

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
“НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”**

На правах рукопису

ХАРЧЕНКО-СЕВРЮКОВА ГАННА СЕРГІЇВНА

УДК: 616.24-007.272-036.12:616.31-001.5

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ РОТОВОЇ
ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

14.01.27 - пульмонологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Гуменюк Микола Іванович
доктор медичних наук



Київ-2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	4
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ ТА СУПУТНЮ ПАТОЛОГІЮ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ (ОГЛЯД ТЕРАТУРИ)	16
1.1. Особливості мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ.....	16
1.2. Вплив захворювань пародонту на загальний стан організму	30
1.3. Імунологічні показники у хворих на ХОЗЛ.....	34
1.4. Сучасні методи діагностики порушень мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ	37
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	44
2.1. Загальна характеристика хворих	45
2.2. Методи дослідження:	50
2.2.1 Клінічні методи дослідження	50
2.2.2 Інструментальні методи дослідження	55
Дослідження функції зовнішнього дихання.....	55
Тест із 6-хвилинною ходьбою	56
2.2.3 Лабораторні методи дослідження	57
Імунологічні методи дослідження	57
Біохімічні методи дослідження	59
2.2.4 Рентгенологічні методи дослідження	60
2.2.5 Статистичні методи дослідження	61
РОЗДІЛ 3. ЧАСТОТА, СТУПІНЬ ВИРАЖЕНОСТІ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ.....	63

3.1 Анкетування, загально-клінічне та функціональне дослідження у хворих на ХОЗЛ	63
3.2 Аналіз патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ.....	76
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ТА МІСЦЕВОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ.....	84
4.1 Дослідження імунологічних маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ.....	87
4.2 Дослідження місцевого імунітету ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ.....	92
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ ПОПЕРЕКОВИХ ХРЕБЦІВ І ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ГУБЧАСТОЇ РЕЧОВИНИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКА ТА БУГРА ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ.....	98
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПАРАМЕТРІВ	114
РОЗДІЛ 7. АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ПАТОЛОГІЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ.....	121
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	136
ВИСНОВКИ	151
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

БЗКТ	—	багатозрізова комп'ютерна томографія,
В	—	видалення,
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я,
ГКС	—	глюкокортикостероїди,
ГП	—	генералізований пародонтит,
ЕКГ	—	електрокардіограма,
ІГКС	—	інгаляційні глюкокортикостероїди,
ІК	—	індекс куріння,
ІМТ	—	індекс маси тіла,
ІХС	—	ішемічна хвороба серця,
ККТ	—	кількісна комп'ютерна томографія,
К	—	карієс,
КПВ	—	індекс - карієс, пломба, видалення,
КПЯ	—	клінічне прикріплення ясен,
МЩ	—	мінеральна щільність,
МЩКТ	—	мінеральна щільність кісткової тканини,
ОП	—	остеопороз,
П	—	пломба,
ПІ	—	пародонтальний індекс,
ПК	—	пародонтальна карман,
СОПР	—	слизова оболонка порожнини рота,
ХОЗЛ	—	хронічне обструктивне захворювання легень,
РМА	—	папілярно-маргінально-альвеолярний індекс,
ФЗД	—	функція зовнішнього дихання,

ХОЗЛ	–	хронічне обструктивне захворювання легень,
ЩАВ	–	щільність губчастої речовини альвеолярного відростка,
CAT	–	тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test),
CRP-h	–	високочутливий С-реактивний протеїн,
FEV ₁	–	об'єм форсованого видиху за 1 сек.,
FEV ₁ /FVC	–	показник Тифно,
FRAX	–	система оцінки ризиків переломів (Fracture Risk Assessment Tool),
FVC	–	форсована життєва ємність легень,
GOLD	–	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальна ініціатива з ХОЗЛ)
IC	–	ємність вдиху,
IL (1β, 2, 4, 6, 8)	–	інтерлейкін (1β, 2, 4, 6, 8),
IgE (A, G, M)	–	імуноглобулін Е (А, G, М),
n	–	кількість спостережень,
FEV _{25 %} , FEV _{50 %} , FEV _{75 %}	–	максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25, 50, 75 % життєвої ємності легень,
M	–	середня величина,
m	–	похибка середньої величини,
Me	–	медіана,
mMRCDS	–	модифікований опитувальник Британської медичної дослідницької ради (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale),
6MWT	–	проба із 6-хвилинною ходьбою,
6MWD	–	дистанція, яка пройдена на протязі 6 хвилин,
p	–	рівень значимості,

PEF	—	пікова об'ємна швидкість видиху,
r	—	коефіцієнт кореляції Пірсона,
RV	—	залишковий об'єм легень,
R _{tot}	—	загальний бронхіальний опір,
sIgA	—	секреторний імуноглобулін А,
TLC	—	загальна ємність легень,
TNF α	—	фактор некрозу пухлини α ,
VC	—	життєва ємність легень,
ρ	—	коефіцієнт кореляції Спірмена.

ВСТУП

Актуальність теми. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з наявністю супутньої патології – одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем в усьому світі [46, 59, 147]. Це пов'язано з високим рівнем захворюваності, інвалідності та летальності як від основного захворювання, так і від супутніх патологій. ХОЗЛ призводить до зниження якості життя і втрати працездатності серед населення. При цьому перебіг ХОЗЛ значно погіршується при приєднанні супутніх захворювань [102].

За останні роки все більше дослідників приділяють увагу вивченню взаємозв'язків між захворюваннями тканин пародонту і системними захворюваннями [91]. Доведено, що між захворюваннями тканин пародонту і ХОЗЛ існує прямий кореляційний зв'язок [164, 176].

При цьому системні захворювання та їх ускладнення в свою чергу можуть негативно впливати на патологічні процеси пародонта [47, 48]. Так, поряд з ураженням легень, ХОЗЛ призводить до значних позалегенових системних ефектів, які обтяжують перебіг основного захворювання. За даними міжнародних експертів до 25 % популяції у віці старше 65 років мають два, а 17 % – три хронічних захворювання одночасно [102].

Гіпоксичні стани, які виникають при тривалому перебігу ХОЗЛ, призводять до порушення киснево-відновлювальних процесів [142] і трофіки тканин пародонту [146]. Рядом досліджень доведено, що хворі на ХОЗЛ відносяться до групи ризику виникнення порушень мінерального обміну [170, 171]. Остеопороз у хворих на ХОЗЛ виникає вторинно – як наслідок системного запального процесу, метаболічних порушень, довготривалої гіпоксії, застосування інгаляційних та системних глюкокортикостероїдів (ГКС), зниження фізичної активності і носить системний характер [132, 165, 166].

За даними деяких епідеміологічних досліджень, частота остеопеній і остеопорозу у хворих на ХОЗЛ сягає 60 %. При тривалому перебігу і

прогресуванні ХОЗЛ остеопороз виявляється частіше [66].

Важливим фактором слід вважати вік хворого, в якому виникає захворювання. Відомо, що ХОЗЛ розвивається у осіб переважно зрілого та похилого віку [22], тому і вторинний остеопороз при ХОЗЛ розвивається на тлі розвитку інволюційних порушень мінерального обміну, метаболічних та імунологічних розладів [47].

За даними В. В. Поворознюка (1997–2000 рр.) мінеральна щільність компактної кісткової тканини у жінок починає достовірно зменшуватися після 55 років, а у чоловіків – після 70 років. При дослідженні структурно-функціонального стану кісткової тканини у 1840 осіб, остеопороз був виявлений у 13 % жінок і 3 % чоловіків у віковій групі 50–59 років, у 25 % жінок і 10 % чоловіків в групі 60–69 років, у 50 % жінок і 22 % чоловіків в групі 70–79 років [71].

Дослідженнями І. П. Мазур і В. В. Поворознюка (1996 – 2007 рр.) встановлено взаємозв'язок між структурно-функціональним станом тканин пародонту і кісткової системи у осіб різного віку і статі в різних регіонах України [47, 48, 71]. Доведено, що зменшення мінеральної щільності кісткової тканини при системному остеопорозі супроводжується прогресуванням дистрофічно-резорбтивних процесів в тканинах пародонту, деструкцією міжальвеолярних кісткових перегородок, порушенням процесів ремоделювання органічного матриксу кістки [71].

У роботах Jeffcoat М. К. [154–156] остеопенія та остеопороз визначаються як фактори ризику захворювань пародонта як у жінок, так й у чоловіків. Зниження мінеральної щільності кісток може негативно впливати на стан тканин пародонта [9, 50]. Втрата кісткової тканини скелету з віком, порушення метаболізму кісткової тканини прискорює процеси резорбції альвеолярного відростка, що обумовлює передчасну втрату зубів [44, 53].

В сучасній науковій літературі питання впливу метаболічних порушень кісткової системи на перебіг захворювань пародонта залишається мало

вивченим, а представлені результати досліджень – суперечливі [71]. Найбільш вірогідним методом дослідження структурно-функціонального стану кісткової системи слід вважати дослідження мінеральної щільності кісток (МЩК) [13, 140].

Найбільш інформативним та достовірним методом діагностики остеопорозу на сьогодні є кількісна комп'ютерна денситометрія. Це єдиний метод, який дозволяє визначити дійсну щільність губчастої речовини кісток з високою точністю й відтворюваністю та отримати візуальну інформацію про її структуру [153].

Таким чином, в дослідженнях останніх років велику увагу надають взаємозв'язку ХОЗЛ з остеопорозом і патологічними процесами в пародонті, але питання діагностики і лікування патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ залишаються не вивченими. Тому створення алгоритму діагностики та лікування ХОЗЛ у хворих із патологічними процесами ротової порожни є актуальними.

Враховуючи наявність взаємозв'язку між захворюваннями тканин пародонту і ХОЗЛ, високу, розповсюдженість остеопеній і остеопорозу серед хворих на ХОЗЛ, актуальним є проведення у даного контингенту хворих дослідження особливостей клінічного перебігу ХОЗЛ, патологічних процесів ротової порожнини, стану місцевого імунітету ротової порожнини та маркерів системного імунітету, визначити порушення мінерального обміну в клінічних групах хворих на ХОЗЛ за допомогою кількісної комп'ютерної денситометрії, дослідити денситометричні показники губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи. Сукупність викладеного створило передумови для виконання даної роботи, визначило мету і завдання дослідження.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.

Г. Яновського Національної академії медичних наук України» «Розробити ефективні лікувальні заходи медичної допомоги хворим на обструктивні захворювання легень» (№ держ. реєстрації 0113U000264).

Мета дослідження: покращити діагностику патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ шляхом дослідження клінічних симптомів ХОЗЛ, патологічних процесів тканин пародонту, стану місцевого імунітету ротової порожнини та імунологічних маркерів системного запалення, показників системного остеопорозу та дослідження денситометричних показників щільності губчастої речовини альвеолярного відростка.

Задачі дослідження:

1. Вивчити клінічні симптоми хронічного обструктивного захворювання легень та особливості супутніх патологічних процесів ротової порожнини.
2. Вивчити стан місцевого імунітету ротової порожнини та імунологічних маркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
3. Визначити порушення мінерального обміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за допомогою кількісної комп'ютерної денситометрії.
4. Дослідити денситометричні показники щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
5. Провести аналіз взаємозв'язків досліджуваних параметрів.
6. Розробити алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини.

Об'єкт дослідження: хронічне обструктивне захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини.

Предмет дослідження: клінічні симптоми хронічного обструктивного захворювання легень, патологічні процеси ротової порожнини, стан місцевого

імунітету ротової порожнини, імунологічні маркери системного запалення, показники системного остеопорозу, денситометричні показники щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи.

Методи дослідження: анкетування, загальне клінічне та пародонтологічне обстеження, біохімічні, імунологічні (дослідження імунологічних маркерів системного та місцевого запалення), дослідження функції зовнішнього дихання (спірометрія та загальна бодіплетизмографія), рентгенологічні (дослідження показників мінеральної щільності поперекових хребців і денситометричних показників губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше вивчено структуру та клінічні особливості патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ. Встановлено, що провідною патологією ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ є генералізований пародонтит I – II ступеня тяжкості та його ускладнення – часткова або повна вторинна адентія. Особливостями клінічного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на ХОЗЛ є помірно виражені ознаки запалення тканин пародонта та різко виражені резорбтивно-деструктивні процеси кісткової тканини альвеолярного відростка, про що свідчить значна рецесія ясен, втрата клінічного прикріплення ясен та виражена втрата висоти альвеолярного відростка.

Доповнено наукові дані щодо особливостей стану місцевого імунітету ротової порожнини та маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ з патологічними процесами ротової порожнини. Доведено, що найбільш низькі значення показників місцевого імунітету (рівні IL-1 β та sIgA) характерні для тяжких хворих (клінічна група D), що є несприятливим фактором перебігу генералізованого пародонтиту і ХОЗЛ. Установлено, що визначення сироваткового рівня CRP-h у хворих на ХОЗЛ є важливим додатковим критерієм оцінки тяжкості системного запального процесу в різних клінічних

групах, що обумовлює необхідність індивідуалізації підходів при виборі терапевтичних заходів.

