісткової тканини остеокальцин був достовірно підвищеним (на $19,76 \pm 1,11$; $p < 0,001$) у хворих на СЧВ порівняно з контрольною групою (рис. 2), а P_1NP -показник був вищим, але статистично недостовірним (рис. 3).

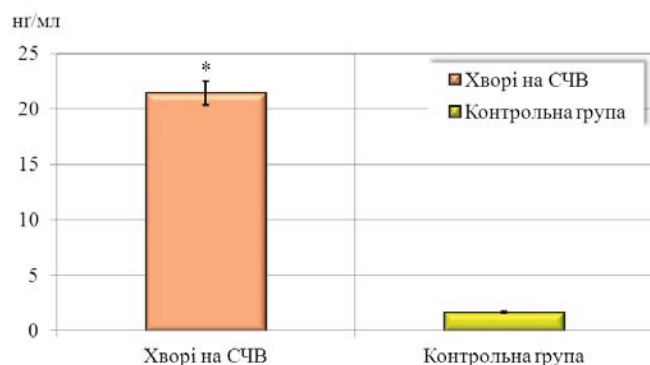


Рис. 2. Показник остеокальцину у жінок зі системним червоним вовчаком у постменопаузі та практично здорових осіб.

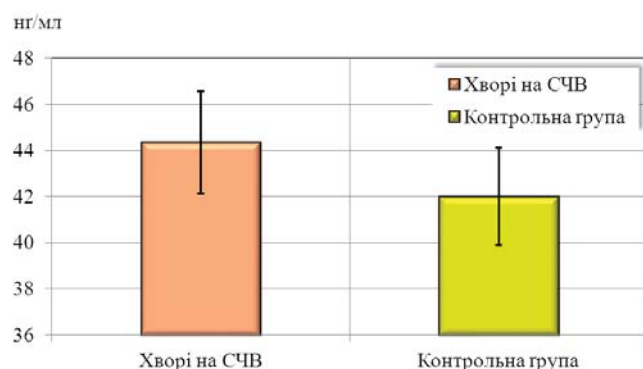


Рис. 3. Показник P_1NP у жінок зі системним червоним вовчаком у постменопаузі та практично здорових осіб.

Маркер кісткової резорбції β -crossLaps був достовірно вищим у пацієнок із СЧВ порівняно з контрольною групою (на $0,15 \pm 0,03$, $p < 0,001$) (рис. 4).

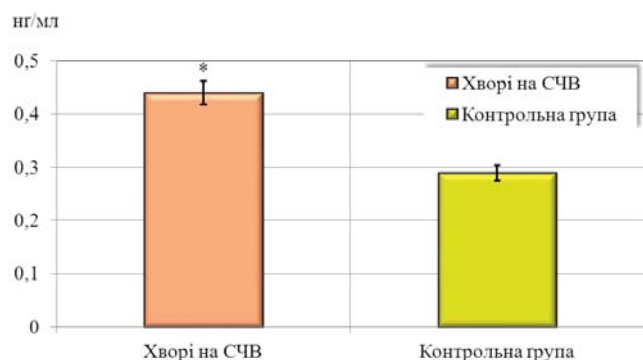


Рис. 4. Показник β -crossLaps у жінок зі системним червоним вовчаком у постменопаузі та практично здорових осіб.

За результатами УЗ-денситометрії усіх пацієнок із СЧВ розподілено на чотири групи залежно від ступеня зниження МЩКТ: до першої включено пацієнок із остеопенією I ступеня віком 47–61 рік (середній вік $51,93 \pm 1,20$), до другої – з остеопенією II ступеня віком 50–61 рік (середній вік $54,74 \pm 1,08$), до третьої – хворих на СЧВ, у яких виявлено остеопенію III ступеня, віком 49–68 років (середній вік $55,75 \pm 1,52$), до четвертої – з остеопорозом віком 51–62 роки (середній вік $56,50 \pm 1,65$) (табл. 2).

Таблиця 2

Середні показники УЗ-денситометрії у пацієнок зі системним червоним вовчаком з урахуванням ступеня зниження мінеральної щільності кісткової тканини

Показники УЗ-денситометрії	Хворі на СЧВ, $M \pm m$				
	Усього	I група	II група	III група	IV група
К-сть хворих	71	16	19	24	12
К-сть хворих, %	100,0	22,5	26,8	33,8	16,9
ІМКТ	$62,97 \pm 1,65$	$62,95 \pm 5,07$	$69,85 \pm 0,09$	$63,13 \pm 0,30$	$44,85 \pm 0,05$
T-критерій, SD	$-2,04 \pm 0,08$	$-1,2 \pm 0,05$	$-1,89 \pm 0,04$	$2,25 \pm 0,01$	$-3,23 \pm 0,04$
Z-критерій, SD	$-1,33 \pm 0,07$	$-0,60 \pm 0,06$	$-1,56 \pm 0,13$	$-1,27 \pm 0,05$	$-2,20 \pm 0,06$

Проаналізовано показники ремоделювання кісткової тканини (β -crossLaps, остеокальцин, P_1NP) у сироватці крові жінок, хворих на СЧВ, у постменопаузі залежно від ступеня зниження МЩКТ, які за результатами нашого дослідження були підвищеними у всіх дослідних групах порівняно з контрольною (табл. 3, рис. 5–7).

Таблиця 3

Середні показники маркерів ремоделювання кісткової тканини у жінок зі системним червоним вовчаком у постменопаузі з урахуванням ступеня зниження мінеральної щільності кісткової тканини та практично здорових осіб

Показники кісткового ремоделювання	Хворі на СЧВ, $M \pm m, p$				Контрольна група
	I група	II група	III група	IV група	
Остеокальцин, нг/мл	$20,60 \pm 2,15^{***}$	$19,68 \pm 1,87^{***}$	$22,70 \pm 2,01^{***}$	$22,49 \pm 1,80^{***}$	$1,66 \pm 0,03$
P_1NP , нг/мл	$38,81 \pm 3,72$	$38,08 \pm 1,72^*$	$52,70 \pm 6,42^*$	$44,94 \pm 4,36$	$42,01 \pm 0,96$
β -crossLaps, нг/мл	$0,35 \pm 0,04^*$	$0,37 \pm 0,02^{**}$	$0,54 \pm 0,04^{***}$	$0,45 \pm 0,05^{***}$	$0,29 \pm 0,02$

Примітки: * – $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента порівняно з показниками у контрольній групі; ** – $p < 0,01$ за t-критерієм Стьюдента порівняно з показниками у контрольній групі; *** – $p < 0,001$ за t-критерієм Стьюдента порівняно з показниками у контрольній групі.

У пацієток I групи статистично достовірно вищій, ніж у контрольній групі, були маркер формування кістки – остеокальцин (на $18,94 \pm 2,15$; $p < 0,001$) і маркер кісткової резорбції – β -crossLaps (на $0,06$ нг/мл $\pm 0,04$; $p < 0,05$).

У пацієток II групи порівняно з контрольною групою достовірно підвищилися два показники ремоделювання кісткової тканини: остеокальцин (на $17,96$ нг/мл $\pm 1,87$; $p < 0,001$) і β -crossLaps (на $0,08$ нг/мл $\pm 0,03$; $p < 0,01$) та знизився маркер формування кісткової тканини P_1NP (на $3,93$ мкг/л $\pm 1,98$; $p < 0,05$).

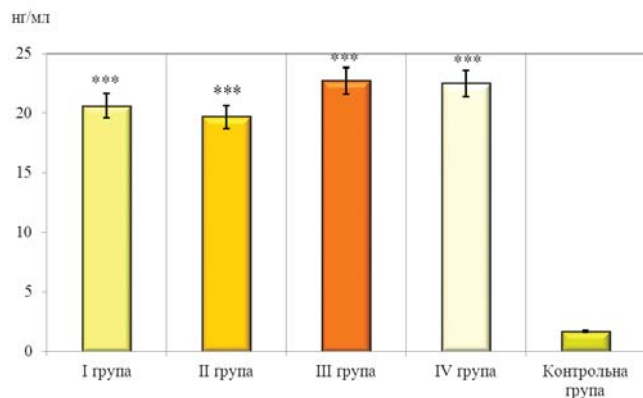


Рис. 5. Показник остеокальцину у жінок зі системним червоним вовчаком у постменопаузі з урахуванням ступеня зниження мінеральної щільності кісткової тканини, ***– $p < 0,001$.

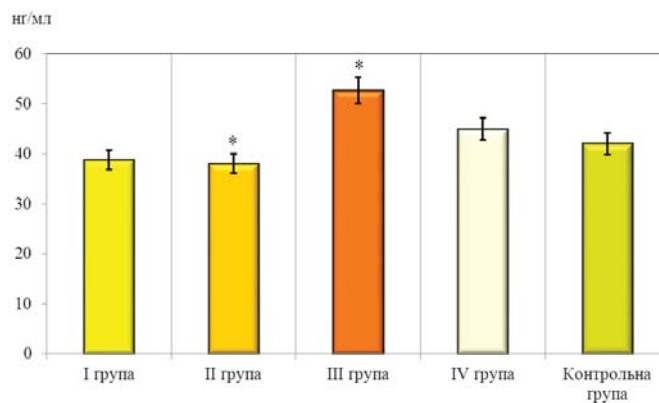


Рис. 6. Показник P_1NP у жінок, хворих на системний червоний вовчак, у постменопаузі з урахуванням ступеня зниження мінеральної щільності кісткової тканини, *– $p < 0,05$.

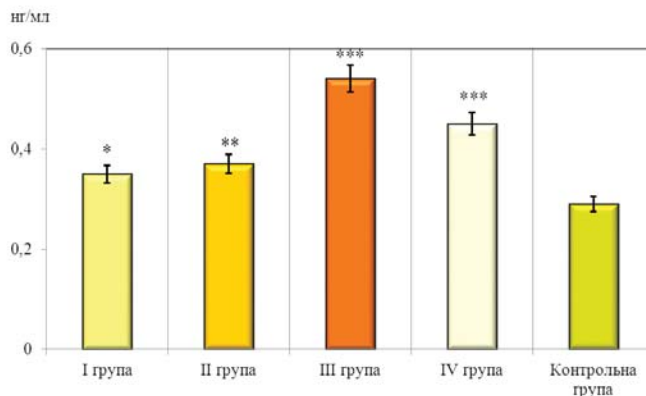


Рис. 7. Показник β -crossLaps у жінок зі системним червоним вовчаком у постменопаузі з урахуванням ступеня зниження мінеральної щільності кісткової тканини, *– $p < 0,05$; **– $p < 0,01$; ***– $p < 0,001$.

У пацієток III групи достовірно підвищилися показники остеокальцину, P_1NP і β -crossLaps (на $21,04$ нг/мл $\pm 4,04$, $p < 0,001$, $0,69$ нг/мл $\pm 6,49$, $p < 0,05$ і $0,25$ нг/мл $\pm 0,04$, $p < 0,001$ відповідно) порівняно з групою практично здорових осіб.

У пацієток IV групи достовірно підвищилися два показники ремоделювання кісткової тканини – остеокальцин (на $20,83$ нг/мл $\pm 1,8$, $p < 0,001$) і β -crossLaps (на $0,16$ нг/мл $\pm 0,05$, $p < 0,001$).

Аналіз отриманих біохімічних показників кісткового ремоделювання у сироватці крові хворих на СЧВ у постменопаузі порівняно з контрольною групою практично здорових осіб дав змогу визначити, що всі 100,0 % пацієток мали знижену МЩКТ і підвищений рівень біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини остеокальцину та β -crossLaps; у пацієток із I ступенем остеопенії та остеопорозом достовірно підвищені лише рівні остеокальцину та β -crossLaps; у хворих із II ступенем остеопенії достовірно підвищені остеокальцин та β -crossLaps, а маркер кісткового формування P_1NP знижений; у пацієток із III ступенем остеопенії достовірно підвищені всі досліджувані маркери ремоделювання кісткової тканини: остеокальцин, P_1NP та β -crossLaps.

Висновки. Таким чином, у дослідній групі у всіх хворих на системний червоний вовчак у постменопаузальному статусі змінений стан кісток за результатами дослідження як мінеральної щільності кісткової тканини, так і рівня біохімічних маркерів ремоделювання кістки з порушенням остеобластної та остеокластної функцій.

Список літератури

1. Коваленко В. М. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді : метод. рекомендації / В. М. Коваленко, В. В. Поворознюк. – К., 2010. – 50 с. (Kovalenko V. Recommendations for diagnosis, prevention and treatment of systemic osteoporosis in postmenopausal women: methodological guidelines / V. Kovalenko, V. Povorozniuk. – K., 2010. – 50 p.).
2. Національний підручник з ревматології / за ред. В. М. Коваленка, Н. М. Шуби. – К. : МОПОН, 2013. – С. 524–529 (National textbook of rheumatology / ed. V. Kovalenko, N. Shuba. – K. : MORION, 2013. – P. 524–529).

3. Bultink I. E. M. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus / Irene E. M. Bultink // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2012. – Vol. 64, N 1. – P. 2–8.
4. Chugh P. K. Management of women with systemic lupus erythematosus / P. K. Chugh // Maturitas. – 2013. – Vol. 75, N 3. – P. 207–214.
5. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis / G. Wheeler, M. Elshahaly, S. P. Tuck [et al.] // J. Translation. Med. – 2013. – Vol. 11. – P. 201.

Стаття надійшла до редакції журналу 31.05.2015 р.

Характеристика стану кісток у жінок у постменопаузі, хворих на системний червоний вовчак

О. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, Л. В. Циганик,
О. В. Синенький, О. Т. Романюк

Проаналізовано показники ремоделювання кісткової тканини (остеокальцин, P_1NP , β -crossLaps) у сироватці крові жінок, хворих на системний червоний вовчак, у постменопаузі порівняно з контрольною групою практично здорових осіб. На основі отриманих результатів зроблено висновок, що у всіх хворих на системний червоний вовчак (дослідна група) у постменопаузальному статусі змінений стан кісток за результатами дослідження як мінеральної щільності кісткової тканини, так і рівня біохімічних маркерів ремоделювання кістки з порушенням остеобластної та остеокластної функцій.

Ключові слова: системний червоний вовчак, маркери ремоделювання кісткової тканини, мінеральна щільність кісткової тканини.

Characteristics of Bone Tissue in Postmenopausal Women with Systemic Lupus Erythematosus

O. Abrahamovych, U. Abrahamovych, L. Tsyhanyk, O. Synenkyi, O. Romanyuk

Introduction. Osteoporosis is one of the most common systemic diseases of the skeletal system that is characterized by decreased bone mass per unit volume, increased bone fragility and risk of fractures. The prevalence of low bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) is high, compared to the general population: osteopenia is diagnosed in 25.0–75.0 % of patients with SLE and osteoporosis – in 1.4–68.0 % of patients with SLE. According to the results of prospective studies, it was found that the combination of increases in bone resorption markers or bone formation markers in postmenopausal women with low bone mineral density (BMD) is associated with the increased risk of fractures – by a factor of 2.0–2.5.

Purpose of the study. To characterize bone tissue in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus.

Materials and methods of the study. SLE patients were randomized in the study, stratified by sex and postmenopausal status. 71 women (experimental group) aged 47 to 68 years (mean age at the time of the study – 54.08 ± 0.72 years) with SLE diagnosed according to the criteria set by the American College of Rheumatology (1982, 1997) were included in the study. The mean disease (SLE) duration was 13.83 ± 0.97 years; all the women at the time of the study were in postmenopausal status. 100.0 % of the patients received methylprednisolone at a dose of 8.0 to 24.0 mg/day (mean dose – 11.94 ± 0.55 mg/day) and calcium supplements at a daily dose of 1000.0 mg in conjunction with vitamin D supplement at a daily dose of 400.0 IU. The mean duration of glucocorticoid treatment in conjunction with calcium and vitamin D supplements corresponded to the mean duration of disease.

The control group comprised 30 almost healthy women aged 49 to 62 years (mean age at the time of the study – 54.67 ± 0.79 years) in postmenopausal status.

Two bone formation markers (osteocalcin and P_1NP) and one bone resorption biochemical marker (β -crossLaps) were used to assess the rate of bone remodeling.

The ultrasound bone densitometry of the calcaneus was conducted in order to evaluate the structural and functional state of bone tissue. The densitometry was performed using the ultrasound bone densitometer SONOST–2000 (OsteoSys Co., Ltd, Seoul, Korea).

The statistical analysis was performed using Statistica 6.0 package (Stat Soft Inc, USA).

Results of the study and their discussion. In all patients with SLE (100.0 %), changes in bone tissue were found: the first stage of osteopenia – in 16 patients (22.5 %), the second stage of osteopenia – in 19 patients (26.8 %), the third stage of osteopenia – in 24 patients (33.8 %), osteoporosis – in 12 patients (16.9 %).

Osteocalcin levels were significantly elevated (by 19.76 ± 1.11 ; $p < 0.001$) in SLE patients, compared to the control group, and P₁NP levels were higher, but not statistically significantly. β -crossLaps marker was significantly higher in patients with SLE, compared to the control group (by 0.15 ± 0.03 , $p < 0.001$). According to the results of ultrasound densitometry, all patients with SLE were divided into four groups depending on the degree of BMD loss: the first group included patients with the first stage of osteopenia; the second group included patients with the second stage of osteopenia; the third group included patients with the third stage of osteopenia; and the fourth group – patients with osteoporosis.

Patients of the 1st group had statistically significantly higher levels of bone formation marker – osteocalcin (by 18.94 ± 2.15 ; $p < 0.001$) – and bone resorption marker – β -crossLaps (by $0.06 \text{ ng/ml} \pm 0.04$, $p < 0.05$), compared to the control group.

Patients of the 2nd group had significantly higher levels of two bone remodeling markers – osteocalcin (by $17.96 \text{ ng/ml} \pm 1.87$; $p < 0.001$) and β -crossLaps (by $0.08 \text{ ng/ml} \pm 0.03$, $p < 0.01$); a lower level of bone formation marker – P₁NP (by $3.93 \text{ mcg/L} \pm 1.98$; $p < 0.05$), compared to the control group.

Patients of the 3rd group had significantly increased levels of osteocalcin, P₁NP and β -crossLaps (by $21.04 \text{ ng/ml} \pm 4.04$, $p < 0.001$; $0.69 \text{ ng/ml} \pm 6.49$, $p < 0.05$; and $0.25 \text{ ng/ml} \pm 0.04$, $p < 0.001$, respectively), compared to the group of almost healthy women.

Patients of the 4th group had significantly higher levels of two bone remodeling markers: osteocalcin (by $20.83 \text{ ng/ml} \pm 1.8$; $p < 0.001$) and β -crossLaps (by $0.16 \text{ ng/ml} \pm 0.05$, $p < 0.001$), compared to the control group.

Conclusions. The results of bone densitometry and the obtained levels of bone remodeling biochemical markers associated with the defects in both osteoblast and osteoclast functions show that all patients with SLE in postmenopausal status who comprised experimental group had indeed changes in bone tissue.

Keywords: systemic lupus erythematosus, markers of bone remodeling, bone mineral density.

**І. В. Паньків**

Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці

Вплив підвищеної функції щитоподібної залози на стан кісткової тканини

Вступ. Згідно з сучасною класифікацією остеопору за етіологічним і патогенетичним принципом, синдром тиротоксикозу належить до патологічних станів, які призводять до вторинного остеопору [1, 2]. У підвищеній концентрації гормони щитоподібної залози (ЩЗ) зв'язуються зі своїм рецептором у ядрі остеобластів, пришвидшують кістковий метаболізм і збільшують кісткову резорбцію [3, 6]. Експериментально визначено експресію рецепторів до тиротропного гормону (ТТГ) на остеобластах і остеокластах тварин та культурах кісткових клітин людини [11]. У дослідженні [10] у гризунів, повністю позбавлених рецепторів до ТТГ, констатовано зменшення маси тіла, а також маси і довжини кісток. Уведення трийодтироніну (T_3) і тироксину (T_4) сприяло нормалізації маси тіла, але не маси і довжини кісток. Ці експерименти припускають можливість впливу ТТГ незалежно від гормонів ЩЗ на метаболізм кісткової тканини.

У працях [4, 8] показано, що низький рівень ТТГ асоціюється зі зниженими показниками мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у жінок у періоді менопаузи. У проспективному когортному дослідженні [7] не виявлено зв'язку між зниженням рівня ТТГ і швидкістю втрати маси кісток у жінок похилого віку. Суперечливість результатів може бути зумовлена відмінностями патогенезу зниження рівня ТТГ: внаслідок супресивного лікування, функціональної автономії ЩЗ або тиростатичного лікування хворих із високим титром антитіл [5, 9].

Окрім цього, опубліковані результати раніше проведених досліджень не відображають частоту й характер кісткових уражень у хворих із синдромом тиротоксикозу, з урахуванням його ступеня важкості, тривалості, вікових і статевих особливостей. Поширеність синдрому тиротоксикозу вимагає вивчення стану кісткової системи у таких хворих.

Мета дослідження. Вивчити частоту і структуру ураження кісткової тканини у хворих із синдромом тиротоксикозу, а також з'ясувати особливості клініч-

ного перебігу остеопору з урахуванням важкості й тривалості захворювання.

Матеріали та методи дослідження. У групу спостереження включено 65 хворих із тиротоксикозом віком 22–67 років (середній вік $38,4 \pm 0,8$ року), у т.ч. 50 жінок віком 22–67 років (середній вік $38,1 \pm 0,9$ року) і 15 чоловіків віком 28–59 років (середній вік $39,7 \pm 1,1$ року). Серед обстежених жінок було 37 пацієнток зі збереженою менструальною функцією і 13 – у періоді постменопаузи. До контрольної групи увійшли 20 здорових осіб віком 23–62 роки (середній вік $41,7 \pm 1,3$ року), із них 14 жінок (6 – зі збереженою менструальною функцією, 8 – у періоді менопаузи) та 6 чоловіків.

Діагноз синдрому тиротоксикозу поставлено за наявності характерних клінічних симптомів, зниження рівня ТТГ і підвищення рівня вільних T_4 і T_3 (згідно з наказом МОЗ України від 27.04.2006 р. № 254). Групи обстежених із тиротоксикозом сформували із хворих з дифузним токсичним зобом (ДТЗ) – 30 (46,2 %), змішаним токсичним зобом – 28 (43,1 %), багатовузловим токсичним зобом – 7 (10,7 %). Оцінювали антропометричні показники: зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ). В основній і контрольній групах виключали випадки вторинного остеопору, зумовленого супутньою хворобою або вживанням лікарських засобів, що впливають на метаболізм кісткової тканини.

Хворих із порушеннями функції ЩЗ розподілено на декілька груп. Із огляду на те що МЩКТ залежить не лише від статі й віку, а й від стану репродуктивної функції, вивчено стан МЩКТ окремо у пацієнток зі збереженим менструальним циклом та у жінок у періоді постменопаузи.

Біохімічний аналіз крові (загальний та йонізований кальцій, фосфор, лужна фосфатаза) проводили на біохімічному аналізаторі стандартними наборами. Рівень біохімічного маркера β -термінального телопептиду колагену I типу (β -СТх) визначали імуноферментним методом у лабораторії відділу клінічної фізіології і патології опорно-рухового апарату ДУ

«Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України».

МЩКТ визначали методом двофотонної рентгенівської абсорбціометрії поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегнової кістки (денситометр Lunar Prodigy Primo фірми General Electric, США). Оцінювали мінеральну щільність губчастої тканини (окремо кожного хребця поперекового відділу хребта – L_1 , L_2 , L_3 , L_4 , а також усього проміжку L_1 – L_4 з міжхребцевими щилинами). Згідно з рекомендаціями робочої групи ВООЗ щодо обстеження та лікування хворих на остеопороз, діагностику остеопорозу здійснювали, ґрунтуючись на Т-критерії: оцінка виразності остеопенії (від -1 до -2,5 SD), остеопорозу (нижче -2,5 SD), діапазон нормальних коливань МЩКТ від 1 до -1 SD, що відповідає: < 67,0 % – остеопороз, 67,0–80,0 % – остеопенія, 100,0 ± 20,0 % – нормальна МЩКТ, > 120,0 % – остеосклероз. Для визначення структурно-функціонального віку кісткової системи застосовували методику В. В. Поворознюка [2].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням параметричної і непараметричної статистики. Методи описової статистики включали середню арифметичну величину (М), середнє квадратичне відхилення (σ) і середню похибку середньої величини (m). Достовірність відмінностей між середніми значеннями параметрів визначали за допомогою t-критерію Стюдента. Кореляційний аналіз проводили з використанням непараметричного критерію Спірмана. Ступінь взаємозв'язку трактували як слабкий за значень r від 0 до 0,29, середній – від 0,3 до 0,69, сильний – від 0,7 до 1,0. Визначали Т-критерій (порівняння з піковими значеннями МЩКТ осіб молодого віку, виражене в стандартному відхиленні – SD) і відсоткове відхилення від стандарту. Оцінювали Z-критерій, який характеризував відхилення МЩКТ від показників осіб тих же статі й віку (у SD).

Дослідження проведено відповідно до етичних принципів Гельсінкської декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. і схвалене Комісією з питань етики при Буковинському державному медичному університеті.

Результати дослідження та їх обговорення. Серед 65 хворих із синдромом тиротоксикозу остеопороз у одній із двох основних локалізацій – поперековий відділ хребта (L_1 – L_4) і проксимальний відділ стегнової кістки – виявлено у 4 (6,2 %), остеопенію – у 29 (44,6 %). Загалом зниження МЩКТ спостерігалось у 33 (50,8 %) пацієнтів. Остеопороз одночасно у двох ділянках не виявлено, остеопенію у цих ділянках діагностовано в 11 (16,9 %) пацієнтів. У контрольній групі всіх вікових категорій чоловіків і жінок остеопороз не виявлено, а остеопенію діагностовано у 3 (15,0 %), що статистично значуще нижче, ніж у пацієнтів із тиротоксикозом.

Кількісні показники МЩКТ в усіх ділянках вимірювання були статистично значуще нижчі у пацієнтів із тиротоксикозом порівняно з показниками у контрольній групі (табл. 1). Розподіл МЩКТ по ділянках сканування в обстежених хворих відповідає характеру розподілу МЩКТ у осіб контрольної групи.

Відсоток зниження МЩКТ у обстежених пацієнтів із синдромом тиротоксикозу порівняно з особами контрольної групи становив у хребті 5,6 %, у проксимальному відділі правої стегнової кістки – 13,8 % і лівої – 11,2 %.

Значення Т-критерію, які свідчать про відхилення від значень щільності кісткової тканини осіб молодого віку, у хворих із тиротоксикозом становили в хребті від -3,2 до 2,5 SD, у проксимальному відділі правої стегнової кістки від -2,7 до 1,6 SD, лівої – від -2,8 до 1,6 SD, у середньому від -0,4 до -0,5 SD відповідно. У контрольній групі середні показники Т-критерію становили 0,5 і 0,4 відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Показники мінеральної щільності кісткової тканини у хворих із синдромом тиротоксикозу порівняно з контрольною групою (М ± SD)

Показники	Синдром тиротоксикозу, n = 65	Контрольна група, n = 20
Середній вік, роки	38,4 ± 0,8	41,7 ± 1,3
ІМТ, кг/м ²	23,1 ± 0,3*	25,2 ± 0,4
Поперековий відділ хребта (L_1 – L_4), г/см ²	1,08 ± 0,02*	1,14 ± 0,02
Проксимальний відділ стегна (праворуч), г/см ²	0,87 ± 0,01*	0,99 ± 0,02
Проксимальний відділ стегна (ліворуч), г/см ²	0,89 ± 0,01*	0,99 ± 0,02
Проксимальний відділ стегна (загалом), г/см ²	0,89 ± 0,01*	0,97 ± 0,02

Примітка. * – достовірність відмінностей показників у обстежених хворих порівняно з контрольною групою за $p < 0,05$.

