

Назарук Р.М.

**Сравнительный анализ состояния стоматологической заболеваемости у детей, проживающих в разных регионах Прикарпатья**

**Резюме.** Статья посвящена изучению клинического течения кариозного поражения временных и постоянных зубов и состояния гигиены полости рта у детей, проживающих на территориях с различным содержанием тяжелых металлов в объектах окружающей среды. Исследования проведены у 613 детей трех возрастных групп (6, 9 и 12 лет) Ивано-Франковской области по общепринятой методике, рекомендованной ВОЗ. Сравнительный анализ уровней распространенности и интенсивности кариеса временных и постоянных зубов выяснил, что они были высокими во все возрастные периоды в учащихся, живущих на территориях с повышенным содержанием тяжелых металлов в объектах окружающей среды. Индекс интенсивности кариеса временных и постоянных зубов (КПУ+кп) в 6-летних детей из экологически неблагоприятных регионов был выше по сравнению с детьми из экологически чистых регионов в 1,56 раза ( $8,82 \pm 0,38$  против  $5,67 \pm 0,45$ ), а распространенность – на 13,08% ( $97,56 \pm 1,70\%$  против  $84,48 \pm 4,75\%$ ). В среднем интенсивность кариеса постоянных зубов (КПУ) среди всех школьников из региона с повышенным содержанием тяжелых металлов была выше по сравнению с детьми из экологически чистых регионов в 1,43 раза ( $4,27 \pm 0,20$  против  $2,99 \pm 0,25$ ), а распространенность – на 16% ( $83,63 \pm 2,46\%$  против  $67,63 \pm 3,97\%$ ). Среди всех обследованных детей наблюдается неудовлетворительный уровень ухода за полостью рта.

**Ключевые слова:** дети, кариес, тяжелые металлы, распространенность, интенсивность, индекс гигиены.

R.M. Nazaruk

**Comparative Analysis of the State of Dental Morbidity in Children living in Different Regions of Prycarpattia**

**Summary.** This article is dedicated to the study of the clinical course of carious lesions in temporary and permanent teeth and oral hygiene of children living in areas with different content of heavy metals in the environmental objects. The investigation studied 613 children of three age groups (6, 9 and 12) of Ivano-Frankivsk region according to the generally accepted technology recommended by the WHO. The comparative analysis of prevalence levels and caries intensity in temporary and permanent teeth showed that the levels the highest in students of all the age groups, who lived in areas with a high content of heavy metals in the environmental objects. Caries intensity index in temporary and permanent teeth (CPV+cp) in 6-year-olds from ecologically unfavorable regions was higher compared to children from ecologically clean regions in 1.56 times ( $8,82 \pm 0,38$  vs  $5,67 \pm 0,45$ ), and the prevalence made up 13,08% ( $97,56 \pm 1,70\%$  vs.  $84,48 \pm 4,75\%$ ). On average permanent teeth caries intensity (PTC) among all students from the region with a high content of heavy metals was higher compared to children from ecologically clean regions in 1.43 ( $4,27 \pm 0,20$  vs.  $2,99 \pm 0,25$ ) and prevalence made up 16% ( $83,63 \pm 2,46\%$  vs.  $67,63 \pm 3,97\%$ ). Unsatisfactory level of oral care was observed in all the examined children.

**Keywords:** children, caries, heavy metals, prevalence, intensity, index of hygiene.

Надійшла 22.04.2013 року.

УДК: 616.155.392.8+616-08+612.014.2

Перехрестенко Т.П., Гордієнко А.І., Третяк Н.М., Шорон Є.В.

**Експресія апоптоз-асоційованих маркерів у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію з різною відповіддю на терапію інгібіторами тирозинкінази**

Відділення захворювань системи крові (зав. відділення – проф. Н.М. Третяк)

Лабораторія онкогематології (зав. лаб. – д. б. н. А.І. Гордієнко)