Вивчено порушення мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ за допомогою кількісної комп'ютерної денситометрії. Установлено, що у 98,4 % хворих на ХОЗЛ спостерігається системне порушення мінерального обміну, що проявляється в значному зменшенні мінеральної щільності кісткової системи, а клінічно діагностується як остеопенія у 28,6 % хворих та остеопороз – у 69,8 %, який виявляється в 6 разів частіше, ніж у осіб без соматичної патології того самого віку і статті.

Визначено особливості денситометричних показників щільності губчастої речовини. Доведено, що системні порушення мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ відбуваються паралельно з резорбтивно-деструктивними процесами альвеолярної кістки, що супроводжується розвитком генералізованого пародонтиту, призводить до втрати значної кількості зубів або повної вторинної адентії.

Доведено, що ризик виникнення остеопорозу альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на ХОЗЛ підвищується з тривалістю основного захворювання, тривалістю тютюнокуріння та прогресуванням бронхообструкції.

Практичне значення одержаних результатів

Результати проведеного дослідження довели, що для всіх хворих на ХОЗЛ та підозрою на ХОЗЛ, доцільним є призначення стоматологічного обстеження для раннього виявлення патологічних процесів ротової порожнини і проведення своєчасної санації вогнищ запалення, а також дослідження рівня маркеру системного запалення CRP-h як додаткового критерію для визначення тяжкості перебігу ХОЗЛ і генералізованого пародонтиту.

Для визначення вираженості резорбтивно-деструктивних процесів кісток щелепно-лицьової ділянки хворим на ХОЗЛ рекомендується обстеження на остеопороз та проведення багатозрізової комп'ютерної томографії з додатковим

дослідженням щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи.

Запропонований для впровадження в клінічну практику алгоритм діагностики та лікування хворих на ХОЗЛ із патологічними процесами ротової порожнини, суть якого полягає у застосуванні додаткових методів обстеження: анкетування для раннього виявлення хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та супутньої патології ротової порожнини, проведення кількісної комп'ютерної денситометрії для виявлення вторинного системного остеопорозу (ОП), консультації лікаря-стоматолога, а при необхідності – інших спеціалістів, якими встановлюється діагноз патології ротової порожнини та порушень мінерального обміну кісткової тканини, і на підставі отриманих даних до базисної терапії ХОЗЛ призначається відповідна терапія супутніх захворювань.

Застосування даного алгоритму запобігає тяжкому перебігу ХОЗЛ, розвитку вторинного системного остеопорозу і генералізованого пародонтиту.

Впровадження результатів роботи у практику

Основні результати дослідження впроваджені в практику роботи відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», відділення клінічної пульмонології Київської міської клінічної лікарні № 17, пульмонологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 3, комунального закладу «Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради, включені до учбової програми кафедри пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

За матеріалами дисертації опубліковано 2 інформаційних листа «Виявлення остеопорозу методом кількісної комп'ютерної денситометрії (3D QCT) в клінічних групах хворих на хронічне обструктивне захворювання

легень» (Київ, 2015) та «Алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини» (Київ, 2015). Видано 1 медико-біологічне нововведення, яке рекомендовано до впровадження «Алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини».

Особистий внесок здобувача. Наведені в роботі матеріали є особистим внеском дисертанта в проблему вирішення актуального завдання. Огляд літературних джерел, відбір тематичних хворих, їх розподіл на групи, проведення клінічних, пародонтологічних та функціональних досліджень у хворих, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, оформлення матеріалів дисертації проведені автором особисто. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення роботи доповідались на V З'їзді фтизіатрів і пульмонологів України (Київ (Україна), 2013), на V стоматологічному міжнародному конгресі “Клінічна пародонтологія – погляд в майбутнє” (Київ (Україна), 2013), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» (Харків, (Україна), 2015), на VIII З'їзді фтизіатрів і пульмонологів Узбекистану (Ташкент (Узбекистан), 2015) та науково-практичній конференції в Державній установі “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України” (Київ, 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць: 13 статей (із них 8 статей у виданнях, атестованих ДАК України, 8 статей у виданнях, що входять до міжнародних науково-метричних баз даних, 1 – у виданні іноземної держави) і 4 тези.

Обсяг і структура дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 177 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 6 рисунками, містить 31 таблицю. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали та методи досліджень”, п`яти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, який містить 200 джерел (112 – кирилицею, 88 – латиницею).

Висловлюємо щиру подяку співробітникам організаційно-методичного відділу та лабораторії клінічної імунології Державної установи “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України”, а саме: ст. наук. спів. Линнику М. І., ст. наук. спів. Куц В. В. та ст. наук. спів. Матвієнко Ю. О. за сприяння у роботі над дисертацією.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ ТА СУПУТНЮ ПАТОЛОГІЮ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ (огляд літератури)

1.1. Особливості мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), на сьогодні, одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем як на Україні, так і в усьому світі. Актуальність цієї проблеми обумовлена, насамперед, високими показниками розповсюдженості, інвалідизації і смертності від цього захворювання, в основі яких, в свою чергу, лежить недостатня увага до питань профілактики (боротьба з палінням), несвоєчасна діагностика та відсутність адекватного лікування як основного захворювання, так і супутньої патології [27, 92, 55, 99, 110, 131].

За даними офіційної статистики, розповсюдженість ХОЗЛ коливається від 0,2 % в Японії до 37 % в США, значно різниться в окремо взятих країнах і групах населення, значно залежить від діагностичних методик, що застосовуються, і віку обстежених [97, 98, 99, 102].

За результатами досліджень, які проведені в різних країнах світу протягом останніх років, встановлено, що ХОЗЛ зустрічається в 4 – 6 % дорослої популяції населення. Так, у Великобританії кількість таких хворих складає близько 3 млн. осіб, в Німеччині – 2,7 млн., в Італії та Франції – по 2,6 млн., в Іспанії – 1,8 млн. Ознаки бронхіальної обструкції виявляють більш ніж у 10 % дорослих жителів Європи. За оцінками спеціалістів у Росії на ХОЗЛ хворіють близько 16 млн. осіб. У зв'язку зі збільшенням частки населення старшої вікової групи та розповсюдженості тютюнопаління, кількість хворих на ХОЗЛ також буде невпинно зростати. При цьому діагноз ХОЗЛ залишається невчасно

становленим у 76 % пацієнтів, а адекватне лікування отримує лише близько половини хворих. В 1990 р. ХОЗЛ займало серед усіх причин смерті 6 місце. В 2001 р. від цього захворювання померло 2,7 млн. осіб, що складало 5 % всіх смертей у світі. В 2020 р. за прогнозами експертів ХОЗЛ вийде на третє місце серед усіх причин та обумовить смерть близько 4,5 млн. осіб. На сьогодні ХОЗЛ є єдиною патологією, смертність від якої за останні роки значно збільшилась (на 163 %). У той же час смертність від таких захворювань як ІХС, інсульт та всіх інших причин знизилась. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2002 р. в Європі від ХОЗЛ померли 260 тис. осіб. Ця патологія була причиною 2,7 % всіх смертей, хоч, як вважають фахівці, смертність від ХОЗЛ явно недооцінюють. У Росії в 2004 р. від ХОЗЛ померло 37806 осіб.

З приводу ХОЗЛ лікується 6,0–7,0 % дорослого населення України, але ці дані є заниженими, через гіподіагностику бронхообструктивних захворювань, особливо на ранніх етапах їх розвитку [94]. На жаль, поки що в Україні відсутні офіційні епідеміологічні дані, що до розповсюдженості ХОЗЛ, оскільки тільки нещодавно прийнято рішення про внесення цього захворювання до офіційної статистичної документації у якості самостійної нозології [102].

За прогностичними даними ВООЗ, ХОЗЛ до 2020 року займе 5 місце у світі за соціально-економічними збитками. ХОЗЛ обумовлює високі фінансові витрати – як прямі (бюджетні ресурси охорони здоров'я для забезпечення діагностики та лікування), так і непрямі (економічні втрати внаслідок інвалідизації, оплати лікарняних листів, передчасної смертності, додаткові витрати сімей при догляді за хворим). В Європейському союзі загальні прямі витрати на захворювання органів дихання сягають приблизно 6 % від усього бюджету охорони здоров'я, серед яких на ХОЗЛ припадає 56 % [22].

Витрати на ХОЗЛ у три рази перевищують витрати на бронхіальну астму. При цьому, основна частина загальних витрат припадає на госпіталізації й надання невідкладної медичної допомоги (73 % загальних витрат) [22, 99, 102].

Рекомендації міжнародної ініціативи GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальна ініціатива з ХОЗЛ) являються найбільш авторитетними у світі практичними керівництвами по діагностиці та лікуванню ХОЗЛ. Експертні комісії, які включали представників Американської колегії лікарів, Американського товариства спеціалістів із внутрішніх хвороб і Американської колегії пульмонологів, експертів Європейського Респіраторного Товариства, Британського Торакального Товариства, провідних фахівців інших країн, оцінювали рівень доведеності отриманих даних і на їх основі розробили науково-обґрунтовані клінічні рекомендації. В Україні основні положення міжнародних консенсусів із урахуванням національних особливостей втілені у Національному узгодженні щодо діагностики і лікування ХОЗЛ – Наказі МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. [58]. Але за останні роки з'явилась велика кількість нових методів діагностики та лікування (бронхолітичних, протизапальних препаратів), що постійно розширює можливості діагностики і терапії даної категорії хворих. У зв'язку з цим в 2011 році в рекомендаціях GOLD були переглянуті основні положення класифікації і ведення пацієнтів з ХОЗЛ. Більш оптимістичним стало визначення ХОЗЛ, запропонований новий підхід до оцінки пацієнта [22, 96, 147].

За визначення GOLD ХОЗЛ – хвороба, яку можна запобігти і яка піддається лікуванню, характеризується персистуючим обмеженням повітрянопровідних шляхів, яке зазвичай прогресує та асоціюється з незвичайною запальною відповіддю легень на шкідливі часточки або гази [147].

Загострення або супутні захворювання збільшують загальну тяжкість стану пацієнтів, призводять до неконтрольованого перебігу ХОЗЛ [58, 59].

У багатьох хворих на ХОЗЛ виявляються системні (внелегенові) прояви, які суттєво впливають на якість життя та життєздатність [56, 57]. Обмеження прохідності дихальних шляхів, і особливо гіперінфляція легень, несприятливо впливають на кардіальну функцію. Втоменість, анорексія та схуднення з втратою м'язової маси – відносяться до звичайних симптомів у хворих з

тяжким ХОЗЛ. Індекс маси тіла (ІМТ) у таких хворих може складати < 20 . Персистенція запальних медіаторів в кровотоку сприяє втраті м'язової маси і зниженню ваги, що супроводжується розвитком кахексії, погіршенням перебігу ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, остеопорозу, сахарного діабету, депресії, зниженню сексуальної активності [59, 102].

Робоча група GOLD звертає увагу дослідників на негативний вплив супутньої патології на перебіг ХОЗЛ і подальший прогноз. В рекомендаціях підкреслюється, що ступінь бронхообструкції слабо корелює з вираженістю симптомів і якістю життя хворих. Тому керівництво GOLD пропонує оцінювати тяжкість ХОЗЛ комплексно, спираючись не тільки на спірометричні дані, але й оцінюючи вираженість симптомів і частоту загострення. Також необхідно включати в комплексну оцінку стану пацієнта наявність у нього супутніх захворювань і системних проявів ХОЗЛ, а також враховувати їх при виборі лікування [22, 147].

У зв'язку з цим в 2013 році був прийнятий новий Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, “Хронічне обструктивне захворювання легень”” [59], в якому запропонована нова класифікація ХОЗЛ, яка базується на зміні підходу до клінічної оцінки стану хворого. Так, оцінка клінічного статусу ХОЗЛ повинна ґрунтуватися: 1) на оцінці інтенсивності клінічних симптомів; 2) прогнозуванні ризику ускладнень; 3) тяжкості спірометричних порушень; 4) виявленні серйозних супутніх захворювань і патологічних станів (ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, фібриляції предсердій, артеріальної гіпертензії, остеопорозу, тривожних і депресивних розладів, раку легень, сахарного діабету, печінкової недостатності, хронічної інфекції) [22, 59].

Особливої уваги заслуговує остеопороз, який у хворих на ХОЗЛ виникає вторинно – як наслідок системного запального процесу, метаболітичних порушень, довготривалої гіпоксії, яка виникає на тлі дихальної недостатності та

зниження фізичної активності і носить системний характер [58, 59, 134, 135, 158].

За даними деяких епідеміологічних досліджень частота остеопеній і остеопорозу у хворих на ХОЗЛ сягає 60 % [66].

Остеопороз (ОП) – прогресуюче системне захворювання скелету, для якого характерне зниження кісткової маси та порушення мікроархітекtonіки кісткової тканини, що призводить до збільшення ламкості кісток та ризику переломів [76, 101].