Значення Z-критерію (вікова норма МЩКТ) у хворих із тиротоксикозом становило у хребті від -2,9 до 2,5 SD, у проксимальному відділі правої стегнової кістки – від -2,7 до 1,9 SD, лівої – від -2,6 до 1,7 SD, у середньому -0,26 і -0,38 SD відповідно. У контрольній групі середні показники Z-критерію становили 0,5 і 0,4 відповідно ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз показав статистично значущий негативний зв'язок між МЩКТ і віком пацієнтів ($r = -0,42$; $p < 0,05$), а також слабкий кореляційний зв'язок із тривалістю тиротоксикозу ($r = -0,18$; $p < 0,05$) і важкістю захворювання ($r = -0,18$; $p < 0,05$). Позитивний кореляційний зв'язок виявлено між МЩКТ і зростом ($r = 0,27$; $p < 0,05$), масою тіла ($r = 0,29$; $p < 0,05$), а також між рівнем вільного T_4 і МЩКТ ($r = 0,19$).

Із огляду на те що МЩКТ достовірно знижується після настання менопаузи, яка є одним із основних чинників ризику виникнення остеопорозу, здійснено порівняння МЩКТ у жінок зі збереженою менструальною функцією, що страждають на тиротоксикоз, та жінок у постменопаузі. У жінок зі збереженою менструальною функцією остеопороз не був діагностований, остеопенія виявлена у 13 (35,1 %) обстежених. Серед хворих жінок у постменопаузі остеопороз виявлений у 2 (15,4 %), остеопенія – у 10

(76,9 %). У контрольній групі незалежно від віку остеопороз не виявлено, а остеопенія спостерігалася лише у трьох жінок у постменопаузі. Показники Т-критерію у жінок, хворих на тиротоксикоз, зі збереженим менструальним циклом, становили в середньому -0,3 SD. У контрольній групі середні показники Т-критерію досягали 0,9 SD ($p < 0,05$). Показники Z-критерію у жінок із тиротоксикозом у середньому становили 0,2 SD, у контрольній групі – 0,4 SD ($p < 0,05$).

У чоловіків, що страждають на тиротоксикоз, остеопороз не виявлено в жодній із двох ділянок сканування, а явища остеопенії спостерігалися у трьох осіб (20,0 %). У чоловіків із контрольної групи остеопороз і остеопенію не діагностовано. Показники Z-критерію у чоловіків із тиротоксикозом у хребті становили від -1,5 SD до 2,2 SD, у проксимальному відділі стегнової кістки – від -1,9 SD до 1,1 SD, у середньому 0,4 SD і -0,3 SD відповідно. У осіб контрольної групи середні показники Z-критерію в цих ділянках становили 0,5 SD і 0,8 SD ($p > 0,05$ і $p < 0,05$). Показники Т-критерію в хребті перебували в межах від -1,6 SD до 1,8 SD, у проксимальному відділі стегнової кістки – від -1,8 SD до 1,1 SD, у середньому 0,6 SD і -0,3 SD відповідно. У осіб контрольної групи середні показники Т-критерію в цих ділянках становили 0,8 SD і 0,7 SD ($p > 0,05$ і $p < 0,05$).

В усіх обстежених хворих на тиротоксикоз показники кальцію (загального та йонізованого) і фосфору в крові відповідали референтним значенням. Рівень лужної фосфатази (маркера кісткоутворення) перевищував норму в 22 (59,5 %) жінок зі збереженою менструальною функцією, в 11 (84,6 %) жінок у постменопаузі та у 10 (66,7 %) чоловіків із тиротоксикозом ($p < 0,05$). Результати обстежень наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Показники тиреоїдної функції та кісткового метаболізму у хворих із синдромом тиротоксикозу

Показники	Хворі з тиротоксикозом (основна група)			Контрольна група		
	Чоловіки	Жінки (з менстру. функцією)	Жінки (у періоді пост-менопаузи)	Чоловіки	Жінки (з менстру. функцією)	Жінки (у періоді пост-менопаузи)
n	15	37	13	6	8	8
Вік, роки	39,7 ± 1,1	34,7 ± 0,8	53,7 ± 1,1	40,9 ± 1,8	36,2 ± 1,2	56,7 ± 1,7
ТТГ, мОД/л	0,07 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,09 ± 0,03	1,94 ± 0,08	1,87 ± 0,07	1,98 ± 0,08
Вільний Т ₃ , пмоль/л	6,3 ± 0,7	5,9 ± 0,5	6,7 ± 0,8	1,7 ± 0,1	2,3 ± 0,2	2,1 ± 0,2
Вільний Т ₄ , пмоль/л	26,8 ± 1,9	23,9 ± 1,3	22,7 ± 1,2	13,8 ± 0,7	14,8 ± 0,8	14,1 ± 0,9
Кальцій, ммоль/л	2,23 ± 0,09	2,21 ± 0,04	2,18 ± 0,04	2,43 ± 0,09	2,37 ± 0,06	2,27 ± 0,04
Фосфор, ммоль/л	1,08 ± 0,02	1,09 ± 0,02	1,06 ± 0,03	1,16 ± 0,03	1,24 ± 0,03	1,11 ± 0,03
Лужна фосфатаза, МО/л	316,4 ± 11,9	311,6 ± 10,8	392,4 ± 14,7	236,2 ± 10,1	173,5 ± 11,8	169,8 ± 10,1

Проведено кореляційний аналіз показників МЩКТ і лужної фосфатази у хворих на тиротоксикоз залежно від статі й віку. Виявлено помірний зв'язок у проксимальному відділі стегнової кістки ($r = -0,29$) за відсутності зв'язку в ділянці хребта у жінок зі збереженою менструальною функцією; у жінок у постменопаузі кореляційний зв'язок відзначався в проксимальному відділі стегнової кістки ($r = -0,27$) і в хребті ($r = -0,34$); у хворих на тиротоксикоз чоловіків кореляційного зв'язку не виявлено. Крім цього, зафіксовано позитивний кореляційний зв'язок між рівнем вільного Т₄ і МЩКТ у хребті ($r = 0,32$) і в проксимальному відділі стегнової кістки ($r = 0,37$) у жінок зі збереженою менструальною функцією, а в жінок у постменопаузі виявлено негативний кореляційний зв'язок у хребті ($r = -0,27$) і в проксимальному відділі стегнової кістки ($r = -0,34$). У групі хворих чоловіків констатовано позитивний помірний кореляційний зв'язок у проксимальному відділі стегнової кістки ($r = 0,26$).

У обстежених хворих із синдромом тиротоксикозу достовірно ($p < 0,05$) збільшився вміст β-СТх (найбільш інформативний показник кісткової резорбції). Так, середній рівень β-СТх у чоловіків із тиротоксикозом становив $1,18 \pm 0,09$ пг/мл, у жінок зі збереженою менструальною функцією – $1,29 \pm 0,14$ пг/мл, у жінок у постменопаузі – $1,47 \pm 0,15$ пг/мл. У контрольній групі вміст β-СТх становив: у чоловіків – $0,61 \pm 0,08$ пг/мл, у жінок зі збереженим менструальним циклом – $0,62 \pm 0,07$ пг/мл, у жінок у постменопаузі – $0,67 \pm 0,08$ пг/мл. Кореляційний аналіз також показав статистично значущий помірний взаємозв'язок між МЩКТ і вмістом β-СТх у групі чоловіків із синдромом тиротоксикозу ($r = 0,44$ для хребта і $r = -0,67$ – для проксимального відділу стегнової кістки).

Серед хворих на тиротоксикоз жінок зі збереженою менструальною функцією також відзначалася негативна кореляція ($r = -0,41$ для проксимального відділу стегнової кістки і для ділянки хребта $r = -0,23$). У групі обстежених із тиротоксикозом жінок у постменопаузі також виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок ($r = -0,68$ для проксимального відділу стегнової кістки і для хребта $r = -0,17$). Зафіксовано помірний кореляційний зв'язок між рівнем вільного Т₄ і β-СТх у чоловіків ($r = 0,94$), у жінок зі збереженою менструальною функцією ($r = 0,17$) та в жінок у постменопаузі ($r = 0,27$).

Отже, в обстежених хворих на тиротоксикоз, як чоловіків, так і жінок усіх вікових груп, констатовано пришвидшення процесів кісткового обміну, зокрема, посилення кісткової резорбції.

Висновки. У хворих із синдромом тиротоксикозу мінеральна щільність кісткової тканини достовірно нижча, а частота остеопорозу і остеопенії – вища порівняно з показниками осіб загальної популяції відповідного віку. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини у хворих із синдромом тиротоксикозу, на відміну від контрольної групи, виявлено як у жінок у постменопаузі, так і в жінок зі збереженою

менструальною функцією. Аналіз показників кісткового метаболізму у хворих на тиротоксикоз свідчить про пришвидшення кісткової резорбції. Визначено кореляційний зв'язок підвищеного рівня вільного тироксину з маркерами кісткового обміну та мінеральної щільності кісткової тканини. Тривалість ти-

ротоксикозу перебуває у негативній кореляції з мінеральною щільністю кісткової тканини. Кістковий метаболізм пришвидшується в разі декомпенсації тиротоксикозу, що підтверджується кореляцією між рівнем вільного тироксину та вмістом β -термінального телопептиду колагену I типу.

Список літератури

1. Балаболкин М. И. Фундаментальная и клиническая тиреодология / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. – 816 с. (Balabolkin M. Fundamental and clinical thyroidology / M. Balabolkin, E. Klebanova, V. Kreminskaja. – M.: Publishing House «Medicine», 2007. – 816 p.).
2. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): у 3 т. / В. В. Поворознюк. – К., 2009. – Т. 3. – 664 с. (Povorozniuk V. Disease of the bone and muscular system in people of different age. 3 vol. / V. Povorozniuk. – K., 2009. – Vol. 3. – 664 p.).
3. Brent G. A. Clinical practice. Graves' disease / G. A. Brent // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2594–2605.
4. González-Rodríguez L. A. Thyroid dysfunction in an adult female population: A population-based study of Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) / L. A. González-Rodríguez, M. E. Felici-Giovanini, L. Haddock // P. R. Health Sci. J. – 2013. – Vol. 32. – P. 57–62.
5. Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study / A. Svare, T. I. Nilsen, T. Bjoro [et al.] // Europ. J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 161. – P. 779–786.
6. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease / T. Yasuda, Y. Okamoto, N. Hamada [et al.] // Endocrine. – 2013. – Vol. 43. – P. 230–232.
7. The association between serum thyrotropin levels and bone mineral density in healthy euthyroid men / B. J. Kim, S. H. Lee, S. J. Bae [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2010. – Vol. 73, N 3. – P. 396–403.
8. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: the Tromso study / G. Grimnes, N. Emaus, R. M. Joakimsen [et al.] // Thyroid. – 2008. – Vol. 18. – P. 1147–1155.
9. Thyroid function and bone mineral density among Indian subjects / R. K. Marwaha, M. K. Garg, N. Tandon [et al.] // Indian J. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 16. – P. 575–579.
10. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling / E. Abe, R. C. Marians, W. Yu [et al.] // J. Cell. – 2003. – Vol. 115. – P. 151–162.
11. Vitamin D deficiency modulates Graves' hyperthyroidism induced in BALB/c mice by thyrotropin receptor immunization / A. Misharin, M. Heverson, C. R. Chen [et al.] // Endocrinology. – 2009. – Vol. 150. – P. 1051–1060.

Стаття надійшла до редакції журналу 24.08.2015 р.

Вплив підвищеної функції щитоподібної залози на стан кісткової тканини

І. В. Паньків

Досліджено частоту і структуру ураження кісткової тканини у 65 хворих із синдромом тиротоксикозу. Визначено, що у цих хворих показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) достовірно нижчі, а частота остеопорозу і остеопенії – вища порівняно з показниками в осіб загальної популяції відповідного віку. Виявлено несприятливий вплив підвищеного рівня тиреоїдних гормонів на МЩКТ. Аналіз маркерів кісткового метаболізму показав пришвидшення кісткової резорбції. Зафіксовано кореляційний зв'язок підвищеного рівня вільного тироксину з маркерами кісткового обміну і МЩКТ. Тривалість синдрому тиротоксикозу перебуває у негативній кореляції з МЩКТ. Декомпенсація тиротоксикозу пришвидшує кістковий обмін, що підтверджується виявленою кореляцією між рівнем вільного тироксину і вмістом β -термінальних телопептидів колагену I типу.

Ключові слова: тиротоксикоз, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопороз, остеопенія.

Influence of Thyroid Hyperfunction on Bone System Changes

I. Pankiv

Introduction. Bone density measurements during the last decade have demonstrated that bone loss is common in patients with overt hyperthyroidism and to a lesser extent in those with subclinical hyperthyroidism, whether caused by nodular goiter or excessive doses of thyroid hormone.

Overt hyperthyroidism is associated with accelerated bone remodeling, reduced bone density, osteoporosis, and an increase in fracture rate. The bone density changes may or may not be reversible with therapy. These changes in bone metabolism are associated with negative calcium balance, hypercalciuria and, rarely, hypercalcemia.

Purpose of the study. To investigate frequency and structure of bone disease in patients with thyrotoxicosis, and also to find out the features of clinical manifestations of osteoporosis, taking into account the duration of disease.

Materials and research methods. 65 patients with thyrotoxicosis syndrome were included. The bone density based on the T-score of femoral neck and lumbar vertebrae were compared between three groups.

For densitometry, dual-energy X-ray absorptiometry was used to measure the bone density in lumbar vertebrae (L_1-L_4 , anterior-posterior measurements) and femoral neck. The measurement was performed by an expert technician using densitometer Lunar Prodigy Primo, General Electric, USA. A complete set of data was collected for each patient and include: Patient's age, history of hypothyroidism or other chronic diseases, weight, height, body mass index (BMI), T-score data of lumbar, and femoral neck densitometry, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, Vitamin D and TSH levels and duration of hypothyroidism.

The Ethics Committee of the Bukovinian State Medical University approved this study, and a written informed consent was obtained from all study participants. Data of 65 individuals was analyzed using the regression analysis, analysis of variances and Mann-Whitney (for non-parametric quantitative data) tests. Continuous variables were summarized using means and standard deviation; frequencies and percentages were used to summarize categorical variables. A $p < 0,05$ was considered statistically significant.

Results of the investigation and their discussion. Indexes of bone mineral density was decreased, and frequency of osteoporosis and osteopenia was higher as compared to population indexes in persons of corresponding age.

Osteoporosis in one of two basic localizations is lumbar department (L_1-L_4) and proximal femur was found in 4 patients (6.2 %), osteopenia – in 29 (44.6 %). On the whole the decline of bone mineral density was observed in 33 (50.8 %) patients.

Correlation analysis showed statistically significant negative correlation between mineral bone density and age of patients ($r = -0.42$, $p < 0.05$), and also weak correlation with the thyrotoxicosis duration ($r = -0.18$; $p < 0.05$). Positive correlation was found between mineral bone density and height ($r = 0.27$; $p < 0.05$), body mass index ($r = 0.29$; $p < 0.05$), and also between the free thyroxine level and mineral bone density ($r = 0.19$).

Conclusions. The expressed unfavorable influence of thyroid hormones high levels is set on bone mineral density.

Analysis of bone metabolism markers showed the acceleration of bone resorption. There were significant correlation between the free thyroxine high levels and the markers of bone mineral density.

Duration of thyrotoxicosis syndrome had negative correlation with indexes of bone mineral density. During thyrotoxicosis decompensation there is an acceleration of bone exchange, that was confirmed by the significant correlation between the free thyroxine levels and C-terminal peptide.

Keywords: thyrotoxicosis, bone mineral density, osteoporosis, osteopenia.

**О. М. Слаба**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Особливості змін параметрів пероксидного гемолізу еритроцитів у хворих на генералізований пародонтит у поєднанні із залізодефіцитною анемією

Вступ. Серед пріоритетних напрямів розвитку стоматології одне з чільних місць посідає проблема стоматологічних захворювань пародонта, що часто виникають у осіб молодого віку, супроводжують різні соматичні хвороби зі схильністю в цих випадках до наростання важкості. Сьогодні в центрі уваги перебувають дослідження, спрямовані на виявлення чинників, від яких залежить відповідь макроорганізму хворих на генералізований пародонтит (ГП) на будь-який патологічний екзогенний вплив. Зокрема, таким системним чинником впливу на виникнення та перебіг захворювань пародонта є залізодефіцитна анемія (ЗДА). За наявності ЗДА спостерігаються значні порушення метаболізму в організмі внаслідок анемічної гіпоксії та сидеропенії. Як відомо, у хворих на захворювання пародонта порушуються всі види обміну: білкового, жирового, вуглеводного.

Сучасні дослідження доводять факт існування певного зв'язку між рівнем мікроелементів у організмі та процесами вільнорадикального окиснення. Дослідження взаємозв'язку між рівнем пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та пероксидної модифікації білків показали, що в разі утворення активних форм кисню спостерігаються зміни в процесах, що виконують численні регуляторні функції і водночас є неспецифічними маркерами патологічного стану організму.

Механізм гіпоксичного ураження тканин і клітин різних органів значною мірою зумовлений станом системного кровоплину у взаємозв'язку не лише з гемодинамічними характеристиками, але й зі станом системи крові. Насамперед – це зміна функціонально-метаболічних характеристик та фізико-хімічних параметрів еритроцитів. Їх висока здатність під час зниження еластичності клітинних мембран є визна-

чальною ланкою у сповільненні капілярного кровоплину, що істотно видозмінює кисневе постачання. Це потребує гіпоксичного стимулювання еритропоезу із залученням у синтез еритроцитів наявних резервів заліза, що є однією з ланок компенсаторних реакцій, спрямованих на забезпечення збільшення кисневої ємності крові, а в кінцевому підсумку – кисневого забезпечення та ефективності утилізації кисню в реparatorно-компенсаторних процесах.

Інтегративним критерієм змін у системі вільнорадикального гомеостазу вважають показник пероксидного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). Оперативна реакція еритроцитів на зміни інтенсивності ПОЛ пояснюється високим рівнем їх участі в системі антиоксидантного захисту [1–4]. Водночас із аналізу літературних джерел відомо, що надмірна активація в еритроцитах процесів ліпопероксидації суттєво зменшує плинність еритроцитарних мембран, змінює агрегаційну та деформаційну здатність цих клітин, що загалом знижує їх неспецифічну резистентність до дії чинників ураження. Тому зміни параметрів пероксидної резистентності еритроцитів як відображення комплексу метаболічних зсувів, пов'язаних із розвитком запальних процесів у тканинах пародонта, можуть бути використані для вивчення структурно-метаболічних змін за наявності ГП.

Мета дослідження. Оцінити наявність і зміни показників пероксидного гемолізу еритроцитів у хворих на генералізований пародонтит у поєднанні із залізодефіцитною анемією.

Матеріали та методи дослідження. Під час дослідження вивчено показник ПГЕ у 46 жінок, хворих на ЗДА (основна група), та у 41 жінки без

ЗДА (група порівняння). Середній вік становив $38,65 \pm 4,64$ року.

Капілярну кров ясен для біохімічного дослідження брали зранку натще. Рот полоскали теплою водою, зубний ряд обкладали ватними валиками, ділянку ясен обробляли спиртом і висушували. Стерильним стратифікатором для взяття крові робили укол со-сочка глибиною 3,5 мм, найчастіше в ділянці 34, 33, 43, 44 зубів. Щоб запобігти розпливанню крові, за-стосовували вазелін. Як антикоагулянт використовували гепарин (30 од. на 1,0 мл крові). Кров центрифугували при 2500 об. упродовж 30 хв.

Ступінь вірогідності отриманих результатів дослідження оцінювали методами варіаційної статистики, застосовуючи програму Statistica for Windows, електронні таблиці Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з отриманими результатами, у групах хворих із різним ступенем важкості ГП без супутньої патології зафіксовано зниження резистентності еритроцитів до пероксидіндукованого гемолізу, в міру того як наростали клінічні прояви ГП. Відповідно показник ПГЕ за умов ГП початкового і I ступенів зростав у 1,24 разу, ГП II ступеня – в 1,51 разу, а ГП III ступеня – в 1,66 разу проти осіб з інтактним пародонтом ($11,22 \pm 0,9$, $p < 0,05$). Це, очевидно, зв'язано з прогресуванням запальних процесів у навколозубних тканинах, що спричиняє порушення цілісності еритроцитарних мембран та загалом ураження мікроциркуляторного русла. Отже, зміни параметрів пероксидної резистентності еритроцитів як відображення комплексу метаболічних зсувів, зумовлених запальними процесами у тканинах пародонта, виявились інформативним тестом для оцінювання характеру структурно-метаболічних змін у разі ГП.

Показники ПГЕ виявились діагностично значимими і за порівняльного аналізу уражаючих ефектів під час запально-дистрофічних процесів у тканинах пародонта без та на тлі анемії. Це особливо важливо, оскільки показник ПГЕ не лише свідчить про індукцію вільнорадикальних пероксидних процесів, але й опосередковано відображає порушення гемореологічних характеристик. Відповідно в осіб з ГП і ЗДА, що триває до 5 років, зафіксовано достовірне збільшення (на 34,0 %) пероксидного гемолізу проти групи осіб з інтактним пародонтом, а також тенденцію до зменшення резистентності еритроцитів проти відповідної контрольної групи без супутньої патології з аналогічною важкістю його перебігу (див. таблицю). Якщо анемія тривала понад 5 років, відсоток гемолізованих клітин у аналогічній клінічній групі вірогідно зростав як проти осіб з інтактним пародонтом (на 52,0 %), так і щодо попередньої клінічної групи (на 12,0 %). Вірогідно значущою була різниця між клінічною групою з анемією понад 5 років та без анемії (на 28,0 %).

Показники ПГЕ у капілярній крові ясен пацієнтів досліджуваних груп, % ($M \pm m$)

Стан пародонта	Хворі на ГП без ЗДА (група порівняння)	Хворі на ГП із ЗДА (основна група)	
		Тривалість ЗДА до 5 років	Тривалість ЗДА понад 5 років
Обстежені з інтактним пародонтом (контрольна група)	$11,22 \pm 0,90$ (n = 10)	–	–
Генералізований пародонтит початкова – I ст.	$13,88 \pm 0,48^*$ (n = 10)	$15,04 \pm 0,51^{* \bullet}$ (n = 10)	$17,02 \pm 0,70^{* \bullet}$ (n = 8)
Генералізований пародонтит – II ст.	$16,94 \pm 0,54^*$ (n = 10)	$18,05 \pm 0,66^{* \bullet}$ (n = 12)	$21,78 \pm 0,74^{* \bullet}$ (n = 19)
Генералізований пародонтит – III ст.	$18,64 \pm 0,48^*$ (n = 11)	$20,94 \pm 0,56^*$ (n = 12)	$24,27 \pm 0,45^{* \bullet}$ (n = 19)

Примітки: * – значущість різниці ($p < 0,05$) відносно норми; $\bullet$ – значущість різниці ($p < 0,05$) відносно відповідної контрольної групи хворих без супутньої патології.

Із наростанням важкості захворювання жінок на ГП на тлі ЗДА тривалістю до 5 років зменшувалася стійкість еритроцитів до пероксидного гемолізу. Відповідно у хворих на ГП II ступеня показник відсотка гемолізу еритроцитів сягав значень у 1,6 разу вище, ніж у осіб з інтактним пародонтом, та на 10,0 % більше, ніж у хворих на ГП аналогічного ступеня важкості без ЗДА. Тривалість анемії впливала на зниження резистентності еритроцитів до пероксидного гемолізу. Це виявлялось збільшенням на 94,0 % гемолізованих клітин стосовно осіб з інтактним пародонтом та на 43,0 % – проти відповідної контрольної групи без супутньої патології у хворих на ГП II ступеня ($p < 0,05$). У пацієнтів з ГП III ступеня на тлі анемії до 5 років ПГЕ зростав на 86,0 % проти осіб з інтактним пародонтом та на 20,0 % – щодо відповідної контрольної групи хворих ($p < 0,05$). За більш тривалої анемії у цій клінічній групі показник ПГЕ зріс більш ніж удвічі проти осіб з інтактним пародонтом та у 1,3 разу – щодо відповідної контрольної групи без супутньої патології ($p < 0,05$).

Висновки. У хворих на ГП у поєднанні з ЗДА виявлено зниження резистентності еритроцитів до пероксидіндукованого гемолізу у міру наростання клінічних проявів генералізованого пародонтиту. Відповідно, показник пероксидіндукованого гемолізу у хворих на ГП початкового – I ступенів зростав у 1,24 разу, у хворих на ГП II ступеня – у 1,51 разу, а у випадку ГП III ступеня – у 1,66 разу проти осіб з інтактним пародонтом ($11,22 \pm 0,9$ %, $p < 0,05$). Це свідчить про

прогресування запальних процесів у навколорубних тканинах і, як наслідок, порушення цілісності еритроцитарних мембран та загалом ураження мікроциркуляторного русла. Зафіксовано вірогідне наростаюче підвищення ступеня ППЕ на тлі прогресування

й тривалості анемії, що є інтегративним показником поглиблення порушень внутрішньосудинного гомеостазу та потенціюванням виникнення мікроциркуляторної гіпоксії.

Список літератури

1. Белінська І. В. Експериментальна анемія : динаміка показників крові і еритроцитарних індексів та вміст заліза і міді в сироватці на піку анемії у щурів / І. В. Белінська // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2010. – № 5. – С. 36–41 (Belinska I. Experimental Anemia : Dynamics of Blood and Red Blood Cell Indices and the Content of Iron and Copper in the Serum at the Peak of Anemia in Rats / I. Byelinska // Ukr. J. Hematol. Transfusiol. – 2010. – N 5. – P. 36–41).
2. Матюшичев В. Б. Изменения показателей тромбоцитов периферической крови при железодефицитной анемии / В. Б. Матюшичев, В. Г. Шамратова // Гематология и трансфузиология. – 2005. – Т. 50, № 2. – С. 29–32 (Matyushichev V. Changes in Peripheral Blood Platelets in Case of Iron Deficiency Anemia / V. Matyushichev, V. Shamratova // Hematol. Transfusiol. – 2005. – Vol. 50, N 2. – P. 29–32).
3. Слугоцька І. В. Вплив АТФ-лонг на гнучкість еритроцитів та мікрореологічні властивості крові у хворих на залізодефіцитну анемію із безсимптомною дисфункцією / І. В. Слугоцька, І. П. Вакалюк // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 1. – С. 84–85 (Sluhotska I. Effect of ATP-long and Flexibility of Red Blood Cells and Blood Microrheological Properties in Patients with Iron Deficiency Anemia with Asymptomatic Dysfunction / I. Sluhotska, I. Vakalyuk // Bull. Scientific Research. – 2007. – N 1. – P. 84–85).
4. Шкала Л. В. Мікроелементи : біологічна роль у організмі людини / Л. В. Шкала // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 125–127 (Shkala L. Micronutrients : Biological Role in Humans / L. Shkala // Galician Drug Gazette. – 2003. – Vol. 10, N 4. – P. 125–127).