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ

**Резюме.** У роботі представлені дані власних досліджень щодо визначення особливостей експресії апоптоз-асоційованих маркерів внутрішньоклітинного протоонкогену Bcl-2, антигену CD95 гемопоетичними клітинами кісткового мозку (КМ) та периферичної крові (ПК) у хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) з різною відповіддю на терапію інгібіторами тирозинкінази (ТКІ). Цитофлюориметричні дослідження проводили на проточному лазерному цитометрі FACSscan (Becton Dickinson, USA). У пацієнтів, резистентних до терапії ТКІ, порівняно з хворими, які мали оптимальну відповідь, під час проведення даного дослідження не виявлено статистично значимих змін експресії апоптоз-асоційованого маркера CD95 на гемопоетичних клітинах ПК та КМ, а лише тенденцію до зменшення його експресії у хворих із незадовільною відповіддю на лікування. При вивченні експресії внутрішньоклітинного протоонкогену Bcl-2 на гемопоетичних клітинах хворих на ХМЛ, що отримували лікування ТКІ, було встановлено статистично значиме підвищення експресії протоонкогену Bcl-2 гемопоетичними клітинами КМ у групі хворих з резистентністю до терапії, порівняно з пацієнтами, які мали оптимальну відповідь. Таким чином, порушення апоптозу у хворих на ХМЛ реалізується за рахунок збільшення гемопоетичними клітинами експресії антиапоптозного протоонкогену Bcl-2, який може брати участь у механізмах резистентності пухлинних клітин хворих на ХМЛ до дії ТКІ.

**Ключові слова:** хронічна мієлоїдна лейкемія, інгібітори тирозинкінази, апоптоз, Bcl-2, CD 95.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Поява якісно нового класу препаратів – інгібіторів BCR-

ABL тирозинкінази (ТКІ) відкрило новий етап у лікуванні хворих на хронічну мієлоїдну лейкемію (ХМЛ) та дозволило отримати повну цитогенетичну ремісію у 65-85 % хворих. Однак, незважаючи на успіхи у лікуванні хворих на ХМЛ, частина пацієнтів або від початку нечутливі до ТКІ, або на фоні терапії втрачають досягнутий ефект. Причини резистентності до ТКІ на сьогоднішній день до кінця не з'ясовані. В основі причин нечутливості лейкемічних клітин до дії препаратів лежать клітинні механізми резистентності, на вивченні котрих у останній час сфокусована чисельна кількість досліджень [1, 2].

Вивчення ХМЛ призвело до розуміння того, що внаслідок постійної активації BCR/ABL-тирозинкінази сприяє проліферації гемопоетичних клітин та захищає їх від апоптозу, індукованого різними стимулами. Вважається, що гальмування процесів апоптозу може призводити до стійкості пухлинних клітин до лікування. Різні протипухлинні препарати впливають на злоякісні клітини через CD 95-рецепторну систему. CD 95 антиген відноситься до функціональної групи диференційованих антигенів, що опосередковують апоптоз імунокомпетентних клітин. Індукція даного антигену хіміопрепаратами та їхня дія через CD 95-рецепторну систему стали механізмом протипухлинної дії лікарських засобів [3]. Так, ТКІ беруть участь у блокаді антиапоптичних сигналів не тільки на рівні протекіназ (тирозинкіназа BCR-ABL, c-Kit, PDGFR), але й на рівні сигнальних шляхів, що

пригнічують апоптоз, зокрема RAS та STAT [4, 5]. У серії експериментальних досліджень виявлено, що ТКІ підвищують апоптотичну активність в лейкоїдних клітинах. Порушення в функціонуванні CD95-рецепторної системи може призвести до виникнення медикаментозної стійкості [6, 7].

На сьогоднішній день сформована думка, що рішення жити або загинути клітині приймається на рівні сім'ї Bcl-2 на основі відносного переважання активних супресорів або промоторів апоптозу. Відомо, що Bcl-2 активно експресується BCR/ABL-позитивними клітинами і відіграє провідну роль у порушенні апоптозу пухлинних клітин [8]. Вважається, що підвищення експресії протеїну Bcl-2 пухлинними клітинами при ХМЛ є однією з можливих причин блокування їх Fas-залежного апоптозу [9]. Дослідження експресії Bcl-2 у хворих на ХМЛ показали, що прогресування цього захворювання та перехід його у фазу БК нерозривно пов'язані з наростанням дисбалансу процесів проліферації та апоптозу пухлинних клітин, що, зокрема, проявляється збільшенням рівня експресії протеїну Bcl-2 на мієлоїдних клітинах [10, 11].