Найбільш частими місцями патологічних переломів, які обумовлені ОП, є хребці, ребра, зап'ястя, шийка стегна, проксимальні відділи плечової кістки, кістки таза. Такі переломи часто призводять до інвалідизації пацієнтів або закінчуються летальними випадками [23, 72, 108, 124].

На сучасному етапі надання медичної допомоги хворим на ХОЗЛ недостатньо уваги приділяється діагностиці та лікуванню супутнього ОП.

В 2008 році групою експертів BOOЗ розроблений один із інструментів оцінки ризику ОП і його ускладнень у чоловіків і жінок з оцінкою й без оцінки показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [66]. Використання FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) в оцінці ризику переломів підтримали й інші організації, що займаються проблемою остеопорозу, такі як International Osteoporosis Foundation, National Osteoporosis Foundation, the American Society for Bone and Mineral Research, the International Society for Clinical Densitometry та ін. [23, 72].

FRAX – метод (інструмент) оцінки 10-річного ризику переломів стегнової кістки та інших більших остеопоротичних переломів (променева, плечова кістки, клінічно значимі переломи тіл хребців і стегнової кістки), розроблений на підставі використання показників віку, індексу маси тіла й клінічних факторів ризику переломів з дослідженням МЩКТ шийки стегнової кістки або без нього у чоловіків і жінок [143].

Нажаль, до теперішнього часу, використання алгоритму FRAX для української популяції та інших стран СНГ можливо лише за використанням даних інших країн, оскільки, недивлячись на проведення протягом останніх десятиріч епідеміологічних досліджень Українським науково-медичним центром проблем ОП, даних офіційної статистики недостатньо для визначення показників FRAX [72, 143, 180].

Проведення широкомасштабних епідеміологічних досліджень дозволить виявити регіональні особливості остеопоротичних переломів у різних областях країни й визначити 10-річну ймовірність ризику остеопоротичних переломів для населення України. Міжнародною асоціацією остеопорозу при неможливості використовувати власні дані (конкретної країни) для обчислення ризику переломів рекомендується використовувати дані популяцій, які за географічними, етнічними та іншими (частота ОП й переломів) особливостями, найбільш наближені до досліджуваної вибірки.

Але, як і всякий інший метод, алгоритм FRAX має деякі обмеження до застосування, якими не слід зневажати [72, 118, 143, 180].

1. У пацієнтів молодше 65 років терапевтична тактика повинна визначатися на підставі комбінації факторів ризику й результатів денситометрії.

2. FRAX не повинен використовуватися у жінок в пременопаузі, чоловіків молодше 50 років і дітей.

3. Метод FRAX дозволяє оцінити ступінь ризику перелому, але не пропонує готову відповідь «лікувати або не лікувати». Рішення про початок терапії ухвалює клініцист.

4. Незважаючи на те що більшість клінічних факторів ризику мають дозозалежний ефект на ризик переломів, FRAX дозволяє використовувати тільки відповіді «так» або «ні», результатом чого може з'явитися недооцінка або переоцінка реального ризику переломів. На відміну від інших інструментів оцінки ризику (номограма Garvan) модель FRAX ураховує фактор ризику, але не ступінь його виразності (наприклад, доза й тривалість приймання

глюкокортикостероїдів, кількість і вид попередніх переломів, тривалість і справжній стан щодо приймання алкоголю й паління), що може впливати на досліджувані показники.

5. На даний час не встановлена погрішність методики FRAX.

6. Модель FRAX включає тільки показники МЩКТ стегнової кістки й не використовує показники МЩКТ поперекового відділу хребта й периферичного кістяка, що обмежує розрахунки ризику інших переломів.

7. Модель FRAX не включає показники біохімічних маркерів кісткового ремоделювання, які свідчать про інтенсивність ремоделювання кісткової тканини й ступеня її втрати.

8. На даний час алгоритм FRAX розроблений не для всіх країн і етнічних груп населення, що обмежує його використання.

9. Більшість пацієнтів, досліджуваних для визначення ризику переломів за алгоритмом FRAX, були жінками.

10. FRAX не може бути використаний у пацієнтів, що одержують антиостеопоротичне лікування (не може бути використаний для оцінки ефективності лікування).

Крім того, система оцінки ризиків переломів FRAX [143], яка лягла в основу рекомендації ACR (American College of Rheumatology) 2010 та рекомендації Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism – EULAR) щодо лікування ОП і рекомендацій IOF (International Osteoporosis Foundation) не відображає істинних моментів етіології і патогенезу вторинного ОП, який виникає у хворих на ХОЗЛ, а тому, FRAX не може ефективно застосовуватись у цього контингенту хворих. Як альтернативу системі FRAX, ACR пропонує використовувати таблицю визначення ризику переломів, засновану на даних рентгенденситометрії.

Основні питання анкети FRAX за своєю суттю не відображають патогенез прогресування ХОЗЛ і виникнення його ускладнень, до яких відноситься і ОП [22]. Так, для виявлення вторинного ОП при ХОЗЛ, доцільно враховувати

тривалість і тяжкість перебігу захворювання, частоту загострень, його клінічні і функціональні характеристики, дози, тривалість і спосіб застосування глюкокортикостероїдів [147].

Анкета FRAX розрахована переважно на жінок, які знаходяться в менопаузальному періоді та чоловіків старше 50 років [72, 73, 143]. Але при ХОЗЛ спостерігається інша закономірність. Захворювання частіше виникає у чоловіків ніж у жінок, у віці 40 років і старше, переважно у осіб, які зловживають табакокурінням або зловживали в минулому, серед місцевих мешканців майже в двічі частіше, ніж у мешканців сільської місцевості. При цьому відмічається низький рівень діагностики самого ХОЗЛ. За даними популяційних скринінгових досліджень, серед осіб з виявленим вперше ХОЗЛ тільки у 20 % цей діагноз був встановлений раніше. Така ситуація також погіршує діагностику вторинного ОП при ХОЗЛ [22].

ХОЗЛ відноситься до екологічно обумовлених захворювань і виникає під дією різних факторів ризику, головним із яких є тютюнокуріння [22, 36, 131]. Епідеміологічні дослідження підтверджують, що активне куріння тютюну є важливим фактором ризику розвитку ХОЗЛ і вторинного остеопорозу в майбутньому [182]. Якщо пацієнт курить або курих раніше, необхідно оцінити інтенсивність куріння та розрахувати індекс куріння (ІК).

$$\text{ІК (пачко-років)} = \text{кількість сигарет на добу} \times \text{стаж куріння (роки)} / 20.$$

Індекс куріння більше 10 пачко-років є найбільш важливим фактором ризику ХОЗЛ і виникнення його ускладнень [36, 152].

Встановлено, що морфологічні зміни при ХОЗЛ протікають з переважним ураженням дистальних відділів дихальних шляхів, паренхіми легень і судин з формуванням емфіземи [67, 75, 189].

Тютюновий дим або інші інгаляційні агресивні фактори, що вдихаються, викликають запалення в легенях [130], яке при розвитку ХОЗЛ набуває

патологічний характер [95, 105, 127]. В якості основних механізмів розвитку ХОЗЛ розглядаються оксидантний стрес і надлишок протеїназ в легенях. Оксиданти, які генеруються тютюновим димом або іншими ушкоджуючими часточками, вивільнюються із активованих клітин запалення – макрофагів і нейтрофілів. Біомаркери оксидантного стресу виявляються в конденсатах повітря, що видихається, мокротинні і в системі циркуляції крові у хворих на ХОЗЛ. Оксидантний стрес значно зростає при загостренні захворювання. Багатьма дослідженнями доведено, що в легенях хворих на ХОЗЛ має місце порушення балансу між протеїназами, які руйнують компоненти поєднуючої тканини, і протеїназами, які протидіють цьому. Протеїназа-обумовлююча деструкція еластину – головного компоненту з'єднувальної тканини легень – є провідним фактором розвитку емфіземи.

Запалення при ХОЗЛ має системний характер [2, 128]. Запальні медіатори, які утворюються при ХОЗЛ, залучають запальні клітини із циркуляції (хемотаксичні ефекти), посилюють запальний процес (прозапальні цитокіни) та індукують структурні зміни (фактори росту). В результаті цього формуються характерні для ХОЗЛ патоморфологічні зміни: гіперсекреція слизу, обмеження швидкості повітряного потоку та «повітряні пастки», які призводять до гіперінфляції легень. Морфологічно на початкових етапах ХОЗЛ має місце негнійне запалення і гіперсекреція слизу в бронхах діаметром більше 2 мм, менш виражене продуктивне запалення – в бронхіолах меншого діаметру при відсутності патологічних змін у зоні ацинусів. Характерними особливостями запалення при ХОЗЛ є: підвищення кількості нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів CD8⁺ і Тс1-лімфоцитів, які визначаються тільки у осіб, що палять. Вираженість запалення, ексудації і фіброза в дистальних відділах бронхів корелює зі зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV₁) і співвідношенням об'єму форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень (FVC) – FEV₁/FVC [192]. Зменшення співвідношення FEV₁/FVC нижче 70 % після інгаляції з сальбутамолом в дозі

400 мкг (бронходилятаційного тесту) є діагностичним критерієм ХОЗЛ [22, 59, 190]. Ступінь тяжкості обструкції оцінюють за показником FEV_1 після проби з бронхолітиком [74, 97].

Визначення обструкції, яка зберігається після прийому бронхолітика, підтверджує наявність ХОЗЛ [59, 75, 147]. При цьому, в документах GOLD 2011 року відмічається, що при I – II ступені тяжкості ($FEV_1 > 50 \%$) передбачається невисокий ризик системних ускладнень, а при III–IV ступені ($FEV_1 < 50 \%$) – високий [69, 147].

Також необхідно оцінювати кількість перенесених загострень за минулий рік. Наявність на протязі 12 місяців 2 і більше загострень ХОЗЛ, які потребують лікування, є достовірним предиктором частих загострень і госпіталізацій в майбутньому. Таким чином, прогноз ризику загострень і виникнення системних ускладнень у хворих на ХОЗЛ оцінюється і залежить від клінічних симптомів захворювання, спірометричних показників і перенесених раніше загострень.

Периферична обструкція веде до обмеження швидкості повітряного потоку і прогресуючому збільшенню «повітряних пасток» під час видиху і формуванню гіперінфляції легень. Гіперінфляція розвивається на ранніх стадіях ХОЗЛ і є ведучим механізмом у розвитку експіраторної задишки. Динамічна (при фізичному навантаженні) гіперінфляція призводить до посилення задишки і зниження толерантності до фізичного навантаження [70, 116].

З розвитком центрилобулярної (переважно в верхніх сегментах легень) емфіземи починається спустошення капілярного русла, потовщення стінок артеріол за рахунок проліферації інтими, а в зонах емфіземи – і м'язової оболонки їх стінок. Поступова деструкція легеневої паренхіми, яка обумовлена емфіземою, сприяє збільшенню «повітряних пасток» на видиху. Бронходилятатори зменшують «повітряні пастки», і тим самим поліпшують клінічну картину і толерантність до фізичного навантаження при ХОЗЛ [22, 191].

Крім того, одним із важливих факторів розвитку остеопорозу у хворих на

ХОЗЛ є дефіцит вітаміну D [193], що також необхідно враховувати при діагностиці і лікуванні хворих з поєднаною патологією.

Для об'єктивної оцінки переносимості фізичного навантаження застосовують тест з 6-хвилинною ходьбою [125].

Для оцінки вираженості клінічних симптомів GOLD 2011 року рекомендує застосовувати модифіковану шкалу задишки Медичної дослідної ради (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC) або простий опитувальник оцінки ХОЗЛ – CAT (COPD Assessment Test) [187].

Перевагу слід віддавати застосуванню опитувальника CAT, так як він більш повно характеризує функціональний статус пацієнта. Використовувати обидва показники недоцільно.

При значенні mMRC ≥ 2 бали або CAT-тест ≥ 10 балів вважається, що хворий має значні симптоми захворювання і більший ризик виникнення ускладнень.

На підставі оцінки вираженості клінічних симптомів, функціональних показників і ризику можливих ускладнень запропоновано виділяти чотири клінічні групи хворих на ХОЗЛ – А, В, С і D [59, 122, 147, 151].

Клінічні групи С і D мають найбільший ризик розвитку загострень і системних ускладнень, а тому потребують обов'язкового всебічного обстеження.

Стратегічним направленням медикаментозної терапії ХОЗЛ є контроль симптомів бронхообструкції, запалення, порушень мукоцільярного кліренсу (при базисній фармакотерапії), припинення загострень, що виникли та профілактика повторних загострень, що дозволить сповільнити прогресування захворювання [59, 109–112].

Провідне місце в комплексній фармакотерапії ХОЗЛ займають бронходилататори (бронхолітики), які поєднують декілька груп фармакологічних препаратів: β_2 -агоністи короткої та тривалої дії, антихолінергічні препарати короткої та тривалої дії для інгаляційного

застосування, а також метилксантини (або інгібітори фосфодієстерази) [109, 110].

