

### AUTOIMMUNE AND VEGETATIVE CONDITIONALITY OF THE RECOVERY PERIOD PROLONGATION IN YOUNG PATIENTS WITH THE COMORBIDITY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Pasiieshvili T. M.

**Abstract.** In recent years, much attention has been paid to gastroesophageal reflux disease (GERD). The occurrence of the disease is more often registered in young people with significant mental strain. This, apparently, is associated with a certain state of the nervous system, chronic stress, lack of sufficient physical activity and the ability to alternate mental and physical exercises.

*Aim:* to investigate the mechanisms of the recovery period prolongation and chronicity of the disease in young patients with GERD and AIT.

*Object and methods.* 113 patients with GERD were examined. The patients were divided into two groups: 83 patients with GERD and AIT; 30 patients with isolated GERD. Groups of patients were represented by students and were identical in age, which ranged from 18 to 25 years.

*Results and discussion.* The content of TNF- $\alpha$  exceeded the reference values in the main group of patients by 4.4 times and in the comparison group by 3 times against the control. The activity of IL-1 $\beta$  in both groups of patients was higher than normal values (6.6 and 3.8 times, respectively). This was regarded as the result of an inflammatory response to the autoimmune process in the thyroid gland and morphological changes in the esophageal mucosa. Moreover, it should be noted that the presence of an erosive form of GERD increased the content of these cytokines, which was probably the result of not only a local reaction, but also a general systemic response.

The IL-18 index also increased significantly in both groups of patients. Thus, in patients with GERD and AIT, the content of IL-18 was 1761.5 (1451.7; 2876.9) pg/ml and in persons with GERD – 614.6 (521.9; 721.8) pg/ml. Such a significant discrepancy in this indicator, in our opinion, was the result of the presence of an autoimmune process in the thyroid gland, that is, a violation of the immune response.

Cytokine level study in patients with GERD and AIT was repeated after 2 months. Level of IL-18 was 1014.5 (912.7; 1157.3) pg/ml at a rate of 229.4 (198.31; 269.37) pg/ml. It confirms the preservation of the autoimmune component and allowed us to state the constant tension of the immune system. The TNF- $\alpha$  values were 4.7 (4.1; 5.2) pg/ml; and IL-1 $\beta$  – 16.2 (15.1; 16.8) pg/ml. An increase in TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in these patients may be the result of not only the involvement of the immune system with “incomplete” remission of GERD and AIT, but also the result of endothelial dysfunction as a systemic manifestation of pathology. That is, patients with GERD and AIT have conditions for chronization of the process and its progression. Among other factors of such an unfavorable “tandem”, chronic stress, high lability of the nervous, immune and endocrine systems, imbalances in the mode of work and rest, dietary problems, etc. should be identified.

*Conclusions.* Improvement of clinical symptoms in patients with GERD and AIT does not lead to full remission of the disease; asthenic syndrome persists as a manifestation of autonomic dysfunction. Asthenic syndrome is accompanied by the preservation of increased indicators of the pro-inflammatory component of the cytokine cascade, contributes to the progression of pathology.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, asthenic syndrome, cytokines.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.  
Стаття надійшла 05.06.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-147-150

УДК 616.83-071: [616.4-008.8+616.155.392]

Піддубна О. О.

### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ МІЕЛОЛЕЙКОЗІ

Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

alexaneurolog@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Наукова робота є фрагментом НДР «Оптимізація та патогенетичне обґрунтування методів діагностики і лікування судинних та нейродегенеративних захворювань з урахуванням клініко-гемодинамічних, гормональних, метаболічних, генетичних та імунізапальних чинників», № державної реєстрації 0111U006303.

**Вступ.** Хронічний мієлолейкоз (ХМЛ) представляє собою пухлину, яка розвивається з клітин попередниць мієлопоезу, що диференціюються до зрілих форм. ХМЛ розповсюджений вид лейкозу. На його частку приходиться близько 20% від всіх лейкозів. Щорічна захворюваність на ХМЛ практично стабільна протягом останніх 50 років і становить 1-1,5 на 100000 населення у всіх країнах [1,2]. Чоловіки хворіють дещо частіше за жінок, на частку чоловіків приходиться 55-60% хворих. ХМЛ зустрічається у

всіх вікових групах. У половини хворих вперше діагностується ХМЛ у віці від 30-50 років, частіше за все у віці від 30-40 років, хоча деякі автори відмічають пік захворюваності між п'ятою і шостою декадами життя [3]. Клітинний субстрат лейкозу складається головним чином із гранулоцитів, нейтрофілів [4]. Захворювання має три стадії: початкову, розгорнуту доброякісну (моноклонову) та термінальну злоякісну (поліклонову) або ще виділяють три фази хронічного мієлолейкозу (ХМЛ):

- 1) хронічна фаза ХМЛ;
- 2) фаза акселерації;
- 3) фаза бластної трансформації або фаза бластно-го кризу.