У той же час питання прогнозування перебігу ХМЛ за апоптотичною активністю клітин залишаються до кінця не вирішеними. Зокрема не з'ясовано, чи можна застосовувати показники апоптотичної діяльності клітини для оцінки ефективності терапії та прогнозування відповіді на лікування хворих на ХМЛ препаратами ТКІ [12]. Пошук додаткових критеріїв прогнозування на підставі вивчення апоптотичної активності гемопоетичних клітин хворих дозволить своєчасно виявити розвиток резистентності до лікування ТКІ.

**Метою** дослідження було виявити роль порушень апоптозу гемопоетичних клітин периферичної крові та кісткового мозку за експресією апоптоз-асоційованих маркерів (внутрішньоклітинного протоонкогену Bcl-2, антигену CD95) у формуванні відповіді на терапію ТКІ у хворих на ХМЛ.

### Матеріал і методи дослідження

Обстежено 37 хворих на ХМЛ, серед яких 29 отримували лікування інгібіторами тирозинкінази (ТКІ), 8 – не лікувались препаратами таргетної дії. Серед обстежених були 21 жінка (65 %) та 11 чоловіків (35 %) віком від 25 до 73 років, середній вік складав  $46,4 \pm 3,1$  роки.

Діагноз встановлювали на підставі клінічної картини, цитоморфологічного аналізу периферичної крові, цитологічного та цитохімічного дослідження кісткового мозку; обов'язковим було виявлення Ph-хромосоми та/або BCR-ABL транскрипту. Клініко-лабораторні і цитогенетичні дані визначали на момент первинної діагностики ХМЛ до початку специфічного лікування та під час лікування інгібіторами тирозинкінази.

Критерієм цитогенетичної відповіді (ЦВ) була кількість залишкових Ph-позитивних клітин (згідно з рекомендаціями The European LeukemiaNet (ELN), 2010 р.): повна цитогенетична відповідь (ПЦВ) – 0 %, часткова цитогенетична відповідь (ЧЦВ) – 1-35 %, мала цитогенетична відповідь – 36-65 %, мінімальна цитогенетична відповідь (МЦВ) – 66-95 %, відсутність цитогенетичної відповіді – більше 95 %.

Застосовували критерії відповіді на терапію згідно з рекомендаціями ELN, 2010 (табл. 1).

Більшість пацієнтів перебували у хронічній фазі захворювання

**Таблиця 1. Визначення рівня відповіді на терапію ТКІ**

Тривалість терапії ТКІ	Оптимальна відповідь	Субоптимальна відповідь	Неефективність терапії
3 місяці	повна гематол. відповідь, мінімум мала ЦВ	немає цитогенетичної відповіді	менше ніж повна гематол. відповідь
6 місяців	мінімум ЧЦВ	менше ніж ЧЦВ	немає цитогенетичної відповіді
12 місяців	ПЦВ	ЧЦВ	менше ніж ЧЦВ
18 місяців	повна молекулярна відповідь (ПМолВ)	менше ніж ПМолВ	менше ніж ПЦВ

**Таблиця 2. Характеристика пацієнтів за рівнем відповіді після 12, 18 місяців прийому ТКІ**

Загальна кількість хворих	Хворі, що лікуються ТКІ		
	оптимальна відповідь	субоптимальна відповідь	неефективність терапії
29	10	3	16

(семеро у ранній хронічній фазі, 20 – у пізній хронічній фазі), двоє – у фазі акселерації.

На терапії імаїнібом (ТКІ 1-ого покоління) знаходились 22 пацієнта, нілотинібом (ТКІ 2-ого покоління) – 7 хворих. Решта, 8 пацієнтів, не приймали ТКІ (1 – первинний хворий, 7 отримували гідроксисечовину).

У хворих на ХМЛ вивчали особливості експресії гемопоетичними клітинами периферичної крові (ПК) та кісткового мозку (КМ) апоптоз-асоційованих маркерів мембранного антигену CD95 і внутрішньоклітинного протоонкогену Bcl-2. Для цього використовували відповідні моноклональні антитіла (МКА).

Цитофлюориметричні дослідження проводили на проточному лазерному цитометрі FACScan (Becton Dickinson, США) з аргонним лазером при довжині хвилі 488 нм. Даний прилад дозволяє враховувати 5 параметрів для кожної клітини: 2 параметри світлорозсіювання – пряме світлорозсіювання (FSC), що відображає розмір клітини, і бічне світлорозсіювання (SSC), яке характеризує внутрішньоклітинну структуру клітини, а також 3 параметри флуоресценції (залежно від застосовуваних флуорохромів).