Стаття надійшла до редакції журналу 12 червня 2015 р.

Особливості змін параметрів пероксидного гемолізу еритроцитів у хворих на генералізований пародонтит у поєднанні із залізодефіцитною анемією

О. М. Слаба

Зміни параметрів пероксидної резистентності еритроцитів як відображення комплексу метаболічних зсувів, пов'язаних із розвитком запальних процесів у тканинах пародонта, можуть слугувати інформативним тестом для оцінки характеру структурно-метаболічних змін у разі пародонтиту у хворих на залізодефіцитну анемію. За результатами досліджень, показники пероксидіндукованого гемолізу виявились діагностично значимими і за порівняльного аналізу уражаючих ефектів у разі запально-дистрофічних процесів у тканинах пародонта на тлі анемії. Це особливо важливо, зважаючи на те, що показник пероксидіндукованого гемолізу не лише вказує на індукцію вільнорадикальних пероксидних процесів, а й опосередковано відображає порушення гемореологічних характеристик.

Ключові слова: пероксидний гемоліз еритроцитів, пероксидна резистентність еритроцитів, генералізований пародонтит, залізодефіцитна анемія.

Peculiarities in Changes of Peroxide Haemolysis of Erythrocytes in Patients with Generalized Periodontitis Combined with Iron Deficiency Anemia

O. Slaba

Introduction. Changes of peroxide resistance of erythrocytes as a reflection of the metabolic displacements, relating to the development of inflammation in the periodontal tissues can serve as an informative test for the assessment of the nature of structural and metabolic changes during the development of periodontitis in patients with iron deficiency anemia.

Purpose of the study To assess the presence and changes of peroxide haemolysis of erythrocytes in patients with generalized periodontitis combined with iron deficiency anemia.

Materials and methods of research. The results of peroxide haemolysis of erythrocytes in 46 women with iron deficiency anemia (the control group) and 41 women without one (the comparison group) were observed. The average

age was 38.65 ± 4.64 years. Gingival capillary blood was collected for biochemical studies in the morning, the patients were fasting. Heparin was used as anticoagulant (30,0 units by 1,0 ml of blood). The blood was centrifuged at 2500.0 rpm for 30 min.

Methods of variation statistics using the program *Statistica for Windows*, spreadsheet *Excel* were used to assess the degree of probability of the results.

Results of the investigation and their discussion. According to the results, a decrease of the resistance of red blood cells to peroxide-induced haemolysis with the increasing of the clinical manifestations of generalized periodontitis was observed in groups of the patients with different degrees of severity of generalized periodontitis without any other additional pathology (index of peroxide haemolysis of erythrocytes with prime generalized periodontitis of the I stage was increased by 1.24 times, with generalized periodontitis of the II stage – by 1.51 times and with generalized periodontitis of the III stage – by 1.66 times comparing to the individuals with intact parodontium ($11.22 \pm 0.9, p < 0.05$)).

People with generalized periodontitis and iron deficiency anemia lasting up to 5 years had reliable increase (34.0 %) of peroxide haemolysis comparing to the individuals with intact parodontium. In analogical clinical group with anemia, lasting for more than 5 years, percentage of hemolyzed cells was increased comparing to the individuals with intact parodontium (in 52.0 %) and comparing to the previous group (in 12.0 %). Was found the difference between the clinical group with anemia lasting up to 5 years and without one (in 28.0 %). The erythrocytes stability to peroxide haemolysis was reducing in case of the increasing of the disease severity in women with generalized periodontitis and iron deficiency anemia lasting up to 5 years. Duration of anemia influenced on the erythrocytes peroxide resistance reducing. It was found the increase of the percentage of hemolyzed cells – in 94.0 % in relation to people with intact parodontium and in 43.0 % comparing to a certain group of the patients with generalized periodontitis of the II stage and without pathology ($p < 0.05$). In patients with generalized periodontitis of the III stage and anemia lasting up to 5 years the level of peroxide haemolysis of erythrocytes increased in 86.0 % comparing to the patients with intact parodontium and in 20.0 % in comparison with the control group ($p < 0.05$). In case of more prolonged anemia in this clinical group the increase of the erythrocytes peroxide haemolysis index was increased more than twice compared to the persons with the intact parodontium and by 1.3 times – respectively to the control group ($p < 0.05$).

Conclusions. According to the results, peroxide resistance of erythrocytes was proved to be diagnostically significant and also within comparative analysis of effects in the development of inflammatory and degenerative processes in periodontal tissues with or without anemia. This is especially useful considering the fact that peroxide resistance of erythrocytes indicates not only on the induction of free- radical peroxide processes, but also indirectly reflects disorders of hemorheological characteristics

Keywords: peroxide haemolysis of erythrocytes, peroxide resistance of erythrocytes, generalized periodontitis, iron deficiency anemia.



**В. А. Барілка¹, В. Л. Матлан², С. В. Примак¹,
О. Я. Виговська¹, О. О. Шалай¹**

¹ ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини
НАМН України», м. Львів

² Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Роль фактора некрозу пухлин і його розчинних рецепторів у виникненні мієлосупресії у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію

Вступ. Мієлосупресія, з вираженою анемією та/або тромбоцитопенією, належить до несприятливих прогностичних чинників у клінічному перебігу хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ). Порушення гемопоезу у хворих на ХЛЛ може спонукати до замісних гемотрансфузій і коригування тактики лікування ХЛЛ з метою знизити мієлотоксичність цитостатичної хіміотерапії [1, 6]. Загальновизнаним для з'ясування стадії цієї хвороби, за класифікацією К. Rai (1975) чи J. Binet (1981), є обов'язкове врахування зниження рівня гемоглобіну та вмісту тромбоцитів у периферійній крові (ПК) хворих на ХЛЛ, адже з'являється щораз більше свідчень про те, що анемія та/або тромбоцитопенія метастатичного походження у хворих на ХЛЛ мають суттєво гірше прогностичне значення, ніж гемоцитопенії автоімунного генезу чи зумовлені спленомегалією [1].

Найчастіше мієлосупресія виникає внаслідок метастазів кісткового мозку (КМ) лейкемічними клітинами, які можуть витіснити паростки нормальних CD 34⁺ клітин-попередників гемопоезу (КПП) із середовища або індукувати апоптоз КПП під інтенсивним впливом декретованих цитокінів [4, 6]. Одним із ключових регуляторів гемопоезу, який часто нагромаджується в крові пацієнтів з ХЛЛ, є ліганд/рецепторна система фактора некрозу пухлин (TNF), що розглядається як можлива прогностична ознака перебігу ХЛЛ. TNF – плейотропний цитокін, який є важливим індуктором апоптозу, медіатором запалення, кахексії та анемії, а також росту неопластичних В-клітин [6, 14].

Водночас деякі повідомлення засвідчили позитивний протипухлинний ефект локального застосування малих доз TNF у комбінації з іншими лікарськими засобами, зокрема, у хворих на меланоми, тоді як парентеральне введення великих доз TNF дослідним тваринам не сумісне з життям і обмежує використання цитокіну в клінічній онкологічній практиці [2, 15, 17]. Труднощі

керування поведінкою TNF у організмі зумовлені різною експресією на клітинах-мішенях двох специфічних типів рецепторів – TNFR1 (p55) і TNFR2 (p75). Під час імунних реакцій поверхневі домени рецепторів, які містять центри зв'язування лігандів, зазнають протеолізу, переходять у розчинний стан із утворенням протеїнів, sTNFR1 і sTNFR2. У циркуляторному руслі sTNFR1 і sTNFR2 переважно виконують роль фізіологічних інгібіторів активності TNF [15, 17]. Доведено, що порушення співвідношення вмісту TNF та його розчинних рецепторів, sTNFR1 і sTNFR2, у крові пацієнтів з ХЛЛ корелює з особливостями перебігу захворювання, проте остаточна роль TNF, sTNFR1 і sTNFR2 у виникненні мієлосупресії вивчена недостатньо [3, 14, 15, 17].

Мета дослідження. З'ясувати роль TNF, sTNFR1 і sTNFR2 у виникненні мієлосупресії у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію (В-ХЛЛ).

Матеріали та методи дослідження. Досліджували плазму ПК 74 хворих на В-ХЛЛ (дослідна група – 43 чоловіки і 31 жінка віком від 40 до 79 років, середній вік $62,6 \pm 9,8$ року), які не отримували спеціального лікування перед обстеженням. Пацієнти з попереднім діагнозом В-ХЛЛ потрапляли в клініку Інституту патології крові та трансфузійної медицини для надання високоспеціалізованої гематологічної допомоги. Під час ушпиталення пацієнта проводили ретельну оцінку анамнезу хвороби та диференціальну діагностику В-ХЛЛ відповідно до міжнародних критеріїв Національного інституту раку (NCI, США) [1, 9]. Після підтвердження діагнозу В-ХЛЛ брали ПК у пацієнтів для визначення концентрації TNF, sTNFR1 і sTNFR2.

Кров (10,0 мл) брали з ліктьової вени пацієнтів натще в окрему стерильну пробірку з гепарином (5,0 од/мл крові). Після центрифугування плазму по 0,3–0,5 мл відбирали у стерильні пластикові пробірки та

зберігали при мінус 30 °C до визначення концентрації TNF, sTNFRI і sTNFRII.

Хворих із діагнозом В-ХЛЛ розподіляли на групи за поширеністю лейкоемічного процесу відповідно до загальноприйнятих класифікацій стадій В-ХЛЛ за K. Rai (1975) та J. Binet (1981) [1, 9]. Визначаючи стадії за класифікацією J. Binet, обраною для аналізу отриманих результатів, у 10 пацієнтів діагностували стадію хвороби «А». На цій стадії рівень гемоглобіну (Hb) має становити $\geq 100,0$ г/л, а кількість тромбоцитів $\geq 100,0 \times 10^9$ /л, зон ураження лейкоемічним процесом $< 3,0$. У 22 пацієнтів діагностовано стадію «В», на якій, крім зазначених вище показників, зони ураження поширювалися до $\geq 3,0$. У 42 осіб діагностовано розгорнуту стадію «С», на якій рівень Hb $< 100,0$ г/л та/або тромбоцитів $< 100,0 \times 10^9$ /л. Зони ураження – лімфатичні вузли в ділянці голови/ший (включно з кільцем Вальдєра), підщелепні, пахвові, пахвинні групи лімфатичних вузлів, ураження селезінки, ураження печінки [1, 9].

Концентрацію TNF визначали біологічним методом із використанням чутливої культури клітин фібробластів миші лінії L929, як описано раніше [13].

Концентрацію sTNFRI та sTNFRII визначали імуноферментним методом із використанням наборів (BioSource Europe S. A., Бельгія). Дослідження проводили у повторях, згідно з робочими протоколами. Побудову стандартної калібрувальної кривої та обчислення концентрації sTNFRI і sTNFRII виконували в програмі Ridawin.

Отримані результати порівнювали з показниками гемограми ПК пацієнтів на різних стадіях В-ХЛЛ. До контрольної групи увійшли 15 здорових осіб – донорів крові аналогічних статі та віку.

Для статистичного опрацювання фактичного матеріалу використані методи варіаційної статистики, їх вірогідність оцінювали за допомогою критерію Стюдента (t); вірогідність різниці між середніми значеннями двох сукупностей $p < 0,05$. Взаємозв'язок між концентрацією TNF, sTNFRI, sTNFRII та показниками гемограми ПК пацієнтів на різних стадіях В-ХЛЛ визначали за коефіцієнтом кореляції (r), який обчислювали в програмі Excel.

Дослідження проведено відповідно до етичних принципів Гельсінкської декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Результати дослідження та їх обговорення. Визначали концентрацію TNF, sTNFRI і sTNFRII в плазмі ПК хворих на В-ХЛЛ у взаємозв'язку з показниками гемограми ПК, керуючись гіпотезою, що TNF, sTNFRI і sTNFRII секретуються неопластичними В-лімфоцитами, які інфільтрують КМ і можуть локально індукувати мієлосупресію таких хворих [1, 2, 4–6, 10, 14, 17].

Визначали загальний вміст TNF (суміш ізоформ TNF α і TNF β), оскільки за результатами, отриманими методом проточної цитофлюориметрії, на поверхні клітин хворих на В-ХЛЛ є обидва типи специфічних рецепторів TNF – TNFRI і TNFRII, що мали високу

чутливість до обох ізоформ TNF (TNF α і TNF β) [3, 10]. Крім цього, в контрольних дослідженнях використовували рекомбінантний людський TNF (rhTNF; CSHA, Sigma), який містив TNF α і TNF β з подібним цитотоксичним впливом на тестову культуру L929 [13].

Результати дослідження наведені в таблиці. Показники кореляції (r), які відображали взаємозв'язок між концентраціями TNF, TNFRI та TNFRII у плазмі ПК пацієнтів і показниками гемограми, наведені нижче.

Концентрація фактора некрозу пухлин і його розчинних рецепторів у плазмі крові хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкоемію залежно від стадії хвороби та показників гемограми

Група/ показник	Величина і кількість обстежених хворих (n)	TNF, нг/мл	sTNFRI, нг/мл	sTNFRII, нг/мл
		M $\pm$ m, p	M $\pm$ m, p	M $\pm$ m, p
Кон- трольна група	n = 15	0,089 $\pm$ 0,017	1,210 $\pm$ 0,014	4,170 $\pm$ 0,231
Дослідна група хворих на В-ХЛЛ	n = 74	0,938 $\pm$ 0,124*	2,740 $\pm$ 0,277*	32,180 $\pm$ 4,350 *, **
Стадія В-ХЛЛ за J. Binet	«А» (n = 10)	0,482 $\pm$ 0,184	2,200 $\pm$ 0,660	17,080 $\pm$ 1,294
	«В» (n = 22)	1,011 $\pm$ 0,260***	2,260 $\pm$ 0,521	27,600 $\pm$ 6,990***
	«С» (n = 42)	0,980 $\pm$ 0,160***	2,800 $\pm$ 0,340	33,330 $\pm$ 5,690***
Hb, г/л	$\geq 100,0$ г/л; n = 31	0,779 $\pm$ 0,174	2,783 $\pm$ 0,336	19,620 $\pm$ 4,670
	$< 100,0$ г/л; n = 43	1,020 $\pm$ 0,101	2,833 $\pm$ 0,299	38,140 $\pm$ 4,660 Δ
Тромбо- цити ($\times 10^9$ /л)	$\geq 100,0 \times$ 10^9 /л; (n = 52)	0,971 $\pm$ 0,164	2,907 $\pm$ 0,301	34,079 $\pm$ 5,235
	$< 100,0 \times$ 10^9 /л; n = 22	0,892 $\pm$ 0,126	2,967 $\pm$ 0,469	35,417 $\pm$ 7,222
Абсолютна кількість лімфоцитів ($\times 10^9$ /л)	5,0–30,0 $\times$ 10^9 /л; n = 22	1,043 $\pm$ 0,113	2,660 $\pm$ 0,103	21,775 $\pm$ 4,645
	31,0–100,0 $\times$ 10^9 /л; n = 24	0,969 $\pm$ 0,159	2,383 $\pm$ 0,341	24,440 $\pm$ 7,920
	$> 100,0 \times$ 10^9 /л; n = 28	0,718 $\pm$ 0,174 $\Delta\Delta$ p < 0,01	3,267 $\pm$ 0,417	39,410 $\pm$ 5,350 $\Delta\Delta$ p < 0,05

Примітки: * – вірогідно відмінні показники порівняно з показниками контролю (p < 0,001); ** – вірогідно відмінна концентрація sTNFRII порівняно з sTNFRI (p < 0,001); *** – вірогідно відмінні показники порівняно з початковою (А) стадією (p < 0,05); Δ – вірогідно відмінні показники залежно від рівня Hb (p < 0,01); $\Delta\Delta$ – вірогідно відмінні показники порівняно з вихідним абсолютним лімфоцитозом $5\text{--}30 \times 10^9$ /л (p < 0,01 і p < 0,05 відповідно).

У дослідній групі хворих на В-ХЛЛ концентрація TNF у плазмі крові майже у 10 разів перевищувала показники у здорових осіб (p < 0,001). Вірогідне збільшення концентрації TNF у плазмі крові виявлено у

хворих на розгорнутих стадіях хвороби («В» і «С») порівняно зі стадією «А» ($p < 0,05$), що не суперечить іншим існуючим повідомленням [3, 10, 14]. Нагромадження TNF у ПК хворих на В-ХЛЛ вважається негативною прогностичною ознакою перебігу захворювання [4–6, 10, 14]. Усупереч назві з властивою протипухлинною дією, TNF може стимулювати ріст культури неопластичних лімфоцитів В-ХЛЛ *in vitro* [3, 10, 15].

Потужними джерелами секреції TNF можуть бути як непластичні В-лімфоцити, що внаслідок точкових мутацій у поліморфних генах *TNF* здатні конститутивно вивільняти фактор для аутокринної регуляції росту [10, 13], так і різні клітини організму внаслідок реактивної відповіді на патологічний процес [18]. TNF та його мембраноасоційовані рецептори, TNFRI та TNFRII, у нормі є на КПП у КМ, регулюючи гемопоез разом із еритропоетинами та колонієстимулювальними чинниками [2, 10, 15, 18].

Однак метаплазія КМ неопластичними В-клітинами здатна порушувати баланс цитокінів у середовищі та індукувати мієлосупресію [4, 5]. TNF разом із sTNFRI у КМ хворих із апластичною анемією вважаються головними посередниками апоптозу клітин еритроїдного ряду через рецептори TNFRI (p55) [8, 18]. Така властивість зумовлена активацією внутрішньоклітинних доменів смерті (DDs) у структурі TNFRI [2, 3, 8]. У метаплазованому КМ хворих на В-ХЛЛ згадані протеїни можуть нагромаджуватися внаслідок активної продукції пухлинними В-клітинами, макрофагами, фібробластами і діяти паракринно на еритроїдні паростки КПП, що експонують рецептори до TNF [5, 8, 10, 15].

Для виявлення залежності між рівнем TNF у плазмі крові та рівнем гемоглобіну пацієнтів розподілено на дві групи: з $Hb < 100,0$ г/л та $Hb \geq 100,0$ г/л. Рівень TNF у плазмі хворих із $Hb < 100,0$ г/л був вищим, ніж у групі пацієнтів з $Hb \geq 100,0$ г/л, однак показники статистично між собою не відрізнялися. У більшості інших досліджень важкість анемії позитивно корелювала з концентрацією TNF у сироватці крові, яку визначали імуноферментними методами, а не біологічними [4, 5, 13, 14]. Привернули увагу показники негативної оберненої кореляції між рівнем TNF у пацієнтів без анемії та показниками $Hb \geq 100$ г/л, які становили $r = -0,37$. У групі хворих на анемію при $Hb < 100,0$ г/л виявлена позитивна кореляція з рівнем TNF у плазмі крові ($r = +0,35$). Такі результати не виключають інгібіторного впливу TNF на еритропоез уже на ранніх етапах В-ХЛЛ, що спостерігається за наявності експонованих рецепторів TNFRI на паростках КПП [2, 5, 8, 15].

Водночас у інших працях описані механізми опосередкованого впливу TNF на виникнення мієлосупресії, зокрема, через індукцію секреції у фібробластах і макрофагах інших потужних проапоптичних лігандів, як ось Fas (FasL), споріднених до рецепторів Fas/Apo-1, CD 95+. Згадані протеїни також здатні експонуватися на клітинах КМ і руйнувати нормальні КПП, створюючи проліферативні переваги для по-

ширення неопластичних В-клітин [2–8, 14, 18]. Внутрішньоклітинними посередниками передавання сигналів TNF виявилися мітогенактивовані протеїнові кінази (МАПК), p38 МАПК і Ras, які в нормі не експресуються і розглядаються як можливі терапевтичні мішені для запобігання виникненню мієлосупресії у хворих на В-ХЛЛ [5, 7, 11]. Отже, можна припустити, що нагромадження TNF у ПК хворих на В-ХЛЛ, яке може призвести до виникнення анемії вже на ранніх етапах захворювання, зумовлене насамперед присутністю лейкоемічного клону В-лімфоцитів. Надалі наявність анемії і тканинної гіпоксії в онкологічних пацієнтів може надавати метаболічні переваги неопластичним клітинам, підвищуючи агресивність поведінки пухлини в організмі [6].

Не виявлено залежності між рівнем TNF у плазмі крові та кількістю тромбоцитів. Так, у групі хворих із тромбоцитопенією ($< 100,0 \times 10^9$ /л) рівень TNF статистично не відрізнявся у групі хворих із нормальними кількістю тромбоцитів ($p > 0,05$). Між згаданими показниками не виявлено вірогідної корелятивної залежності на різних стадіях хвороби ($r = 0,03$).

Як відомо, популяція лімфоцитів у ПК хворих на В-ХЛЛ представлена значним відсотком неопластичних клітин, які можуть секретувати TNF [3–6, 10, 14]. З'ясовано, що у пацієнтів із абсолютним лімфоцитозом $< 30,0 \times 10^9$ /л рівень TNF у плазмі ПК статистично вірогідно перевищував показник у пацієнтів із вмістом лімфоцитів $> 100,0 \times 10^9$ /л ($p < 0,01$). У обох порівнюваних групах показники перебували в слабкому негативному кореляційному взаємозв'язку ($r = -0,1$ і $r = -0,16$ відповідно), що може свідчити про існування недостатнього протипухлинного контролю TNF над проліферацією лейкоемічних клітин і наростанням важкості хвороби [10, 14].

Однією з причин втрати чутливості клітин ХЛЛ до TNF є розчинні рецептори до цитокіну – sTNFRI і sTNFRII [3, 12, 15]. У нормі ці протеїни потрібні для регуляції активності, росту й диференціації клітин у КМ та лімфоїдній тканині [2, 8, 12, 15]. У інших дослідженнях показано, що експресія мембранних рецепторів TNFRI і TNFRII виявилася значно вищою на КПП у КМ, ніж на моноклеонах ПК хворих на В-ХЛЛ, що може вказувати на лейкоемічні клітини як важливе джерело постачання цих протеїнів у крові [10, 12].

Результати дослідження концентрації sTNFRI і sTNFRII у плазмі крові хворих на В-ХЛЛ залежно від клініко-гематологічних ознак див. у таблиці.

У дослідній групі хворих на В-ХЛЛ концентрація sTNFRI удвічі перевищувала цей показник у здорових осіб ($p < 0,01$), тоді як рівень sTNFRII майже у 8 разів був вищим, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,001$). Вважається, що одночасне підвищення концентрації TNF разом із sTNFRI і sTNFRII у пацієнтів з В-ХЛЛ асоційоване з активністю протеолізу мембраноасоційованих попередників цих протеїнів у середовищі. Відомим посередником протеолітичного злучення поверхневих доменів розчинних чинників вважається

TNF-конвертуюча металопротеаза, TACE, яка активується в присутності лігандів TNF та інтерлейкіну-2 в середовищі [3, 12, 16].

У нашому дослідженні рівень sTNFR1 у плазмі ПК хворих на В-ХЛЛ не корелював з концентрацією TNF ($r = 0,006$), однак показники sTNFR2 у дослідній групі пацієнтів перебували у вірогідному позитивному взаємозв'язку з TNF ($r = 0,41$), вказуючи на причетність декретованого TNF до наростання концентрації sTNFR2 у ПК. Однак помітно нижчий рівень TNFR1, ніж TNFR2, може бути наслідком незначної експресії TNFR1 на В-клітинах ХЛЛ і їх нормальних попередників або свідчити про порушення протеолізу цих протеїнів із поверхні клітин крові та/або кісткового мозку. Випадки зниженого протеолізу TNFR1 із мембран клітин описані за наявності набутих періодичних автоімунних синдромів (TNFR1-associated periodic syndromes), коли рецептор TNFR1 конститутивно експонувався на мембранах, перебував у активній формі й опосередковував хронічне запалення та деструкцію тканин [6, 17, 18].

Експресія TNFR2, на відміну від TNFR1, характерна для нормальних В-клітин [8, 10]. Цей протеїн може функціонувати як рецептор у мембранозв'язаній формі або бути паракринним лігандом у розчинному стані, sTNFR2, для TNF на мембранах (mTNF) сусідніх клітин [16]. Експозиція TNF у мембранній формі, mTNF, до моменту звільнення в позаклітинний простір, виявлена лише нещодавно і може визначатись імунологічними методами [2, 15–17]. Отже, нагромадження sTNFR2 у ПК пацієнтів з В-ХЛЛ може свідчити про автокринну продукцію цих протеїнів пухлинними лімфоцитами і не суперечить їх участі в нагромадженні клітин В-ХЛЛ [3, 14, 15]. Це підтверджено значущими показниками кореляції в нашому дослідженні.

У хворих із анемією ($Hb < 100,0$ г/л) виявлено вірогідну відмінність між вмістом sTNFR2 у плазмі ПК, порівняно з хворими без анемії ($Hb > 100,0$ г/л), ($p < 0,01$). Слід зазначити, що у хворих із анемією показники sTNFR2 незначною мірою залежали від рівня гемоглобіну ($r = 0,18$), тоді як у хворих без анемії корелятивна залежність зростала до вірогідних статистичних значень ($r = 0,47$). Концентрація sTNFR1 не відрізнялася в групах пацієнтів із різним вмістом гемоглобіну. Однак показник кореляції rsTNFR1 у хворих на анемію ($Hb < 100,0$ г/л) становив 0,19, а за відсутності анемії ($Hb > 100,0$ г/л) корелятивна залежність між концентрацією sTNFR1 та рівнем гемоглобіну сягала 0,44.

Суттєву залежність констатовано між концентрацією sTNFR2 і абсолютною кількістю лімфоцитів на різних стадіях хвороби. Так, у групі хворих на В-ХЛЛ, у яких вміст лімфоцитів становив $5,0\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л}$, рівень sTNFR2 був статистично нижчим, ніж у хворих на В-ХЛЛ на розгорнутих стадіях ($p < 0,05$), і перебував у достовірному позитивному корелятивному зв'язку ($r = 0,44$). Отримані результати можуть свідчити про секрецію sTNFR2 у крові пухлинними В-лімфоцитами [10, 12, 14].

Не виявлено статистично вірогідної відмінності між показниками sTNFR1 у плазмі крові пацієнтів із різною абсолютною кількістю лімфоцитів. Однак у групі пацієнтів із рівнем абсолютних лімфоцитів від $5,0$ до $100,0 \times 10^9/\text{л}$ негативна кореляція з концентрацією sTNFR1 становила $-0,12$, а зі зростанням абсолютних лімфоцитів понад $100,0 \times 10^9/\text{л}$ ці показники досягали статистично вірогідного позитивного значення ($r = 0,90$).