Неврологічні порушення при онкогематологічних захворюваннях відносять до числа вторинних уражень нервової системи. Вони об'єднують різні за механізмами розвитку та локалізацією патологічні стани

нервової системи, які пов'язані з пухлинними захворюваннями системи крові. Онкогематологічні захворювання складають 3% всіх новоутворень у дорослих та 36,6% у дітей [5,6]. Приєднання неврологічної симптоматики до основних симптомів захворювання значно погіршує тяжкість стану хворих та впливає на результат лікування [6]. На сучасному етапі спостерігається неухильне зростання частоти неврологічних ускладнень хіміотерапії зумовлене інтенсифікацією протипухлинного лікування й широким використанням нейротоксичних цитостатиків. На сьогоднішній день згідно літератури, яка висвітлює дану проблематику відсутні дані досліджень ураження нервової системи при ХМЛ. Таким чином, питання своєчасного виявлення неврологічного дефіциту має важливе значення для вирішення подальшої тактики ведення пацієнтів.

**Метою** нашого дослідження було проведення комплексного аналізу клінічних особливостей ураження нервової системи при хронічному мієлолейкозі в залежності від тривалості захворювання.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 24 хворих на хронічний мієлолейкоз, які перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського протягом 2015-2016 рр. Хронічний мієлолейкоз діагностували за загальноприйнятими класифікаціями та методичними рекомендаціями [7]. У всіх обстежуваних хворих ретроспективно була виключена патологія нервової системи на момент захворювання та лікування ХМЛ. Пацієнти із ХМЛ були розподілені на 2 групи: 14 осіб (8 пацієнтів чоловічої статі, 6 жіночої статі) тривалість захворювання у яких варіювала в межах до 2-х років (1 група), 10 пацієнтів (6 жінок та 4 чоловіки), котрі хворіли на ХМЛ більше 2-х років (2 група). Віковий розподіл у першій групі сягав 58,62±12,96 років, у другій – 52,6±17,49 років.

### Порівняльна характеристика синдромологічних уражень нервової систем у пацієнтів з хронічним мієлолейкозом

Неврологічні симптоми	Групи пацієнтів				Всього	% від загальної когорти
	перша група, n=14		друга група, n=10			
	N	%	N	%		
ністагм	9	64,2	7	70	16	66,6
рефлекторно-пірамідна недостатність	8	57,1	6	60	14	58,3
центральні парези	0	0	1	10	1	4,2
периферичні парези	1	7,1	3	30	4	16,7
пластична гіпертонія	11	78,6	9	90	20	83,3
спастична гіпертонія	2	14,3	1	10	3	12,5
гіпотонія у кінцівках	6	42,8	4	40	10	41,7
статична атаксія	3	21,4	3	30	6	21,9
динамічна атаксія	4	28,6	3	30	7	29,2
сенситивна атаксія	0	0	0	0	0	0
порушення зі сторони ЧМН	3	21,4	6	60	9	37,5
зниження сухожилькових рефлексів	6	42,8	4	40	10	41,7
гіпестезія за корінцевим типом	2	14,3	4	40	6	25
гіпестезія за мононевритичним типом	5	35,2	5	50	10	41,7
гіпестезія за поліневритичним типом	0	0	1	10	1	4,2
гіпестезія глибокої чутливості	0	0	1	10	1	4,2

У всіх хворих проведено загальноклінічне обстеження, детальне вивчення скарг та анамнестичних даних, комплексне клініко-неврологічне обстеження з дослідженням когнітивних функцій. Для характеристики вегетативного тону вивчали показники частоти серцевих скорочень, систолічного та діастолічного артеріального тиску, дихальних рухів, розраховували вегетативні індекси Кердо та Хільденбранта, що дозволило оцінити ступінь дезінтеграції в діяльності вісцеральних систем організму.