Особливе місце в терапії ХОЗЛ займають глюкокортикостероїди (ГКС) [147]. ГКС не впливають на нейтрофільне запалення в бронхах при ХОЗЛ і не володіють безпосередньою бронходилатуючою дією, але можуть виявляти опосередкований ефект: зменшувати набряк слизової оболонки бронхів і тим самим покращувати прохідність дихальних шляхів, підвищувати чутливість β_2 -рецепторів бронхів до відповідних препаратів, стимулювати продукцію сурфактанту, зменшувати таксис поліморфноядерних лейкоцитів до легень, підвищувати активність інгібіторів протеаз в бронхіальному секреті, зменшувати секрецію слизу бронхіальними залозами і келихоподібними клітинами. Інгаляційні ГКС (ІГКС) при регулярному застосуванні у пацієнтів з $FEV_1 < 60 \%$ покращують клінічні симптоми, легеневу функцію, якість життя та зменшують частоту загострень. Комбінація їх з β_2 -агоністами тривалої дії забезпечує додатковий клінічний ефект [111, 163].

При загостренні ХОЗЛ рекомендується застосовувати наступний алгоритм терапії:

1) інгаляційні бронхолітики (β_2 -агоністи короткої дії, або антихолінергічні препарати короткої дії, або їх комбінації) в режимі високих доз, можливо з використанням доставочних пристроїв – спейсера або небулайзера;

2) системні ГКС у високих дозах, еквівалентних 30–40 мг преднізолону, перорально або парентерально протягом 7–14 діб;

3) антибактеріальні препарати при наявності гнійного мокротиння.

Таким чином, у хворих, які отримують в комплексному лікуванні ХОЗЛ ГКС в інгаляційній або пероральній формі завжди треба враховувати їх еквівалентну дозу преднізолону для визначення ризику розвитку ОП [162].

Характерні для остеопорозу рентгенологічні зміни виявляються, коли кістка втрачає 20–40 % кальцію. Деякі автори відмічають, що в багатьох

випадках вираженість остеопенії на рентгенограмах не корелює з переломами хребта [38].

Тому для визначення остаточного діагнозу вторинного ОП і контролю за ефективністю його лікування доцільно застосовувати кісткову рентгенівську денситометрію [23, 38].

Хронічне системне неспецифічне запалення у хворих на ХОЗЛ із тяжким перебігом, призводить також до зниження місцевої імунологічної реактивності та змін кількісного і якісного мікробного спектру слизової оболонки порожнини рота, яка є одночасно початком дихальної та травної систем. Серед літературних джерел знайдено мало інформації про особливості перебігу патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ саме із тяжким перебігом, яке супроводжується гіпоксією на тлі дихальної недостатності, зниженням фізичної активності, наявністю проявів ОП, проведенням довготривалої базисної терапії інгаляційними ГКС. Тому дослідження цієї проблеми набуває все більшої актуальності.

В літературних джерелах є поодинокі посилання на те, що частою патологією є поєднані захворювання пародонта і бронхів [176]. За даними деяких авторів, поєднання ХОЗЛ та хронічного пародонтиту відмічається в 17,7 – 28,0 % випадків. За результатами проведених досліджень виявлений зв'язок між вогнищами хронічної одонтогенної інфекції та підвищеним ризиком розвитку обструктивних захворювань легень [106, 164, 176].

Генералізовані хвороби пародонта характеризуються неухильним прогресуванням запально-деструктивного процесу, що з віком призводить до повного руйнування утримувального апарата і передчасної втрати зубів [39]. Альвеолярний відросток виконує опорну функцію тканин пародонта і водночас як складова частина кісткової системи організму є резервним депо мінералів. Метаболізм кісткової тканини альвеолярного відростка реагує на гормональні зміни в організмі людини, рівень кальцію в крові та інші екзо- та ендogenous чинники, що впливають на кісткову систему [41]. Етіологія та патогенез

захворювань пародонту є складними і досі недостатньо з'ясованими. Запально-деструктивні процеси в тканинах пародонта зумовлені як місцевими чинниками, зокрема мікроорганізмами та продуктами їх життєдіяльності, травматичною оклюзією, так і загальною патологією органів та систем, впливом клімато-географічних, екологічно шкідливих чинників [71]. Внаслідок порушення кісткового метаболізму альвеолярного відростка прискорюються процеси його резорбції. Розбалансування ремоделювання зумовлено дією як місцевих регулювальних чинників, зокрема цитокінів, метаболітів арахідонової кислоти, так і системних гормональних [47, 48].

У літературі недостатньо висвітлені питання впливу метаболічних порушень кісткової тканини на перебіг захворювань пародонту [47]. ОП та пародонтит – поширені захворювання, які прогресують з віком [48, 174]. Вивчення взаємозв'язку між метаболічними порушеннями кісткової системи та захворюваннями пародонта є важливим для визначення ролі системних чинників регулювання кісткового метаболізму та обґрунтування фармакологічної корекції дистрофічно-деструктивних процесів у альвеолярному відростку [178, 179]. Досі не визначено механізми ураження кісткової тканини альвеолярного відростка при генералізованому пародонтиті, вплив системних чинників, що сприяють зменшенню мінеральної щільності скелета, не запропоновано методи профілактики втрати кісткової тканини у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ОП. З метою зменшення руйнування альвеолярного відростка у хворих на генералізований пародонтит застосовують антирезорбенти – препарати з групи бісфосфонатів, що сповільнюють процеси резорбції кісткової тканини, метаболіти вітаміну D – альфакальцидол [23, 60, 71]. Перспективним є подальше вивчення та застосування засобів з остеопротекторними властивостями, які корегують метаболічні порушення кісткової системи.

1.2. Вплив захворювань пародонту на загальний стан організму

За останні роки все більше дослідників приділяє увагу до вивчення взаємозв'язку між захворюваннями тканин пародонту і системними захворюваннями. Доведено, що інфекції пародонту можуть стати факторами ризику для виникнення ряду системних захворювань: серцево-судинних, захворювань дихальної системи, а також призводити до несприятливого перебігу вагітності у жінок [164]. Рядом досліджень доведено, що між захворюваннями тканин пародонту і такими захворюваннями респіраторної системи, як бактеріальна пневмонія і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), існує прямий кореляційний зв'язок [164, 176]. Це пояснюється тим, що інфекція із пародонтальних кишень через системний кровообіг проникає до інших органів і систем [149], а згодом запалення починає носити системний характер. Крім того, медіатори запалення, які синтезуються при періодонтиті, також впливають на перебіг ХОЗЛ [4, 176].

При цьому системні захворювання та їх ускладнення в свою чергу можуть негативно впливати на патологічні процеси пародонта. Гіпоксичні стани [35], які виникають при тривалому перебігу ХОЗЛ, призводять до порушення киснево-відновлювальних процесів і трофіки тканин пародонту. Особливої уваги заслуговує виникнення вторинного системного ОП у хворих на ХОЗЛ [135, 136, 138] і його вплив на патологічні процеси пародонту [47, 48, 71].

Необхідно враховувати і той факт, що ХОЗЛ розвивається у осіб переважно зрілого та похилого віку – після 40 років [22].

Дослідженнями І. П. Мазур і В. В. Поворознюка (1996 – 2007 рр.) встановлений взаємозв'язок між структурно-функціональним станом тканин пародонту і кісткової системи у осіб різного віку і статі в різних регіонах України [71].

Рядом авторів встановлено, що дистрофічно-деструктивні процеси в

тканинах пародонта, а також процеси обміну в кістковій тканині альвеолярного гребня тісно пов'язані з структурно-функціональним станом кісткової системи організму, а також з активністю загальних метаболітичних процесів та інтенсивністю ремоделювання кісток скелету [71–73].

Суттєвий внесок в патогенез розвитку деструктивно-резорбтивних процесів у пародонті має загальний структурно-функціональний стан кісток скелету. Також виявлена висока кореляція між віком і змінами в тканинах пародонту та мінеральною щільністю кісток скелету [71, 160].

У роботах Jeffcoat M. K. [154–156] остеопенія та ОП визначаються фактори ризику захворювань пародонта як у жінок, так й у чоловіків. Зниження мінеральної щільності кісток може негативно впливати на стан тканин пародонта [47, 48, 71]. Втрата кісткової тканини скелету з віком, порушення метаболізму кісткової тканини прискорює процеси резорбції альвеолярного відростка, що обумовлює передчасну втрату зубів [9, 47].

Наявність системних захворювань, у тому числі і ХОЗЛ, значно прискорює процеси резорбції в кістках, особливо у осіб похилого віку та у жінок в постменопаузальному періоді. Так, прогресуюча втрата висоти альвеолярного відростку у осіб з захворюваннями пародонту обумовлена як дією місцевих патологічних факторів, так і загальним станом організму, наявністю системних захворювань [176]. При цьому активні резорбтивно-деструктивні процеси в альвеолярному відростку у хворих з генералізованим пародонтитом пов'язані з прискоренням процесів втрати кісткової маси, порушенням метаболізму кісткової тканини, розбаласуванням процесів ремоделювання, перевагою процесів резорбції над остеосинтезом [47, 48].

Слід відмітити, що в сучасній науковій літературі питання впливу метаболітичних порушень кісткової системи на перебіг захворювань пародонту залишається мало вивченим, а представлені результати досліджень – суперечливі [47]. Тому найбільш вірогідним методом дослідження структурно-функціонального стану кісткової системи слід вважати дослідження МЩК.

Вивчення взаємозв'язку між структурно-функціональним станом кісткової системи та перебігом генералізованого пародонтиту необхідно для визначення механізмів патогенезу втрати висоти альвеолярного відростка при захворюваннях пародонта та обґрунтування патогенетичної терапії [47].

Таким чином, в дослідженнях останніх років великої уваги надають взаємозв'язку системного ОП з патологічними процесами пародонту, але такі дослідження у хворих на ХОЗЛ не проводились.

Розвиток вторинного системного остеопорозу у хворих на ХОЗЛ призводить до виникнення патологічних переломів кісток та негативно впливає на стан тканин пародонту, що значно погіршує перебіг основного захворювання, негативно впливає на систему травлення та якість життя хворих [113, 124, 134].

Поняття "пародонт" об'єднує комплекс анатомічних утворень: ясна, періодонт, кісткову тканину альвеоли і цемент кореня зуба, які мають спільні джерела іннервації та кровопостачання. Узагальнене поняття "пародонт" свідчить про генетичну та функціональну єдність тканин, які оточують зуб [9].

Внаслідок досить складної будови пародонту, який об'єднує різні типи тканин, у ньому можуть виникати різні за своїм характером захворювання [85, 87]. Найчастіше – це різні запальні та дистрофічно-запальні процеси. Запальні процеси, в основному, локалізуються у тканинах ясен, тому вони отримали назву гінгівіти. У разі поширення патологічного процесу на увесь комплекс тканин пародонту у ньому розвивається своєрідний дистрофічно-запальний процес, який отримав назву ГП. Це захворювання розпочинається мимовільно, прогресує роками, характеризується руйнуванням усього комплексу тканин пародонта [7, 8, 17].

Ураження пародонту призводить до того, що нормальне фізіологічне навантаження на зуби спричиняє травмування пародонту, тобто, виникає стан травматичної оклюзії. Ці процеси зумовлюють прогресуючу резорбцію кістки альвеолярного відростку і, відповідно, м'яких тканин пародонту [8, 9].

Розвиток таких патологічних процесів призводить до виникнення підвищеної рухомості зубів, а у подальшому – їх видалення, внаслідок втрати утримуючих зуб тканин пародонта. Це може відбутися вже у досить молодому віці. Захворювання пародонту дуже широко розповсюджені, зокрема, в Україні їх розповсюдженість сягає 90 % [9]. Залежно від віку, супутньої патології, структура захворювань змінюється [77, 117]. При однаковій розповсюдженості, у молодому віці переважає гінгівіт, а у осіб старших за 40 років - генералізований пародонтит. Така висока розповсюдженість зумовлює значну втрату зубів, яка у 5–10 разів перевищує втрату зубів, внаслідок карієсу та його ускладнень [9].

Розвиток патологічних процесів пародонту у хворих на ХОЗЛ відбувається у тому випадку, коли патологічні фактори за своєю інтенсивністю переважають пристосувально-захисні можливості тканин пародонту, а також при зниженні реактивності організму. Умовно усі етіологічні фактори можна розділити на дві групи – місцеві та загальні. До місцевих факторів, які впливають на стан тканин пародонту, слід віднести зубні відкладення, патологічну мікрофлору, травматичну оклюзію (первинну), несановану порожнину рота, неповноцінні пломби, протези, ортодонтичні апарати, шкідливі звички, неправильне розміщення вуздечок губ, язика тощо [10].

До загальних факторів розвитку патологічних процесів пародонту слід віднести вираженість системного запалення при ХОЗЛ, тяжкість бронхообструкції, знижену фізичну активність і толерантність до фізичного навантаження. Особливої уваги заслуговує виникнення вторинного системного ОП – як наслідок довготривалої гіпоксії [35, 185], яка виникає на тлі дихальної недостатності та зниження фізичної активності у хворих на ХОЗЛ із тяжким перебігом, прийому інгаляційних або системних ГКС [59, 147]. Тому дослідження патологічних процесів пародонту у хворих на ХОЗЛ є актуальним.

