

2. BRCA Risk Calculator [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.myriadtests.com/provider/brc-mutation-prevalence.htm>.

3. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation (January 31) 2008 [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.ems-trials.org/riskevaluator>.

4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial breast cancer: The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. - London: NICE, 2008. - 240 p

5. The Penn II BRCA1 and BRCA2 mutation risk evaluation model [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2>.

Резюме

Рибченко Л.А., Бичкова Г.М., Скибан Г.В., Клименко С.В. Визначення чутливості та специфічності алгоритмів розрахунку вірогідності носійства мутацій BRCA1 та BRCA2.

В роботі наведено аналіз ефективності алгоритмів розрахунку вірогідності носійства мутацій BRCA1 та BRCA2 у жінок, що мешкають на території України. Найбільш ефективною і зручною для використання визначено модель Myriad на основі показників чутливості та специфічності, за 10% порогового значення високого ризику носійства мутацій, а також з урахуванням широкого застосування і простоти збору та швидкості введення даних.

Ключові слова: чутливість, специфічність, алгоритми розрахунку, вірогідність носійства мутацій BRCA1 та BRCA2.

Резюме

Рибченко Л.А., Бичкова А.М., Скибан Г.В., Клименко С.В. Определение чувствительности и специфичности алгоритмов вероятности носительства мутаций BRCA1 и BRCA2.

В работе приведен анализ эффективности алгоритмов расчета вероятности носительства мутаций BRCA1 и BRCA2 для женщин, проживающих на территории Украины. Наиболее эффективной и удобной для использования является модель Myriad на основе показателей чувствительности и специфичности, 10% порогового значения высокого риска носительства мутаций, а также с учетом широкого применения и простоты сбора и скорости ввода данных.

Ключевые слова: чувствительность, специфичность, алгоритмы расчета, вероятность носительства мутаций BRCA1 и BRCA2.

Summary

Rybchenko L.A., Bychkova A.M., Skyban G.V., Klymenko S.V. Determination of sensitivity and specificity calculation algorithms of probability carrier brca1 and brca2 mutations.

This study represents an analysis of the effectiveness of the calculation algorithms probabilities carrier BRCA1 and BRCA2 mutations in Ukrainian women. Myriad model is the most effective and easy, where indicators of sensitivity and specificity are used with 10% threshold high-risk mutation carriers. In addition widespread use and ease of collection and speed of data entry are important.

Key words: sensitivity, specificity, calculation algorithms, the probability of mutation carrier of BRCA1 and BRCA2

Рецензент: д. біол. н., проф. В.К. Рибальченко

УДК 616.24-002.2+616.72-007.234

ХОЗЛ І ОСТЕОАРТРОЗ: ДО ПИТАННЯ ЩОДО ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ОСНОВ КОМОРБІДНОСТІ

Т.А. Скиба

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

У сучасній медицині значна увага в останні роки приділяється ко- і поліморбідності. При цьому найбільш часто розглядається проблема коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) з іншими захворюваннями внутрішніх органів. Інтерес до нього не випадковий. ХОЗЛ - одне з найпоширеніших захворювань людини [13]. За даними ВООЗ, їм уражено 0,8% населення планети, переважно особи старше 40 років, причому рівень захворюваності серед чоловіків вище (0,9%), ніж серед жінок (0,7%). У найближчі роки прогнозується подальше збільшення захворюваності на ХОЗЛ [14]. ХОЗЛ розвивається під впливом факторів ризику, серед яких найбільш значущими є куріння і стан навколишнього середовища, умови роботи, а також деякі генетичні особливості пацієнта. Під впливом цих факторів ризику розвивається запальний процес в тканинах легені, тривале існування якого на тлі морфологічних змін у легенях забезпечує розвиток системних запальних проявів. Системне запалення в даний час розглядається як значуща складова патогенезу ХОЗЛ, яка здатна слугувати фактором ризику розвитку і прогресування численних ускладнень захворювання [16]. У різних ділянках легені збільшується кількість нейтрофілів, макрофагів і Т-лімфоцитів, зокрема, CD8 +-клітин. У деяких пацієнтів може спостерігатися збільшення кількості еозинофілів, особливо під час загострення захворювання. Клітини запалення виділяють цитокіни та медіатори, серед яких слід відзначити лейкотрієн В₄, інтерлейкін-8 (ІЛ-8) і фактор некрозу пухлини α (TNF-α) [3]. Патогенні інгаляційні подразники здатні викликати окислювальний стрес із виділенням протеаз клітинами запалення і розвитком дисбалансу системи «протеази-антіпротеази». Ризик смерті у пацієнтів із ХОЗЛ визначається насамперед головним параметром – об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁).