Ще раніше показано, що неопластичні клітини, за наявності негоджкінських лімфом, експонують мембраноасоційований TNF, який функціонує як рецептор після приєднання sTNFR1 до мембрани *in vitro* [12, 18]. Отже, лейкомічні клітини В-ХЛЛ на розгорнутих стадіях хвороби можуть використовувати додаткові ростові стимули через sTNFR1 [2, 7, 8, 15, 17, 18].

У нашій роботі не виявлено вірогідної залежності між концентрацією sTNFR1, sTNFR2 та різним вмістом тромбоцитів, що може пояснюватись причетністю низки інших цитокінів до регуляції мегакаріопоезу в пацієнтів з В-ХЛЛ [4, 5].

Висновки. Отримано додаткові докази причетності клону лейкомічних В-лімфоцитів до активної продукції TNF та обох його розчинних рецепторів – sTNFR1 і, особливо, sTNFR2. На розгорнутих стадіях В-ХЛЛ декретований TNF разом із sTNFR2 можуть провокувати наростання важкості лейкомії, що підтверджено високим корелятивним зв'язком між цими показниками. Отримані свідчення взаємозв'язку між продукцією TNF і вмістом sTNFR2 у крові хворих на ХЛЛ та виникненням у них анемії вже на ранніх стадіях захворювання, на відміну від тромбоцитопенії. Таким чином, визначення концентрації TNF та його розчинних рецепторів, насамперед sTNFR2, може використовуватись для прогнозування виникнення анемії та ініціації лікування хворих на В-ХЛЛ.

Список літератури

1. Прогностичне значення характеру цитопенії у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкомію / Я. І. Виговська, О. М. Цяпка, Ю. С. Кароль [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2002. – Т. 6, № 2. – С. 14–17 (Prognostic Value of Cytopenia Nature in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia / Y. Vygovska, O. Tsyapka, Y. Carol [et al.] // Ukr. J. Hematol. Transfus. – 2002. – Vol. 6, N 2. – P. 14–17).
2. Bifunctional effects of tumor necrosis factor α (TNF α) on the growth of mature and primitive human hematopoietic progenitor cells: involvement of p55 and p75 TNF receptors / L. S. Rusten, F. W. Jacobsen, W. Lesslauer [et al.] // Blood. – 1994. – Vol. 83, N 1. – P. 3152–3159.
3. Circulating levels of TNF- α and TNF receptor superfamily members in lymphoid neoplasia / S. S. Metkar, K. N. Naresh, P. P. Manna [et al.] // Amer. J. Hematol. – 2000. – Vol. 65. – P. 105–110.

4. Clinical relevance and treatment of non-autoimmune anemia in chronic lymphocytic leukemia / S. Molica, R. Mirabelli, M. Molica [et al.] // *Cancer Management Res.* – 2011. – Vol. 3. – P. 211–217. – Available from: www.dovepress.com.
5. Disease-related anemia in chronic lymphocytic leukemia is not due to intrinsic defects of erythroid precursors: a possible pathogenetic role for tumor necrosis factor- α / O. A. Tsopra, P. G. Ziros, E. D. Lagadinou [et al.] // *Acta Haematol.* – 2009. – Vol. 121. – P. 187–195.
6. Factors that predict chemotherapy-induced myelosuppression in lymphoma patients: role of the tumor necrosis factor ligand-receptor system / E. Voog, J. Bienvenu, K. Warzocha [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 325–331.
7. Feng Y. Mitogen-activated protein kinase p38 and hematologic malignancies / Y. Feng, J. Wen, C.-C. Chang // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 133. – P. 1850–1856.
8. Giannoulia S. Myelodysplasia and autoimmunity / S. Giannoulia, T. Kanellopoulou, M. Voulgarelis // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 24. – P. 97–102. – Available from: <http://www.co-rheumatology.com>.
9. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on chronic lymphocytic leukemia updating the National Cancer Institute – Working Group 1996 guidelines / M. Hallek, B. D. Cheson, D. Catovsky [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 111, N 12. – P. 5446–5456.
10. Intracellular tumor necrosis factor production by T- and B-cells in B-cell chronic lymphocytic leukemia / A. Bojarska-Junak, J. Rolinski, E. Wasik-Szczepaneko [et al.] // *Haematologica.* – 2002. – Vol. 87. – P. 490–499.
11. Protein kinase Ras mediator of the effects of interferon (IFN) γ and tumor necrosis factor (TNF) α on normal and dysplastic hematopoiesis / B. Sharma, J. K. Altman, D. J. Goussetis [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, N 31. – P. 27506–27514.
12. Serum-soluble tumor necrosis factor receptor 2 (sTNFR2) level determines clinical outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma / N. Goto, H. Tsurumi, M. Takemura [et al.] // *Europ. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 77, N 3. – P. 217–225.
13. Sheehan K. C. Generation and characterization of hamster monoclonal antibodies that neutralize murine tumor necrosis factors / K. C. Sheehan, N. H. Ruddle, R. D. Schreiber // *J. Immunol.* – 1989. – Vol. 142, N 11. – P. 3884–3893.
14. The clinical significance of tumor necrosis factor- α plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia / A. Ferrajoli, M. J. Keating, T. Manshouri [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 1215–1219.
15. TNF- α , the great imitator: role of p55 and p75 TNF receptors in hematopoiesis / S. E. Jacobsen, F. W. Jacobsen, C. Fahlman [et al.] // *Stem Cells.* – 1994. – Vol. 12, suppl. 1. – P. 111–126.
16. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents / T. Horiuchi, H. Mitoma, S.-I. Harashima [et al.] // *Rheumatology.* – 2010. – Vol. 49. – P. 1215–1228.
17. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development / S. L. Brown, M. H. Greene, S. K. Gershon [et al.] // *Arthritis Rheumatism.* – 2002. – Vol. 46, N 12. – P. 3151–3158.
18. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) potentially enhances in vitro macrophage production from primitive murine hematopoietic progenitor cells in combination with stem cell factor and interleukin-7: novel stimulatory role of p55 TNF receptors / C. Fahlman, F. W. Jacobsen, O. P. Veiby [et al.] // *Blood.* – 1994. – Vol. 84, N 5. – P. 1528–1533.

Стаття надійшла до редакції журналу 7 квітня 2015 р.

Роль фактора некрозу пухлин і його розчинних рецепторів у виникненні мієлосупресії у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію

В. А. Барілка, В. Л. Матлан, С. В. Примак, О. Я. Виговська, О. О. Шалай

Визначена концентрація фактора некрозу пухлин (TNF) і його розчинних рецепторів (sTNFRII та sTNFRIF) у плазмі периферійної крові (ПК) 74 пацієнтів з В-клітинною хронічною лімфоцитарною лейкемією (В-ХЛЛ), які проаналізовані у взаємозв'язку з показниками гемограми ПК на різних стадіях хвороби. Виявлено вірогідно вищий рівень TNF і sTNFRIF у плазмі ПК хворих на всіх стадіях В-ХЛЛ порівняно зі здоровими особами. Водночас виявлено вірогідно нижчий рівень TNF та sTNFRIF у плазмі ПК хворих на ранніх стадіях В-ХЛЛ порівняно з пізніми стадіями. Показники TNF і sTNFRIF негативно корелювали з рівнем гемоглобіну, позитивно – з показниками абсолютного лімфоцитозу на ранніх стадіях хвороби. Водночас не виявлено вірогідних змін у концентраціях TNF та його розчинних рецепторів у хворих на В-ХЛЛ із тромбоцитопенією. Результати дослідження дають змогу стверджувати, що підвищення концентрації TNF і sTNFRIF у плазмі ПК може виникати внаслідок секреції цих протеїнів клітинами В-ХЛЛ, негативно впливати на гемопоез та індукувати появу анемії на ранніх стадіях хвороби. Таким чином, визначення концентрації TNF та його розчинних рецепторів, насамперед – sTNFRIF, може використовуватись для прогнозування виникнення анемії та ініціації лікування хворих на В-ХЛЛ.

Ключові слова: В-ХЛЛ, анемія, тромбоцитопенія, TNF, sTNFRIF, sTNFRIF.

The Role of Tumor Necrosis Factor and ITS Soluble Receptors in Myelosuppression Developing in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia

V. Barilka, V. Matlan, S. Prymak, O. Vygovska, O. Shalay

Introduction. Myelosuppression with severe anemia or thrombocytopenia refers to the adverse factors in clinical course of B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). According to the existing data, in B-CLL patients (pts) the production of TNF and its soluble receptors, such as sTNFRI and sTNFRII, is broken. However, the final role of these proteins in myelosuppression developing in B-CLL pts is studied poorly.

Purpose of the study. To determine the role of TNF, sTNFRI and sTNFRII in myelosuppression, developing in case of B-CLL.

Materials and research methods. Determination of tumor necrosis factor (TNF) and its soluble receptors, such as sTNFRI and sTNFRII, was performed using blood plasma of 74 pts with B-CLL at different stages of the disease before treatment. Determining the concentration of TNF was carried out by the biological methods, using mouse fibroblasts cell culture line L929. The level of sTNFRI and sTNFRII was performed by immunological methods using the kits of BioSource Europe S. A., Belgium. These parameters were analyzed in relation with complete blood counts of the pts with B-CLL. The control group consisted of 15 healthy blood donors. Probability statistics was evaluated using Student's t-test. The relationship between the concentration of TNF, sTNFRI, sTNFRII and haemograms of pts at different stages of B-CLL was established by the correlation coefficient (r), which was calculated by Excel program.

Results of the investigation and their discussion. The significantly higher levels of TNF (0.938 ± 0.124 ng/ml) and sTNFRII (32.180 ± 4.350 ng/ml) in plasma of B-CLL pts at all stages of the disease compared to healthy donors (0.089 ± 0.017 and 4.170 ± 0.231 ng/ml, accordingly) were established. On the other hand, appreciably lower levels of TNF and sTNFRII in plasma of B-CLL pts at early stage in comparison with more advanced stages were determined. The concentrations of TNF and sTNFRII correlated negatively with hemoglobin level and red blood cell count, but positively with absolute lymphocytic count at the early stage of the disease. In addition, any changes were detected in TNF, sTNFRI and sTNFRII concentrations in patients with thrombocytopenia.

Conclusions. These studies suggest that increasing of the concentration of TNF, sTNFRI and sTNFRII in case of B-CLL, as a result of their production by leukemic cell, may adversely affect hematopoiesis and induce development of anemia in pts with B-CLL. Thus there was installed a possible negative role of accumulated levels of TNF and sTNFRII in plasma of the pts with B-CLL in occurrence of bone marrow suppression at early stages of the disease. In advanced stages of B-CLL, the levels of the secreted TNF, sTNFRII may contribute to leukemic progression, which is confirmed by the high correlation between both indices. In addition, we didn't found significant changes in concentration of TNF, sTNFRI, sTNFRII in pts with varying content of platelets which pointed to the likely involvement of cytokines, other than TNF, sTNFRI, sTNFRII in the regulation of megakaryopoiesis in pts with B-CLL. So, determination of TNF and its soluble receptors may be used to predict the development of anemia as well as to initiate the treatment in B-CLL pts.

Keywords: B-CLL, anemia, thrombocytopenia, TNF, sTNFRI, sTNFRII.



Х. Г. Мусій-Семенців

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Взаємозв'язок карієсу тимчасових зубів та фізичного розвитку дітей раннього віку, що проживають у сільській місцевості

Вступ. Важливим періодом під час формування організму дитини вважається дошкільний вік, оскільки саме тоді закладаються основи здоров'я та фізичного розвитку [1, 5]. Серед безлічі проблем харчування дітей в Україні виокремлюють дефіцит вітамінів у раціоні, що своєю чергою призводить до порушень фізичного та розумового розвитку, формування патологічних станів [4]. Безумовно, динамічні спостереження за розвитком дитини не тільки виявляють індивідуальні особливості гармонійного розвитку, але й надають діагностичні критерії для більш детального обстеження та планування ефективних лікувально-профілактичних заходів [3, 7, 8].

Мета дослідження. З'ясувати взаємозв'язок карієсу тимчасових зубів та фізичного розвитку дітей раннього віку, що проживають у сільській місцевості.

Матеріали та методи дослідження. Групи дітей формували у рандомізований спосіб за віком (2–6 років, за критеріями American Academy of Pediatric Dentistry – діти раннього віку [9]), з інтактними та ураженими карієсом зубами, а також із різним рівнем активності карієсу за критеріями Н. В. Біденко [2]. Обстежено 307 дітей раннього віку (хлопчики та дівчатка), що проживають у сільській місцевості (основна група) та 238 дітей м. Львова (контрольна група). Визначали основні антропометричні показники. Зріст вимірювали ростоміром (у сантиметрах), масу тіла визначали за допомогою ваг (у кілограмах). Результати опрацьовані статистично з використанням критерію Стюдента [6].

Результати дослідження та їх обговорення. Під час аналізу фізичного розвитку дітей основної та контрольної груп виявлено, що їхні показники відповідають середньому гармонійному розвитку. Діти основної групи дослідження трохи вищі порівняно з дітьми контрольної групи (табл. 1), проте різниця недостовірною.

Таблиця 1

Фізичний розвиток обстежених дітей

Вік, роки	Зріст, см		p_1	Маса тіла, кг		p_2
	Основна група	Контрольна група		Основна група	Контрольна група	
2	93,46 ± 0,64	92,95 ± 0,47	> 0,05	13,39 ± 0,17	13,07 ± 0,17	> 0,05
3	98,72 ± 0,61	98,60 ± 0,67	> 0,05	15,20 ± 0,16	14,50 ± 0,16	< 0,05
4	102,25 ± 0,57	102,16 ± 0,61	> 0,05	17,46 ± 0,25	16,51 ± 0,25	< 0,05
5	108,80 ± 0,65	108,36 ± 0,73	> 0,05	19,85 ± 0,39	19,08 ± 0,32	> 0,05
6	114,78 ± 0,62	115,0 ± 0,85	> 0,05	22,04 ± 0,38	21,62 ± 0,31	> 0,05

Примітка. p_1 , p_2 – достовірність різниці між показниками в основній та контрольній групах дослідження.

Показники маси тіла значно переважають у дітей основної групи дослідження порівняно з дітьми контрольної групи. Найбільшу відмінність зафіксовано у дітей 3-4-річного віку. Так, трирічні діти важать $15,20 \pm 0,16$ кг у основній групі дослідження та $14,50 \pm 0,16$ – у контрольній, чотирирічні – $17,46 \pm 0,25$ кг і $16,51 \pm 0,25$ кг відповідно ($p < 0,05$).

Результати фізичного розвитку дітей основної та контрольної груп залежно від наявності інтактних та уражених карієсом зубів наведені в табл. 2. Аналіз результатів дослідження вікового аспекту показав, що в основній групі діти віком 2–4 роки з інтактними зубами вищі на зріст порівняно з дітьми з ураженими карієсом зубами. Натомість у контрольній групі виявлено переважання зросту лише у дітей дворічного віку з інтактними зубами ($93,17 \pm 0,59$ см проти $92,30 \pm 0,78$ см), у 3-4 роки трохи вищими є діти з карієзними зубами. Не виявлено відмінностей у зрості п'яти-, шестирічних дітей обох досліджуваних груп. Так,

зріст дітей п'ятирічного віку з інтактними зубами становив $108,73 \pm 1,27$ см, дітей із каріозними зубами основної групи – $108,81 \pm 0,75$ см. Зріст дітей контрольної групи з інтактними зубами становив $108,07 \pm 1,69$ см, а дітей із ураженими карієсом зубами –

$108,41 \pm 0,81$ см ($p > 0,05$). У шестирічних дітей основної групи ці показники становили відповідно $114,80 \pm 2,87$ і $114,30 \pm 0,65$ см. Трохи більша різниця у зрості дітей контрольної групи: $115,62 \pm 3,35$ і $114,82 \pm 0,89$ см відповідно ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Фізичний розвиток дітей раннього віку з інтактними та ураженими карієсом зубами

Вік, роки	Зріст, см				Маса тіла, кг			
	Основна група		Контрольна група		Основна група		Контрольна група	
	діти з інтактними зубами	діти з карієсом зубів	діти з інтактними зубами	діти з карієсом зубів	діти з інтактними зубами	діти з карієсом зубів	діти з інтактними зубами	діти з карієсом зубів
2	$93,97 \pm 1,03$	$92,74 \pm 0,48$	$93,17 \pm 0,59$	$92,30 \pm 0,78$	$12,80 \pm 0,22^{**}$	$13,44 \pm 0,21^{**}$	$12,94 \pm 0,21^*$	$13,46 \pm 0,25^*$
3	$97,85 \pm 0,83$	$96,84 \pm 0,77$	$98,57 \pm 0,89$	$98,94 \pm 1,05$	$14,56 \pm 0,18^{***}$	$15,63 \pm 0,22^{***}$	$14,46 \pm 0,37^*$	$15,16 \pm 0,29^*$
4	$102,57 \pm 1,01$	$101,85 \pm 0,68$	$101,86 \pm 1,33$	$102,35 \pm 0,78$	$16,28 \pm 0,30^{***}$	$17,93 \pm 0,30^{***}$	$16,73 \pm 0,39$	$16,61 \pm 0,24$
5	$108,73 \pm 1,27^*$	$108,81 \pm 0,75^*$	$108,07 \pm 1,69^*$	$108,41 \pm 0,81^*$	$19,69 \pm 0,87$	$18,94 \pm 0,44$	$19,03 \pm 1,13$	$19,09 \pm 0,53$
6	$114,8 \pm 2,87^*$	$114,3 \pm 0,65^*$	$115,62 \pm 3,35^{**}$	$114,82 \pm 0,89^{**}$	$21,5 \pm 2,25$	$22,45 \pm 0,39$	$21,58 \pm 0,53$	$21,63 \pm 0,39$

Примітки: * – ступінь достовірності між показниками у дітей з інтактними та ураженими карієсом зубами $p > 0,05$; ** – ступінь достовірності між показниками у дітей з інтактними та ураженими карієсом зубами $p < 0,05$; *** – ступінь достовірності між показниками у дітей з інтактними та ураженими карієсом зубами $p < 0,001$.

Маса тіла обстежених дітей обох груп із карієсом тимчасових зубів переважно була більша, ніж у здорових дітей. Маса тіла дворічних дітей основної групи з інтактними зубами становила $12,80 \pm 0,22$ кг, у дітей із ураженими зубами – $13,44 \pm 0,21$ кг ($p < 0,05$). Подібні показники були й у дітей контрольної групи: $12,94 \pm 0,21$ кг і $13,46 \pm 0,25$ кг відповідно ($p > 0,05$).

Найбільш суттєва різниця в масі тіла спостерігалась у дітей 3–5 років основної групи.

Маса тіла трирічних дітей з інтактними зубами в основній групі становила $14,56 \pm 0,18$ кг, у дітей із каріозними зубами – $15,63 \pm 0,22$ кг ($p < 0,001$). У контрольній групі дітей різниця показників значно менша: відповідно $14,46 \pm 0,37$ кг і $15,16 \pm 0,29$ кг ($p > 0,05$). У основній групі маса тіла чотирирічних дітей з інтактними зубами становила $16,28 \pm 0,30$ кг порівняно з $17,93 \pm 0,30$ кг у дітей із карієсом зубів ($p < 0,001$). Така тенденція спостерігається й у дітей основної групи віком 5–6 років. У дітей контрольної групи з інтактними та ураженими карієсом зубами маса тіла майже однакова.

За результатами аналізу фізичного розвитку дітей залежно від різних ступенів активності карієсу виявлено зростання маси тіла (рис. 1). Більшу масу тіла мали діти з II і III ступенем активності каріозного процесу. Найбільш суттєву різницю маси тіла виявлено у дітей віком 4–6 років. У чотирирічних дітей за наявності I ступеня активності карієсу маса тіла становила $16,77 \pm 0,40$ кг, зростала до $17,73 \pm 0,40$ кг за II ступеня ($p > 0,05$) та до $19,67 \pm 0,65$ кг за III ступеня ($p < 0,001$). Різниця маси тіла у п'ятирічних дітей I і III ступенів

становила майже 4 кг ($16,90 \pm 1,14$ і $20,81 \pm 0,48$ кг, $p < 0,01$). Ще більшу відмінність у масі тіла виявлено у шестирічних дітей. Відповідно у дітей з I ступенем активності каріозного процесу середня маса тіла становила $18,87 \pm 0,60$ кг, із II – $20,88 \pm 0,48$ кг ($p < 0,01$), із III – $23,57 \pm 0,47$ кг ($p < 0,001$).

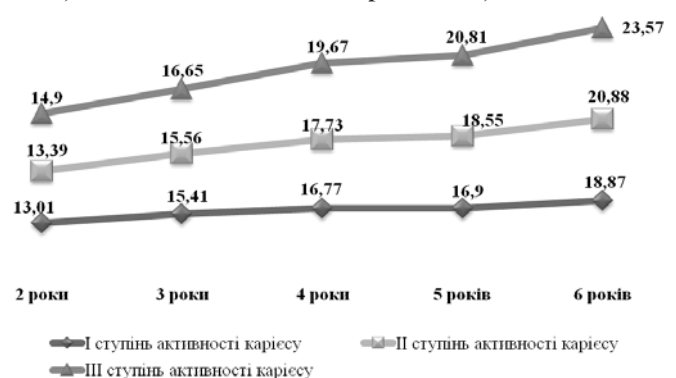


Рис. 1. Маса тіла обстежених дітей залежно від ступеня активності карієсу молочних зубів.

Подібна тенденція спостерігалась й у зрості обстежених дітей дошкільного віку (рис. 2). Діти, в яких виявлено II і III ступені активності карієсу, вищі ніж діти з I ступенем. Найбільш суттєва відмінність у зрості виявлена у дітей 4–6 років. У чотирирічних дітей із I ступенем активності карієсу зріст становив $101,07 \pm 1,30$ см, із II ступенем – $101,71 \pm 1,12$ см, із III ступенем – $103,23 \pm 0,94$ см ($p > 0,05$). П'ятирічні діти

з I ступенем активності карієсу мали зріст $105,01 \pm 2,14$ см, із III ступенем – $107,13 \pm 1,03$ см ($p > 0,05$). За наявності I ступеня активності карієсу зріст шестирічних дітей у середньому становив $113,14 \pm 2,13$ см, збільшувався до $114,16 \pm 1,29$ см у дітей із II ступенем, досягши найбільшого значення у дітей із III ступенем – $115,6 \pm 0,92$ см ($p > 0,05$).

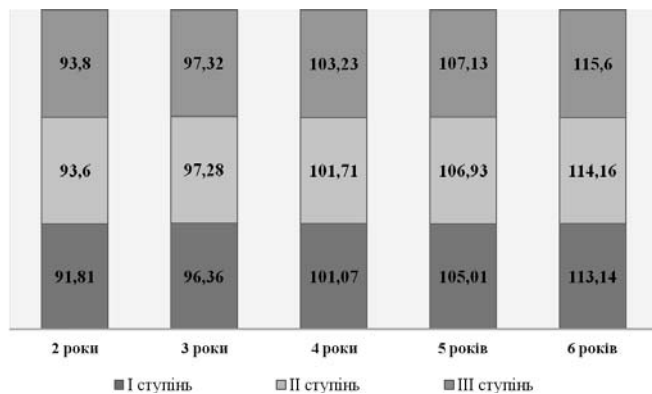


Рис. 2. Зріст обстежених дітей дошкільного віку залежно від ступеня активності карієсу.

Висновки. Виявлено, що діти, які проживають у сільській місцевості (основна група), трохи вищі та мають більшу масу тіла, ніж діти, які проживають у місті (контрольна група), особливо у віці 3–5 років. Найбільш суттєва різниця в показниках маси тіла і зросту спостерігається у дітей з інтактними та ураженими карієсом зубами в основній групі дослідження. Натомість у контрольній групі дітей з інтактними та каріозними зубами суттєвої різниці в масі тіла та зрості не виявлено. Аналіз антропометричних показників у дітей основної групи дослідження залежно від ступеня активності карієсу тимчасових зубів свідчить, що зі зростанням ступеня каріозного ураження збільшуються маса тіла та зріст. Найбільш суттєві відмінності виявлено у дітей віком 4–6 років. Отже, згідно з отриманими результатами дослідження, досить інформативно простежується взаємозв'язок карієсу тимчасових зубів та фізичного розвитку дітей раннього віку, що проживають у сільській місцевості.

Список літератури

- Басанець Л. М. Комплексна оцінка фізичного розвитку дітей дошкільного віку / Л. М. Басанець, О. І. Іванова, Є. В. Гусак // *Environment & Health*. – 2009. – № 2. – С. 69–72 (Basanets L. Comprehensive assessment of physical development of preschool children / L. Basanets, O. Ivanov, E. Goosak // *Environment & Health*. – 2009. – № 2. – P. 69–72).
- Биденко Н. В. Профілактика кариеса зубів у дітей переддошкольного віку. Обзор / Н. В. Биденко // *Современная стоматология*. – 2005. – № 2. – С. 93–97 (Bydenko N. Caries Prevention in children of prepreschool age. Review / N. Bydenko // *Modern Stomatology*. – 2005. – № 2. – P. 93–97).
- Бондарук А. Т. Оцінювання фізичного розвитку та його гармонійності у дітей молодшого шкільного віку / А. Т. Бондарук, О. А. Остапчук, Л. Й. Сидорчук // *Медицина транспорту України*. – 2007. – № 3. – С. 78–81 (Bondaruk A. Evaluation of physical development and harmony in children of primary school age / A. Bondaruk, O. Ostapchuk, L. Sydorchuk // *Medical Transport of Ukraine*. – 2007. – № 3. – P. 78–81).
- Івахно О. П. Значення дефіциту вітамінів у формуванні здоров'я дітей дошкільного віку / О. П. Івахно // *Environment & Health*. – 2008. – № 2. – С. 72–74 (Ivahn O. Value of vitamin deficiencies in shaping the health of preschool children / A. Ivahn // *Environment & Health*. – 2008. – № 2. – P. 72–74).
- Майданник В. Г. Нові нормативи фізичного розвитку дітей, розроблені експертами ВООЗ / В. Г. Майданник // *Педіатрія, акушерство і гінекологія*. – 2008. – № 2. – С. 5–12 (Maidannyk V. New norms of physical development of children, developed by WHO experts / V. Maidannyk // *Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – № 2. – P. 5–12).
- Методичні рекомендації по статистичній обробці / уклад. Н. І. Смоляр, Я. М. Федорів, Л. М. Завойко [та ін.]. – Львів, 1995. – 17 с. (Guidelines for statistical analysis / N. Smolar, Y. Fedorov, L. Zavoyko [et al.]. – Lviv, 1995. – 17 p.).
- Нетребенко О. К. Питання дітей раннього віку / О. К. Нетребенко // *Педіатрія*. – 2007. – Т. 38, № 5. – С. 73–80 (Netrebenko O. Nutrition of young children / O. Netrebenko // *Pediatrics*. – 2007. – T. 38, N 5. – P. 73–80).
- Чухрай Н. Л. Взаємозв'язок карієсу зубів із фізичним розвитком дітей шкільного віку / Н. Л. Чухрай // *Український стоматологічний альманах*. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 72–77 (Chukhray N. Relationship of caries and physical development in children of school age / N. Chukhray // *Ukrainian dental almanah*. – 2012. – T. 2, N 2. – P. 72–77).
- American Academy of Pediatric Dentistry. Reference manual 2003–2004 // *Pediatric dentistry*. – 2003. – Vol. 25. – P. 1–150.