1.3. Імунологічні показники у хворих на ХОЗЛ

Встановлено, що у хворих на обструктивне захворювання легень відбувається масивна колонізація патогенними та умовно патогенними бактеріями дихальних шляхів. Мікробне обсіменіння виявляється не лише у мокроті, а і у носі, роті та зіві, за відсутності будь-яких клінічних ознак [64, 123, 176]. Регулярне отримання інгаляційних кортикостероїдних препаратів у складі базової терапії сприяє поглибленню дисбалансу мікробіоценозу слизової оболонки дихальних шляхів, персистенції патогенних мікроорганізмів, що може ускладнювати перебіг захворювання [16, 93, 161]. Тому дослідження мікробіологічного спектру слизової оболонки порожнини рота (СОПР) та пародонтальних кишень (ПК) у хворих на ХОЗЛ набуває актуального значення [148].

Хронічний запальний процес в бронхах, знижуючи загальну імунологічну реактивність організму, може сприяти прогресуванню запальних захворювань СОПР та тканин пародонту. У той же час, вогнища інфекції в тканинах пародонта служать резервуаром для колонізації респіраторних патогенів, що викликають розвиток інфекційної пневмонії, а ураження пародонта запально-дистрофічного характеру може сенсibilізувати організм й тим самим погіршити перебіг хронічного процесу в бронхах [176].

Розвиток ГП залежить від наступних факторів: загального мікробного обсіменіння порожнини рота, кількості зубних нашарувань та концентрації мікробів у них, гігієнічного стану порожнини рота [17, 47, 121]. Провідну роль серед мікробних агентів розвитку ГП займають грамнегативні неспороутворюючі гемолітичні анаероби *Bacteroides melaninogenicus*, що здатні розщепити денатурований колаген ясен. Патогенні та умовно-патогенні види α і β -гемолітичних стрептококів, золотистий, епідермальний та сапрофітний стафілококи проявляють високу активність в розвитку гнійно-запальних процесів пародонта. Облігатні та факультативні анаероби – трепонеми,

вейлонелли, бактероїди, фузобактерії, коринебактерії, кандіди, актиноміцети викликають порушення пародонта, гнійне запалення, порушення нервово-трофічних процесів, підвищену кровоточивість, посилення трансудації, алергічні реакції сповільненого типу, розширення мікросудин та ін. [176].

ХОЗЛ супроводжується розвитком системної гіпоксії, в тому числі тканин пародонта, що за даними ряду досліджень є також фактором, що погіршує перебіг ГП. За частотою виявлення та концентрації мікробів виділених у пацієнтів з ГП в складі мікробних асоціацій домінує група анаеробних бактерій, які є активними продуцентами протеолітичних ферментів, в тому числі колагенолітичних ензимів, гіалуронідази, хондроїтин сульфатази. Під дією цих ферментів розщеплюється колаген – основний білок тканин пародонта; глікозаміноглікан, наявний в сполучній тканині та кісткових хрящах. Це призводить до руйнування зв'язувального апарату зуба та пародонта в цілому і підвищенню рухливості зубів [9, 50].

Останніми роками активно обговорюється питання про роль порушення цитокінового статусу в ініціації та прогресуванні запального процесу в бронхо-легеневій системі [3, 16, 107]. Залишається не до кінця з'ясованим значення рівнів цитокінів у процесі хронізації запальних реакцій у хворих на ХОЗЛ із тяжким перебігом [28, 29]. Але слід відмітити, що такого роду досліджень рідини порожнини рота та ясен не проводилось.

Увага дослідників до цитокінів визначається тим, що вони забезпечують послідовність, стрункість та завершеність імунної відповіді. Більшість цитокінів є не тільки ендогенними регуляторами імунних реакцій, але і ключовими факторами, що індукують запальну реакцію та гострофазну відповідь організму, можуть чинити імунопатологічну дію на клітини та тканини [18, 119]. У першу чергу вони регулюють розвиток місцевих захисних реакцій у тканинах при участі різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини ендотелію. Запалення розвивається у відповідь на пошкодження та проникнення у тканини патогенів при участі прозапальних цитокінів, до яких

відносяться IL-1, TNF α , IL-6, хемокіни, які грають провідну роль у патогенезі ХОЗЛ [19]. Вони викликають активацію ендотелію, яка приводить до підвищення експресії адгезивних молекул та посилення прокоагулянтної активності. Це супроводжується вибросом низькомолекулярних медіаторів запалення – гістаміну, простагландинів, які відповідають за розвиток запальної реакції у повному об'ємі. У разі порушень місцевих захисних реакцій запальна реакція поширюється, підвищується синтез цитокінів, вони попадають до циркуляції, і дія їх проявляється вже на системному рівні [45]. У цьому випадку прозапальні цитокіни впливають практично на всі органи і системи організму, які приймають участь у регуляції гомеостазу. В низьких концентраціях вони необхідні для правильного формування місцевого запалення, більш високі дози визивають системну запальну реакцію, а патологічно високі концентрації призводять до стану септичного шока та загибелі організму [25, 26].

В літературних джерелах немає єдиної точки зору щодо направленості змін цитокінової продукції у хворих на ХОЗЛ [172]. Іноді неможливо коректно оцінити особливості цитокінового профілю в тому чи іншому конкретному клінічному випадку, хоча загально прийнято, що оцінка рівня цитокінів у різних біологічних матеріалах (сироватці, цільній крові, культуральних супернатантах та ін.) повинна зайняти центральне місце серед сучасних методів імунодіагностики [25].

Відомо, що розвиток ХОЗЛ супроводжується системними змінами, які включають оксидативний стрес і зміну рівнів запальних медіаторів та гостро-фазових білків [159]. Серед біомаркерів, які відображають зміни при запаленні, велике значення мають білки гострої фази, що з'являються в плазмі крові через 4-6 годин після ураження тканини різними чинниками, до яких відноситься С-реактивний протеїн (C-RP) [1].

В період загострення захворювання C-RP служить маркером активної бактеріальної інфекції, що важливо для вирішення питання про призначення

антибактеріальної терапії. Порогове значення С-РР для діагностики бактеріальної інфекції у хворих з загостренням ХОЗЛ складає $\geq 16,5$ мг/л [1, 2].

С-РР здійснює одразу декілька функцій: медіаторну, транспортну, імуномодуючу. Він активує систему комплементу, блокує продукцію медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран, приймає участь у реалізації функцій імунокомпетентних клітин – стимулює захват макрофагами ліпопротеїдів, посилює адгезію лейкоцитів до ендотелію, тобто посилює запальний каскад. Він є не тільки маркером запалення, але і фактором розвитку атеросклерозу, частково активізує ендотеліальні і клітини гладкої мускулатури, може негативно впливати на синтез NO, підсилюючи дисфункцію ендотелію. У хворих на ХОЗЛ С-РР є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань та летальності хворих [133]. Підвищені його рівні служать несприятливим прогностичним фактором розвитку захворювання на ХОЗЛ, дихальної недостатності, наявності обструкції у хворих ХОЗЛ [137].

Тому дослідження показників системного і місцевого імунітету, з визначенням С-РР і порушень цитокінового статусу є вельми актуальним для визначення тяжкості системного запалення у хворих на ХОЗЛ та супутніх дистрофічно-запальних процесів пародонту.

1.4. Сучасні методи діагностики порушень мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ

Низька МЩКТ є основним кількісним показником ОП. У 1994 р. робочою групою Всесвітньої організації охорони здоров'я було прийнято рішення діагностувати ОП на основі ступеня зниження МЩКТ, що визначається методом кісткової денситометрії. При цьому використовується єдиний універсальний діагностичний показник для всіх методик денситометрії – так званий Т-критерій, що визначається як відношення фактичної кісткової маси пацієнта до вищого показника кісткової маси молодих здорових людей тієї ж

статі, що розраховується у відсотках та стандартних відхиленнях [23, 136].

За Т-критерієм оцінюють вираженість остеопенії або ОП. Під терміном остеопенія позначається доклінічна стадія ОП. Значення Т – критерію трактується наступним чином: від 3,0 до -1,0 – як норма; від -1,0 до -2,5 – як остеопенія; від -2,5 до -5,0 – як ОП [23].

За останніми епідеміологічними дослідженнями встановлена висока частота остеопеній та ОП у хворих на ХОЗЛ, що сягає 60 %. По мірі прогресування ХОЗЛ ОП виявляється частіше. Висока частота ОП встановлена у хворих з термінальною стадією різних хронічних легеневих захворювань (в тому числі ХОЗЛ), що є кандидатами для трансплантації легень. По даним деяких авторів, МЩКТ хребта і стегна у співставлених вікових групах була знижена як до трансплантації, так і після неї [66, 158].

В дослідженнях останніх років надають великої уваги взаємозв'язку ОП з хворобами пародонта, особливо у жінок постменопаузального періоду. З настанням фізіологічної менопаузи дефіцит естрогенів зумовлює зменшення щільності кісток та прогресування дистрофічно-деструктивних змін тканин пародонта. Деякими авторами ОП та остеопенія розглядаються як чинники ризику захворювань пародонта у жінок і чоловіків. Зниження щільності кісток може негативно впливати на стан тканин пародонта. Вікова рарефікація кісткової тканини, порушення кісткового метаболізму прискорюють процеси резорбції альвеолярного відростка, зумовлюючи погіршення перебігу генералізованого пародонтиту [174, 177, 181]. Але такі дослідження у хворих на ХОЗЛ не проводились.

В терапії хворих на ХОЗЛ, починаючи з III стадії захворювання, має місце використання глюкокортикостероїдів (ГКС), що, в свою чергу, може сприяти розвитку ОП [66, 94].

Враховуючи особливості застосування ГКС для лікування хворих на бронхообструктивні захворювання – призначення переважно ІГКС в базисній терапії, неможливість проводити коштовне рентгенівське денситометричне

дослідження усім хворим, які отримують ГКС, Глобальною Ініціативою боротьби з астмою (GINA) розроблені наступні рекомендації. Дослідження МЩКТ за допомогою методів рентгенівської денситометрії рекомендується наступним категоріям хворих:

- усім пацієнтам на бронхообструктивні захворювання, які отримують більше 6 міс. пероральні ГКС в середній дозі $\geq 7,5$ мг/доба за преднізолоном;
- жінкам після менопаузи, які приймають преднізолон в дозі > 5 мг/доба протягом більше 3 міс.;
- усім пацієнтам на бронхообструктивні захворювання при наявності в анамнезі переломів хребців або перелому іншої локалізації, який міг бути обумовлений остеопорозом;
- жінкам після менопаузи, які отримують > 2 мг/доба інгалаційного беклометазона дипропіонат або еквівалентну дозу іншого ІГКС;
- усім пацієнтам, які часто отримують короткі курси терапії високими дозами пероральних ГКС.

На наявність остеопорозу вказують наступні показники МЩКТ в поперековому відділі хребта або в ділянці шийки стегнової кістки:

- Т-індекс $< 2,5$ (на 2,5 стандартних відхилень нижче середнього показника у здорових молодих осіб тої ж статті для пацієнтів у віці 19–69 років);
- Z-індекс < -1 (на 1 стандартне відхилення нижче должного показника, відповідно віку і статі пацієнта).

Наступне спостереження і обстеження рекомендується проводити:

- через 2 роки – у хворих без ознак остеопорозу при первинній денситометрії, які продовжували приймати терапію пероральними ГКС;
- через 1 рік – у хворих з ознаками остеопорозу при первинній денситометрії, яким була призначена терапія з приводу остеопороза.

Обструктивні захворювання легень є мультифакторними захворюваннями, з різними етіопатогенетичними варіантами перебігу, коли ключові порушення виявляються в різних системах організму. Багатьох вчених усього світу

цікавлять процеси, які призводять до обтяження перебігу захворювання, до яких відносяться порушення мінеральної складової кісткової тканини і розвиток ГП [71–73].

Сучасним методами діагностики ОП (золотим стандартом) є кісткова денситометрія. Визначають наступні модифікації цих методик [13, 153, 173].

Ультразвукова кісткова денситометрія заснована на вимірі швидкості поширення ультразвукової хвилі по поверхні кістки, а також вимірі широкосмугового розсіювання ультразвукової хвилі в досліджуваній кістці. Зазначені параметри можуть відбивати еластичність, щільність і твердість кісткової тканини. Інформативність цієї методики значно уступає методам з використанням рентгенівських променів [23, 71].

Двохенергетична рентгенівська денситометрія (абсорбціометрія) – це найбільш точний спосіб виміру щільності кісткової тканини. Він використовує два різні рентгенівські промені для того, щоб оцінити щільність кістки в хребті й у стегні. Чим щільніше кісткова тканина, тим менше через неї проходить рентгенівський промінь. Підсумовування й зіставлення результатів абсорбції двох рентгенівських променів (поглинання кістковою тканиною й м'якими тканинами) дозволяє більш точно діагностувати зниження щільності кісткової тканини. За допомогою двухенергетичної денситометрії можна вимірювати від 2 % втрати кісткової маси в рік. Процедура займає мало часу й дози радіаційного опромінення дуже низькі [13, 71].