Однак, в останні роки збільшується значення таких факторів при ХОЗЛ, як гіпоксемія та гіперкапнія, обмеження фізичної активності, підвищення індексу маси тіла як прогностично несприятливих для життя [5]. В той же час системні ефекти ХОЗЛ можуть мати патогенетичний зв'язок із іншими захворюваннями у однієї й тієї ж людини, що створює підстави для визначення коморбідності як суттєвої для прогнозу перебігу ХОЗЛ. Серед системних ефектів ХОЗЛ досить часто виділяють розвиток остеопорозу як основи для розвитку остеоартрозу (ОА). У пацієнтів старше 40 років коморбідність ХОЗЛ і остеоартроза зустрічається досить часто [9].

У свою чергу, остеоартроз (ОА) є поширеною патологією, особливо часто зустрічається у людей середнього і літнього віку, що обумовлює його важливе медико-соціальне значення [4]. В Україні поширеність ОА складає 3172,6 випадків на 100 тисяч населення, захворюваність – 607,3 випадків на рік, що значно нижче світових показників. Це не відображає справжнього стану проблеми, оскільки реальну поширеність ОА важко оцінити внаслідок того, що пацієнти звертаються до лікаря тільки при появі симптомів захворювання – болі і обмеження рухів. Частота ОА прогресує з віком. Так, у віці до 29 років захворюваність незначна – 8,4 випадків на 1000 населення, в 30-39 років – 42,1; 40-49 років – 191,9; серед 50-59-річних 297,2, а у віці 60-69 років – 879,7 випадків на 1000 осіб [Коваленко В. М., 2010]. В популяційних дослідженнях частота і поширеність захворювання збільшується в 2-10 разів за період від 30 до 65 років і продовжує збільшуватися з віком. Хоч розвиток ОА і не впливає на прогноз життя, захворювання є однією з основних причин втрати працездатності та інвалідності, хронічного больового синдрому, що значно знижує якість життя пацієнтів. В зв'язку з істотним постарінням населення, в тому числі і української популяції, питання профілактики і лікування цього захворювання набувають особливої актуальності.

Особи з ХОЗЛ мають більш високі концентрації маркерів запалення, що може призвести до прогресування ОА і надалі – до обмеження функції суглобів. Крім прямого впливу на суглоб, медіатори запалення можуть вплинути на функції м'язів і нижній поріг болю. Недавні дослідження підтверджують, що низькоінтенсивне запалення відіграє важливу роль у патофізіології ОА. Підтвердження наявності системного запалення при ОА є підвищення концентрації С-реактивного білка (СРБ) та інших запальних маркерів [6, 38].

СРП здійснює одразу декілька функцій: медіаторну, транспортну, імуномодулюючу. СРП може активувати систему комплементу, блокувати продукцію медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран, приймати участь у реалізації функцій імунокомпетентних клітин – стимулювати захват макрофагами ліпопротеїдів. Посилити адгезію лейкоцитів до ендотелію і тим самим – посилити запальний каскад. У пацієнтів із ХОЗЛ цей протеїн є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань та летальності хворих [40]. З одного боку, підвищені рівні СРП є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань та летальності хворих на ХОЗЛ, з другого – його підвищення у сироватці крові пацієнтів служать несприятливим фактором ризику розвитку захворювання на ХОЗЛ, дихальної недостатності, посилення бронхообструкції у пацієнтів із ХОЗЛ [39]. Є повідомлення, що рівень СРП залишається високим і в стабільну фазу процесу. В період загострення збільшений рівень СРП є маркером активної бактеріальної інфекції, що важливо для вирішення питання про призначення антибактеріальної терапії [1].

Імунні порушення мають велике значення в розвитку ОА. Імунні реакції клітинного та гуморального типу супроводжують розвиток руйнування протеогліканів хряща. Сенсibiliзація продуктами розпаду Т- і В-лімфоцитів проявляється підвищеною продукцією лімфокінів та утворенням імунних комплексів, а також, можливо, утворенням аутоантитіл до хрящової тканини, тканини синовіальної оболонки. Це призводить до прогресивного фіброзу синовіальної оболонки, патологічних змін синовіальної рідини, порушення живлення хряща, що підтримує прогресування дегенеративних змін у суглобовому хрящі [8]. Слід відзначити, що розвиток вторинного імунодефіцитного стану супроводжує і клінічний перебіг ХОЗЛ, забезпечуючи клінічний перебіг захворювання із частими загостреннями та появу ускладнень [16].