Стаття надійшла до редакції журналу 2 червня 2015 р.

Взаємозв'язок карієсу тимчасових зубів та фізичного розвитку дітей раннього віку, що проживають у сільській місцевості

Х. Г. Мусій-Семенців

Важливим періодом під час формування організму дитини вважається дошкільний вік, оскільки саме тоді закладаються основи здоров'я та фізичного розвитку. З метою оцінки фізичного розвитку (зросту й маси тіла) обстежено 307 дітей сільської місцевості (основна група) та 238 дітей м. Львова (контрольна група).

Ступені активності карієсу визначали за критеріями Н. В. Біденко (2005). Результати досліджень показали, що діти, які проживають у сільській місцевості, трохи вищі та мають більшу масу тіла, ніж діти, які проживають у місті, особливо у віці 3–5 років. Найбільш суттєва різниця в показниках маси тіла та зросту спостерігалася у дітей з інтактними та ураженими карієсом зубами в основній групі дослідження. Аналіз антропометричних даних у дітей основної групи дослідження залежно від ступеня активності карієсу тимчасових зубів підтвердив, що зі зростанням ступеня каріозного ураження збільшуються маса тіла та зріст.

Ключові слова: карієс тимчасових зубів, зріст і маса тіла, діти раннього віку, сільська місцевість.

The Relationship of Caries of Deciduous Teeth and Physical Development of Preschool Children Living in Countryside

K. Musij-Sementsiv

Introduction. Preschool age is an important period in the formation of the child. During this age period health and physical qualities are formed. Dynamic monitoring of children development is not only necessary for identification of the individual characteristics of harmonious development, but also it provides the diagnostic criteria for the early detection of the grounds for a more detailed examination and planning of effective preventive measures.

Purpose of the study was to assess the relationship of caries of deciduous teeth and physical development of preschool children living in countryside.

Materials and research methods. Groups of children were formed in a randomized way according to the age (2–6 years old), to intact and caries affected teeth, and to the different degrees of caries activity (N. V. Bidenko). To assess the physical development (height and body weight) 307 children from countryside (basic study group) and 238 children from town (control group) were examined.

Results of the investigation and their discussion. During the analysis of the physical development of children of the basic and control groups it was found that their average indices correspond to the average harmonious development. Children of the basic group of research are a little taller compared with the children in the control group, but the difference is not significant. The indexes of body weight are significantly prevalent in children of the basic research group compared with the children of control group. The greatest difference was registered in children of 3–4 years of age. The three years old children weigh is 15.20 ± 0.16 kg in the basic study group and 14.50 ± 0.16 – in the control group, in four years old children – 17.46 ± 0.25 kg and 16.51 ± 0.25 kg respectively ($p < 0.05$). Analysis of the results of research in age aspect showed that the children of the basic group aged 2–4 years with intact teeth are taller compared with the children with caries-affected teeth. However, in the control group the prevalence of height was detected in two years old children with intact teeth (93.17 ± 0.59 cm to 92.30 ± 0.78 cm), 3–4 years old children are slightly taller than the children with the caries-affected teeth. Body weight of examined children in both groups with caries of deciduous teeth was mostly greater than in healthy children. The most significant difference in body weight was observed in 3–5 years old children of the basic group. According to the analysis of physical development the growth of weight was detected in children with different degrees of caries activity. The greatest weight had children with the II and III degree of activity of caries process. The most significant difference in body weight was found in children aged 4–6. A similar trend was observed in the height of the examined preschool children. Children with the II and III degree of caries activity are taller than the children with the I degree of caries activity. The most significant difference in height was found in children aged 4–6.

Conclusions. Evaluating the results, children living in countryside are slightly taller and have more weight compared with the children living in the city, especially in the age of 3–5 years. The most significant difference in terms of body weight and height is observed in children with the intact teeth and teeth affected by caries in basic study group. Analysis of anthropometric data in children of basic study group which depends on the activity of caries of deciduous teeth indicates that with increasing of the degree of carious lesions the weight and height in examined children increases as well. The most significant differences were found in children aged 4–6 years. Therefore, according to the results of research, the relationship of caries of deciduous teeth and physical development of preschool children living in countryside is observed quite informatively.

Keywords: caries of deciduous teeth, height and weight, preschool children, countryside.



Н. І. Смоляр, М. Б. Фур

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Поширеність і структура зубощелепних аномалій серед дітей шкіл-інтернатів

Вступ. Публікації останніх років свідчать про значну поширеність зубощелепних аномалій (ЗЩА) поряд з іншими основними стоматологічними захворюваннями [1, 4, 6]. Дослідження, проведені в різних регіонах України, виявили певні регіональні та вікові особливості поширеності ЗЩА [1–3, 5, 7]. Виникнення ортодонтичних хвороб має поліетіологічний генез і є результатом впливу ендегенних та екзогенних чинників [9]. Серед чинників ризику, які впливають на їх формування, важливе місце посідають біологічні, екологічні, спадкові, геохімічні та, особливо, соціально-побутові, адже рівень життя та повноцінне харчування, житлово-побутові умови, зрештою, й атмосфера в сім'ї суттєво впливають на стан здоров'я, в тому числі й стоматологічне.

Зубощелепні хвороби, які не виявлено та не усунено на етапі формування в тимчасовому та змінному прикусі, набувають більш виражених і важких форм у постійному прикусі. Тому дуже важливо виявити їх якомога раніше на етапі тимчасового прикусу, коли зубощелепна система перебуває на стадії постійного росту. Важливо також своєчасно усунути як чинники ризику, так і первинні прояви хвороб, що забезпечить нормалізацію розвитку [13]. Вивчення і аналіз поширеності зубощелепних аномалій серед різних груп дітей стане основою для прогнозування та запобігання важким формам ЗЩА.

Особливе зацікавлення в цьому аспекті становить вивчення основних показників поширеності й структури ЗЩА у дітей, які проживають та навчаються у школах-інтернатах, зважаючи на те що ці діти випадають із поля зору лікарів-ортодонтів.

Мета дослідження. Оцінити поширеність і структуру ортодонтичної патології у дітей – вихованців шкіл-інтернатів.

Матеріали та методи дослідження. Проведено епідеміологічне обстеження 528 дітей шкіл-інтернатів м. Львова, с. Стрілки, м. Самбора та с. Жовтанці (основна група) і 122 дітей загальноосвітньої школи (контрольна група) віком 7, 9, 12 і 15 років. Отримані результати

зафіксовані у спеціально створених картах. Для верифікації діагнозу ЗЩА використовували класифікацію Д. А. Калвеліса. Результати опрацьовані статистично з використанням критерію Стюдента [8].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження показали, що поширеність ЗЩА у обстежених дітей основної групи становить $84,09 \pm 1,59\%$, у дітей контрольної групи значно нижча – $66,39 \pm 4,28\%$ ($p < 0,05$) (рис. 1).

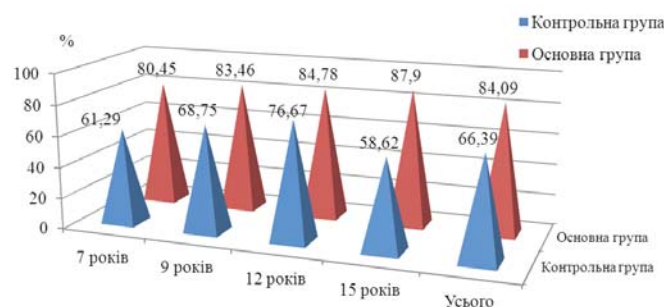


Рис. 1. Поширеність зубощелепних аномалій залежно від віку.

Аналіз отриманих результатів показав, що з віком кількість дітей зі ЗЩА збільшується. Так, поширеність ЗЩА у дітей основної групи зростає з $80,45 \pm 3,44\%$ у 7-річних до $83,46 \pm 3,22\%$ у 9-річних. У дітей 12 років цей показник становить $84,78 \pm 3,06\%$ і досягає піку у 15-річних – $87,90 \pm 2,93\%$. Натомість у дітей контрольної групи у змінному прикусі поширеність ЗЩА зростає з $61,29 \pm 8,75\%$ (7 років) до $68,75 \pm 8,19\%$ (9 років). Пік поширеності припадає на 12 років і становить $76,67 \pm 7,72\%$, до 15 років поширеність ЗЩА знижується до $58,62 \pm 9,15\%$ (табл. 1).

На нашу думку, зростання поширеності ЗЩА у дітей основної групи з віком зумовлене як відсутністю ортодонтичного лікування, так і сповільненням або відсутністю процесів саморегуляції.

Таблиця 1

Поширеність зубощелепних аномалій серед дітей шкіл-інтернатів різних населених пунктів залежно від віку, %

Вік, роки	с. Стрілки	м. Самбір	с. Жовтанці	м. Львів	Контрольна група
7	81,25 ± 6,89 *	72,41 ± 8,30 *	86,11 ± 5,76 **	80,56 ± 6,59 *	61,29 ± 8,75
9	82,35 ± 6,54 *	80,00 ± 7,30 *	88,89 ± 6,05 *	83,33 ± 5,75 *	68,75 ± 8,19
12	83,33 ± 6,21 *	81,25 ± 6,90 *	87,50 ± 5,85 *	86,84 ± 5,48 *	76,67 ± 7,72
15	90,00 ± 5,48 **	85,29 ± 6,65 **	93,75 ± 4,28 **	82,14 ± 7,24 **	58,62 ± 9,15
Усього	84,09 ± 3,18 **	80,00 ± 3,58 **	88,98 ± 2,78 **	83,33 ± 3,11 **	66,39 ± 4,28

Примітки: p – ступінь достовірності серед дітей шкіл-інтернатів щодо дітей контрольної групи; * – $p > 0,05$, ** – $p < 0,05$, *** – $p < 0,02$, **** – $p < 0,01$, ***** – $p < 0,001$.

Аналіз поширеності ЗЩА у школах-інтернатах різних населених пунктів показав, що найвищий показник зафіксовано у дітей школи-інтернату в с. Жовтанці – $88,98 \pm 2,78\%$, найнижчий – у дітей школи-інтернату в м. Самборі – $80,00 \pm 3,58\%$ (рис. 2).

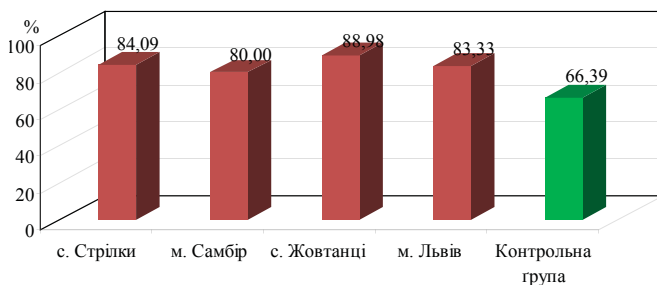


Рис. 2. Поширеність зубощелепних аномалій у дітей шкіл-інтернатів різних населених пунктів.

У структурі ЗЩА у дітей шкіл-інтернатів найбільшу частку становлять аномалії зубних рядів: $77,08 \pm 1,83\%$ – в основній групі та $47,12 \pm 4,89\%$ – у контрольній ($p < 0,05$). Аномалії прикусу трапляються у $41,86 \pm 2,15\%$ дітей шкіл-інтернатів та у $28,85 \pm 4,44\%$ дітей загальноосвітньої школи ($p < 0,05$). Найнижчою є поширеність аномалій окремих зубів як у основній групі ($16,67 \pm 1,62\%$), так і в контрольній ($6,73 \pm 2,46\%$; $p < 0,05$).

У дітей зі ЗЩА найчастіше фіксували аномалії зубних рядів ($93,35 \pm 1,19\%$). Аномалії прикусу виявлено у $50,69 \pm 2,39\%$ дітей зі ЗЩА та аномалії окремих зубів – у $20,18 \pm 1,92\%$ дітей зі ЗЩА.

Аналіз структури ЗЩА у обстежених дітей залежно від віку показав, що частота аномалій зубних рядів утримується на високому рівні й коливається від $70,68 \pm 3,95$ до $80,65 \pm 3,55\%$. Натомість із віком зростає поширеність аномалій прикусу: з 7 до 15 років із $33,08 \pm 4,08\%$ до $49,19 \pm 4,49\%$, що пояснюється відсутністю процесів саморегуляції та ортодонтичного лікування.

Слід зазначити, що поширеність аномалій окремих зубів із 7 до 15 років зростає з $14,29 \pm 3,03\%$ до $23,39 \pm 3,80\%$. Це може пояснюватися незначними процесами саморегуляції (на ортодонтичному лікуванні обстежені діти не перебували).

Водночас до 12 та 15 років зафіксовано ріст поширеності аномалій окремих зубів до $16,67 \pm 3,17\%$ та $23,39 \pm 3,80\%$ відповідно. Однак уже в 12-річному віці, у якому має відбуватися саморегуляція, поширеність усіх груп ЗЩА зросла, а в 15-річному віці поширеність аномалій окремих зубів у дітей шкіл-інтернатів становила $23,39 \pm 3,80\%$, аномалій зубних рядів – $80,65 \pm 3,55\%$, аномалій прикусу – $49,19 \pm 4,49\%$ (рис. 3).

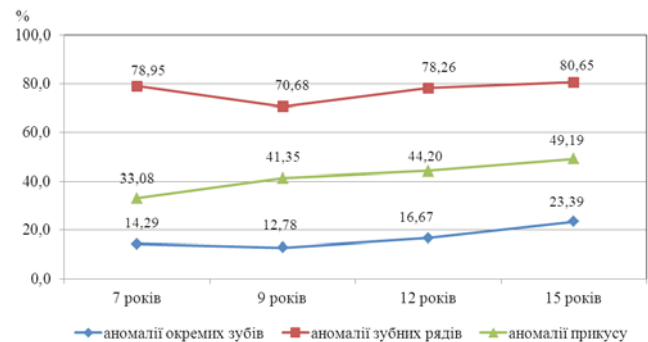


Рис. 3. Структура зубощелепних аномалій залежно від віку обстежених дітей.

Аналіз структури ЗЩА серед дітей шкіл-інтернатів різних населених пунктів показав, що поширеність аномалій зубних рядів у дітей шкіл-інтернатів м. Самбора ($83,20 \pm 3,34\%$) та с. Жовтанці ($86,61 \pm 3,02\%$) значно вища, ніж у дітей шкіл-інтернатів м. Львова ($69,44 \pm 3,84\%$) та с. Стрілки ($70,45 \pm 3,97\%$) ($p_1 < 0,05$ і $p_2 < 0,05$ відповідно). У дітей школи-інтернату с. Жовтанці зафіксовано найвищу поширеність аномалій прикусу ($48,82 \pm 4,44\%$) та аномалій окремих зубів ($19,69 \pm 3,53\%$). У групі дітей із аномалією прикусу трохи нижча поширеність цього показника зафіксована в с. Стрілки – $43,18 \pm 4,31\%$. Найменший відсоток аномалій прикусу серед дітей шкіл-інтернатів виявлено в м. Самборі – $37,60 \pm 4,33\%$. Поширеність аномалій окремих зубів у дітей усіх шкіл-інтернатів, крім Жовтанецької, суттєво не відрізнялася і становила $19,44 \pm 3,30\%$ у м. Львові та $18,40 \pm 3,47\%$ у м. Самборі. Винятком стала школа-інтернат у с. Стрілки, де поширеність аномалій окремих зубів становила $9,09 \pm 2,50\%$ (табл. 2).

Поширеність окремих нозологічних форм ортодонтичних хвороб визначали в усіх обстежуваних дітей.

Заслужують на увагу результати обчислення кількості дітей із тією чи іншою аномалією стосовно дітей лише із зубощелепними аномаліями.

Таблиця 2

Структура зубощелепних аномалій у дітей шкіл-інтернатів різних населених пунктів

Школа-інтернат	Аномалії окремих зубів			Аномалії зубних рядів			Аномалії прикусу		
	Абс. к-сть	% усіх обстежених	% дітей зі ЗЩА	Абс. к-сть	% усіх обстежених	% дітей зі ЗЩА	Абс. к-сть	% усіх обстежених	% дітей зі ЗЩА
с. Стрілки	12	9,09 ± 2,50*	10,81 ± 2,95*	93	70,45 ± 3,97**	83,78 ± 3,50**	57	43,18 ± 4,31**	51,35 ± 4,74*
м. Самбір	23	18,40 ± 3,47**	23,00 ± 4,21**	104	83,20 ± 3,34**	104**	47	37,60 ± 4,33*	47,00 ± 4,99*
с. Жовтанці	25	19,69 ± 3,53**	22,12 ± 3,91**	110	86,61 ± 3,02**	97,35 ± 1,51**	62	48,82 ± 4,44**	54,87 ± 4,68*
м. Львів	28	19,44 ± 3,30**	25,00 ± 4,09**	100	69,44 ± 3,84**	89,29 ± 2,92**	55	38,19 ± 4,05*	49,11 ± 4,72*
Усього	88	16,67 ± 1,62**	20,18 ± 1,92**	407	77,08 ± 1,83**	93,35 ± 1,19**	221	41,86 ± 2,15**	50,69 ± 2,39*
Контрольна група	7	5,74 ± 2,10	8,64 ± 3,3,12	49	40,16 ± 4,44	60,49 ± 5,43	30	24,58 ± 3,90	37,04 ± 5,37

Примітки: p – ступінь достовірності кількості дітей шкіл-інтернатів щодо кількості дітей контрольної групи; * – $p > 0,05$, ** – $p < 0,05$.

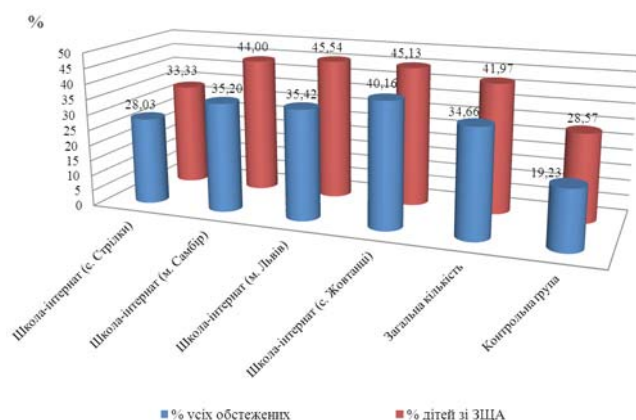


Рис. 4. Поширеність поєднаних аномалій зубощелепної системи.

З'ясовуючи поширеність ЗЩА, враховували також поєднані аномалії, згідно з класифікацією Калвеліса, відсоток яких певною мірою свідчить про важкість зубощелепних аномалій. Зіставлення показників поширеності ЗЩА та кількості поєднаних аномалій виявило певні розбіжності між даними й відсутність будь-якого зв'язку між цими величинами. У школі-інтернаті с. Стрілки кількість поєднаних аномалій становила $28,03 \pm 3,91$ %, м. Самбора – $35,20 \pm 4,27$ %, м. Львова – $35,42 \pm 3,98$ %, с. Жовтанці – $40,16 \pm 4,35$ % від кількості усіх обстежених. Серед дітей контрольної групи відсоток поєднаних ЗЩА становив $19,23 \pm 3,86$ (рис. 4).

Слід зазначити, що серед обстежених дітей шкіл-інтернатів не виявлено жодної дитини, яка б перебувала на ортодонтичному лікуванні. Серед дітей контрольної групи таких зафіксовано $19,67 \pm 3,60$ %.

Висновки. Обстеження вихованців шкіл-інтернатів свідчать, що поширеність зубощелепних аномалій серед них становить $84,09 \pm 1,59$ %, що значно вище порівняно з дітьми контрольної групи ($66,39 \pm 4,28$ %).

Найчастіше в усіх групах аномалій діагностовано аномалії зубних рядів ($77,08 \pm 1,83$ %), аномалії окремих зубів виявлено у $16,67 \pm 1,62$ %, аномалії прикусу – у $41,86 \pm 2,15$ %. Ріст поширеності зубощелепних аномалій, зокрема, їх окремих нозологічних форм, у дітей шкіл-інтернатів пояснюється сповільненням або відсутністю процесів саморегуляції та відсутністю ортодонтичного лікування. Серед обстежених дітей шкіл-інтернатів не виявлено жодної дитини, яка б перебувала на ортодонтичному лікуванні. Серед дітей контрольної групи таких зафіксовано $19,67 \pm 3,60$ %. Отримані результати підкреслюють необхідність подальшого вивчення особливостей перебігу основних стоматологічних захворювань у дітей зі зубощелепними аномаліями, які навчаються та проживають у школах-інтернатах.

Список літератури

1. Антоненко А. І. Роль деяких етіологічних чинників у виникненні зубощелепних аномалій / А. І. Антоненко // Вісник стоматології. – 2007. – № 3. – С. 34–36 (Antonenko A. The role of some etiologic factors in the occurrence of malocclusions / A. Antonenko // Journal of Dental Research. – 2007. – N 3. – P. 34–36).
2. Безвущко Е. В. Структура порушень зубощелепної системи та потреба у ортодонтичному лікуванні у дітей м. Львова та Львівської області / Е. В. Безвущко, Н. Л. Чухрай // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 34–37 (Bezvushko E. The structure of the violations maxillofacial systems and orthodontic treatment need in children of Lviv and Lviv region / E. Bezvushko, N. Chuchray // Journal of Dental Research. – 2008. – N 1. – P. 34–37).
3. Безвущко Е. В. Частота та структура ортодонтичної патології у дітей з регіону з підвищеним вмістом фтору у питній воді. / Е. В. Безвущко, Н. Л. Чухрай, Ахмад Хатем Джасер // Вісник стоматології. – 2012. – № 1. – С. 66–68 (Bezvushko E. The frequency and structure of orthodontic pathology in children from the region with a high content of fluoride in drinking water / E. Bezvushko, N. Chuchray, Ahmad Hatem Jaser // Journal of Dental Research. – 2012. – N 1. – P. 66–68).
4. Безвущко Е. В. Взаємозв'язок між фізичним розвитком і зубощелепними аномаліями у дітей, які проживають на забрудненій території / Е. В. Безвущко, Н. Л. Чухрай, Ахмад Хатем Джасер // Вісник стоматології. – 2013. – № 3. – С. 71–76 (Bezvushko E. Interrelation between physical development and malocclusions in children who live in contaminated areas / E. Bezvushko, N. Chuchray, Ahmad Hatem Jaser // Journal of Dental Research. – 2013. – N 3. – P. 71–76).

5. Денга О. В. Поширеність зубощелепних аномалій і карієсу зубів у дітей у період раннього змінного прикусу / О. В. Денга, Б. М. Мірчук, М. Раджаб // Український стоматологічний альманах. – 2004. – № 1–2. – С. 48–50 (Denga O. The prevalence of malocclusions and dental caries in children in the early period of variable bite / O. Denga, B. Mirchuk, M. Radjab // Ukrainian dental Almanac. – 2004. – N 1–2. – P. 48–50).
6. Заєць О. Р. Стан зубощелепної системи в дітей гірських районів Івано-Франківської області / О. Р. Заєць, З. Р. Ожоган // Український стоматологічний альманах. – 2005. – № 6. – С. 31–33 (Zayets O. State of maxillofacial systems in children mountainous areas of Ivano-Frankivsk region / O. Zayets, Z. Ozhogan // Ukrainian dental Almanac. – 2005. – N 6. – P. 31–33).
7. Макєєв В. Ф. Частота зубощелепних аномалій та стан гігієни порожнини рота у школярів м. Львова / В. Ф. Макєєв, Б. М. Мірчук, О. Б. Завойко // Вісник стоматології. – 2007. – № 3. – С. 32–34 (Makeev V. The frequency of malocclusions and status of oral health of schoolchildren in Lviv / V. Makeev, B. Mirchuk, O. Zavoyko // Journal of Dental Research. – 2007. – N 3. – P. 32–34).
8. Методичні рекомендації по статистичній обробці / уклад. Смоляр Н. І., Федорів Я. М., Завойко Л. М. [та ін.]. – Львів, 1995. – 17 с. (Methodical recommendations on statistical analysis / comp. N. Smolyar, J. Fedoriv, L. Zavoyko [et al.]. – Lviv, 1995. – 17 p.).
9. Ославський М. О. Розповсюдженість та види зубощелепних аномалій у дітей м. Одеси / М. О. Ославський // Вісник стоматології. – 2010. – № 1. – С. 38–40 (Oslavskiy M. Prevalence and types of malocclusions in children of Odessa / M. Oslavskiy // Journal of Dental Research. – 2010. – N 1. – P. 38–40).
10. Розповсюдженість зубощелепних аномалій та деформацій, а також дефектів зубів та зубних рядів серед дітей шкільного віку м. Києва / С. І. Дорошенко, Є. А. Кульгінський, Ю. В. Ієвлева [та ін.] // Вісник стоматології. – 2009. – № 2. – С. 76–81 (The prevalence of malocclusions and deformations and defects of teeth and dental arches of schoolchildren in Kyiv / S. Doroshenko, Y. Kulginskuy, Yu. Iyevlyeva [et al.] // Journal of Dental Research. – 2009. – N 2. – P. 76–81).
11. Чухрай Н. Л. Потреба у ортодонтичному лікуванні у дітей Львівської області / Н. Л. Чухрай, Е. В. Безвужко // Український стоматологічний альманах. – 2007. – № 2. – С. 48–51 (Chukhray N. The need for orthodontic treatment in children of Lviv region / N. Chukhray, E. Bezvushko // Ukrainian dental Almanac. – 2007. – N 2. – P. 48–51).
12. Graber T. M. Orthodontics. Current principles and Techniques / T. M. Graber, R. L. Vanarsdall / Second ed. – St. Louis : Mosby, 1994. – 965 p.
13. Proffit W. R. The etiology of orthodontic problems / ed. W. R. Proffit, H. W. Fields, D. M. Sarver. – 5th. – eds. Contemporary Orthodontics. 5th ed. St. Louis, Mo : Mosby, 2012. – P. 114–146.
14. Vaida L. Children's level of self esteem during orthodontic treatment / L. Vaida, H. Vaida, D. Becheret // Final Programme Abstract Book 84th Congress of the European Orthodontics Society, EOS – 10–14 June, 2008 Lisbon – Portugal – Departments of Orthodontics, Psychiatry and faculty of Medicine and Pharmacy, University of Oradea, Romania. – N 483.

Стаття надійшла до редакції журналу 2 липня 2015 р.