Інший метод рентгенівської денситометрії – кісткова денситометрія периферична [23]. Принцип одержання інформації аналогічний двухенергетичній денситометрії. Дозволяє виміряти щільність кісткової тканини в руці й нозі (у таких зонах, як зап'ястя або п'яти), але не дозволяє виміряти щільність у стегні й хребті (де найчастіше відбуваються переломи). Периферичні денситометри – це портативні обладнання, які можуть бути використані у звичайному кабінеті лікаря. Периферична денситометрія також використовує для виміру дуже низькі дози радіаційного опромінення, але

інформативність цього дослідження не дуже висока. Цей метод корисний для скринінгових досліджень і контролю лікування ОП.

Ще один метод рентгенівської денситометрії – двофотонна абсорбціометрія. При цьому методі дослідження щільності кісткової тканини використовуються радіоактивні ізотопи. Метод дозволяє вимірювати щільність кісткової тканини в стегновій кістці й хребті [199]. Цей метод також використовує дуже низькі дози радіації, але вимагає набагато більше часу для одержання результатів дослідження.

Найбільш інформативним та достовірним методом діагностики ОП на сьогодні є кількісна комп'ютерна денситометрія. Це різновид томографії, який використовує рентгенівські промені для одержання дійсної картини й структури кісткової тканини в об'ємнім зображенні. Денситометричні показники обчислюються як результат загального поглинання рентгенівських променів в обсязі зрізу комп'ютерного томографа і є сумою усіх коефіцієнтів, що отримуються на ньому. Однак одержувані у такий спосіб щільнісні значення кісткової тканини не відбивають дійсного змісту у ній мінералів через те, що кісткова тканина складається із трьох різних денситометричних компонентів: багатої кальцієм кісткової грати, гематогенної м'якої тканини й внутрішньокісткового жиру. Частка жирової тканини в кістці збільшується з віком, зміщаючи співвідношення даних трьох компонентів, що в результаті викликає зниження загального коефіцієнта поглинання в області виміру. На результати вимірів також впливають зміна твердості рентгенівського пучка при проходженні його через тканини, ефект «часткового обсягу» та інші фактори. Для забезпечення стійких стандартів і усунення цих недоліків використовується спеціальний калібрований фантом, який містить матеріал з відомим еквівалентом кісткових мінералів (гідроксиапатитом кальцію або калію). У цьому випадку комп'ютерна аналітична програма перетворює денситометричні показники в області виміру в значення МЩКТ, які обчислюються по співвідношенню «лінії регресії» між середніми числами комп'ютерного

томографа й МЩКТ відомих еквівалентів мінералу, встановленого на каліброваному фантомі [153].

Основними недоліками комп'ютерної денситометрії багато дослідників вважають більш високу дозу опромінення, вартість дослідження, складності при дослідженні шийки стегнової кістки й периферичних зон, а також малу доступність, хоча перераховані причини багато в чому спірні.

Метод комп'ютерної денситометрії дозволяє кількісно аналізувати ступінь поглинання рентгенівського випромінювання різними тканинами. Томограф вимірює МЩКТ у поперечному перетині кістки й дозволяє диференційовано оцінювати щільність у трабекулярній та кортикальній частині кістки, одержуючи дійсні значення МЩКТ у г/см^3 . При використанні цього методу відсутнє проекційне накладення прилеглих кісткових структур і навколишніх тканин, а також із зони дослідження виключаються змінені ділянки кістки. Наявність сучасних багатозрізових комп'ютерних томографів, при наявності фантома й спеціальних програм можливо використовувати для точної оцінки МЩКТ.

Таким чином, огляд літератури показує, що на даний час у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень питання діагностики патологічних процесів ротової порожнини залишається не вивченим, тому наукові розробки в напрямку створення алгоритму діагностики та лікування патологічних процесів ротової порожнини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень є надзвичайно актуальними, що складає предмет та визначає зміст даної роботи.

Дані розділу опубліковані:

1. Сучасні методи діагностики порушень мінерального обміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Л. О. Яшина [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Щупика. – випуск 22, книга 2. – С. 434–443.

2. Особливості етіології та патогенезу остеопорозу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Л. О. Яшина [та ін.] // Астма та

алергія. – 2013. – № 2. – С. 35–41.

3. Актуальність діагностики остеопорозу у хворих на бронхообструктивні захворювання легень, які отримують глюкокортикостероїди [Текст] / М. І. Гуменюк [та ін.] // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2013. – № 1 (28). – С. 42–46.

4. Актуальність діагностики порушень мінерального обміну і захворювань пародонта у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М. І. Гуменюк, І. П. Мазур, В. І. Ігнат'єва, Г. С. Харченко-Севрюкова // Новини стоматології. – 2013. – № 2 (75), дод. – С. 16.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводились в акредитованій клініці ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України” – акредитаційний сертифікат, вища категорія, серія МЗ, № 011939, дата видачі сертифікату Головною акредитаційною комісією МОЗ України – 01 квітня 2014 р., реєстраційний номер 8334. Термін дії сертифікату – з 23 березня 2014 року по 26 березня 2017 року.

Клініко-функціональні дослідження проводилися в атестованому відділенні діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень. Свідоцтво про його атестацію за № ПТ – 469/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р. і чинне до 29. 12. 2017 р., засвідчує, що відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень атестоване на підставі Закону України “Про метрологію та метрологічну діяльність”, відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до вимог Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі. Відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень атестоване на проведення вимірювань показників об’єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід’ємною його складовою частиною.

Лабораторні дослідження проводились в атестованих підрозділах. Клініко-біохімічна лабораторія – свідоцтво про атестацію № ПТ – 473/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29. 12. 2018 р.. Свідоцтво засвідчує, що лабораторія атестована на підставі Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність», відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до вимог Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі. Лабораторія атестована на

проведення вимірювань показників об'єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід'ємною його складовою частиною.

Лабораторія клінічної імунології – свідоцтво про атестацію № ПТ – 464/13, видане ДП «Укрметртестстандарт» 30.12.2013 р., чинне до 29. 12. 2017 р. Свідоцтво засвідчує, що лабораторія атестована на підставі Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність», відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до вимог Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі. Лабораторія атестована на проведення вимірювань показників об'єктів, згідно із галуззю, що наведена в додатку до свідоцтва і є невід'ємною його складовою частиною.

2.1. Загальна характеристика хворих

В дослідженні приймали участь 63 хворих на ХОЗЛ і 30 осіб без соматичної патології того ж віку і статі (від 40 до 80 років). Відбір хворих на ХОЗЛ проводився відповідно до критеріїв Наказу № 555 МОЗ України від 27 червня 2013 року “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, “Хронічне обструктивне захворювання легень”” та основного міжнародного керівництва з діагностики та лікування ХОЗЛ – GOLD [59, 147].

При постановці діагнозу ХОЗЛ враховувався анамнез, клінічні симптоми, частота загострень і госпіталізації, показники функції зовнішнього дихання, зворотність обструкції в пробі з бронхолітиком. У всіх хворих ХОЗЛ знаходилось в періоді нестійкої ремісії.

Критеріями включення в дослідження були:

- підписання форми інформаційної згоди пацієнта на участь у наукових клінічних дослідженнях;
- чоловіки і жінки у віці 40 років і старше;

- верифікований діагноз ХОЗЛ клінічних груп А, В, С, D;
- проведення базисної терапії ХОЗЛ відповідно до ступеня тяжкості захворювання згідно діючих стандартів лікування протягом 4-х тижнів до включення в дослідження;
- спроможність пацієнта виконувати запропоновані процедури лікування та обстеження.

Критеріями виключення з дослідження були:

- наявність іншої, ніж ХОЗЛ, патології органів дихання (бронхіальної астми, туберкульозу, легеневого фіброзу, онкологічних захворювань, бронхоектазів, облітеруючого бронхіоліту);
- наявність при рентген-обстеженні інших захворювань легень;
- наявність тяжких супутніх захворювань в стадії декомпенсації (серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовидільної системи, неврологічних, психічних захворювань, алкоголізму, наркоманії);
- в разі прийому будь-яких препаратів із психотропною активністю, за наявності в анамнезі психоневрологічної патології;
- вагітність, годування грудьми.

Усі 63 хворих на ХОЗЛ були включені в дослідження і віднесені до основної І групи, із них 41 чоловік і 22 жінки, у віці від 40 до 80 років, середній вік – $(63,8 \pm 1,1)$ роки. В цій групі об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV_1) до проби з бронхолітиком становив $(46,2 \pm 2,0)$ %; FEV_1 /форсована життєва ємність легень (FVC) – $(50,6 \pm 1,6)$. FEV_1 після проби з бронхолітиком – $(48,8 \pm 2,1)$ %; FEV_1 / FVC – $(51,6 \pm 1,6)$.

Контрольну (ІІ групу) склали 30 осіб без соматичної патології, із них 18 чоловіків і 12 жінок, у віці від 40 до 80 років, середній вік – $(59,6 \pm 1,3)$ року. FEV_1 – $(111,0 \pm 3,3)$ %; FEV_1 / FVC – $(78,0 \pm 0,6)$, які добровільно погодилися взяти участь у дослідженні. Ці особи не мали в анамнезі хронічних соматичних захворювань, які б потребували медичного спостереження і лікування, а

проведені загальні клініко-функціональні і лабораторні дослідження перебували в межах вікової норми.

Пацієнти основної та контрольної груп не відрізнялися за статтю (табл. 2.1), віком, ростом, вагою та ІМТ (табл. 2.2).

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів I і II групи за статтю

I група (n = 63)				II група (n = 30)			
чоловіки		жінки		чоловіки		жінки	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
41	65,1 ± 6,0	22	34,9 ± 6,0	18	60,0 ± 8,9	12	40,0 ± 8,9

Примітка. Статистично значимих відмінностей між I і II групами не виявлено.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів I і II груп за віком, ростом та вагою, (M ± m)

Групи хворих	Хворі на ХОЗЛ I група (n = 63)	Практично здорові особи II група (n = 30)
Середній вік (років)	63,8 ± 1,1	59,6 ± 1,3
Середній зріст (см)	169,3 ± 1,2	170,6 ± 1,2
Середня вага (кг)	74,4 ± 2,1	79,5 ± 2,6
ІМТ	25,90 ± 0,62	27,37 ± 0,90

Примітка. Статистично значимих відмінностей між групами не виявлено.

У всіх хворих діагноз ХОЗЛ був встановлений за клінічними і функціональними критеріями. Показники функції зовнішнього дихання у хворих I і II груп представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Показники функції зовнішнього дихання у хворих I і II груп ($M \pm m$)

Показник	I група (n=63)		II група (n=30)
	До проби, % від належного	Після проби, % від належного	% від належного
R tot	220,0 $\pm$ 13,3*	191,0 $\pm$ 11,6	87,4 $\pm$ 7,9
TLC	110,0 $\pm$ 3,9	113,9 $\pm$ 4,7	97,6 $\pm$ 5,5
RV	175,4 $\pm$ 9,1*	183,0 $\pm$ 10,5	95,3 $\pm$ 4,9
ITGV	144,4 $\pm$ 6,6*	147,1 $\pm$ 7,8	106,6 $\pm$ 5,2
VC	73,3 $\pm$ 2,1*	77,5 $\pm$ 2,1	112,5 $\pm$ 3,0
IC	72,6 $\pm$ 3,3*	80,0 $\pm$ 3,0	107,5 $\pm$ 3,9
FEV ₁	46,2 $\pm$ 2,0*	48,8 $\pm$ 2,1	111,0 $\pm$ 3,3
FEV ₁ /FVC	50,6 $\pm$ 1,6*	51,6 $\pm$ 1,6	78,0 $\pm$ 0,6
FEV _{75%}	24,9 $\pm$ 2,2*	27,0 $\pm$ 2,3	106,9 $\pm$ 3,8
FEV _{50%}	17,7 $\pm$ 1,4*	19,1 $\pm$ 1,5	96,8 $\pm$ 4,6
FEV _{25%}	18,9 $\pm$ 1,5*	19,1 $\pm$ 1,2	64,1 $\pm$ 5,3
PEF	44,9 $\pm$ 2,6*	46,7 $\pm$ 2,6	109,8 $\pm$ 4,0

Примітка. * – відмінність між I і II групами статистично значима ($p < 0,001$).

Як свідчать отримані дані всі показники функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ статистично значимо відрізнялись від показників у пацієнтів контрольної групи того самого віку і статі. FEV₁ на момент дослідження складав – (46,2 $\pm$ 2,0) % від належних, FEV₁/FVC – (50,6 $\pm$ 1,6), зворотність FEV₁ в пробі з бронхолітиком – (8,1 $\pm$ 2,3) %.

Середня тривалість ХОЗЛ складала (11,2 $\pm$ 1,3) роки.