Психодіагностичне обстеження проводили за допомогою шкали MMSE (Mini Mental State Examination), таблиць Шульте, тесту Лурія [8,9]. Шкала MMSE дозволяє швидко та ефективно оцінити орієнтування в часі, місці, сприйняття, концентрацію уваги, функцію мови, праксису. З метою дослідження темпу сенсомоторних реакцій, активної уваги, тренуваності та втомлюваності використовували таблиці Шульте. Оцінку стану довільної вербальної пам'яті проводили методом запам'ятовування 10 слів, не пов'язаних між собою за змістом і емоційно нейтральних (тест О.Р. Лурії).

Отримані в процесі обстеження пацієнтів кількісні показники обробляли методами математичної статистики з розрахунком середніх вибірових значень (M) та помилок середніх значень (m) у групах обстежених пацієнтів. Вірогідність відмінностей отриманих результатів для різних груп визначалася за допомогою t-критерію надійності Ст'юдента. Відмінності вважалися статистично значимими при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях імовірності помилки  $p < 0,05$  [10]. Статистична обробка матеріалу виконувалась за допомогою табличного редактору Microsoft Excel.

### Результати дослідження та їх обговорення.

Серед загальної когорти хворих найбільш частими скаргами були загальна слабкість (100%), швидка втомлюваність (79,2%), болі у кістках (58,3%), оніміння кінцівок (70,8%), слабкість кінцівок (45,8%), больові відчуття у кінцівках (58,3%) та вздовж хребта (66,7%), головний біль (83,3%), запаморочення (79,2%), зниження фону настрою (75%), погіршення пам'яті (70,8%) та зниження уваги (66,7%).

Варто зауважити, що найчастішими серед неврологічних синдромів у пацієнтів з обох груп були енцефалопатичний (83,3% – 20 хворих), нейропатичний (41,7% – 10 хворих) та радикулопатичний (25% – 6 хворих) синдроми. Ознаки мієлопатичного синдрому виявлені лише у 2 пацієнтів (83,3%) з другої групи. З метою виявлення зв'язку між тривалістю захворювання та лікування ХМЛ та можливим розвитком неврологічних ускладнень внаслідок нейротоксичного впливу препаратів та патологічного здавлення лейкемічними інфільтратами периферичних нервів та нервових корінців нижче приведена порівняльна **таблиця** результатів обстеження неврологічного статусу у групах пацієнтів.

Основні симптоми і синдроми, виявлені у обстежуваних хворих, в залежності від тривалості захворювання, представлені у **таблиці**.

При аналізі даних, наведених у таблиці, можна зробити висновок, що прояви енцефалопатії (83,3%) мають перевагу серед усіх синдромів та спостерігаються у пацієнтів вже на першому році захворювання ХМЛ (78,6%). Також у значній кількості хворих серед обох груп виявлені мононейропатичний (41,7%) та радикулопатичний (25%) синдроми. Частота їх прояву переважала у пацієнтів другої групи.

Визначення тонусу надсегментарного відділу вегетативної нервової системи за допомогою розрахунку індексу Хільдебранта не виявив достовірних відхилень від нормальних показників ( $p > 0,05$ ), які варіюють в межах 2,8-4,9 балів ( $4,52 \pm 0,54$  балів у першій групі та  $4,67 \pm 0,79$  у пацієнтів з другої групи). Проте, звертає на себе увагу, що при обчисленні індексу Кердо (ІК) ейтонія (повна вегетативна рівновага) була виявлена у одного пацієнта в обох групах, з ІК рівним 0, хоча кількість хворих з проявами симпатикотонії була достатньо високою (7 хворих) та мала абсолютну перевагу над пацієнтами із підвищенням парасимпатичного тонусу вегетативної нервової системи (2 хворих) у даній групі. Що стосується розрахунку ІК у пацієнтів другої групи, то було відмічено переважання числа хворих із парасимпатичним впливом вегетативної нервової системи (7 хворих) над кількістю хворих із підвищеною активністю симпатичного відділу (6 хворих).

Психодіагностичне обстеження не виявило достовірних відмінностей у групах пацієнтів ( $p > 0,05$ ). А саме, результати тесту MMSE показали, що у хворих з першої групи загальний бал оцінювання сягає  $26,81 \pm 2,81$  балів, у другій групі –  $27,2 \pm 3,01$  балів. Дослідження уваги за допомогою таблиць Шульте швидше виконували пацієнти з другої групи ( $67,37 \pm 17,26$  сек), на відміну від пацієнтів першої групи ( $61,2 \pm 20,54$  сек). Результати тесту Лурія по запам'ятовуванню 10 слів не дали вірогідних відмінностей у обох групах, а саме відсоток фіксування слів за допомогою короткочасної пам'яті становив  $60,6 \pm 15,6\%$  у першій групі та  $59 \pm 21,3\%$  у пацієнтів

другої групи. Результати фіксування слів у довготривалій пам'яті становили  $32,5 \pm 13,4\%$  та  $32 \pm 10,3\%$  у першій та другій групах, відповідно.