Поширеність і структура зубощелепних аномалій серед дітей шкіл-інтернатів

Н. І. Смоляр, М. Б. Фур

Наведені результати обстеження 528 дітей шкіл-інтернатів. З'ясовано, що поширеність зубощелепних аномалій (ЗЩА) у обстежених дітей становить $84,09 \pm 1,54$ %, а у дітей контрольної групи – $66,39 \pm 4,28$ %. Із віком поширеність ЗЩА у дітей основної групи зростає з $80,45 \pm 3,44$ % (7 років) до $87,90 \pm 2,93$ % (15 років). Натомість у дітей контрольної групи поширеність ЗЩА становить $61,29 \pm 8,75$ % (7 років), а пік поширеності припадає на 12 років і становить $76,67 \pm 7,72$ %. Надалі до 15 років спостерігається зниження поширеності ЗЩА до $58,62 \pm 9,15$ %, що свідчить про перебіг процесів саморегуляції. Аномалії зубних рядів діагностували у $77,08 \pm 1,83$ % випадків, аномалії окремих зубів – у $16,67 \pm 1,62$ %, аномалії прикусу – у $41,86 \pm 2,15$ %. Не виявлено жодної дитини зі шкіл-інтернатів, яка б перебувала на ортодонтичному лікуванні. На нашу думку, зростання поширеності ЗЩА у дітей основної групи з віком пов'язане як із відсутністю ортодонтичного лікування, так і зі сповільненням або відсутністю процесів саморегуляції.

Ключові слова: зубощелепні аномалії, поширеність, діти шкіл-інтернатів.

Prevalence and Structure of the Malocclusions in Children from Boarding Schools

N. Smolyar, N. Fuhr

Introduction. Publications of the last years demonstrate the growth of malocclusions prevalence along with other main stomatological diseases. The researches carried out in different regions of Ukraine revealed some regional and age peculiarities of malocclusions prevalence. Formation of the orthodontic pathology has polyetiological genesis and is the result of endogenous and exogenous factors. Among the risk factors that influence their formation the

most important are the biological, environmental, hereditary, natural, geochemical and especially social - domestic, because the standard of living and nutrition, living conditions, even family atmospheres significantly influence the state of health, including dental health. Orthodontic pathology which is not detected and not cured at the stage of the temporary and mixed dentition, becomes more expressed and severe in permanent dentition. That's why their early detection is very important in children at the stage of temporary dentition, when dentoalveolar system is under constant growth. The elimination of risk factors in time of the initial manifestation of the disease can provide the normalization of development, and the study and analysis of prevalence malocclusions among children of different groups becomes the basis for forecast and prevention of severe forms of malocclusions.

Particular interest in this aspect is the study of the basic indices of the prevalence and structure of malocclusions in children who live and study in the boarding schools, taking into consideration the fact that these children drop out of sight of doctors-orthodontists.

Purpose of the research – assessment of the prevalence and structure of orthodontic pathology in children from boarding schools.

Materials and research methods. An epidemiological survey of 528 children from boarding schools of Lviv and Lviv region (main group) and 122 secondary school children (control group) at the age of 7, 9, 12 and 15 years. The results were recorded in a specially worked out cards. Classification of D. Kalvelis was used to verify the diagnosis of malocclusion. The results of the research were statistically processed using the Student's test.

Results of the investigation and their discussion. The results of the investigation showed that the prevalence of malocclusions in children from the main group is $84.09 \pm 1.54 \%$, and in children from the control group – $66.39 \pm 4.28 \%$.

Analysis of the received results showed that with the age the number of children with malocclusions increased. So, the malocclusions prevalence in children from the main group increases up from $80.45 \pm 3.44 \%$ in 7-year-old children to $87.90 \pm 2.93 \%$ in 15-year-old children. However, malocclusions prevalence in children from the control group increases from $61.29 \pm 8.75 \%$ (in 7-year-old children) to $76.67 \pm 7.72 \%$ in 12-year-old children (it's the peak of prevalence). Further up to 15 years is noticed the decrease of malocclusion prevalence in children (to $58.62 \pm 9.15 \%$).

Anomalies of the dental arches were diagnosed in $77.08 \pm 1.83 \%$, anomalies of individual teeth – in $16.67 \pm 1.62 \%$, anomalies of occlusion – in $41.86 \pm 2.15 \%$. No child with malocclusions from boarding schools, was under orthodontic treatment.

The analysis of the malocclusions structure of surveyed children according to the age showed that the incidence of abnormalities of the dental arches was at a high level, ranging from $70.68 \pm 3.95 \%$ to $80.65 \pm 3.55 \%$. Otherwise, was fixed the growing of prevalence of anomalies of occlusion at the age from 7 to 15 years from $33.08 \pm 4.08 \%$ to $49.19 \pm 4.49 \%$, because of the lack of self-regulation processes and the lack of orthodontic treatment. However, up to 12 and 15 years we have seen the growing of prevalence of anomalies of the individual teeth to $16.67 \pm 3.17 \%$ and $23.39 \pm 3.80 \%$ respectively. However, already at the age of 12 years, when the self-regulation should take place, the prevalence of all forms of malocclusions is increased, and in the age of 15 years the prevalence of anomalies of individual teeth in children from boarding-schools reached $23.39 \pm 3.80 \%$, prevalence of dental arches – $80.65 \pm 3.55 \%$ and anomalies of occlusion – $49.19 \pm 4.49 \%$.

Conclusions. In our opinion the increase of malocclusion frequency in children of the main group with age is due to the absence of orthodontic treatment, as well as to the absence of self-regulation processes.

The obtained results underline the necessity of the further researches on the subject of the main features of the main stomatological diseases in children with malocclusions, who study and live at boarding schools.

Keywords: malocclusions, prevalence, children from boarding schools.



Г. Ю. Машура, Т. М. Ганич

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Якість життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одне з найбільш поширених хронічних уражень печінки невірусного та неалкогольного генезу [1]. Її частота серед населення коливається в межах 3,0–40,0 % [2]. Частота НАЖХП у осіб із ожирінням зростає до 57,5–74,0 % [7]. Багатоцентрові дослідження показали, що цю хворобу має близько третини загальної популяції [6, 10]. Патогенез НАЖХП тісно зв'язаний з компонентами метаболічного синдрому: інсулінорезистентністю, абдоминальним ожирінням, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією. Генетичні чинники та спосіб життя також відіграють важливу роль у виникненні НАЖХП [9].

У 14,0–20,0 % випадків НАЖХП поєднується з ураженням серцево-судинної системи, зокрема з гіпертонічною хворобою (ГХ) [1]. Ці захворювання поєднують низка патофізіологічних механізмів. Провідним механізмом у патогенезі НАЖХП є інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія, що провокують виникнення стеатозу. Гіперінсулінемія стимулює синтез факторів росту, що запускає проліферацію гладком'язових клітин та фібробластів і призводить до вазоконстрикції. Інсулін також стимулює синтез ендотеліну та ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ-1), що зумовлює активізацію симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, підвищує реабсорбцію натрію в проксимальних і дистальних канальцях нефронів та багатогранно впливає на патогенез артеріальної гіпертензії [4, 8, 11].

Тривалий перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою може негативно вплинути на якість життя (ЯЖ).

За визначенням ВООЗ, якість життя – це сприйняття людиною власної позиції в житті, у тому числі фізичного, психічного та соціального благополуччя, залежно від якості середовища, в якому вона живе, а також рівня задоволення конкретним рівнем життя та іншими складовими психологічного комфорту.

Сьогодні вважається, що ЯЖ є характеристикою фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування, що ґрунтується на суб'єктивному сприйнятті. Оцінка ЯЖ важлива не лише для визначення стану пацієнта в конкретний момент, але й для вибору оптимальної тактики лікування [5]. Водночас питання ЯЖ у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ не вивчене.

Мета дослідження. З'ясувати особливості якості життя у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Матеріали та методи дослідження. Основну групу сформували 38 пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II стадії, 1–3 ступенів (дослідна група). Серед них 20 жінок (52,6 %) та 18 чоловіків (47,4 %) віком від 45 до 68 років (середній вік $58,4 \pm 5,2$ року). НАЖХП діагностовано за клініко-лабораторними показниками та результатами ультразвукового дослідження. Діагноз ГХ II стадії, 1–3 ступенів поставлено згідно з Протоколом № 384 МОЗ України від 24.05.2012 р. До групи порівняння увійшли 36 осіб, хворих на НАЖХП, серед них 17 жінок (47,2 %) і 19 чоловіків (52,8 %) віком від 42 до 65 років (середній вік $52,4 \pm 4,8$ року). До контрольної групи увійшли 20 практично здорових осіб віком від 20 до 64 років (середній вік $41,2 \pm 4,2$ року), серед них 8 чоловіків (40,0 %) і 12 жінок (60,0 %). Пацієнти всіх груп були порівнянними за статтю і віком.

Якість життя оцінювали за допомогою української версії опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36), який хворі заповнювали власноруч.

Опитувальник MOS SF-36 складається з 36 питань, поділених на 8 шкал: фізичне функціонування (PF), рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RP), інтенсивність болю (BP), загальний стан здоров'я (GH), життєва активність (VT), соціальне функціонування (SF), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE) та психічне здоров'я (MH). Показники кожної шкали оцінювали в балах від 0 до 100: вища оцінка вказувала на вищий рівень ЯЖ. Усі шка-

ли формували два показники: фізичний (шкали 1–4) і психічний (шкали 5–8) компоненти здоров'я [3].

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням програми Statistica 6.0. і за шкалою MOS SF-36 подано згідно з методичними вказівками до підрахунку цього опитувальника.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження якості життя хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II стадії, 1–3-го ступенів (дослідної групи), хворих тільки на НАЖХП (групи порівняння), а також практично здорових (контрольної групи) за опитувальником MOS SF-36 наведено в таблиці.

Як бачимо з таблиці, якість життя практично здорових осіб статистично вірогідно відрізнялась від показників у групі хворих з ізольованою НАЖХП. Наявність неалкогольної жирової хвороби печінки погіршувала якість життя пацієнтів порівняно з контрольною групою. Фізичний компонент здоров'я (шкали 1–4) відрізнявся у порівнюваних групах ($p < 0,05$). Показник фізичного функціонування (PF) у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП становив $77,0 \pm 1,3$, а в контрольній групі – $88,0 \pm 3,6$ ($p < 0,05$). Показник рольового функціонування, зумовленого фізичним станом (RP), був нижчим у пацієнтів із групи порівняння, ніж у контрольній групі ($50,5 \pm 1,7$ проти $79,5 \pm 2,1$; $p < 0,05$). Показник інтенсивності болю (BP) був вищим у практично здорових осіб ($84,0 \pm 2,3$), ніж у пацієнтів із ізольованим перебігом НАЖХП ($73,44 \pm 1,9$; $p < 0,05$). Індекс загального стану здоров'я (GH) був нижчим у пацієнтів із НАЖХП порівняно з практично здоровими особами ($65,6 \pm 3,3$ проти $82,5 \pm 1,5$; $p < 0,05$).

Результати оцінки психічного компонента здоров'я (MH) свідчать, що у контрольній групі показники були статистично вірогідно вищі, ніж у хворих із групи порівняння. Так, показник життєвої активності (VT) становив $83,2 \pm 1,3$ проти $64,0 \pm 3,8$ ($p < 0,05$), показник соціального функціонування (SF) – $84,5 \pm 1,2$ проти $73,7 \pm 2,0$ ($p < 0,05$), показник рольового функціонування, зумовленого емоційним станом (RE), – $76,6 \pm 3,6$ проти $58,3 \pm 4,0$ ($p < 0,05$), показник психічного здоров'я (MH) – $73,0 \pm 1,5$ проти $63,3 \pm 2,0$ ($p < 0,05$).

Показники якості життя за опитувальником MOS SF-36, бали ($M \pm m$; p)

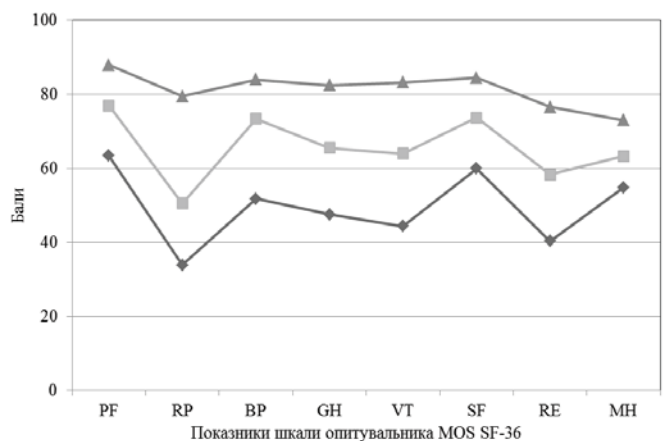
Показник ЯЖ	Хворі на НАЖХП та ГХ II стадії, 1–3-го ступенів (дослідна група)	Хворі на НАЖХП (група порівняння)	Контрольна група (практично здорові)
PF	$63,4 \pm 2,0^{**}$	$77,0 \pm 1,3^*$	$88,0 \pm 3,6$
RP	$33,8 \pm 2,7^{**}$	$50,5 \pm 1,7^*$	$79,5 \pm 2,1$
BP	$51,8 \pm 2,7^{**}$	$73,44 \pm 1,9^*$	$84,0 \pm 2,3$
GH	$47,5 \pm 2,1^{**}$	$65,6 \pm 3,3^*$	$82,5 \pm 1,5$
VT	$44,3 \pm 2,6^{**}$	$64,0 \pm 3,8^*$	$83,2 \pm 1,3$
SF	$59,9 \pm 2,8^{**}$	$73,7 \pm 2,0^*$	$84,5 \pm 1,2$
RE	$40,3 \pm 2,8^{**}$	$58,3 \pm 4,0^*$	$76,6 \pm 3,6$
MH	$54,8 \pm 2,9^{**}$	$63,3 \pm 2,0^*$	$73,0 \pm 1,5$

Примітки: * – $p < 0,05$ – між показниками ЯЖ у хворих з ізольованою НАЖХП (група порівняння) та контрольною групою (практично здорові) різниця вірогідна; ** – $p < 0,05$ – показники ЯЖ у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II стадії, 1–3 ступенів (дослідна група) та хворих з ізольованою НАЖХП (група порівняння) статистично вірогідно відрізняються.

Приєднання до НАЖХП ГХ II стадії, 1–3-го ступенів суттєво погіршувало ЯЖ хворих порівняно з ЯЖ хворих з ізольованою НАЖХП ($p < 0,05$). Фізичний компонент здоров'я (шкали 1–4) статистично вірогідно відрізнявся між показниками порівнюваних груп ($p < 0,05$).

Показник фізичного функціонування (PF) у хворих дослідної групи становив $63,4 \pm 2,0$, у пацієнтів групи порівняння – $77,0 \pm 1,3$. Показник рольового функціонування, зумовленого фізичним станом (RP), також був вірогідно нижчим у пацієнтів із НАЖХП у поєднанні з ГХ II стадії, 1–3 ступенів порівняно з показниками хворих тільки з НАЖХП ($33,8 \pm 2,7$ і $50,5 \pm 1,7$ відповідно). Показник інтенсивності болю (BP) був вищим у пацієнтів дослідної групи з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ II стадії, 1–3-го ступенів ($51,8 \pm 2,7$), ніж у пацієнтів з ізольованою НАЖХП ($73,44 \pm 1,9$; $p < 0,05$). Індекс загального стану здоров'я (GH) був значно нижчим у пацієнтів дослідної групи, ніж у пацієнтів групи порівняння ($47,5 \pm 2,1$ проти $65,6 \pm 3,3$; $p < 0,05$).

Результати оцінки психічного компонента здоров'я (MH) свідчать, що у хворих дослідної групи вони також були статистично вірогідно нижчі від показників у групі хворих з ізольованою НАЖХП. Так, показник життєвої активності (VT) становив $44,3 \pm 2,6$ проти $64,0 \pm 3,8$ ($p < 0,05$); показник соціального функціонування (SF) – $59,9 \pm 2,8$ проти $73,7 \pm 2,0$ ($p < 0,05$); показник рольового функціонування, зумовленого емоційним станом (RE), – $40,3 \pm 2,8$ проти $58,3 \pm 4,0$ ($p < 0,05$); показник психічного здоров'я (MH) – $54,8 \pm 2,9$ проти $63,3 \pm 2,0$ ($p < 0,05$). Графічно цей аналіз поданий на рисунку.



— показники ЯЖ у групі хворих на НАЖХП та ГХ II стадії, 1–3-го ступенів (дослідна група)
 — показники ЯЖ у групі хворих тільки з НАЖХП (група порівняння)
 — показники ЯЖ у практично здорових осіб (контрольна група)

Стан якості життя за опитувальником MOS SF-36 у обстежених пацієнтів.

Виявлене нами зниження всіх показників якості життя у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ II стадії, 1–3-го ступенів дає підстави вважати, що фізичний і психологічний стан таких пацієнтів може значною мірою обмежувати обсяг виконання повсякденної

роботи, знижувати їхні життєву та соціальну функції. Вони схильні до депресії, тривожних розладів, а також негативної оцінки перспективи свого життя, здоров'я та лікування.

Висновки. Якість життя хворих на НАЖХП, порівняно з практично здоровими особами, згідно з опитувальником MOS SF-36, помірно знижена. Приєднання до НАЖХП гіпертонічної хвороби II стадії, 1–3-го ступенів додатково

достовірно погіршує якість життя, що виявляється зниженням показників як фізичного стану (особливо рольового функціонування, зумовленого фізичним станом, інтенсивності болю та загального стану здоров'я), так і психологічного стану (особливо життєвої активності та соціального функціонування). Ці особливості слід брати до уваги під час лікування хворих із цією поєднаною патологією.

Список літератури

1. Бочар О. М. Оцінка стану жирової інфільтрації печінки у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з ожирінням / О. М. Бочар // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2014. – № 2. – С. 64–68 (Bochar O. Assessment of fatty liver disease in patients with hypertension, combined with obesity / O. Bochar // Experimental and clinical physiology and biochemistry. – 2014. – N 2. – P. 64–68).
2. Корнійчук І. Ю. Епідеміологія, методи діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на сучасному етапі / І. Ю. Корнійчук // Буковинський медичний вісник. – 2010. – № 4. – С. 159–162 (Korniychuk I. Epidemiology, diagnostic methods and treatment of nonalcoholic fatty liver disease at the present stage / I. Korniychuk // Bukovinian Medical Journal. – 2010. – N 4. – P. 159–162).
3. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионов. – СПб. : Издательский дом «Нева» ; М. : «ОЛМА-ПРЕССА», Звездный мир, 2002. – 320 с. (Novik A. Guide to research quality of life in medicine / A. Novik, T. Ionova. – SPb. : Publishing Home "Neva" ; M. : "Olma-Press", Star World, 2002. – 320 p.).
4. Хухліна О. С. Неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічна хвороба: особливості коморбідного перебігу, оптимізовані підходи до лікування / О. С. Хухліна, О. Є. Мандрик. – Чернівці, 2014. – 203 с. (Huhlina O. Nonalcoholic steatohepatitis and hypertension: features of comorbid course, optimized approaches to the treatment / O. Huhlina, O. Mandryk. – Chernivtsi, 2014. – 203 p.).
5. Ягенський А. В. Оцінка якості життя у сучасній медичній практиці / А. В. Ягенський // Внутренняя медицина. – 2007. – № 3. – С. 21–24 (Yahenskiy A. Assessment of quality of life in modern medical practice / A. Yahenskiy // Internal medicine. – 2007. – N 3. – P. 21–24).
6. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto [et al.] // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53. – P. 372–384.
7. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, K. D. Lindor // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – N 17. – P. 186–190.
8. Bohinc B. N. Mechanisms of Disease Progression in NASH: New Paradigms / B. N. Bohinc, A. M. Diehl // Clin. Liver Dis. – 2012. – Vol. 16, N 3. – P. 549–565.
9. Lombardo Y. B. Metabolic syndrome: effects of n-3 PUFAs on a model of dyslipidemia, insulin resistance and adiposity / Y. B. Lombardo, G. Hein, A. Chicco // Lipids. – 2007. – Vol. 42. – P. 427–437.
10. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States // Z. M. Younossi, M. Stepanova, F. Negro [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2012. – Vol. 91. – P. 319–327.
11. Torres D. M. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic Fatty liver disease / Torres D. M., Williams C. D., Harrison S. A. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 10, N 8. – P. 837–858.

Стаття надійшла до редакції журналу 7 вересня 2015 р.

Якість життя хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в поєднанні з гіпертонічною хворобою

Г. Ю. Машура, Т. М. Ганич

Досліджено показники якості життя пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки та її особливості в разі приєднання гіпертонічної хвороби II стадії, 1–3-го ступенів. Якість життя оцінювали за допомогою української версії опитувальника Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36), який хворі заповнювали власноруч. З'ясовано, що приєднання до неалкогольної жирової хвороби печінки гіпертонічної хвороби II стадії, 1–3-го ступенів достовірно погіршує якість життя хворих порівняно з групою пацієнтів без гіпертонічної хвороби та практично здоровими людьми. Це відображається зниженням показників як фізичного, так і психологічного стану здоров'я, що слід брати до уваги під час лікування хворих із цією поєднаною патологією.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, якість життя, поєднана патологія.

Quality of Life in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Combination with Essential Hypertension

H. Mashura, T. Hanych

Introduction. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases where its frequency in the population varies within 3.0–40.0 %. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease has a close relation to the components of metabolic syndrome, insulin resistance, abdominal obesity, dyslipidemia and hypertension. In 14.0–20.0 % NAFLD is combined with the defeat of the cardiovascular system, including essential hypertension. The long course of nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension can negatively affect the patient's quality of life.

Purpose of the study is to find out the features of quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease in combination with essential hypertension.

Materials and research methods. We investigated the quality of life of 38 patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with hypertension (research group) and in 36 patients with isolated nonalcoholic fatty liver disease (comparison group). The control group included 20 healthy individuals. Assessment of quality of life was performed using the Ukrainian version of the questionnaire Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36).

Results of the investigation and their discussion. Accession to nonalcoholic fatty liver disease of hypertension significantly aggravated the quality of life compared to the quality of life of patients with isolated nonalcoholic fatty liver disease ($p < 0.05$).

Conclusions. The quality of life of patients with nonalcoholic fatty liver disease is significantly reduced. Accession to nonalcoholic fatty liver disease of hypertension significantly affects the quality of life of patients which is manifested as a decrease of physical condition (especially role-functioning caused by physical condition, pain intensity and overall health) and mental health (especially the vitality and social functioning). This is reflected by decrease in parameters of physical and psychological health. It is necessary to consider this factor in treating patients with this pathology.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, hypertension, quality of life, combined pathology.



С. М. Чуклін, Б. Я. Підгірний, С. С. Чуклін
Львівська обласна клінічна лікарня

Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит

Гепарин є глікозаміногліканом, який складається з ланцюгів змінного D-глюкозаміну та залишків уронівих кислот. Його головний ефект як антикоагулянту пояснюється унікальною пентасахаридною структурою (GlcNAc/NS(6S)-GlcA-GlcNS(3S,6S)-IdoA(2S)-GlcNS(6S), що має високу зв'язувальну афінність із послідовністю антитромбіну III (АТ-III). Проте дослідження *in vitro* виявили, що ця структура є лише приблизно в одній третині молекул гепарину [37].

Антикоагуляційна активність гепаринів. Взаємодія між гепарином і АТ-III опосередковує більшість антикоагуляційних ефектів. Їх зв'язування викликає конформаційні зміни в АТ-III, що прискорює в 1000 разів [3] його здатність інактивувати основні фактори згортання, включаючи тромбін (або фактор IIa) [61], фактори Ха (ФХа), IXa, XI і XII [5, 6]. Він побічно впливає також на фактори V і VIII [9].

Гепарин діє також на тромбоцити, збільшуючи їх агрегацію або пригнічуючи функцію; цей процес залежить від концентрації гепарину [44].

Гепарин підвищує гальмівну дію АТ-III на утворення тромбіну і активність ФХа різними механізмами. Прискорення пригнічення тромбіну АТ-III вимагає зв'язування цієї молекули до полімеру гепарину проксимально до пентасахаридних одиниць. Гепарин має дуже негативний заряд, який є похідним від кількості його сахаридних одиниць, що сприяє сильній електростатичній взаємодії АТ-III з тромбіном. Таким чином, активність гепарину щодо тромбіну є розмірно-залежною, і потрібний комплекс потребує щонайменше 18 сахаридних одиниць для ефективного формування та інактивації тромбіну [66]. Ефект гепарину на пригнічення ФХа АТ-III залежить лише від конформаційних змін цієї молекули в гепарин-зв'язаній ділянці. Ці властивості й зумовили створення нового покоління гепарин-отриманих антикоагулянтів, у тому числі низькомолекулярних (НМГ) (enoxaparin, tinzaparin, dalteparin, nadroparin, certoparin) і ультра-низькомолекулярних гепаринів (УНМГ) (bemiparin, fondaparinux). НМГ синтезують у вигляді нефракціо-

нованих фрагментів у результаті ферментативної або хімічної деполімеризації з отриманням молекули з середньою масою 5000 дальтон (УНМГ < 4000), а фондапаринукс є синтетичним пентасахаридом на основі антитромбін-зв'язаного домену гепарину [67].

Ці препарати володіють радше анти-ФХа-активністю, а не антитромбіновою дією АТ-III, зумовлюючи тонше регулювання коагуляції з поліпшеним терапевтичним індексом і меншими побічними ефектами. За меншого розміру молекул НМГ знижується пригнічувальна дія на тромбін щодо ФХа [69]. УНМГ мають більш виражену активність стосовно ФХа порівняно з НМГ [53]. Кожна молекула фондапаринукса зв'язується з однією молекулою АТ-III у певному місці й з дуже високою спорідненістю. Зв'язування є швидким, нековалентним і оборотним. Настає критична конформаційна зміна в АТ-III, діючи на петлю, що містить залишок аргініну, який зв'язується ФХа. Вплив на аргінінвмісну петлю значно збільшує спорідненість АТ-III з ФХа, потенціюючи природний пригнічувальний ефект АТ-III щодо ФХа приблизно в 300 разів [66]. Фондапаринукс має підвищену спорідненість із АТ-III і триваліший період напіввиведення, ніж нефракціонований гепарин і НМГ, і його використання не вимагає рутинного моніторингу [69]. За умови, коли потрібен контроль, рівень фондапаринукса слід вимірювати за допомогою фондапаринукс-специфічного анти-ФХа аналізу [69].

Використання нефракціонованого гепарину зумовлене небезпекою кровотечі, негативним впливом на метаболізм кісткової тканини і ризиком гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ) [63]. ГІТ є імуніопосередкованою реакцією до гепарину, яка призводить до взаємодії IgG антитіл і комплексів гепарин – тромбоцитарний фактор 4 на поверхні тромбоцитів і ендотеліальних клітин, що завершується збільшенням концентрації тромбіну й утворенням тромбозів [69]. Частота виникнення ГІТ більша під впливом великих ланцюгів нефракціонованого гепарину порівняно з дрібними ланцюгами НМГ та інших похідних гепарину [69].

Із застосуванням НМГ ризик виникнення цих ускладнень значно менший. Водночас УНМГ мають вищий протитромботичний ефект, ніж НМГ, нижчий ризик кровотечі та ГІТ [53]. Фондапаринукс рекомендований для первинної профілактики венозного тромбоемболізму (ВТЕ) у пацієнтів, які перенесли ортопедичні або абдомінальні операції, а також для лікування ВТЕ в комбінації з варфарином [69].

Протизапальна активність гепаринів. Антикоагуляційна дія гепарину асоційована з перебігом запальних процесів, які зумовлюють активацію системи коагуляції і лейкоцитів, що вивільняють тканинний фактор. Коагуляція впливає на подальший хід запалення через механізм позитивного зворотного зв'язку. Наявність активних факторів VII і X стимулює протеаз-активовані рецептори, збільшуючи концентрацію факторів адгезії, що призводить до подальшого посилення ендотеліального ушкодження судин, згортання і запалення [36].