Характеристика перебігу ХОЗЛ у досліджуваних хворих представлена в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Характеристика перебігу ХОЗЛ у досліджуваних хворих, ($M \pm m$)

Показник	Кількість і % хворих (n = 63)	
	Абс.	%
Частота загострень (рази на рік): 1 – 2	52	82,5 ± 4,8
3 – 4	11	17,5 ± 4,8
Тяжкість загострення: Легке	15	23,8 ± 5,4
Середньої тяжкості	54	85,7 ± 4,4
Тяжке	12	19,0 ± 4,9
Частота госпіталізацій (рази на рік): 1 – 2	23	36,5 ± 6,1
> 2	2	3,2 ± 2,2
Тривалість загострення (днів): До 14	15	23,8 ± 5,4
14 – 21	48	76,2 ± 5,4
> 21	18	28,6 ± 5,7

Частоту загострень 1 – 2 рази на рік мали 52 (82,5 ± 4,8) % хворих. Більш часті загострення 3 – 4 рази на рік відмічали 11 (17,5 ± 4,8) % пацієнтів. Загострення середньої тяжкості спостерігалися у більшості – 54 (85,7 ± 4,4) % хворих. У 15 (23,8 ± 5,4) % відмічені легкі загострення та у 12 (19,0 ± 4,9) % – тяжкі. У більшості – 48 (76,2 ± 5,4) % хворих тривалість загострення коливалась від 14 до 21 доби.

23 (36,5 ± 6,1) % хворих потребували госпіталізації 1 – 2 рази на рік, а 2 (3,2 ± 2,2) % лікувались стаціонарно більше 2 разів.

Середня кількість днів непрацездатності у досліджуваних хворих за останній рік склала (24,4 ± 1,4) діб.

2.2. Методи дослідження

Для вирішення запланованих завдань були використані такі методи обстеження хворих: клінічні, біохімічні, імунологічні, функціональні, статистичні та додаткові (анкетування, консультація лікаря-стоматолога, кількісна комп'ютерна томографія на багатозрізовому комп'ютерному томографі Aquilion TSX-101A «Toshiba» (Японія)). Отримані дані заносили до індивідуальної карти хворого.

При застосуванні апаратних методів дослідження (спірографії, бодіплетизмографії, кількісної комп'ютерної томографії) враховувались референтні значення введені в програмне забезпечення устаткування, що використовувалось.

Засоби виміральної техніки, що використовувалися при виконанні дисертаційної роботи, пройшли державну повірку та експертизу.

2.2.1. Клінічні методи дослідження

Відбір хворих на ХОЗЛ проводився відповідно до критеріїв Наказу № 555 МОЗ України від 27 червня 2013 року “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, “Хронічне обструктивне захворювання легень”” та основного міжнародного керівництва з діагностики та лікування ХОЗЛ – GOLD [59, 147].

Для комплексної оцінки симптомів ХОЗЛ та визначення клінічної групи захворювання хворим на ХОЗЛ було запропоновано заповнити опитувальник mMRC та пройти тест оцінки ХОЗЛ.

Шкала задишки mMRC (модифікований опитувальник Британської медичної дослідницької ради – Modified British Medical Research Council) дозволяє оцінити порушення фізичної активності, що пов'язане з задишкою (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Модифікована шкала задишки Британської Медичної дослідної ради (mMRC)

Ступінь задишки (бали)	Клінічна характеристика
0	Задишка виникає тільки при значному фізичному навантаженні
1 (легка)	Задишка виникає тільки при швидкій ходьбі або підйомі в гору
2 (помірна)	Задишка призводить до вповільнення ходьби в порівнянні з іншими особами того ж віку або вимушує робити зупинки при ходьбі у звичайному темпі по рівній місцевості
3 (тяжка)	Задишка вимушує робити зупинки при ходьбі на відстані до 100 м або через декілька хвилин ходьби по рівній місцевості
4 (дуже тяжка)	Задишка робить неможливим вихід за межі квартири або з'являється при вдяганні й роздяганні

Оцінка задишки за шкалою mMRC проводилась наступним чином: пацієнт відмічав ступінь вираженості задишки в балах від 0 до 4-х, обираючи те твердження, що для нього підходить найбільше (0 – в мене з'являється задишка тільки при значних фізичних навантаженнях; 1 – в мене з'являється задишка при швидкій ходьбі, чи при підйомі вгору; 2 – через задишку я ходжу повільніше, ніж люди мого віку, чи мені потрібно зупинятись, щоб віддихатись при ходьбі в звичному темпі по рівній місцевості; 3 – я зупиняюсь, щоб віддихатися, пройшовши 100 метрів або після декількох хвилин ходьби по рівній місцевості; 4 – через задишку я змушений залишатися вдома або задишка виникає, коли я роздягаюся або одягаюся). При значенні mMRC ≥ 2 бали вважалося, що хворий має значні симптоми захворювання і більший ризик виникнення ускладнень [59, 147].

Тест оцінки ХОЗЛ (Chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT)) застосовувався з метою оцінки вираженості симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ (табл. 2.6).

Опитувальник складається з 8 пунктів і дозволяє сформувати числовий показник, що характеризує погіршення стану здоров'я пацієнта з ХОЗЛ та відображає тяжкість перебігу ХОЗЛ. Кількість балів при заповненні тесту знаходиться в діапазоні від 0 до 40

При значенні CAT ≥ 10 балів вважалося, що хворий має значні симптоми захворювання і більший ризик виникнення ускладнень [187].

Визначення клінічних груп ХОЗЛ – А, В, С і D проводилось на підставі інтегральної оцінки клінічних симптомів, даних шкали mMRC та CAT, даних спірометрії та оцінки ризику загострень за кількістю загострень ХОЗЛ (за рік) в анамнезі [59, 147]. Пацієнти групи А – «низький ризик», «менше симптомів». У таких пацієнтів спостерігається спірометричний клас 1 або 2 (обмеження швидкості повітряного потоку легкого чи середнього ступеня тяжкості), та/або 0 – 1 загострення на рік, 0 – 1 балів за шкалою mMRC або < 10 балів за CAT. Пацієнти групи В – «низький ризик», «більше симптомів»: спостерігається спірометричний клас 1 або 2 (обмеження швидкості повітряного потоку легкого чи середнього ступеня тяжкості), та/або 0 – 1 загострення на рік, ≥ 2 балів за шкалою mMRC або ≥ 10 балів за CAT. Пацієнти групи С – «високий ризик», «менше симптомів». У таких пацієнтів спостерігається спірометричний клас 3 або 4 (обмеження швидкості повітряного потоку важкого чи вкрай важкого ступеня), та/або ≥ 2 загострень на рік, 0 – 1 балів за шкалою mMRC або < 10 балів за CAT. Пацієнти групи D – «високий ризик», «більше симптомів». У таких пацієнтів спостерігається спірометричний клас 3 або 4 (обмеження швидкості повітряного потоку важкого або вкрай важкого ступеня), та/або ≥ 2 загострень на рік, ≥ 2 балів за шкалою mMRC або ≥ 10 балів за CAT.

Для визначення тяжкості перебігу захворювання та оцінки якості життя хворих на ХОЗЛ заповнювався опитувальник якості життя госпіталю святого Георгія [157].

Для визначення загальних факторів ризику розвитку ОП проводилось додаткове опитування хворих, яке включало: визначення статусу куріння,

зловживання алкоголю, дослідження харчових звичок, способу життя, проявів рухливості, перебування на сонці, переносимості фізичного навантаження.

Усім хворим додатково проводилась консультація лікаря-стоматолога, яким здійснювалось клінічне стоматологічне та пародонтологічне дослідження з визначенням параклінічних індексів.

Стоматологічне обстеження проводилось лікарем-стоматологом за загальноприйнятими методиками [6]. Пародонтологічне обстеження включало визначення гігієнічного стану порожнини рота (наявність зубного нальоту, каменю, індексу Грин-Вермільона). Інтенсивність запального процесу в тканинах пародонта визначали за папілярно-маргінально-альвеолярним індексом (РМА). При обстеженні тканин пародонта вимірювали глибину пародонтальних кишень у 6 точках і характер ексудату. Кровоточивість ясен вимірювали за Мюллерманом-Коуеллом і визначали за 3-х бальною шкалою. Втрату клінічного прикріплення ясен (КПЯ) оцінювали за середнім значенням вимірювання в 4-х точках навколо кожного зуба в мм.

Пародонтальний індекс (ПІ) Рассела, який характеризує не тільки ступінь запалення ясен, але й ступінь деструкції кісткової тканини, оцінювали в балах – від 0 до 8. Ступінь рухливості зубів оцінювали за шкалою Міллера в модифікації Флезара і визначали в балах – від 0 до 3.

Для оцінки інтенсивності ураження зубів карієсом визначали індекс КПВ (карієс, пломба, видалення), який складається із кількості каріозних зубів, кількості пломбованих зубів і кількості видалених зубів або зубів, які підлягають видаленню. Сума цих показників дає уяву про інтенсивність каріозного процесу в конкретної людини.

Також проводилося визначення дефектів зубних рядів [6]. Результати дослідження вносили в карту пародонтологічного обстеження (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Пародонтологічний статус

1	Кількість зубів в порожнині рота	
2	Індекс Грин-Вермільона, бали	
3	Кровоточивість ясен, бали	
4	Рухливість зубів, бали	
5	Рецесія ясен, мм	
6	Глибина пародонтальної кишені, мм	
7	Втрата клінічного прикріплення ясен мм	
8	Індекс РМА, %	
9	ПІ, 0 – 8 бали	
10	Гноєтеча із пародонтальної кишені, 1 – 3 бали	
11	Втрата висоти альвеолярного відростка, мм	
12	КПВ (карієс, пломба, видалення)	

Втрату висоти альвеолярного відростка досліджували за допомогою багатозрізової комп'ютерної томографії (БЗКТ), яка проводилась на КТ сканері Aquilion TSX-101A «Toshiba» (Японія) з використанням вільно поширеної програми K-Ras [42]. Для визначення втрати висоти альвеолярного відростка визначали відстань від емалево-цементного краю до вершини міжзубної перегородки (альвеолярного гребня). Виміри проводили на найбільш непошкоджених зубах, де вдавалось чітко диференціювати емалево-цементний край зуба.

2.2.2. Інструментальні методи дослідження***Дослідження функції зовнішнього дихання***

З метою встановлення діагнозу, визначення ступеня бронхообструкції та вивчення вентиляційної функції легень усім хворим проводилась спірографія з аналізом кривої "потік-об'єм" форсованого видиху та загальна плетизмографія тіла на апараті "Master Screen PFT" фірми "Cardinal Health" (Німеччина). Вивчались наступні показники ФЗД: життєва ємність легень (VC), форсована

життєва ємність легень (FVC), об'єм форсованого видиху за 1 сек (FEV_1), максимальна об'ємна швидкість видиху при 25, 50, 75 % життєвої ємності легень (MEF_{25} %, MEF_{50} %, MEF_{75} %), пікова об'ємна швидкість видиху (PEF), загальний бронхіальний опір (R_{tot}), загальний об'єм легень (TLC), залишковий об'єм легень (RV), резервний об'єм видиху (ERV), ємність вдиху (IC). Дослідження проводилось зранку, після 12 – 14 годинної перерви в прийманні ліків. Враховувалися і заносилися до індивідуальної карти пацієнта значення показників ФЗД, які були отримані через 15 – 30 хвилин після 4-х інгаляцій β_2 -агоністів короткої дії (сальбутомолу).

Усі показники, за виключенням питомої провідності бронхів ($1/\text{кПа} \times \text{сек.}$) оцінювались у відсотковому співвідношенні до стандартних величин, розроблених Р.Ф. Клементом та співавт [34].

Тест із 6-хвилинною ходою

В даній роботі проводилось дослідження переносимості фізичного навантаження за допомогою тесту із 6-хвилинною ходою із урахуванням кількості пройдених шатлів (метрів) та з оцінкою вираженості задишки за шкалою Борга безпосередньо до та після теста.

Шкала Борга:

0 – зовсім немає

0,5 – дуже, дуже слабка, практично непомітна

1 – дуже слабка

2 – слабка

3 – помірна

4 – в деякій мірі сильна

5-6 – сильна

7-9 – дуже сильна

10 – дуже, дуже сильна (практично максимальна).

Тест із 6-хвилинною ходою (6MWT) проводився у відповідності зі стандартним протоколом [120]. Перед дослідженням пацієнти були

проінструктовані про мету тесту, їм пропонувалось пройти по розміреному коридору у своєму власному темпі, намагаючись пройти максимальну відстань протягом 6 хв. Пацієнтам дозволялося зупинятися і відпочивати під час тесту, але потім відновлювати ходьбу, якщо вони вважають це можливим. Перед початком і наприкінці тесту оцінювалася задишка за шкалою Borg. Пацієнти повинні були припинити ходьбу при виникненні наступних симптомів: дуже важка задишка, біль у грудній клітці, запаморочення, біль у ногах. Дистанція, пройдена протягом 6 хв (6MWD), вимірювалася в метрах.