У розвитку ОА беруть участь цитокіни, які продукуються Th1-лімфоцитами. При синовіті виявляються патологічні кількості IL-1 β і TNF- α , що супроводжується пригніченням Th2-відповіді, а на стадії ремісії фіксується підвищення Th2-лімфоцитів, що супроводжується синтезом протизапальних цитокінів, що продукуються цими лімфоцитами [22].

При ОА порушується оновлення хондроцитів і, як результат, – деструктивні процеси у матриксі переважають над відновлювальними. Ці порушення зумовлені запальними механізмами. При ОА

у суглобах підвищена експресія прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, TNF- α , циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і ін., сюди мігрують клітини запалення, перш за все мононуклеари [21].

Важливе значення в деструкції хрящів має активація матричних протеїназ (колагеназ, фосфоліпази A2), гіперекспресія прозапальних цитокінів (IL-1 β і TNF- α), які посилюють катаболічні процеси в ураженому хрящі, та дефіцит протизапальних цитокінів. Прозапальні цитокіни, зокрема, IL-1 β , стимулюють хондроцити і призводять до зростання синтезу метало- та серинових протеаз. Крім того, цитокіни здатні гальмувати синтез інгібіторів ензимів і блокувати синтез основних елементів матриксу - колагену і протеогліканів. Зниження рівня інгібіторів і зростання ензимів призводить до збільшення активності протеаз, що у комбінації з пригніченням синтезу матриксу веде до дегенерації хряща та розвитку артрозу [22].

Катаболічні цитокіни і фактори росту контролюють деструкцію при ОА. Односпрямований цитокіновий каскад TNF- α /IL-1 β порушує гомеостаз позаклітинного матриксу суглобового хряща при ОА. Хондроцити при ОА гіперекспресують анаболічний інсуліно-подібний фактор росту (ІФР) і його специфічні рецептори (IGFRI) експресують TNF- α , що стимулює апоптоз хондроцитів [21].

Встановлено, що запальний цитокін IL-1 β , який присутній у суглобовій рідині хворих на ОА, опосередковує запалення суглобів і дегенерацію хрящів за наявності ОА. Запальний компонент, пов'язаний з ожирінням, підтверджено підвищенням сироваткової концентрації маркерів запалення, таких як прозапальні цитокіни (IL-6, TNF- α) і реагент гострої фази запалення СРБ, що підвищені також у людей із колінним та кульшовим ОА [12].

Було показано, що високий рівень TNF- α сироватки крові є предиктором радіографічної прогресії гонартрозу [32]. Більше того, у декількох дослідженнях виявлено асоціацію тяжкості перебігу ОА і порушення функції суглобів із підвищенням маркерів запалення у крові [30], а також - асоціацію підвищених сироваткових рівнів IL-6, TNF- α із втратою хрящової тканини колінного суглоба [20].

Проникнення цитокінів із синовіальної рідини у хрящ може сприяти втраті його матриксу при ОА шляхом стимуляції катаболічної функції хондроцитів і гальмування анаболічних функцій [19].

Важливу роль у розвитку катаболічних процесів у хрящі при ОА відіграють прозапальні цитокіни, особливо IL-1 β і TNF- α , що проду-

куються синовіоцитами і хондроцитами та активізують ферменти, які приймають участь у протеолітичному пошкодженні хрящової тканини, - матриксні металопротеїнази (ММП) - 1,8,13. В експериментах *in vitro* була продемонстрована потенційна спроможність IL-1 β викликати деградацію хрящової тканини, у той час, як блокада цього цитокіну ефективно запобігала деструкції суглобового хряща [34].

При ОА підвищений вміст і інших інтерлейкінів - IL-6, IL-8, IL-11, IL-17, а також хемокінів, які індують вивільнення протеаз, гальмують синтез протеогліканів і колагену хондроцитами, відповідають за підвищений синтез і експресію ММП. Так, у синовіальній рідині хворих на ОА колінних суглобів було виявлено підвищення рівня стромелізину (ММП-3), колагеназ (ММП-1, ММП-8, ММП-13) і желатинази (ММП-2 і ММП-9) [11, 28].