Через вплив на процес згортання гепарин істотно змінює запальний процес [43].

Протизапальні ефекти гепаринів мають декілька механізмів. Молекулярна структура цих молекул така, що за умов їх зв'язування з ендотеліальними клітинами судин створюється негативно заряджена поверхня внутрішнього шару судини. Ці негативно заряджені молекули відштовхують негативно заряджені лейкоцити і запобігають їх адгезії до ендотелію (молекули гепарину, які експресуються на поверхні лейкоцитів, відповідають за негативний заряд цих клітин). Зменшуються рекрутмент лейкоцитів у місці ушкодження і присутність прозапальних цитокінів [26].

Гепарин – велика молекула, яка може зв'язуватися зі значною кількістю білків, що відіграють важливу роль у запальних процесах, зокрема, із селектинами (L-селектин і P-селектин) та інтегринами [2]. Гепарин за допомогою зв'язування з адгезинами (P-селектин та E-селектин) на поверхні ендотеліальних клітин блокує адгезію тромбоцитів і лейкоцитів до ендотелію, зменшує рекрутмент лейкоцитів [28], що призводить до інгібування запальної реакції. β_2 -інтегрин-молекула адгезії CD11b/CD18, також відома як макрофагальний антиген 1 (MAC-1 – macrophage antigen 1), є членом підродини відповідних глікопротеїнів поверхні клітин, які координують адгезивні функції, включаючи міграцію лейкоцитів [52]. MAC-1 експресується на мієлоїдних клітинах і зв'язується з молекулами, такими як молекула міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1), фібриноген, C3b-фрагмент комплементу, ФХа. Зв'язок гепарин–MAC-1 заважає мієлоїдній клітинній адгезії і трансміграції [33]. Гепарин також зв'язується з тромбоцитарно/ендотеліальною молекулою клітинної адгезії 1 (PECAM1 – platelet/endothelial cell adhesion molecule 1), членом суперродини імуноглобулінів, який експресується на таких різних клітинах, як тромбоцити, ендотеліальні клітини, моноцити, нейтрофіли, Т-клітини і прекурсори гранулоцитів/макрофагів. Ця молекула бере участь у гомотипичній і гетеротипичній клітинній адгезії та

відіграє важливу роль у трансміграції запальних клітин через ендотеліальну стінку. Здатність гепарину зв'язувати PECAM1 [22] зменшує ефективність запальної відповіді.

Окрім цього, гепарин пригнічує активність і вивільнення ферментів лейкоцитів [62], зменшує активацію тромбоцитів [39]. Він також має часткову антифіброзну дію, імовірно, внаслідок пригнічення активування латентного трансформувального фактора росту $\beta 1$ [42].

Гепарин може блокувати класичний і альтернативний шляхи активації комплементу, його ефект посилюється в присутності АТ-III [41]. Найважливіші ефекти гепарину на систему комплементу [50]: пригнічення першої стадії активації класичного шляху зв'язуванням із C1q і запобігання утворенню ферментативно активного C1 комплексу; інгібування утворення C3-конвертази класичного шляху, тобто C4bC2a, неконкурентним пригніченням розщеплення C2 і C4 за допомогою C1s; посилення інгібувальної активності C1 інгібітора естерази (C1INH) на C1-комплекс подоланням активного C1 комплексу з C1INH; пригнічення формування C3-конвертази альтернативного шляху, тобто C3bBb, через пошкодження взаємодії між фактором В і C3b; інгібування кінцевого лізису клітин через перешкоджання включенню термінальних компонентів до мембранного атакуючого комплексу, тобто C5bC6C7C8.

Гепарин діє як інгібітор інтерферону- γ , а також пригнічує трансендотеліальну міграцію та артеріальний рекрутмент Т-клітин пам'яті [27]. Окрім цього, він мобілізує внутрішньосудинну мієлопероксидазу та поліпшує біодоступність ендотеліального оксиду нітрогену [35].

Протеолітичний механізм гепарину впливає не тільки на білки, які беруть участь у каскаді згортання крові. Протеолітична дія гепарину щодо цитокінів та зниження прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин α – ФНП- α) інгібуванням активації NF- κ B у стимульованих клітинах пригнічує запалення [8]. В експерименті показано, що гепарин є інгібітором ліпополісахарид-індукованої HMGB1 (High mobility group box 1 protein) – посиленої запальної реакції, блокуючи зв'язування HMGB1 із макрофагами [31].

Експериментальні дослідження на тваринах, а також клінічні випробування дали змогу відкрити різні протизапальні механізми гепарину, які безпосередньо не асоційовані з його антикоагуляційною дією [32, 55].

Експериментальні дослідження свідчать про протизапальну активність потенціал гепарину за наявності коліту [58], артриту [65], експериментального аутоімунного енцефаломієліту [65], перитоніту [34], шкірної гіперчутливості сповільненого типу [34] та інших захворювань [49].

Протизапальні властивості НМГ продемонстровано на моделях *in vivo*. X. F. Wang зі співавторами досліджували вплив НМГ на коліт у мишей [48]. У мишей, які отримували НМГ, значною мірою зменшувалася експресія мРНК інтерлейкіну (ІЛ)-1 β і ІЛ-

10, що призводить до зниження продукції прозапальних цитокінів. НМГ також імітує функцію Syndecan-1 – білка, який відіграє важливу роль у загоєнні ран, підтриманні морфогенезу клітин і посередництві запальних реакцій [20], сприяючи кліренсу прозапальних хемокинів. Експресія Syndecan-1 зворотно корелює з експресією мРНК IL-1 β у слизовій оболонці кишки за наявності коліту в мишей, і це може пояснити ефект НМГ. Уведення гепарину пригнічує ролінг лейкоцитів, викликаний ФНП- α , адгезію та міграцію в тканині кишки, не зачіпаючи проникність судин [26].

Окрім цього, Х. Лі зі співавторами виявили, що лікування нефракціонованими гепаринами (НФГ) може послабити запалення за гострого ушкодження легень у щурів, спричиненого ліпополісахаридом [70]. Протизапальний ефект НФГ корелює з пригніченням IL-1 β і IL-6 через інактивацію NF- κ B шляхів. Водночас НМГ знижують експресію ФНП- α , IL-1 β , HMGB1 і ICAM-1 у легенях за гострого ушкодження легень у щурів унаслідок сепсису [47].

У людей протизапальна активність гепарину була показана у невеликих клінічних випробуваннях на пацієнтах, що страждали від різних захворювань, включаючи ревматоїдний артрит [18], бронхіальну астму [54], алергію [4] та виразковий коліт [64]. Описано суб'єктивне зменшення симптомів астми за допомогою внутрішньовенного введення гепарину [15]; у внаслідок вдихання гепарину зменшилася бронхokonстрикція [1]. З'явилися перші повідомлення про позитивну дію гепарину за наявності сепсису [68], проте підтвердження цих результатів вимагає подальших досліджень.

Гепарини та гострий панкреатит. Експериментальні та деякі клінічні дослідження показують захисний і лікувальний ефект гепарину на підшлункову залозу.

Експериментальні роботи демонструють, що попереднє введення гепарину пригнічує виникнення гострого панкреатиту, викликаного жовчю [25], таурохолатом [59], церулеїном [24, 56], ішемією/реперфузією [57], а також підтверджують лікувальний ефект гепарину у тварин за умов гострого панкреатиту [21, 57]. Проте деякі автори [30] показали негативний вплив гепарину за ішемічно/реперфузійного гострого панкреатиту.

З'ясовано, що введення гепарину зумовлює зниження рівнів амілази, ФНП- α і ендотеліну-1, має позитивний ефект на морфологічний стан і кровоплин у підшлунковій залозі [57, 59]. Поліпшується мікроциркуляція і скорочується взаємодія лейкоцитів із судинним ендотелієм [10, 29]. За профілактичного введення гепарину зменшувалися морфологічні зміни у підшлунковій залозі, активність мієлопероксидази, рівні ФНП- α і малонового діальдегіду, а також вміст фактора росту ендотелію судин (VEGF – vascular endothelial growth factor) у сироватці крові та в тканині підшлункової залози у щурів із таурохолат-індукованим гострим панкреатитом [60]. Пролонгована інтраартеріальна інфузія НМГ свиням із важким гострим панкреатитом

стабілізувала гемодинамічні показники, поліпшувала системну оксигенацію і периферійну перфузію, зменшувала ушкодження підшлункової залози (особливо обсяг некрозу) і пригнічувала запальну відповідь [13].

Протеолітичний механізм гепарину впливає не тільки на білки, які беруть участь у каскаді згортання крові. Комплекс гепарин–АТ-III значно знижує активність трипсину і хімотрипсину [16]. Гепарин за допомогою зв'язування з молекулою трипсину змінює свою просторову структуру, позбавляючи фермент його протеолітичної та естеролітичної активності [17]. Окрім цього, за допомогою аналогічного механізму пригнічується перетворення трипсиногену на трипсин. Протеолітична дія гепарину через вплив на калікреїн-кінін-брадікінінову систему зумовлює інгібування продукції брадікініну, який зменшує біль унаслідок подразнення нервових закінчень через запальний процес [19].

Основні результати щодо різноспрямованої дії гепарину на запальний процес свідчать про можливість використання цього засобу в лікуванні хворих на гострий панкреатит.

Клінічні дослідження стосуються головним чином ролі гепарину в профілактиці гострого панкреатиту після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) [7] і лікуванні гострого панкреатиту, спричиненого гіперліпемією [23, 40, 51]. Показано, що гепарин, завдяки підвищенню активності ліпопротеїналіпази, виявляє антиліпемічну дію [14, 38].

Клінічні дослідження панкреатиту після ЕРХПГ не підтверджують переваг використання гепарину, хоча не виявлено підвищеного ризику геморагічних ускладнень [44]. Мета-аналіз 1438 пацієнтів не підтвердив зниження ризику панкреатиту після ЕРХПГ від профілактичного введення гепарину ($p = 0,07$), але автори [45] вважають за потрібне продовжувати дослідження в цьому напрямі.

Водночас деякі клінічні дослідження показали, що введення гепарину посилює ефект лікування хворих на важкий гострий панкреатит (помітно зменшується частота енцефалопатії і поліпшується виживання) [12]. НМГ зменшував рівні ендотеліну-1, пригнічував активацію NF- κ B і ФНП- α , а також через індукцію IL-1 змінював активність IL-6 [46].

Позитивний ефект застосування гепарину в поєднанні з інсуліном у хворих на важкий гострий панкреатит виявлявся у поліпшенні мікроциркуляції в підшлунковій залозі, у сприянні метаболізму глюкози і білків, зменшенні проявів системної запальної відповіді, частоти поліорганної недостатності та зниженні летальності [11].

Багатоцентрове дослідження [46], що стосується панкреатиту важкого ступеня, підтвердило, що дози НМГ 2500–5000 МО зумовили зниження смертності ($p < 0,05$ – $0,01$) і поліпшення оцінки за E. Balthazar ($p < 0,05$). Як і в інших дослідженнях, із використанням аналогічних доз, не зафіксовано жодного підвищеного ризику геморагічних ускладнень. Х. S. Lu зі співав-

торами [46] рекомендують уведення НМГ для лікування хворих на важкий панкреатит як ефективний, безпечний і простий метод.

Отже, експериментальні та клінічні дослідження підтверджують не лише антикоагуляційні, а й проти-запальні властивості гепарину. Завдяки такій дії НМГ,

їх доступності, простоті використання, вони можуть бути включені у комплексне лікування хворих на важкий панкреатит, особливо в ранній стадії захворювання, з метою профілактики і корекції органної дисфункції.

Список літератури

1. Ahmed T. Preventing bronchoconstriction in exercise-induced asthma with inhaled heparin / T. Ahmed, J. Garrigo, I. Danta // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 90–95.
2. Bendas G. Cancer cell adhesion and metastasis: selectins, integrins, and the inhibitory potential of heparins / G. Bendas, L. Borsig // *Int. J. Cell. Biol.* – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 676731.
3. Bjork I. Mechanism of the anticoagulant action of heparin / I. Bjork, U. Lindahl // *Mol. Cell. Biochem.* – 1982. – Vol. 48. – P. 161–182.
4. Bowler S. D. Heparin inhibits the immediate response to antigen in the skin and lungs of allergic subjects / S. D. Bowler, S. M. Smith, P. S. Lavercombe // *Amer. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147. – P. 160–163.
5. Buyue Y. Low molecular weight heparin inhibits plasma thrombin generation via direct targeting of factor IXa: contribution of the serpin-independent mechanism / Y. Buyue, T. M. Misenheimer, J. P. Sheehan // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10. – P. 2086–2098.
6. Characterization of a heparin-binding site on the catalytic domain of factor XIa: mechanism of heparin acceleration of factor XIa inhibition by the serpins antithrombin and C1-inhibitor / L. Yang, M. F. Sun, D. Gailani, A. R. Rezaie // *Biochemistry.* – 2009. – Vol. 48. – P. 1517–1524.
7. Complications of endoscopic sphincterotomy: can heparin prevent acute pancreatitis after ERCP? / T. Rabenstein, S. Roggenbuck, B. Framke [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55. – P. 476–483.
8. Cytokines in blood from septic patients interact with surface-immobilized heparin / J. Axelsson, M. Ferreira, L. Adolfsson [et al.] // *ASAIO J.* – 2010. – Vol. 56. – P. 48–51.
9. Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin / M. Mitsuguro, A. Okamoto, Y. Shironouchi [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2015. – Vol. 101. – P. 119–125.
10. Effects of heparin in experimental models of acute pancreatitis and post-ERCP pancreatitis / T. Hackert, J. Werner, M. M. Gebhard, E. Klar // *Surgery.* – 2004. – Vol. 135. – P. 131–138.
11. Effects of intensive insulin therapy combined with low molecular weight heparin anticoagulant therapy on severe pancreatitis / J. D. Du, X. Zheng, Z. Q. Huang [et al.] // *Exp. Therap. Med.* – 2014. – Vol. 8. – P. 141–146.
12. Effect of low-molecular weight heparin in the prevention of pancreatic encephalopathy in the patient with severe acute pancreatitis / X. S. Lu, F. Qiu, Y. X. Li [et al.] // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39. – P. 516–519.
13. Efficacy of continuous regional arterial infusion with low-molecular-weight heparin for severe acute pancreatitis in a porcine model / L. Ke, H. B. Ni, Z. H. Tong [et al.] // *Shock.* – 2014. – Vol. 41. – P. 443–448.
14. Ewald N. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management / N. Ewald, P. D. Hardt, H. U. Kloer // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 497–504.
15. Fine N. L. Objective evaluation of heparin in the treatment of asthma / N. L. Fine, C. Shim, M. H. Williams // *Amer. Rev. Respir. Dis.* – 1968. – Vol. 98. – P. 886–887.
16. Finotti P. Differential mechanisms for structural and functional alterations of trypsin by heparin, evidence for a specific, radical-generating mechanism at low heparin concentrations / P. Finotti, C. Corvaja, A. Pagetta // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 27. – P. 1378–1385.
17. Finotti P. Heparin-induced structural and functional alterations of bovine trypsin / P. Finotti, S. Manente // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1994. – Vol. 1207. – P. 80–87.
18. Gaffney A. Rheumatoid arthritis and heparin / A. Gaffney, P. Gaffney // *Brit. J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 35. – P. 808–809.
19. Garcia P. S. The role of thrombin and protease-activated receptors in pain mechanisms / P. S. Garcia, A. Gulati, J. H. Levy // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103. – P. 1145–1151.
20. Gotte M. Syndecans in inflammation / M. Gotte // *FASEB J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 575–591.
21. Healing effect of heparin in the course of edematous, cerulean-induced acute pancreatitis / P. Ceranowicz, M. Dembinski, Z. Warzecha [et al.] // *Przegląd Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 4. – P. 199–205.
22. Heparin sulfates mediate the interaction between platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and the Gαq/11 subunits of heterotrimeric G proteins / N. G. dela Paz, B. Melchior, F. Y. Shayo, J. A. Frangos // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289. – P. 7413–7424.
23. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis / H. Alagozlu, M. Cindoruk, T. Karakan, S. Unal // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 51. – P. 931–933.
24. Heparin and nitric oxide treatment in experimental acute pancreatitis in rats / M. Dobosz, Z. Wajda, S. Hac [et al.] // *Forum (Genova).* – 1998. – Vol. 8. – P. 303–310.
25. Heparin and protease inhibitors in the prevention of experimental acute pancreatic necrosis in dogs / A. Gabryelewicz, S. Niewiarowski, J. Prokopowicz, J. Chlebowski // *Digestion.* – 1969. – Vol. 2. – P. 7–16.
26. Heparin attenuates TNF alpha induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism / A. Salas, M. Sans, A. Soriano [et al.] // *Gut.* – 2000. – Vol. 47. – P. 88–96.
27. Heparin displaces interferon-gamma-inducible chemokines (IP-10, I-TAC, and Mig) sequestered in the vasculature and inhibits the transendothelial migration and arterial recruitment of T cells / H. Ranjbaran, Y. Wang, T. D. Manes [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1293–1300.
28. Heparin fails to inhibit the leukocyte recruitment for an extended time following inflammatory stimulus / D. S. Arimateia, A. da Silva Brito, F. M. de Azevedo [et al.] // *Pharm. Biol.* – 2015. – Vol. 53. – P. 72–77.
29. Heparin improves organ microcirculatory disturbances in caerulein-induced acute pancreatitis in rats / M. Dobosz, L. Mionskowska, S. Hac [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 2553–2556.

30. Heparin inhibits protective effect of ischemic preconditioning in ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis / Z. Warzecha, A. Dembinski, P. Ceranowicz [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 63. – P. 355–365.
31. Heparin inhibits the inflammatory response induced by LPS and HMGB1 by blocking the binding of HMGB1 to the surface of macrophages / L. Li, Y. Ling, M. Huang [et al.] // *Cytokine.* – 2015. – Vol. 72. – P. 36–42.
32. Heparin in inflammation: Potential therapeutic applications beyond anticoagulation / D. J. Tyrrell, A. P. Horne, K. R. Holme [et al.] // *Adv. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 46. – P. 151–208.
33. Heparin is an adhesive ligand for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD1) / M. S. Diamond, R. Alon, C. A. Parkos [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 1995. – Vol. 130. – P. 1473–1482.
34. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins / L. Wang, J. R. Brown, A. Varki, J. D. Esko // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 127–136.
35. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase / S. Baldus, V. Rudolph, M. Roiss [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1871–1878.
36. Heparyna i jej działanie przeciwpalne w układzie pokarmowym / Z. Warzecha, M. Dembiński, P. Ceranowicz [et al.] // *Gastroenterologia Pol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 227–233.
37. Highly active heparin species with multiple binding sites for antithrombin / R. D. Rosenberg, R. E. Jordan, L. V. Favreau, L. H. Lam // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1979. – Vol. 86. – P. 1319–1324.
38. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis – treatment with heparin and insulin / A. Monga, A. Arora, R. P. Makkar, A. K. Gupta // *Indian J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 102–103.
39. Inhibition by heparin of platelet activation induced by neutrophil-derived cathepsin G / V. Ewangelista, P. Piccardoni, N. Maugeri [et al.] // *Europ. J. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 216. – P. 401–405.
40. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis / P. Jain, R. R. Rai, H. Udawat // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 2642–2643.
41. Interactions between coagulation and complement – their role in inflammation / K. Oikonomopoulou, D. Ricklin, P. A. Ward, J. D. Lambris // *Semin. Immunopathol.* – 2012. – Vol. 34. – P. 151–165.
42. Lee M. J. Heparin inhibits activation of latent transforming growth factor- β 1 / M. J. Lee // *Pharmacology.* – 2013. – Vol. 92. – P. 238–244.
43. Low anticoagulant heparin targets multiple sites of inflammation, suppresses heparin-induced thrombocytopenia, and inhibits interaction of RAGE with its ligands / N. V. Rao, B. Argyle, X. Xu [et al.] // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. C97–C110.
44. Low-dose heparin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial / O. Barkay, E. Niv, E. Santo [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1971–1976.
45. Low-dose heparin in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / S. Li, G. Cao, X. Chen, T. Wu // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 24. – P. 477–481.
46. Low molecular weight heparin in the treatment of severe acute pancreatitis: a multiple centre prospective clinical study / X. S. Lu, F. Qiu, J. Q. Li [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2009. – Vol. 32. – P. 89–94.
47. Low molecular weight heparin may prevent acute lung injury induced by sepsis in rats // F. Ning, X. Wang, L. Shang [et al.] // *Gene.* – 2015. – Vol. 557. – P. 88–91.
48. Low molecular weight heparin relieves experimental colitis in mice by downregulating IL-1 β and inhibiting syndecan-1 shedding in the intestinal mucosa / X. F. Wang, A. M. Li, J. Li [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. e66397.
49. Ludwig R. J. Structural requirements of heparin and related molecules to exert a multitude of anti-inflammatory activities / R. J. Ludwig, S. Alban, W. H. Boehncke // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 6. – P. 1009–1023.
50. Ludwig R. J. Therapeutic use of heparin beyond anticoagulation / R. J. Ludwig // *Cur. Drug Disc. Technol.* – 2009. – Vol. 6. – P. 281–289.
51. Management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis / A. V. Kyriakidis, B. Raitsiou, A. Sakagianni [et al.] // *Digestion.* – 2006. – Vol. 73. – P. 259–264.
52. Neutrophil Mac-1 and MEL-14 adhesion proteins inversely regulated by chemotactic factors / T. K. Kishimoto, M. A. Jutila, E. L. Berg, E. C. Butcher // *Science.* – 1989. – Vol. 245. – P. 1238–1241.
53. New parenteral anticoagulants in development / A. Gomez-Outes, M. L. Suarez-Gea, R. Lecumberri [et al.] // *Therap. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 5. – P. 33–59.
54. Non-anticoagulant derivatives of heparin for the management of asthma: distant dream or close reality? / M. D. Shastri, G. M. Peterson, N. Stewart [et al.] // *Exp. Opin. Investig. Drugs.* – 2014. – Vol. 23. – P. 357–373.
55. Perretti M. Heparin and inflammation: a new use for an old GAG? / M. Perretti, C. P. Page // *Gut.* – 2000. – Vol. 47. – P. 14–15.
56. Preventive effects of enoxaparin and hesperidin in cerulein-induced acute pancreatitis in rats / F. N. Köksoy, Y. Yankol, E. Şen Oran [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 495–501.
57. Protective and therapeutic effect of heparin in acute pancreatitis / P. Ceranowicz, A. Dembinski, Z. Warzecha [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59, suppl. 4. – P. 103–125.
58. Protective effect of low molecular weight heparin on experimental colitis: role of neutrophil recruitment and TNF-alpha production / M. X. Wan, Q. Liu, Y. Wang, Thorlacius H. // *Inflamm. Res.* – 2002. – Vol. 51. – P. 182–187.
59. Qiu F. Effect of low molecular weight heparin on pancreatic micro-circulation in severe acute pancreatitis in a rodent model / F. Qiu, X. S. Lü, Y. K. Huang // *Chin. Med. J.* – 2007. – Vol. 120. – P. 2260–2263.
60. Role of heparin on serum VEGF levels and local VEGF contents in reducing the severity of experimental severe acute pancreatitis in rats / S. Li, X. Chen, T. Wu [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47. – P. 237–244.
61. Saito A. Heparin cofactor II is degraded by heparan sulfate and dextran sulfate / A. Saito // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015. – Vol. 457. – P. 585–588.
62. Size-fractionated heparins have differential effects on human neutrophil function in vitro / R. Lever, W. T. Lo, M. Faraidoun [et al.] // *Brit. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 151. – P. 837–843.
63. Spyropoulos A. C. Current and emerging anticoagulation therapies for the management of venous thromboembolism in nonsurgical patients / A. C. Spyropoulos // *Thrombosis Clinic.* – 2008. – Vol. 2. – P. 31–46.

64. 'Sticky' neutrophils, pathergic arthritis, and response to heparin in pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis / A. D. Dwarakanath, L. G. Yu, C. Brookers [et al.] // *Gut*. – 1995. – Vol. 37. – P. 585–588.
65. Suppression of experimental autoimmune diseases and prolongation of allograft survival by treatment of animals with low doses of heparins / O. Lider, E. Baharav, Y. A. Mekori [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1989. – Vol. 83. – P. 752–756.
66. Synthesis and pharmacological properties of a close analogue of an antithrombotic pentasaccharide (SR 90107A/ORG 31540) / M. Petitou, P. Duchaussoy, G. Jaurand [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1600–1607.
67. Synthesis of the heparin-based anticoagulant drug fondaparinux / C. H. Chang, L. S. Lico, T. Y. Huang [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2014. – Vol. 53. – P. 9876–9879.
68. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis / R. Zarychanski, A. M. Abou-Setta, S. Kanji [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 43. – P. 511–518.
69. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / L. A. Linkins, A. L. Dans, L. K. Moores [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 141. – P. 495–530.
70. Unfractionated heparin ameliorates lipopolysaccharide-induced lung inflammation by downregulating nuclear factor- κ B signaling pathway / X. Li, Z. Li, Z. Zheng [et al.] // *Inflammation*. – 2013. – Vol. 36. – P. 1201–1208.

Стаття надійшла до редакції журналу 1 червня 2015 р.

Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит

С. М. Чуклін, Б. Я. Підгірний, С. С. Чуклін

Наведені відомості про антикоагуляційні та протизапальні властивості гепаринів. Розглянуто механізм їх дії, можливі ускладнення. Висвітлені результати застосування гепаринів у експерименті й у клініці за умов гострого панкреатиту.

Ключові слова: гепарин, гемостаз, запалення, гострий панкреатит.

Heparins: Mechanism of Action and Application in Acute Pancreatitis

S. Chooklin, B. Pidhirnyy, S. Chuklin

Heparin is a glycosaminoglycan composed of chains of alternating d-glucosamine and uronic acid residues. Its major anticoagulant effect is attributed to a unique pentasaccharide structure. Heparin prevents coagulation after binding with a plasma antithrombin III. Antithrombin III is a protease inhibitor and complex heparin antithrombin III inhibits activity of thrombin, as well as neutralizes active forms of factors IX, X, XI and XII. However, the most important action of heparin is not inhibition of thrombin activity, but inhibition of thrombin creation, especially through accelerating the neutralization of factor Xa. In large concentration, heparin combined with antithrombin III also inhibits platelet aggregation.

In various experimental and clinical studies, heparin has been found to exhibit the anti-inflammatory activity. Heparin has shown protective and therapeutic effect in patients suffering from a range of inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis, bronchial asthma, allergy and ulcerative colitis.

The heparin-antithrombin III complex significantly reduces the activity of trypsin and chymotrypsin.