Збір та аналіз даних проточної цитометрії проводили за допомогою програмного забезпечення LYSYS-II Ver. 1.1 (Becton Dickinson, США), WinMDI 2.8 (Joseph Trotter, Scripps Institute, La Jolla, CA) та freeFCS-reader (Шопор С. Авт. св. №38745 від 23.06.11 р.).

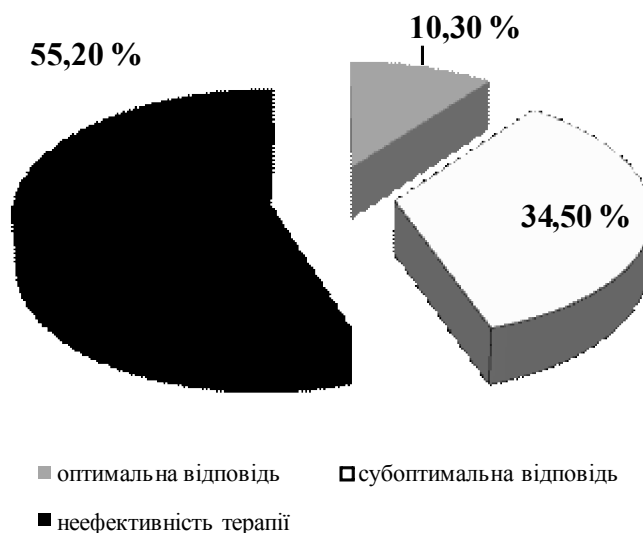
### Результати дослідження та їх обговорення

Співвідношення жінок та чоловіків складало 1,9:1. Кількість хворих, молодших за 60 років, становила 78 %, хворих літнього віку (старших за 60 років) – 22 %.

Відповідь на терапію ТКІ оцінювали після 12 та 18 місяців прийому ТКІ (табл. 2). Проміжне оцінювання проводилось через 3 та 6 міс. лікування.

Аналіз даних показав, що відсоток хворих із незадовільною відповіддю на терапію (субоптимальна відповідь + неефективність терапії) у 1,86 рази перевищувала відсоток пацієнтів з позитивним результатом лікування. Так, 55,2 % хворих віднесено до групи з неефективністю до терапії ТКІ, 10,3 % – до групи з субоптимальною відповіддю та 34,5 % – до групи з оптимальною відповіддю на лікування (рис. 1). Майже у всіх пацієнтів визначали первинну резистентність до терапії, лише у одного спостерігали втрату відповіді на фоні лікування.

Імунологічні дослідження проведені в групі первинних хворих, а також у трьох групах хворих на ХМЛ, що знаходи-



**Рис. 1. Рівень відповіді на терапію**



Рис. 2. Експресія проапоптотичного маркера CD95 на гемопоетичних клітинах периферичної крові та кісткового мозку

лись на терапії ТКІ. В першу групу увійшли пацієнти з оптимальною відповіддю, в другу – з субоптимальною, в третю – з неефективною відповіддю на терапію ТКІ. Пацієнтів із субоптимальною відповіддю на терапію та неефективністю лікування віднесено до групи резистентних хворих.

Під час аналізу даних цитофлуориметричного дослідження було встановлено, що на гемопоетичних клітинах ПК та КМ хворих на ХМЛ, які не отримують терапію ТКІ, виявлено значно нижчу експресію проапоптотичного маркера CD95, ніж у пацієнтів, які отримують терапію препаратами таргетної дії ( $p < 0,05$ ), що може вказувати на порушення здатності пухлинних клітин до апоптозу. У пацієнтів, резистентних до терапії ТКІ, порівняно з хворими, які мали оптимальну відповідь, під час проведення даного дослідження не виявлено статистично значимих змін експресії апоптоз-асоційованого маркера CD95 на гемопоетичних клітинах ПК та КМ, а лише тенденцію до зменшення його експресії у хворих із незадовільною відповіддю на лікування (рис. 2). Можливо, це пов'язано з недостатньою кількістю спостережень.