Відомо, що при ОА остеобласти, хондроцити і запалена синовіальна оболонка продукують прозапальні цитокіни та хемокіни, причому деякі із них (IL-6, IL-8) призводять до дегенеративних процесів у хрящі. Дослідження у синовіальній рідині вмісту СРБ, IL-6 і IL-8 показало їх підвищення та доводить роль запалення у дегенеративних змінах суглобів при ОА [11, 17, 18, 27]. IL-8 є провідним цитокіном, який відіграє паракринну роль при ХОЗЛ, ось чому підвищення його рівня при ХОЗЛ прогностично може погіршити перебіг ОА за рахунок підсилення деструктивно-дегенеративних процесів у хрящовій тканині [23]. Проте, особливості цитокінового забезпечення при поєднанні ХОЗЛ та ОА залишаються вивченими недостатньо.

Численними дослідженнями була доведена роль IL-6 як прозапального при ХОЗЛ. Він продукується різними видами лімфоїдних і нелімфоїдних клітин, хондроцитами та остеобластами [36]. При ОА залучення IL-6 до дегенеративного процесу підтверджено підвищеним рівнем IL-6 у хрящах уражених суглобів, IL-6 та його розчинного рецептора - у синовіальній рідині, у субхондральній кістці та остефітах [23]. IL-6 стимулює виробіток у печінці СРБ. IL-6 також впливає на резорбцію кісткової тканини, однак поки-що остаточно не встановлено, чи за рахунок прямої активації остеокластів, чи за рахунок інших механізмів. В експерименті було показано, що IL-6 впливав на диференціювання остеокластів із клітин-попередниць кісткового мозку. Встановлено, що втрата естрогену призводить до IL-6 опосередкованої стимуляції остеобластогенезу, посилення кісткового катаболізму [37]. З іншого боку доведено, що IL-6 може пригнічувати

катаболічні процеси, що беруть участь у дегенерації хряща, що підтверджує різноспрямовану роль останнього при різній патології внутрішніх органів. Але патогенетична роль ІЛ-6 при поєднаному перебігу ХОЗЛ та ОА остаточно не визначена.

Позитивний вплив на метаболізм кісткової тканини чинить ІФР-1, який є необхідним для подовження кістки у процесі розвитку, стимуляції проліферації і диференціювання хондроцитів, формування кістки, активації остеобластів. Інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) виконує анаболічну функцію у кістково-м'язовій системі. Він розглядається як ключовий фактор регуляції метаболізму фосфату кальцію, необхідного для нормального скелетного розвитку і мінералізації кістки.

Активність ІФР-1, а також експресія його рецепторів модулюється різними гуморальними факторами, такими, як естроген, прогестерон, ІФР-2 та ІЛ-1 β . Постменопаузний період характеризується одночасним зниженням синтезу естрогенів і анаболічної активності ІФР-1 через спільну експресію рецептора до ІФР-1 і естрогенів. У кістковому мозку у період старіння відбувається зменшення остеобластогенезу, збільшення остеокластогенезу. Ось чому розлади гормонального фону організму, пов'язані з віком, активність або кількість остеокластів можуть мати важливе значення у патогенезі розвитку та прогресування захворювань суглобів [11, 13, 17, 19].

В синовіальній рідині у пацієнтів із ОА були виявлені TNF- α і ІЛ-1 β , яким надавалася суттєва роль у дегенеративному процесі шляхом пригнічення синтезу екстрацелюлярного матриксу та стимуляції катаболічної діяльності ММП [29]. У відповідь на ушкодження хряща, різні фактори росту, включаючи ТФР- β 1 і ІФР-1, стимулюють хондроцити до відновлення ураженого екстрацелюлярного матриксу шляхом формування клітин-кластерів і підвищення їх анаболічної активності [26]. Доведено, що ТФР- β 1 має подвійну роль у патогенезі ОА: по-перше, впливає на відновлення хрящів, по-друге - індукує формування остеофітів [27]. Незважаючи на посилення анаболічних процесів, що індуковані фактором росту, відзначене зростання синтезу ферментів, здатних руйнувати кісткову та хрящову тканину, що у кінцевому результаті призводить до ерозії хряща [33].

Синовіт, як ускладнення ОА, зустрічається у 64 % хворих, а ультразвукові ознаки синовіту без явних клінічних проявів у хворих на гонартроз зустрічаються у 86,7 % випадків. Якщо при РА роль імунного запалення у деструкції суглоба не викликає сумнівів, то при ОА

є лише поодинокі роботи, що вказують на роль запалення у руйнуванні хряща [33]. Так, порівняльне вивчення активності запального процесу при РА і ОА показало, що рівні ІЛ-1 β та ІЛ-6 у крові та синовіальній рідині у хворих на гонартроз була достовірно вищими, ніж у здорових осіб, і не відрізнялася від такої у хворих на РА. Концентрація ІЛ-1 β та ІЛ-6 у сироватці крові хворих на ОА і в синовіальній рідині достовірно не відрізнялася. Отримані дані вказують на вагомую роль запального компонента в патогенезі ОА [24, 25, 31, 35].