There are experimental and some clinical studies showing protective and therapeutic effect of heparin in the pancreas. Experimental data indicate that pretreatment with heparin inhibits the development of acute pancreatitis evoked by bile, taurocholate, cerulein, or pancreatic ischemia followed by reperfusion. There are also experimental studies showing therapeutic effect of heparin in the course of acute pancreatitis. Clinical reports concern mainly the role of heparin in the prevention of acute pancreatitis due to endoscopic retrograde cholangiopancreatography and treatment of acute pancreatitis evoked by hyperlipidemia. Moreover, the recent clinical study has shown that administration of heparin enhances the effect of conventional treatment of severe acute pancreatitis, markedly decreases incidence of encephalopathy and improves the survival rate in this disease.

Keywords: heparin, hemostasis, inflammation, acute pancreatitis.



Т. І. Негрич, М. Я. Папіш, М. С. Шоробура

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Евтаназія та самогубство за допомогою лікаря у хворих на бічний аміотрофічний склероз (огляд літератури та опис клінічного випадку)

Вступ. Бічний аміотрофічний склероз (БАС) [хвороба мотонейрона, хвороба Шарко, хвороба Лу Геріга] – повільне за перебігом поліетіологічне невиліковне дегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС) із ураженням верхніх (моторна кора головного мозку) та нижніх (передні роги спинного мозку і ядра черепно-мозкових нервів) рухових нейронів, що призводить до паралічу й атрофії м'язів. Воно може бути зумовлене впливом екзотоксинів на нервову систему, генетичними мутаціями, вірусним ураженням ЦНС. Виникає у віці 40–70 років, чоловіки хворіють частіше ніж жінки.

До симптомів ушкодження верхнього мотонейрона належать гіперрефлексія, спастичність м'язів, наявність патологічних рефлексів, а за ураження нижнього мотонейрона виникають атрофія м'язів, фасцикуляції. Бульбарні розлади – дисфагія, дизартрія, гугнявість голосу. Чутливі розлади та розлади функцій органів малого таза відсутні.

Початкові прояви включають слабкість у кінцівках, а за наростання важкості захворювання порушується мова і з'являються труднощі під час ковтання. Настає параліч і приблизно 50,0 % хворих помирають упродовж трьох років після появи симптомів, зазвичай через дихальну недостатність [1].

Оскільки хвороба переважно не впливає на когнітивні здібності, то пацієнти розуміють важкість свого стану і можуть ставати дратівливими та впадати в депресію. Залежність від інших є психосоціальною причиною нестерпних страждань, що змушує пацієнтів звертатися до лікаря, щоб прискорити смерть за допомогою евтаназії чи самогубства.

Евтаназія (EAS) – введення препаратів із наміром покласти край життю пацієнта на його наполегливе прохання. Самогубство за допомогою лікаря (PAS) – це вживання призначених лікарських засобів у дозах, що вкорочують життя або, навпаки, відмова від лікування, що його продовжує [1].

У більшості країн офіційно не дозволяється надавати такі послуги [1]. Евтаназія узаконена лише в Люксембурзі, Бельгії, Нідерландах, Швейцарії й у трьох штатах США – Орегоні, Вашингтоні та Монтані.

Можливим поясненням великої частки EAS серед пацієнтів із БАС може бути відсутність паліативної альтернативи. Тому необхідні проспективні дослідження для вивчення можливих зв'язків між паліативною допомогою, роллю лікаря, якістю життя, мотивацією хворого та медичними висновками про кінець життя у пацієнтів із БАС [1].

Мета дослідження. Проаналізувати праці, присвячені проблемі евтаназії та самогубства за допомогою лікаря у хворих на бічний аміотрофічний склероз та описати клінічний випадок з альтернативною тактикою курації таких хворих.

Матеріали і методи дослідження. Опрацювання результатів клінічних досліджень попередніх років, аналіз захворювання конкретного пацієнта, який перебував під нашим спостереженням.

Результати дослідження та їх обговорення. На трансгенній мишачій моделі з БАС, у якій симптоми захворювання з'явилися у 3-місячному віці та призвели до смерті у 5-місячному, вивчали вплив циклоспорину А (CsA) [2]. CsA добре відомий екстрацеребральним ефектом, як імунодепресант, застосовуваний після трансплантації органів. За доступу до мозку CSA є ефективним нейропротектором, головним чином завдяки захисту мітохондрій, інгібуванням мітохондріальної проникності. CsA не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, тому в цьому дослідженні його вливали у бічний шлуночок мозку. Виявили, що лікування CsA подовжує виживання трансгенних мишей із БАС, порівняно з контрольною групою. Це відкриття має на меті з'ясувати вплив CsA на функцію мітохондрій у хворих на БАС та може бути важливим для подовження життя людей [2].

У 1994–1998 рр. у Нідерландах проводили дослідження, в якому з 203 пацієнтів, хворих на БАС, 112 (55,0 %) вирішили померти. 35 (17,0 %) з них обрали EAS, ще 6 (3,0 %) померли від PAS, у двох випадках (1,0 %) – за допомогою лікаря, без явного прохання пацієнта, оскільки пацієнти були в непритомному стані на час смерті. У 48 випадках (24,0 %) симптоми лікували дозами ліків, які, ймовірно, вкоротили тривалість життя пацієнта. У 21 випадку (10,0 %) прийнято рішення відмовитись від лікування пневмонії антибіотиками (11 пацієнтів), ентерального харчування (9 пацієнтів) та серцево-легеневої реанімації (1 пацієнта) [1].

Вибір EAS чи PAS не мали зв'язку з якимись конкретними особливостями захворювання, доглядом за пацієнтами, матеріальним становищем чи рівнем освіти [1].

Оцінювали також стадію захворювання і ступінь втрати працездатності (функція рук, ніг і мови) на момент смерті за допомогою лікаря, порівняно з пацієнтами, які померли від EAS. Втрата функції рук була вагомішою причиною в пацієнтів, що померли від EAS. Функція ніг і здатність говорити, як причина, була однаковою у всіх пацієнтів. Таким чином, важча стадія захворювання істотніше впливає на вибір EAS пацієнтами, самогубство за допомогою лікаря відбувається на більш ранніх стадіях [1].

Аналогічне дослідження в Нідерландах проводили у 2000–2005 рр., результати порівнювали з попередніми. 16,8 % пацієнтів обрали EAS або PAS порівняно з 20,0 % в 1994–1998 рр. 31 (14,8 %) пацієнт помер під час безперервної глибокої седації (CDS) в 2000–2005 рр. Неофіційні піклувальники повідомили про наявність страху задихнутися ($p = 0,003$), відсутність шансів поліпшення ($p = 0,001$), втрату гідності ($p = 0,02$), залежність від інших ($p = 0,002$) і втому ($p = 0,018$) як причини, що вкорочують життя. Отже, CDS відносно поширена серед хворих на БАС і з'являється як альтернатива EAS і PAS [6].

У США 56,0 % пацієнтів із БАС у штаті Орегон заявили, що вони розглядають PAS, а 44,0 % сказали, що вони проситимуть смертельну дозу ліків, якщо це буде узаконено [1].

У Німеччині в структурованому інтерв'ю 29 піклувальникам хворих на БАС запропонували відповісти на запитання про ставлення пацієнта до PAS, EAS та застосування паліативного лікування. Про EAS думали 5 пацієнтів, про PAS – 3 пацієнти. 17 пацієнтів померли «мирно» вдома, тоді як задишка виникла у 6 пацієнтів із парабільбарними розладами. На завершальній стадії захворювання як паліативне лікування вводили седативні та снодійні препарати у восьми випадках. На відміну від Нідерландів, де 20,0 % пацієнтів із БАС помирають від PAS або EAS, лише незначна кількість пацієнтів у Німеччині думають про PAS, натомість надаючи перевагу неінвазивній вентиляції (NIV). У Німеччині не дозволяє еутаназію правова ситуація, є великий відсоток релігійних пацієнтів, досить високий рівень соціальної підтримки сім'ї та друзів. У цій країні

радіять оптимізувати паліативну допомогу, зокрема, використання опіатів, транквілізаторів і седативних препаратів [4].

У Нідерландах обстежували пацієнтів із серцево-судинними, онкологічними захворюваннями та БАС, які приймають рішення про EAS [5]. Більшу кількість пацієнтів (20,0 %) становлять хворі на БАС порівняно з онкологічними пацієнтами (5,0 %) та з серцевою недостатністю (0,5 %). Оцінювали також причини прийняття такого рішення, серед цих груп пацієнтів. Найвагомішими були страх задихнутися (45,0 %) і залежність від інших (29,0 %) у пацієнтів із БАС, біль (46,0 %) і втома (28,0 %) у хворих на рак, страх задихнутися (52,0 %) та залежність від інших (37,0 %) у пацієнтів із серцевою недостатністю (табл. 1).

Таблиця 1

Найвагоміші причини нестерпних страждань, %

Пацієнти із БАС (n = 51)	Онкологічні хворі (n = 73)	Хворі з серцевою недостатністю (n = 61)
Страх задихнутися – 45,0	Біль – 46,0	Страх задихнутися – 52,0
Залежність від інших – 29,0	Утома – 28,0	Залежність від інших – 37,0
Втрата гідності – 20,0	Втрата гідності – 24,0	Усвідомлення, що страждання погіршаться – 30,0
Страх задихнутися/ утруднення мови – 16,0	Залежність від інших – 18,0	Прикутість до ліжка – 25,0
Залежність від інших – 14,0	Страх задихнутися – 17,0	Біль – 23,0

На час прохання про еутаназію у пацієнтів досліджуваних груп найчастіше наявні такі симптоми: неактивність, слабкість, втома, зниження апетиту, задишка (табл. 2).

Страждання від болю в онкологічних хворих або задишка у хворих із серцевою недостатністю можуть бути ліквідовані за допомогою опіатів, паліативної седації. Для хворих на БАС це не є прийнятним варіантом. Окрім цього, надання паліативної седації передбачає, що тривалість життя за умов безперервної глибокої седації має становити два тижні або менше. Тому це не може бути розв'язанням медичних і психологічних проблем пацієнтів, які перебувають на термінальній стадії захворювання. Оскільки психосоціальних симптомів не завжди можна уникнути, пацієнти потребують допомоги, щоб упоратися з ними на ранніх стадіях. Належне інформування пацієнтів із БАС щодо зменшення ймовірності смерті через ядуху, про способи запобігти цьому може зменшити їхній страх, полегшити страждання і знизити частку еутаназії [5].

Таблиця 2

Симптоми у пацієнтів на час прохання про евтаназію чи самогубство за допомогою лікаря

Симптоми	Пацієнти із БАС, % (n = 51)	Онкологічні хворі, % (n = 73)	Хворі з серцевою недостатністю, % (n = 61)
Неактивність	92,0	96,0	98,0
Слабкість	92,0	97,0	98,0
Утома	80,0	96,0	97,0
Зниження апетиту	76,0	89,0	87,0
Задишка	57,0	47,0	85,0
Біль	33,0	63,0	43,0
Частий кашель	28,0	30,0	30,0
Тривога	28,0	34,0	28,0
Депресія	26,0	27,0	31,0
Нудота	16,0	62,0	44,0
Блювання	8,0	42,0	18,0
Пролежні	8,0	13,0	12,0
Зниження свідомості	8,0	10,0	8,0
Збентеженість	6,0	13,0	8,0

Якщо бажання померти спричинене відчаєм, можна послабити його за допомогою релігії. З наближенням смерті відчай більше зумовлений безнадією, ніж депресією, та втратою сенсу й мети в житті. Пацієнтам із БАС релігія може допомогти зберегти задовільну якість життя за умов наростання важкості захворювання [3].

Під нашим спостереженням перебував хворий Ч., 67 років. Уперше прояви захворювання з'явилися у 65-річному віці у вигляді слабкості в лівій кисті, чому він не надавав значення. З наростанням важкості захворювання виникла слабкість у двох кистях, більше виражена в лівій, з атрофією м'язів лівої кисті, мова стала утрудненою, порушилось ковтання, знизився слух на ліве вухо. Виявили субкортикальні та кистьові патологічні рефлекси, гіпертонус верхніх кінцівок,

підвищені рефлекси на верхніх та нижніх кінцівках, більше зліва, фасцикуляції м'язів лівої верхньої кінцівки, обмежені рухи верхніх кінцівок, більш виражені у лівій кінцівці та поворот голови убик і назад. Магніто-резонансне дослідження шийного відділу хребта показало дегенеративно-дистрофічні зміни, протрузію диска С4–С5, С5–С6, С6–С7, стеноз правих міжхребцевих отворів на рівні С5, С5–С6. Під час проведення електроміографії виявлено ознаки генералізованого нейрогенного ураження в усіх досліджуваних групах м'язів.

Поставлено діагноз: «Бічний аміотрофічний склероз: шийно-грудна форма; важкий перебіг». Призначено церебралізін – 10,0 мг в/в крапельно 1 р/д, вітаксон – 2,0 мл в/м 1 р/д, нейромідін 0,5% – 1,0 мл в/м 1 р/д. Лікування не дало позитивного ефекту, стан хворого не поліпшився. Це спричинило появу у хворого страху задихнутися та залежності від інших у міру подальшого наростання важкості захворювання, депресивного настрою, відчаю через відсутність шансів до поліпшення. Він відмовлявся від подальшого лікування та просив дати препарат, від якого настане смерть. Ми своєю чергою відмовили йому, пояснивши, що страхам можна запобігти, що не слід втрачати надію, попросили рідних, щоб вони всіляко підтримували хворого. Як підтримувальне лікування рекомендовано інгібітор глутамату – рилузол по 50 мг двічі на добу, консультацію психолога. Динамічне спостереження за пацієнтом впродовж шести місяців, показало поліпшення психологічного стану хворого, зменшення тривоги та депресивного настрою, проте відсутні істотні зміни в перебігу захворювання.

Висновки. Згідно з інформацією, отриманою за допомогою ретроспективного аналізу праць, опублікованих до 2015 р., частка пацієнтів, що обирають евтаназію та самогубство за допомогою лікаря, становить 20,0 %, із них 17,0 % припадає на евтаназію, 3,0 % – на самогубство за допомогою лікаря. Проте наш клінічний досвід свідчить, що завдяки застосуванню рилузолу, зменшенню відчаю та поверненню надії до життя за допомогою релігії і психологічної підтримки рідних, лікарів, вдається уникнути вибору пацієнтами евтаназії та самогубства за допомогою лікаря.

Список літератури

1. Euthanasia and physician-assisted suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis in The Netherlands / J. H. Veldink, J. H. J. Wokke, G. van der Wal [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346, N 21. – P. 1638–1644.
2. Intrathecal cyclosporin prolongs survival of late-stage ALS mice / M. Keep, E. Elmer, K. S. K. Fong, K. Csiszar // Brain Research. – 2001. – Vol. 894, N 2. – P. 327–331.
3. Olney R. K. Exit strategies in ALS. An influence of depression or despair? / R. K. Olney, C. Lomen-Hoerth // Neurology. – 2005. – Vol. 65. – P. 9–10.
4. Palliative care and circumstances of dying in German ALS patients using non-invasive ventilation / P. Kühnlein, A. Kübler, S. Raubold [et al.] // Amyotrophic Lateral Sclerosis. – 2008. – Vol. 9, N 2. – P. 91–98.
5. Requests for euthanasia: origin of suffering in ALS, heart failure, and cancer patients / M. Maessen, J. H. Veldink, L. H. van den Berg [et al.] // J. Neurol. – 2010. – Vol. 257. – P. 1192–1198.
6. Trends and determinants of end-of-life practices in ALS in the Netherlands / M. Maessen, J. H. Veldink, D. Onwuteaka-Philipsen [et al.] // Neurology. – 2009. – Vol. 73, N 12. – P. 954–961.

Стаття надійшла до редакції журналу 10 березня 2015 р.

Евтаназія та самогубство за допомогою лікаря у хворих на бічний аміотрофічний склероз (огляд літератури та опис клінічного випадку)

Т. І. Негрич, М. Я. Папіш, М. С. Шоробура

Частка пацієнтів із БАС, що обирають EAS та PAS, становить 20,0 %. Із них 17,0 % обирають EAS та 3,0 % – PAS. На основі опрацьованих результатів клінічних досліджень попередніх років вивчено причини, що спонукали пацієнтів до прийняття рішення про евтаназію, оцінено стадію захворювання і ступінь втрати працездатності на момент смерті за допомогою лікаря, порівняно з пацієнтами, які померли в результаті евтаназії. Аналізували також захворювання пацієнта, який перебував під нашим спостереженням. На основі дослідження продемонстровано перспективні напрями ведення таких пацієнтів, варіанти лікування з акцентом на поліпшення надання паліативної допомоги.

Ключові слова: бічний аміотрофічний склероз, евтаназія, самогубство за допомогою лікаря, паліативна допомога, рилузол, безперервна глибока седация, неінвазивна вентиляція, циклоспорин А.

Euthanasia and Physician-assisted Suicide in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (Review of the Literature and Description of a Clinical Case)

T. Nehrych, M. Papish, M. Shorobura

Introduction. Amyotrophic lateral sclerosis is a slowly progressive degenerative polyetiological incurable disease of the central nervous system which causes muscle paralysis and atrophy due to the degeneration of the upper and lower motor neurons. As the disease doesn't usually affect cognitive abilities, the patients are aware of the progressive loss of function and may become irritable and fall into depression. Dependence on other people is a psycho social reason of unbearable suffering, forcing patients to ask a doctor to hasten their death by means of euthanasia or physician-assisted suicide. A possible explanation for the high proportion of euthanasia in patients with amyotrophic lateral sclerosis may be the lack of palliative alternatives. That is why the prospective studies are needed to explore possible links between palliative care, the role of a doctor, quality of life, patient's motivation and end-of-life medical decisions of these patients.

Purpose of the study. To analyze the studies published until now on euthanasia and physician-assisted suicide in patients with amyotrophic lateral sclerosis and to describe the clinical case of those patients alternative supervision tactics.

Materials and research methods. We have worked on previous years clinical research data and analyzed a case of the disease of a particular patient who was under our observation.

Results of the investigation and their discussion. The percentage of patients who choose euthanasia and physician-assisted suicide is 20.0 %, 17.0 % of them choose euthanasia, 3.0 % - physician-assisted suicide. The most important reasons for requesting euthanasia were: fear of suffocation (45.0 %), dependence (29.0 %), loss of dignity (20.0 %), shortness of breath / difficulty of speech (16.0 %), fear of dependence (14.0 %), (45.0 %), dependence (29.0 %), loss of dignity (20.0 %). The stage of disease and a degree of disablement (arm and leg movements and a language function) at the moment of physician-assisted dying comparing with euthanasia were evaluated. In the late stages of the disease patients tend to choose euthanasia more often while physician-assisted suicide occurs in the early stages. Proper information for the patients about the decrease of possible dying due to suffocation and the ways to prevent that can lessen their fear, ease their suffering and have impact on the high euthanasia rate. If the desire for death is caused by despair, religion can help to lessen it. Continuous deep sedation is relatively common among patients with amyotrophic lateral sclerosis and appears to become an alternative to euthanasia and physician-assisted suicide. The countries where euthanasia is not legal prefer noninvasive ventilation. Research on influence of cyclosporine A on transgenic mouse model with amyotrophic lateral sclerosis discovered that it extends life of mice with this disease comparing with the control group. That discovery aims to influence the function of mitochondria in patients with amyotrophic lateral sclerosis and may be important for extending human life. According to our experience, treatment with riluzole, psychological help, family support help to improve psychological state of patients, reduce anxiety, depression and prevent choosing euthanasia.

Conclusions. According to the information obtained by retrospective analysis of the studies, published by 2015, the proportion of the patients who choose euthanasia and physician-assisted suicide is high and amounts to 20.0 % . But our clinical experience shows that by applying riluzole, lessening despair and having back hope for life with the help of religion and psychological support of relatives and doctors, patients can avoid choosing euthanasia and physician-assisted suicide.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, euthanasia, physician-assisted suicide, palliative care, riluzole, continuous deep sedation, noninvasive ventilation, cyclosporine A.



Світлій пам'яті Ірини Михайлівни Горбась

Члени спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, асоціації кардіологів Львівщини і Волині, колектив кафедри сімейної медицини, працівники Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру висловлюють щире співчуття сім'ї з приводу смерті доктора медичних наук, професора, завідувача відділу популяційних досліджень ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» Горбась Ірини Михайлівни, яка померла 22 серпня 2015 року на 61-му році життя після важкої хвороби.

Горбась Ірина Михайлівна народилася 23 квітня 1955 року в м. Києві, закінчила з відзнакою в 1978 році Київський медичний інститут імені О.О. Богомольця. З 1978 року по грудень 2005 року працювала в ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М. Д. Стражеска» НАМНУ молодшим, старшим, провідним науковим співробітником, із 2005 року – завідувач відділу популяційних досліджень.

У 1984 році захистила кандидатську дисертацію на тему «Вивчення динаміки факторів ризику ішемічної хвороби серця в процесі регулярної дозованої ходьби», а в 1996 році – докторську дисертацію на тему «Епідеміологія ішемічної хвороби серця серед сільського населення України і організаційно-методологічні аспекти її профілактики» за спеціальністю «Кардіологія». У 2010 році їй присвоєно вчене звання професора.

Ірина Михайлівна Горбась була членом спеціалізованої вченої ради Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького з 13 листопада 2006 року. За цей період була опонентом 10 кандидатських та 1 докторської дисертацій. Останній раз члени спеціалізованої вченої ради зустрічалися з Іриною Михайлівною 29 січня 2015 року на засіданні вченої ради, де вона опонувала на захисті кандидатської дисертації.

І. М. Горбась – ініціатор впровадження кардіологічних епідеміологічних досліджень в Україні. За її участі організовано й уперше в Україні проведено епідеміологічне вивчення поширеності ішемічної хвороби серця з використанням строго стандартизованих методів, визначено зв'язок ішемічної хвороби з певними чинниками зовнішнього і внутрішнього середовища. Її наукові розробки стали обґрунтуванням для практичних рекомендацій щодо виявлення і запобігання раннім формам серцево-судинних захворювань.

Із 1994 року вона брала активну участь у виконанні міжнародного проекту ВООЗ «Національна програма інтегрованої профілактики неінфекційних захворювань» (CINDI) в Україні.

І. М. Горбась була співрозробником «Програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні», затвердженої Указом Президента України від 4 лютого 1999 року. Як член Координаційної ради з виконання «Програми» брала активну участь у її реалізації, що втілювалося в організаційно-методичній та лекційній роботі, публікаціях у наукових та популярних виданнях, підготовці рекомендацій з виконання «Програми».

Результати науково-дослідної роботи І. М. Горбась постійно впроваджуються в практику охорони здоров'я, завдяки оприлюдненню на національних і міжнародних форумах та видавничій діяльності. Вона автор 359 наукових праць, провадила інтенсивну роботу з підготовки наукових кадрів, підготувала 7 кандидатів та 1 доктора наук.

Брала активну участь в організації та проведенні науково-практичних конференцій в Україні, міжнародних багатоцентрових наукових дослідженнях, неодноразово виступала з науковими доповідями на міжнародних конгресах, присвячених проблемам кардіології.

І. М. Горбась була членом робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, Єв-

ропейського товариства кардіологів та спеціалізованої наукової ради. Заслужила визнання й повагу колег та пацієнтів завдяки високій працездатності, відданості професії, неухильному дотриманню моральних цінностей.

За вагомий внесок у розвиток наукових досліджень з епідеміології серцево-судинних захворювань в Україні, розробку та впровадження в медичну практику ефек-

тивних методів діагностики і профілактики кардіоваскулярних хвороб, підготовку наукових кадрів та високий професіоналізм до 60-річчя з дня народження нагороджена Грамотою Верховної Ради України.

Світла пам'ять про Ірину Михайлівну Горбась на завжди збережеться в серцях колег, учнів, близьких, усіх, хто мав щастя зустрічатися з цією інтелегентною, чуйною, скромною, доброю, видатною людиною.

In bright memory of Iryna Horbas'

The members of the Specialized Scientific Council D 35.600.05 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv and Volyn' Associations of Cardiology, staff of the Department of Family Medicine, personnel of Lviv Regional State Clinical Diagnostic Cardiology Centre extend their deepest condolences to the family on the death of Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Population Research of NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" Horbas' Iryna Mykhaylivna, who passed away on August 22, 2015, aged 61, after a serious illness.

Horbas' Iryna Mykhaylivna was born on April 23, 1955 in Kyiv, graduated from A. A. Bogomolets National Medical Institute with honors in 1978. Since 1978 till December 2005 she worked at the NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of NAS of Ukraine as junior, senior, leading researcher, since 2005 – as a Head of the Department of Population Research.

In 1984 she defended her thesis entitled "Study of the Dynamics of Coronary Heart Disease Risk Factors During the Regular Dosage of Walking", and in 1996 - her doctoral thesis entitled "Epidemiology of Coronary Heart Disease Among the Rural Population of Ukraine and the Organizational-methodological Aspects of Its Prevention" on specialty "Cardiology". In 2010 she was awarded the title of Professor.

Iryna Mykhaylivna Horbas' was the member of the Specialized Scientific Council of Danylo Halytsky Lviv National Medical University since November 13, 2006. During this period she was the opponent of 10 PhD and 1 doctoral thesis. The members of the Specialized Scientific Council met with Iryna Mykhaylivna for the last time on January 29, 2015 at the meeting of the Scientific Council, where she was opposing the thesis defense.

I. M. Horbas' was the initiator of the introduction of cardiological epidemiological studies in Ukraine. With her participation was organized and held the first in Ukraine epidemiological study of the prevalence of coronary heart disease using strictly standardized methods, was defined the connection of coronary heart disease with certain factors of the external and internal environment. Her scientific works have become the justification for the practical recommendations for the prevention and detection of early forms of cardiovascular diseases.

Since 1994 she was actively participating in the conducting of the international WHO project "National Program of Noninfectious Diseases Integrated Prevention" (CINDI) in Ukraine.

I. M. Horbas' was the contributor to the "Program of Prevention and Treatment of Arterial Hypertension in Ukraine", approved by the Decree of President of Ukraine since February 4, 1999. As a member of Coordinating Council on implementation of the "Program" was actively involved in its realization, that embodied in the organizational-methodical and lecture work, publications in scientific and popular issues, preparing the recommendations for the implementation of the "Program".

The results of the scientific work of I. M. Horbas' have been constantly implemented in public health practice, through the participation in national and international forums and publishing. She is the author of 359 scientific works, hauled an intensive work in preparing the scientific personnel, prepared 7 PhD and 1 Doctor of Medical Sciences.

She actively participated in organization and conducting of the scientific conferences in Ukraine, international multicenter scientific studies, repeatedly presented the scientific reports at international congresses on the problems of cardiology.

I. M. Horbas' was a member of the Working Group on arterial hypertension of Ukrainian Association of Cardiology, European Society of Cardiology and Specialized Scientific Council. She earned the recognition and respect of the colleagues and patients due to high efficiency, commitment to the profession, strict adherence to moral values.

For the significant contributions to the development of the scientific research on the epidemiology of cardiovascular diseases in Ukraine, the development and introduction the effective methods of the diagnosis and prevention of cardiovascular diseases into the medical practice, training of the scientific personnel and professionalism, she was awarded the Diploma of Verkhovna Rada of Ukraine, dedicated to her 60th birthday.

The bright memory of Iryna Mykhaylivna Horbas' will forever remain in the hearts of the colleagues, students, friends, all who had the good fortune to meet this intelligent, sensitive, modest, kind and outstanding woman.