### Висновки

1. Серед переліку скарг найбільш частими були загальна слабкість (100%), головний біль (83,3%), запаморочення (79,2%), швидка втомлюваність (79,2%), зниження фону настрою (75%), погіршення пам'яті (70,8%), оніміння кінцівок (70,8%), больові відчуття у кінцівках (58,3%) та вздовж хребта (66,7%).

2. Основними неврологічними синдромами у обох групах пацієнтів були енцефалопатичний (20 хворих), нейропатичний (10 хворих) та радикулопатичний (6 хворих) синдроми.

3. Прояви енцефалопатичного синдрому у пацієнтів першої групи виявлялися вже на першому році лікування (78,6%), але переважав у пацієнтів другої групи (90%) і загалом обмежувались пластичною гіпертонією та атактичним синдромом.

4. При обчисленні вегетативного індексу Кердо (ІК) у пацієнтів із першої групи виявлені переваги кількості симпатикотоніків (7 хворих) над парасимпатикотоніками (2 хворих), на відміну від пацієнтів другої групи в якій переважали пацієнти із підвищенням парасимпатичного тонусу ВНС (7 пацієнтів) над симпатикотонією (6 пацієнтів).

5. Згідно результатів психодіагностичного оцінювання за допомогою шкали MMSE, таблиць Шульте та тесту Лурія не виявлено вірогідних відмінностей між групами пацієнтів.

**Перспективи подальших досліджень.** Напрямок наступних досліджень направлений на систематизацію методів обстеження, використання електронейроміографічного обстеження пацієнтів з гемобластозами з метою ранньої діагностики ураження нервової системи та призначення своєчасного комплексного лікування для покращення якості життя хворих.

### Література

1. Brincker H. Chronic myeloid leukemia. Basic principles. Scandinavian journal of Haematology. 2010;29:241-4.
2. Call T, Noel P, Haberman T. Basics of clinical Haematology. May clinical procedure journal. 2004;69:315-9.
3. Gunz TW. Molecular diagnosis of tumors. Clinical Haematology. 2007;6:3-8.
4. Yuille MR, Matutes E, Marossy A. Familial chronic lymphocytic leukaemia: a survey and review of published studies. British journal of haematology. 2010;109(4):794-9.
5. Volkova SA, Borkov NN. Osnovy klinicheskoy gematologii. NizhGMA; 2012. s. 277-322. [in Russian].
6. Vorobev AI. Rukovodstvo po gematologii. M.: Nyudiamed; 2007. 1275 s. [in Russian].
7. Poddubnaya IV. Nehodzhkinskie limfomy. Klinicheskaya onkogematologiya: rukovodstvo dlya vrachey. M.: Meditsina; 2007. s. 724-71. [in Russian].
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research. 1975;12(3):189-98.
9. Ziganov MA. Skorochtenie. M.: Eksmo; 2008. 224 s. [in Russian].
10. Moskalenko VF, Gulchiy OP. Biostatistika: pidruch. dlya stud. K.: Knyga plyus; 2009. 184 s. [in Ukrainian].

### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ МІЕЛОЛЕЙКОЗІ

Піддубна О. О.

**Резюме.** Хронічний мієлолейкоз це розповсюджений вид лейкозу, що розвивається з клітин попередниць мієлопоєзу, які диференціюються до зрілих форм. На його частку приходиться близько 20% усіх видів лейкозів. Захворювання має три стадії: початкову, розгорнуту доброякісну (моноклонову) та термінальну злоякісну (поліклонову). Приєднання неврологічної симптоматики до основних симптомів захворювання значно погіршує тяжкість стану хворих та впливає на результат лікування. На сучасному етапі спостерігається неухильне зростання частоти неврологічних ускладнень хіміотерапії зумовлене інтенсифікацією протипухлинного лікування й широким використанням нейротоксичних цитостатиків. На сьогоднішній день згідно літератури, яка висвітлює дану проблематику відсутні дані досліджень ураження нервової системи при ХМЛ.

Таким чином, питання своєчасного виявлення неврологічного дефіциту має важливе значення для вирішення подальшої тактики ведення пацієнтів.