На думку інших авторів, для ОА не характерна високоінтенсивна системна запальна відповідь як при РА, але роль системної запальної відповіді низької інтенсивності є ваговою [23]. Чутливим маркером її оцінки є СРБ [234]. При тлумаченні рівнів СРБ слід брати до уваги такі фактори: гострі інфекції, вік, ІМТ, діабет, куріння та споживання алкоголю, що впливають на його вміст [91]. Так, СРБ збільшується на 9,3 % за кожні 10 років життя, на 22,3 % на кожні 5 кг/м² збільшення ІМТ, на 25,9 % в осіб жіночої статі у порівнянні із чоловіками, на 34 % - при регулярному використанні діуретиків, а також - на фоні куріння [1].

Радіографічна тяжкість ОА за класифікацією Келгрена не пов'язана з рівнями СРБ у пацієнтів із пізніми стадіями ОА, оскільки проведена оцінка взаємозв'язку між СРБ і ступенем тяжкості у хворих з прогресуючим коксартрозом і гонартрозом не виявила різниці між рівнями СРБ при III і IV стадіях за Келгреном. Проте встановлено, що високий рівень СРБ сироватки крові є предиктором посилення радіографічної прогресії гонартрозу протягом наступних 5 років [19].

Із рівнем СРБ була пов'язана виразність болю у пацієнтів із пізніми стадіями ОА. Оцінка СРБ у динаміці є критерієм моніторингу та прогнозування клінічного перебігу ОА. Більшість серед обстежених осіб мали двобічний ОА, пов'язаний із незначно підвищеним рівнем у сироватці СРБ, а 25 % пацієнтів мали генералізований ОА, пов'язаний із більш вираженим підвищенням рівня СРБ [30].

Гострота болю в області ураженого суглоба була у чіткому взаємозв'язку із рівнем СРБ. Це є доказом взаємозв'язку системних маркерів запалення, зокрема СРБ, із клінічними проявами ОА. Пацієнти, які були прооперовані з приводу ОА, або скаржились на біль у суглобах, також мали високий рівень СРБ. При цьому, кожне збільшення болю на 10 мм за ВАШ було пов'язане з 5,7 %-вим збільшенням СРБ сироватки, а приєднання болю в одному або більше суглобах - із 17 %-вим збільшенням СРБ. Не встановлено

взаємозв'язку жодного із показників індексу Western Ontario McMaster University (WOMAC) із рівнем СРБ [21]. Отже, найбільш тісний взаємозв'язок рівня СРБ існує із виразністю болю.

Сироватковий рівень СРБ позитивно корелює із СРБ у синовіальній рідині у хворих на ОА і є клінічним маркером системного запалення. У сироватці крові жінок із рентгенологічно визначеним гонартрозом спостерігали збільшення значень СРБ. Також вищі значення СРБ були відзначені у жінок із радіографічним підтвердженням прогресування ОА протягом останніх 4 років. Середні рівні СРБ у цих дослідженнях становили 2,4-2,5 мг/л і відрізнялись від таких у загальній популяції на 36 % ($P \leq 0,001$) [23].

Встановлено позитивну кореляцію між рівнем СРБ та ІЛ-6 ($r=0,64$; $p=0,0006$), СРБ та гонартрозом у пацієнтів із ОА [35].

Хоча біль і рентгенологічні дані корелюють у незначній мірі, багато пацієнтів із вираженими радіографічними змінами не мають болю і, навпаки, багато пацієнтів із болем не мають виражених рентгенологічних ознак ОА [72]. Отже, морфологічних змін недостатньо, щоб пояснити біль при ОА. Відчуття болю у хворих на ОА може бути результатом запальних процесів [3], що підтверджено зв'язком між виразністю болю та рівнем СРБ, а не із рентгенологічними змінами.

У інших дослідженнях не виявлено зв'язку між використанням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і СРБ, а асоціація між ВАШ і СРБ була фактично незалежна від використання НПЗП. Біль є суб'єктивним і перебуває під впливом цілої низки факторів, пов'язаних зі сприйняттям болю, пов'язаний сильніше із показниками системного запалення, ніж будь-який з об'єктивних маркерів ОА [4].