Визначали експресію протоонкогену Bcl-2 на гемопоетичних клітинах хворих, що не отримували ТКІ та у пацієнтів, які лікувалися ТКІ. У КМ пацієнтів, яким не застосовувалися ТКІ, спостерігали статистично значиме збільшення експресії Bcl-2, порівняно з групами пацієнтів, яким приносили терапію ТКІ ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

При вивченні експресії внутрішньоклітинного протоонкогену Bcl-2 на гемопоетичних клітинах хворих на ХМЛ, що отримували лікування ТКІ, було встановлено статистично значиме підвищення експресії протоонкогену Bcl-2 гемопоетичними клітинами КМ у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) у групі

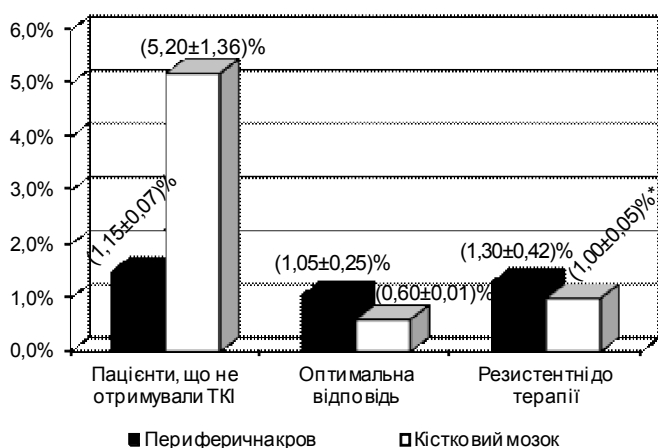


Рис. 3. Експресія протоонкогену Bcl-2 на гемопоетичних клітинах периферичної крові та кісткового мозку

хворих з резистентністю до терапії, порівняно з пацієнтами, які мали оптимальну відповідь до терапії ТКІ. Таким чином, порушення апоптозу у хворих на ХМЛ реалізується за рахунок збільшення гемопоетичними клітинами експресії антиапоптотичного протоонкогену Bcl-2, який може брати участь у механізмах резистентності пухлинних клітин хворих на ХМЛ до дії ТКІ (рис. 3).

## Висновки

1. У хворих на ХМЛ із резистентністю до терапії ТКІ в кістковому мозку спостерігається збільшення експресії гемопоетичними клітинами протоонкогену Bcl-2, порівняно з хворими з оптимальною відповіддю. Це підвищує виживаність гемопоетичних клітин за рахунок порушення апоптозу та є одним із механізмів нечутливості пухлинних клітин до терапії.

2. У хворих на ХМЛ, які отримують лікування ТКІ, спостерігається достовірне підвищення експресії проапоптотичного маркера CD 95 на гемопоетичних клітинах ПК та КМ, що може вказувати на високу здатність цих клітин до апоптозу.

## Перспектива подальших досліджень

Планується продовжити дослідження експресії антигену CD 95 гемопоетичними клітинами ПК та КМ хворих на ХМЛ з різною відповіддю на лікування ТКІ для встановлення його ролі у формуванні нечутливості до терапії даної групи препаратів. Буде проведено комплексне вивчення участі інших клітинно-молекулярних маркерів резистентності у формуванні відповіді на терапію ТКІ у хворих на ХМЛ.