**Ключові слова:** хронічний мієлолейкоз, онкогематологічні захворювання, неврологічні порушення при хронічному мієлолейкозі, нейротоксичність, хіміотерапія.

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

**Поддубная А. О.**

**Резюме.** Хронический миелолейкоз это распространенный вид лейкоза, который развивается из клеток предшественниц миелопоэза, что дифференцируются в зрелые формы. На его долю приходится около 20% всех видов лейкозов. Заболевание имеет три стадии: начальную, развернутую (моноклоновую) и терминальную злокачественную (поликлоновую). Присоединение неврологической симптоматики к основным симптомам заболевания значительно ухудшает тяжесть состояния больных и влияет на результат лечения. На современном этапе наблюдается неуклонный рост частоты неврологических осложнений химиотерапии, что обусловлено интенсификацией противоопухолевого лечения и широким использованием нейротоксических цитостатиков. На сегодняшний день согласно литературы, освещающей данную проблематику отсутствуют данные исследований поражения нервной системы при ХМЛ. Таким образом, вопрос своевременного выявления неврологического дефицита имеет важное значение для определения дальнейшей тактики ведения пациентов.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, онкогематологические заболевания, неврологические нарушения при хроническом миелолейкозе, нейротоксичность, химиотерапия.

### CLINICAL FEATURES OF THE DISORDERS OF NERVOUS SYSTEM DURING THE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

**Piddubna O. O.**

**Abstract.** Chronic myeloid leukemia (CML) is a tumor that develops from pre-myelopoiesis cells that differentiate into mature forms. CML is a common type of leukemia. Its share accounts for about 20% of all leukemias. The annual incidence of CML is practically stable over the last 50 years and is between 1 and 1.5 per 100,000 of the population in all countries. Males are susceptible to disease bit more often than women, and the proportion of males accounts for 55-60% of patients. CML is found in all age groups, and half of the patients are first diagnosed with CML in the age of 30-50 years, more often in the age of 30-40 years, although some authors mark the peak of the incidence between the fifth and sixth decades of life. The cell substrate of leukemia consists mainly of granulocytes, neutrophils. The disease has three stages: initial, depleted benign (monoclonal) and terminal malignant (polyclonal). Neurological disorders in oncohematological diseases are among the secondary lesions of the nervous system. They combine various mechanisms of development and localization of the pathological states of the nervous system, which are associated with tumor diseases of the blood system. Oncohematological diseases make up 3% of all tumors in adults and 36,6% in children. The overlay of neurological symptoms to the main symptoms of the disease greatly affects the severity of the state of patients and affects the outcome of treatment. At the present stage, there is a steady increase in the frequency of neurological sequela of chemotherapy due to the intensification of antitumor treatment and the widespread use of neurotoxic cytostatics. To date, there is no literature data on the damage of the nervous system in the CML. Thus, the timely detection of a neurological deficiency is important for solving the further tactics of patient management. The purpose of our study was to carry out a comprehensive analysis of the clinical features of the damage to the nervous system in chronic myelogenous leukemia, depending on the duration of the disease. Among the list of our patients complaints, the most frequent were the general weakness (100%), headache (83.3%), dizziness (79.2%), rapid fatigue (79.2%), mood decrease (75%), memory impairment (70.8%), numbness of the limbs (70.8%), pain in the limbs (58.3%) and along the spine (66.7%). The main neurological syndromes in both groups of patients were encephalopathic (20 patients), neuropathic (10 patients) and radiculopathic (6 patients) syndromes. The presentation of encephalopathy in patients in the first group was already during the first year of treatment (78.6%), but also prevalent amid patients in the second group (90%) and was generally limited to plastic hypertension and atactic syndrome. Whilst calculating the vegetative index of Kerdo (KI) amid patients from the first group, the advantage of the number of sympathocotonics (7 patients) over parasympathocotonics (2 patients) were identified, in contrast to patients in the second group, in which patients with an increase in parasympathetic VNS tone (7 patients) comparing to sympathicotonia (6 patients). According to the results of psycho-diagnostic evaluation using the MMSE scale, Schultz tables and the Luria test, no probable differences were found between patient groups.

**Key words:** chronic myelogenous leukemia, oncohematological diseases, neurological disorders in chronic myelogenous leukemia, neurotoxicity, chemotherapy.

*Рецензент – проф. Дельва М. Ю.*

*Стаття надійшла 05.06.2019 року*