Таким чином, тяжкість перебігу, функціональні зміни, болі і рентгенологічне прогресування, принаймні частково пов'язані у пацієнтів із ОА із рівнем хронічного запалення. Співіснування ХОЗЛ, який супроводжується системним запаленням, із ОА, в прогресуванні якого також було виявлено вплив медіаторів запалення, потребує ретельного вивчення для пошуку шляхів раціонального лікування поєднання ХОЗЛ і ОА.

В лікуванні ХОЗЛ на сучасному етапі суттєву роль відводять фізичній реабілітації, яка повинна збільшити толерантність хворого до фізичних навантажень, уповільнити падіння дихальних об'ємів, підвищити соціальну адаптацію пацієнта. Супутній ОА при ХОЗЛ, особливо з ураженням великих суглобів та больовим синдромом,

може значно обмежити відновлювальні можливості хворого та погіршити якість його життя.

ХОЗЛ – патологія, яка потребує надзвичайно високих витрат і є суттєвим соціальним тягарем. Головна задача в лікуванні ХОЗЛ – попередження або гальмування прогресування хвороби [2]. Серед основних напрямів лікування ХОЗЛ розглядають зниження впливу факторів ризику, лікування при стабільному перебігу захворювання і терапія загострень [10]. Обсяг лікувальних заходів залежить від ступеня тяжкості захворювання, визначається індивідуально для кожного пацієнта із ХОЗЛ і залежить від тяжкості симптомів, ступеня порушень функції зовнішнього дихання, частотою та тяжкістю загострень, наявністю ускладнень, а також – наявністю супутніх захворювань, загальним станом здоров'я. Лікування хворих із ХОЗЛ в стабільний період має ступінчастий характер: ступінчасте збільшення обсягу терапії в залежності від тяжкості хвороби [15]. Лікування супутнього ОА суттєво збільшить обсяг терапії, ось чому потрібна розробка заходів, які будуть сприяти позитивному впливу на перебіг ХОЗЛ та підвищать ефективність засобів лікування ОА.

Література

1. Авдеев С.Н. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций? / С.Н. Авдеев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 4. – С. 26-32.
2. Актуальные проблемы лечения больных ХОЗЛ / Ю.И. Феценко, Л.А. Яшина, А.Я. Дзюблик, В.К. Гаврисюк // Здоров'я України. – 2011. – № 2 (14). – С. 10-11.
3. Идиопатический остеоартроз коленного сустава I-II стадии: иммунологические аспекты / Н.В. Сазонова, М.В. Чепелева, Е.А. Волокитина [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2008. – Т. 49, № 3. – С.11-14.
4. Казимирко В.К. Первичный (возрастзависимый инволюционный) остеоартроз / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев. – Київ, 2006. – 176 с.
5. Кароли Н.А. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / Н.А. Кароли, Е.Е. Орлова, А.В. Маркова, А.П. Ребров // Терапевтический архив. – 2008. – № 3. – С. 20-23.
6. Клековкина Е.В. Медиаторы иммунного воспаления в крови и синовиальной жидкости у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом / Е.В. Клековкина, Б.Ф. Немцов // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 55-57.
7. Коваленко В.М. Остеоартроз: практ. настанова / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич. – Київ: Моріон, 2010. – 608 с.
8. Королев А. Роль цитокинов в развитии остеоартроза / А. Королев, В. Цурко // Врач. – 2003. – № 6. – С. 58-61.

9. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности / В.А. Насонова // *Consilium Medicum*. - 2009. - Т. 11, № 2. - С. 43-48.
10. Островський М.М. Оптимізація корекції бронхіальної обструкції при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень / М.М. Островський // *Здоров'я України*. - 2011. - № 4 (16). - С. 8-10.
11. Панасюкова О.Р. Роль медіаторів запалення у патогенезі ХОЗЛ (огляд літератури) / О.Р. Панасюкова, Л.П. Кадан (18 вересня 2009) [FTP архів] // URL. Ftp: / ftp. Ifr. kiev.ua/ original/2009/ panasiukova2009.pdf.
12. Оценка содержания С-реактивного белка, интерлейкинов-1 и -6 и рецепторного антагониста интерлейкина-1 в крови больных ранним остеоартрозом коленных суставов / М.С. Светлова, Н.Н. Везикова, В.В. Ромашина [и др.] // *Терапевт. архив*. - 2009. - № 6. - С. 52-56.
13. Феценко Ю.І. Бронхообструктивні захворювання: сучасний стан проблеми / Ю.І. Феценко // *Здоров'я України*. - 2011. - № 4 (16). - С.12-14.
14. Феценко Ю.І. Стандарти діагностики и лечения бронхиальной астмы и ХОЗЛ // *Здоров'я України*. - 2012. - № 4 (20). - С. 11-13.
15. Ячник А.І. Терапія тяжкого загострення хронічного обструктивного захворювання легень / А.І. Ячник // *Здоров'я України*. - 2012. - № 4 (20). - С. 32-33.
16. Яшина Л.А. Оперезжая ХОЗЛ на шаг / Л.А.Яшина, Т.А.Перцева, Н.Н. Островский // *Здоров'я України*. - 2012. - № 4 (20). - С. 8-10.
17. Anastassiades T. Biochemical markers for osteoarthritis: from the present to the future and back to the past / T. Anastassiades, K. Rees-Milton // *J. Rheumatol*. - 2005. - Vol. 32, № 4. - P.578-579.
18. Basic fibroblast growth factor stimulates fibronectin expression through phospholipase C gamma, protein kinase C alpha, c-Src, NF-kappaB, and p300 pathway in osteoblasts / C.H. Tang, R.S. Yang, Y.F. Chen [et al.] // *J. Cell. Physiol*. - 2007. - Vol. 211, № 1. - P. 45-55.
19. Bonnet C.S. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation / C.S. Bonnet, D.A. Walsh // *Rheumatology (Oxford)*. - 2005. - Vol. 44. - P. 7-16.
20. Bradykinin-induced IL-6 expression through bradykinin B2 receptor, phospholipase C, protein kinase Cdelta and NF-kappaB pathway in human synovial fibroblasts / C.H. Lee, D.C. Shieh, C.Y. Tzeng [et al.] // *Mol. Immunol*. - 2008. - Vol. 45, № 14. - P. 3693-3702.
21. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study / C. Ding, V. Parameswaran, R. Udayan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. - 2008. - Vol. 93. - P.1952-1958.
22. Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection / M. Rutgers, D.B. Saris, W.J. Dhert, L.B. Creemers // *Arthritis Res. Ther*. - 2010. - Vol. 12, № 3. - P. 114.

23. C-reactive protein, metabolic syndrome and incidence of severe hip and knee osteoarthritis. A population-based cohort study / G. Engström, M. Gerhardsson de Verdier, J. Roloff [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. - 2009. - Vol. 17, №2. - P. 168-173.
24. de Isla N. G. In vitro inhibition of IL-1beta catabolic effects on cartilage: a mechanism involved on diacerein anti-OA properties / N.G. de Isla, J.F. Stoltz // *Biorheology*. - 2008. - Vol. 45, № 3-4. - P. 433-438.
25. Diacerein decreases TNF-alpha and IL-1beta levels in peritoneal fluid and prevents Baker's yeast-induced fever in young rats / J.S. Pasin, A.P. Ferreira, A.L. Saraiva [et al.] // *Inflamm. Res*. - 2010. - Vol. 59, № 3. - P. 189-196.
26. has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast—comparison to its effects on osteoarthritic chondrocytes / M.A. Alvarez-Soria, G. Herrero-Beaumont, O. Sánchez-Pernaute [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2008. - Vol. 47, № 5. - P. 627-633.
27. Diacerein inhibits the synthesis of resorptive enzymes and reduces osteoclastic differentiation/survival in osteoarthritic subchondral bone: a possible mechanism for a protective effect against subchondral bone remodeling / C. Boileau, S.K. Tat, J.P. Pelletier [et al.] // *Arthritis Res. Ther*. - 2008. - Vol. 10, № 3. - P. 71.
28. Effects of IL-6 and soluble IL-6 receptor on the expression of cartilage matrix proteins in human chondrocytes / A. Namba, Y. Aida, N. Suzuki [et al.] // *Connect. Tissue Res*. - 2007. - Vol. 48, № 5. - P. 263-270.
29. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on mediators of osteoarthritis in cultured equine chondrocytes stimulated by use of recombinant equine interleukin-1beta / K.M. Neil, M.W. Orth, P.M. Coussens [et al.] // *Am. J. Vet. Res*. - 2005. - Vol. 66, №11. - P. 1861-1869.
30. Garner P. Use of biochemical markers to study and follow patients with osteoarthritis / P. Garner // *Curr. Rheumatol. Rep*. - 2006. - Vol. 8, № 1. - P. 37-44.
31. Glucosamine sulfate inhibits proinflammatory cytokine-induced icam-1 production in human conjunctival cells in vitro / J.T. Chen, C.H. Chen, C.T. Horng [et al.] // *J. Ocul. Pharmacol. Ther*. - 2006. - Vol. 22, № 6. - P. 402-416.
32. Goldring M.B. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines / M.B. Goldring // *Curr. Rheumatol. Rep*. - 2000. - Vol. 2, № 6. - P. 459-465.
33. Goldring M.B. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide / M.B. Goldring, F. Berenbaum // *Clin. Orthop. Relat. Res*. - 2004. - Vol. 427. - P. 37-46.
34. Innate production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 is associated with radiological progression of knee osteoarthritis / S. Botha-Scheepers, I. Watt, E. Slagboom [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. - 2008. - Vol. 67, № 8. - P. 1165-1169.
35. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis / S. Kaneko, T. Satoh, J. Chiba [et al.] // *Cytokines Cell Mol. Ther*. - 2000. - Vol. 6, № 2. - P. 71-79.

36. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: the Chingford Study / G. Livshits, G. Zhai, D.J. Hart [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2009. - Vol. 60. - P. 2037-2045.

37. Low innate production of interleukin-1beta and interleukin-6 is associated with the absence of osteoarthritis in old age / R.J. Goekoop, M. Kloppenburg, H.M. Kroon [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2010. - Vol. 18, № 7. - P. 942-947.

38. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease / T.D. Spector, D.J. Hart, D. Nandra [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 1997. - Vol. 40, № 4. - P. 723-727.

39. Karadag F. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation phases of COPD / F. Karadag // *Lung.* - 2008. - Vol. 186 (6). - P. 403-409.

40. Man S.F. Circulating fibronectin in C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD / S.F. Man [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2008. - Vol. 32. - P. 1451-1457.

Резюме

Скиба Т.А. ХОЗЛ і остеоартроз: до питання щодо патогенетичних основ коморбідності.

В статті розглядаються питання коморбідності ХОЗЛ і остеоартрозу та можливі патогенетичні основи їх співіснування.

Ключові слова: ХОЗЛ, остеоартроз, патогенез.

Резюме

Скиба Т.А. ХОЗЛ и остеоартроз: к вопросу о патогенетических основах коморбидности.

В статье рассматриваются вопросы коморбидности ХОЗЛ и остеоартроза и возможные патогенетические основы их сосуществования.

Ключевые слова: ХОЗЛ, остеоартроз, патогенез.

Summary

Skiba T.A. COPD and osteoarthritis: to the question of pathogenetic basis of their comorbidity.

The questions of comorbidity of COPD and osteoarthritis and their common pathogenetic basis are considered at the article.

Key words: COPD, osteoarthritis, pathogenesis.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Иванова

УДК 616.12-008.331.1-06:613.25-085.22-07:616.12.13:616.36

МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ОЖИРЕНИЕМ

В.А. Сухонос

КУ «Сумская городская поликлиника № 3»

Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одним из самых распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы и наиболее частой причиной сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2]. Риск ССО у больных ГБ нарастает в условиях коморбидности. Поскольку большинство больных ГБ имеют сопутствующие заболевания, их относят к группе пациентов с высоким и очень высоким риском ССО [4, 7]. Прогрессирующее нарастание распространённости ожирения (ОЖ) привело к тому, что неуклонно увеличивается количество больных ГБ с повышенной массой тела [1,5,9]. Наличие общих, тесно взаимосвязанных, механизмов развития и прогрессирования ГБ и ОЖ требует углублённого изучения процессов ремоделирования важнейших органов-мишеней, поражаемых в условиях сочетания этих двух заболеваний [16]. Большой интерес представляют влияния гиперинсулинемии и факторов системного воспалительного ответа (СВО) на структурно-функциональное состояние сердца, особенности ремоделирования которого у больных ГБ с ожирением остаются недостаточно изученными.

Целью исследования было изучение особенностей ремоделирования сердца и взаимосвязей параметров его структурно-функционального состояния с уровнями систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), концентрациями в крови инсулина, С-реактивного протеина (СРП) и интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 44 больных ГБ II стадии 2 степени с ОЖ II степени, то есть с индексом массы тела (ИМТ) от 35 до 39 кг/м², в возрасте от 44 до 59 лет (медиана возраста – 51 год), из них 20% составляли лица мужского пола. В группу контроля вошли 25 практически здоровых лиц с ИМТ до 25 кг/м². Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. Диагноз ГБ устанавливался в