## Література

- Jabbour E. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy? / E. Jabbour, J.E. Cortes, H.M. Kantarjian // Mayo Clin. Proc. – 2009. – Vol. 84, №2. – P.161-169.
- Baran Y. Multidrug resistance mechanisms in imatinib resistant human chronic myeloid leukemia cells / Y. Baran // A Thesis submitted to the graduate school of natural and applied science of middle east technical university, 2006. – 189 p.
- Prevalence and clinical significance of resistance to perforin and FAS-mediated cell death in leukemia / H. Otten, W. Ginkel, A. Hagenbeek, E. Petersen // Leukemia. – 2004. – 18. – P. 1401-1405.
- CD95 expression in patients with chronic myelogenous leukemia after treatment with imatinib / I.S. Dyagil, D.A. Bazyka, V.G. Bebesko et al. // Hematologica. – 2007 – 92[suppl.2]. – Abstract 1019. – P.377.
- Сянина Т.В. Особенности апоптотической активности клеток костного мозга у больных хроническим миелолейкозом: автореферат диссер. канд. мед.наук: 14.03.10/ Т.В. Сянина.// С-Пб. : 2012. – 28 с.
- Апоптотическая активность клеток костного мозга у больных хроническим миелолейкозом на фоне лечения иматинибом (гливек) / А.В. Козлов, Т.В. Сянина, С.С. Бессмельцев [и др.] // Клиническая медицина. – 2010. – Т. 11. – С. 268-283.
- Експресія CD95 антигену та внутрішньоклітинного протеїну BCL-2 у пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією, лікованих імаїнібіом / Д.А. Бази́ка, В.Г. Бебешко, І.С. Дягіль [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2007. – №5. – С. 27-30.
- Inhibition of Bcl-2/Bcl-XL Promotes Apoptosis in Blast Crisis CML Including Quiescent Primitive Progenitor Cells Regardless of Cellular Responses to Tyrosine Kinase Inhibitors/ D.H. Mak, W.D. Schober, Marina Konopleva [et al.] // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2009. – № 114. – Abstr. 646.
- Bcr-Abl Protection of Fas-Induced Apoptosis / G. Brumatti, F.A. Castro, A.E.B. Bueno-da-Silva [et al.] // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). – 2004. – №104. – Abstr. 4243.
- Deregulated Bcl-2 Family Expression Drives Chronic Myeloid Leukemia Cancer Stem Cell Survival / D.J. Goff, A. Abrahamsen, I. Geron, C. Jamieson // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008. – 112. – Abstr. 1074.
- A Bcr-Abl-independent, Lyn-dependent form of Imatinib Mesylate (STI-571) Resistance is Associated with Altered Expression of Bcl-2 / Y. Dai, M. Rahmai, S.J. Corey, S. Grant // J. Biol. Chem. –

2004. – Vol. 279, №33. – P. 34227-34239.

12. Сывороточное содержание растворимых дифференцировочных антигенов при разном цитогенетическом статусе больных хроническим миелолейкозом / Е.А. Гостюкова, Н.Б. Преснякова, Н.А. Добротина [и др.] // Вестник Нижегород. универ. им. Н.И. Лобачевского. – 2008. – №5. – С.89-95.

*Пережестенко Т.П., Гордиенко А.И., Третяк Н.Н., Шорон Е.В.*

**Експресія апоптоз-асоційованих маркерів у больових хронічеської миелоидної лейкемії с разным ответом на терапію інгібіторами тирозинкінази**

**Резюме.** В работе представлены данные собственных исследований по определению особенностей экспрессии апоптоз-ассоциированных маркеров внутриклеточного протоонкогена Bcl-2, антигена CD95 гемопоэтическими клетками костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК) у больных хронической миелоидной лейкемией (ХМЛ) с различным ответом на терапию ингибиторами тирозинкиназы (ТКИ). Цитофлюориметрические исследования проводили на проточном лазерном цитометре FACScan (Becton Dickinson, США). У пациентов, резистентных к терапии ТКИ, по сравнению с больными с оптимальным ответом при проведении данного исследования не выявлено статистически значимых изменений экспрессии апоптоз-ассоциированного маркера CD95 на гемопоэтических клетках ПК и КМ, а лишь тенденцию к уменьшению его экспрессии у больных с неудовлетворительным ответом на лечение. При изучении экспрессии внутриклеточного протоонкогена Bcl-2 на гемопоэтических клетках больных ХМЛ, получавших лечение ТКИ, было установлено статистически значимое повышение экспрессии протоонкогена Bcl-2 гемопоэтическими клетками КМ в группе больных с резистентностью к терапии по сравнению с пациентами, которые имели оптимальный ответ. Таким образом, нарушение апоптоза у больных ХМЛ происходит за счет увеличения гемопоэтическими клетками экспрессии антиапоптотического

протоонкогена Bcl-2, который может участвовать в механизмах резистентности опухолевых клеток больных ХМЛ к действию ТКИ.

**Ключевые слова:** хроническая миелоидная лейкемия, ингибиторы тирозинкиназы, апоптоз, Bcl-2, CD 95.

*T.P.Perekhrestenko, A.I.Hordiienko, N.M.Tretiak, Ye.V.Shorop*

**Expression of Apoptosis-Associated Markers in Patients with Chronic Myeloid Leukemia with Different Response to Tyrosine Kinase Inhibitors Therapy**

**Summary.** The paper presents the data of our research determining the expression peculiarities of apoptosis-associated markers of intracellular proto-oncogene Bcl-2 and antigen CD95 by hemopoietic cells in bone marrow and peripheral blood in patients with chronic myeloid leukemia (CML) with different response to tyrosine kinase inhibitors (TKI) therapy. Cytofluorometric research was conducted on the laser flow cytometer FACScan (Becton Dickinson, USA). In patients with resistance to TKI therapy, compared with the patients, who had optimal response, statistically significant changes in expression of apoptosis-associated marker CD95 on hemopoietic cells of PB nad BM were not found, but only a tendency to decrease its expression in patients with unsatisfactory response to the treatment. When studying the expression of intracellular proto-oncogene Bcl-2 on the hemopoietic cells of patients with CML, having underwent TKI therapy, there has been found a statistically significant increase in the expression of proto-oncogene Bcl-2 by hemopoietic cells of BM in patients resistant to the therapy compared to the patients who had optimal response. Thus, disruption of apoptosis in CML patients occurs due to increase expression of Bcl-2, which can be involved in resistance mechanisms of tumor cells in patients suffering from CML before the TKI therapy.

**Keywords:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, apoptosis, Bcl-2, CD95.

Надійшла 10.06.2013 року.

УДК 616.24-002-007.272-036.1-085

*Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Басіна Б.О.*

**Особливості змін рівнів маркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі тривалої адекватної медикаментозної терапії**

ВНДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Резюме.** Системне запалення є однією з ланок патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). На сьогодні продемонстрована роль різних маркерів системного запалення у прогресуванні захворювання та при його інфекційному загостренні. Нами була доведена висока діагностична значущість С-реактивного білку (С-РБ), фібриногену, матриксних металопротеїназ-2 та -9 (ММП-2, ММП-9) та гіалуронової кислоти. Показано, що у хворих на ХОЗЛ, як при тяжкому перебігу (III та IV стадії), так і при нетяжкому перебігу захворювання (I та II стадії) у стабільну фазу, але за умов неадекватного лікування, виникає активація процесів системного запалення, котра характеризується підвищенням плазматичних рівнів вищезазначених маркерів. При нетяжкому перебігу ХОЗЛ прийом хворими адекватної медикаментозної терапії призводить до нормалізації показників системного запалення у більш короткий термін, тоді як при тяжкому перебігу захворювання нормалізація показників на тлі адекватної терапії відбувається у більш віддалений період. Визначення рівнів С-РБ, фібриногену, гіалуронової кислоти, ММП-2 та -9 можна застосовувати у якості параметрів для додаткової оцінки клінічної стабільності хворих на етапах їх довготривалого спостереження.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, системне запалення, маркери, медикаментозна терапія, тривале спостереження.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Враховуючи те, що ХОЗЛ – це невинно прогресуюче захворювання [3, 5] і при первинному обстеженні хворого лікарю

не завжди вдається отримати повну інформацію, на підставі якої можна спрогнозувати подальший перебіг захворювання (покрашення стану, стабілізація його чи неухильне погіршення), особливу увагу, на наш погляд, слід приділити динаміці змін рівнів маркерів системного запалення на етапах довготривалого адекватного (згідно зі стадією захворювання) лікування пацієнтів, аби отримати додаткову інформацію про стабільність стану хворого та адекватність реагування його організму на медикаментозну терапію [6, 9].

Згідно з літературними даними, додатковим критерієм ефективності адекватної довготривалої медикаментозної терапії у хворих на ХОЗЛ може бути позитивна динаміка рівнів маркерів системного запалення [11, 12]. З іншого боку, нестабільність параметрів у кожного конкретного пацієнта може свідчити про прогностично несприятливий перебіг захворювання з можливістю обтяження його у подальшому.

Особлива увага останнього часу приділяється визначенню діагностичної, рідше – прогностичної значущості таких показників, як С-реактивний білок (С-РБ), фібриноген, матриксні металопротеїнази (ММП) тощо. Втім, майже відсутня інформація стосовно таких питань: а) чи будуть рівні цих маркерів стабільними на етапах довготривалого спостереження хворих на тлі адекватної терапії згідно із стадією захворювання; б) чи можуть рівні цих маркерів при клінічно стабільному перебігу захворювання періодично