2.2.3. Лабораторні методи дослідження

Імунологічні методи дослідження

Імунологічне обстеження було проведено усім 63 хворим на ХОЗЛ І групи та 25 пацієнтам ІІ групи.

При імунологічному обстеженні визначали маркери системного запалення – IL-6, IL-1 β , CRP-h у сироватці крові. Рівні IL-6, IL-1 β визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «ЦИТОКИН», Санкт-Петербург, Росія [30, 31], CRP-h визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу [82] з використанням комерційних тест-систем «ХЕМА-МЕДИКА», Москва, Росія [32] і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі μ Quant (BioTek, США).

Маркери місцевого запалення при ХОЗЛ – IL-1 β , sIgA та загальний білок визначали в змішаній слині хворих. Збір змішаної слини виконується вранці натще з метою максимального виключення факторів активації. Змішану слину збирають шляхом випльовування в спеціальний посуд [89]. Рівень IL-1 β визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням комерційної тест-системи «ЦИТОКИН», Санкт-Петербург, Росія [31], sIgA визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу [82] з використанням комерційних тест-систем «ХЕМА-МЕДИКА», Москва, Росія

[33]. Загальний білок визначали за методом Лоурі – Фоліна [63] і обліком результатів на аналізаторі-спектрофотометрі μ Quant (BioTek, США). Референтні значення вмісту IL-6, IL-1 β , CRP-h у сироватці крові та IL-1 β , sIgA і загального білку слини за літературними даними [24, 30–33, 49, 62, 68, 82, 89], які застосовувались у дослідженні, та значення вмісту цих показників контрольної вікової групи представлені в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8

Референтні значення вмісту IL-6, IL-1 β , CRP-h у сироватці крові та IL-1 β , sIgA і загального білку в слині, які застосовувались у дослідженні

Показники	Середнє значення, медіана та межі коливань референтних показників сироватки крові та слини		
	М	Me	Межі коливань
Сироватка крові:	Референтні величини (за літературними даними)		
IL-6 пг/мл	6,3		0,0 – 12,5
IL-1 β пг/мл	5,5		0,0 – 11,0
CRP-h мг/л	2,5		0,0 – 5,0
Слина:			
IL-1 β пг/мл	101,0		25,3-175,2
sIgA мкг/мл	155,6		57,0-260,0
Загальний білок мг/мл	1,58		0,7-3,0
Сироватка крові:	Референтні величини (контрольна група) (n = 25)		
IL-6 пг/мл	7,5	5,2	2,8 – 34,7
IL-1 β пг/мл	10,6	3,6	0,1 – 71,4
CRP-h мг/л	7,1	2,8	0,5 – 33,2
Слина:			
IL-1 β пг/мл	642,0	595,7	27,0-1532,8
sIgA мкг/мл	217,0	211,5	37,0-471,2
Загальний білок мг/мл	1,6	1,5	0,7-2,7

Результати контрольних досліджень продемонстрували, що у осіб вікової категорії від 40 до 80 років без соматичної патології значення вмісту IL-6, IL-1 β , CRP-h у сироватці крові та IL-1 β , sIgA і загального білку в слині відрізняються від референтних величин за літературними даними (коли відповідні виміри проводяться у молодих осіб), що обумовлено віковими змінами в організмі.

Біохімічні методи дослідження

При проведенні біохімічного обстеження у хворих на ХОЗЛ визначали вміст загального білірубину, прямого та непрямого білірубину, аланінамінотрансферази (АсАТ), аспартатамінотрансферази (АлАТ), глюкози, сечовини, креатиніну, загального білку, К, Na і Са. Референтні значення вмісту біохімічних показників крові, які застосовувались у дослідженні, представлені в таблиці 2.9.

Таблиця 2.9

Референтні значення вмісту біохімічних показників крові, які застосовувались у дослідженні

Показники	Референтні значення
Білірубін загальний, мкмоль/л	9,5 – 20,5
Білірубін прямий, мкмоль/л	0,9 – 5,12
Білірубін непрямий, мкмоль/л	6,4 – 15,4
АсАТ, од/л	0 – 40
АлАТ, од/л	0 – 40
Глюкоза, ммоль/л	3,6 – 6,4
Сечовина, ммоль/л	2,5 – 8,3
Креатинін, мкмоль/л	53 0 – 115
Загальний білок, г/л	65 – 85
К, ммоль/л	3,5 – 5,0
Na, ммоль/л	136 – 145
Са, ммоль/л	1,12 – 1,32

Вимірювання проводились на біохімічному автоматизованому аналізаторі “Vitalab Selectra E”, № 8-7008, 2007 р..

2.2.4. Рентгенологічні методи дослідження

Діагностику остеопорозу проводили на багатозрізовому комп'ютерному томографі Aquilion TSX-101A «Toshiba» (Японія) за допомогою ліцензійної програми «QST Pro» на основі дослідження мінеральної щільності (МЩ) поперекових (L1–L3) хребців.

Щільність губчастої речовини альвеолярного відростка (ЩАВ) і втрату висоти альвеолярного відростка досліджували за допомогою багатозрізової комп'ютерної томографії (БЗКТ), яка проводилась на КТ сканері Aquilion TSX-101A «Toshiba» (Японія) з використанням вільно поширеної програми K-Pacs, з визначенням середнього, мінімального та максимального значення щільності на заданій площі в од. Хаусфільда (од. HU) [13, 153]. Для визначення втрати висоти альвеолярного відростка визначали відстань від емалево-цементного краю до вершини міжзубної перегородки (альвеолярного гребня) [71, 164].

У зв'язку з тим, що для дослідження денситометричних показників кісток лицьового черепа відсутні стандартизовані програми, ми використали вільно поширювану програму K-Pacs [42], яка дозволяє створювати електронний архів даних БЗКТ та проводити постпроцесінгове опрацювання даних. Для створення електронного архіву, всім хворим після дослідження поперекового відділу хребта, проводили КТ кісток лицьового черепа на КТ сканері Aquilion TSX-101A «Toshiba» (Японія) з записом результатів дослідження на цифровий носій (CD-диск). Подальше опрацювання результатів дослідження проводили за допомогою програми K-Pacs на персональному комп'ютері. Дослідження денситометричних показників проводили на фіксованій площі, яка становила від $0,2\text{ см}^2$ до $0,5\text{ см}^2$ залежно від розмірів альвеолярної кістки.

При дослідженні губчастої речовини кістки на денситометричні показники впливають денситометрично різні компоненти: багата кальцієм

кісткова сітка, гематогенна м'яка тканина й внутрішньокістковий жир. Всі ці компоненти мають різні денситометричні показники. Так, жирова тканина має щільність – 110 од. НУ, гематогенна м'яка тканина близько 50 од. НУ, кісткова сітка до 1000 од. НУ та більше. У зв'язку з цим проводилось дослідження не лише середнього значення щільності на досліджуваній фіксованій площі, а його максимальне значення, яке характеризує наявність щільної кісткової сітки, та мінімальне значення щільності, яке характеризує наявність внутрішньокісткового жиру. Дослідження даних показників дозволило отримати більш повну характеристику структури альвеолярної кістки.

2.2.5. Статистичні методи дослідження

При аналізі результатів дослідження використовувалися загальноприйняті математичні та статистичні методи. Обробка матеріалів виконувалась із застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики.

Обробка даних і аналіз результатів досліджень проводилися на персональному IBM-сумісному комп'ютері з такими технічними характеристиками: процесор Intel Core Duo з частотою 1,80 ГГц, ОЗП 1 Гб, жорсткий диск 200 Гб, операційна система Microsoft Windows XP Professional.

При виконанні розрахунків застосовувались статистичні та математичні функції програми "MS Excel". Всі отримані дані накопичувались у розробленій базі даних, основою якої стала програма "MS Excel", що входить до пакету Microsoft Office 2007 Professional.

Вибір методів залежав від того, чи відповідали вивчаємі числові ряди нормальному розподіленню. Перевірка здійснювалась за допомогою спеціальної функції NORMSAMP_1, розробленої для програми Excel [40].

Для загальної характеристики числових рядів застосовувались методи варіаційної статистики. Для оцінки достовірності відмінностей серій парних спостережень, які виражались у числовій шкалі і відповідали нормальному закону розподілення, використовували парний t-критерій Ст'юдента. Для рядів,

що не відповідали нормальному закону, а також для величин, виражених у порядковій шкалі, застосовували непараметричний критерій – одновибірковий критерій Уїлкоксона.

Для оцінки достовірності відмінностей серій незалежних спостережень, які відповідали нормальному закону розподілення або були близькі до нього, використовували t-критерій Ст'юдента. Для рядів, що не відповідали нормальному закону, застосовували двохвибірковий критерій Уїлкоксона. Розрахунок значимості відмінностей часток (відсотків) виконувався з використанням t-критерію.

Кореляційний аналіз для нормально розподілених числових рядів проводився із застосуванням параметричного критерію кореляції Пірсона; у випадках, коли числові ряди не підпорядковувались нормальному закону розподілення, для виявлення кореляційних зв'язків використовували непараметричний критерій кореляції Спірмена. У випадках, коли досліджувалась ступінь зв'язаності двох змінних, виражених у номінальній шкалі, для перевірки гіпотези про наявність зв'язку застосовувався хі-критерій [40].

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА, СТУПІНЬ ВИРАЖЕНОСТІ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

Для визначення особливостей клінічних ознак поєднаної патології хронічного обструктивного захворювання легень із патологічними процесами ротової порожнини проведено комплексний аналіз клінічних симптомів ХОЗЛ і патологічних процесів ротової порожнини.

При постановці діагнозу ХОЗЛ враховувався анамнез, клінічні симптоми, показники функції зовнішнього дихання, зворотність обструкції в пробі з бронхолітиком. У всіх хворих ХОЗЛ знаходилось в періоді нестійкої ремісії.

Додаткову оцінку тяжкості перебігу ХОЗЛ проводили за даними шкал mMRC та CAT (ХОЗЛ–тесту), ризику загострень – за кількістю загострень ХОЗЛ (на рік) в анамнезі, з наступним визначенням клінічних груп – В, С, D, а також за даними опитувальника якості життя госпіталю святого Георгія.

Оцінку клінічних симптомів патологічних процесів ротової порожнини проводили за стоматологічним та пародонтологічним дослідженням з визначенням параклінічних індексів.

3.1. Анкетування, загально-клінічне та функціональне дослідження у хворих на ХОЗЛ

При обстеженні 63 хворих на ХОЗЛ за оцінкою вираженості клінічних симптомів, функціональних показників і ризику можливих ускладнень усіх хворих було розподілено на клінічні групи [59]. Слід зазначити, що в дослідженні приймали участь пацієнти, які спостерігалися в клініках інституту і мали середній або тяжкий ступінь перебігу захворювання. Тому при анкетуванні та клініко-функціональному дообстеженні хворих, які відносяться до клінічної

групи А не було виявлено. Серед обстежених 22 (34,9 %) хворих були віднесені до клінічної групи В, 12 (19,1 %) – до клінічної групи С, 29 (46,0 %) – до клінічної групи D. Такий розподіл досліджуваних за клінічними групами свідчив про те, що більшу частку хворих на ХОЗЛ, які направлялися з інших медичних закладів в клініки інституту для уточнення діагнозу, лікування загострень і корекції базисної терапії, складали хворі з клінічною групою D.

Клініко-функціональні показники в клінічних групах ХОЗЛ представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Клініко-функціональні показники в клінічних групах ХОЗЛ, (М ± m)

Показник	Всі хворі (n = 63)	Клінічна група В (n = 22)	Клінічна група С (n = 12)	Клінічна група D (n = 29)
1	2	3	4	5
Середній вік, коли встановлений діагноз ХОЗЛ, роки	52,4 ± 1,5	53,3 ± 2,6	50,3 ± 2,2	54,6 ± 1,9
Середня тривалість ХОЗЛ, роки	11,2 ± 1,3	8,0 ± 2,2	14,0 ± 2,7	11,1 ± 0,9
mMRCDS, бали	2,3 ± 0,1	2,1 ± 0,1	1,9 ± 0,2	2,5 ± 0,1
CAT (ХОЗЛ-тест), бали	19,3 ± 0,8	18,5 ± 1,1	9,4 ± 0,3*	23,7 ± 0,9*#
FEV ₁ , % до проби з бронхолітиком	46,2 ± 2,0	50,0 ± 4,0	47,3 ± 2,5	43,0 ± 3,0

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
FEV ₁ , % після проби з бронхолітиком	48,8 ± 2,1	52,8 ± 4,1	52,6 ± 3,6	44,2 ± 2,9
FEV ₁ /FVC до проби з бронхолітиком	50,6 ± 1,6	54,2 ± 3,0	50,2 ± 2,9	48,0 ± 2,4
FEV ₁ /FVC після проби з бронхолітиком	51,6 ± 1,6	54,0 ± 2,6	53,6 ± 3,6	48,9 ± 2,5
Кількість загострень за останні 12 місяців	1,8 ± 0,1	1,0 ± 0,0	2,5 ± 0,3*	2,2 ± 0,1*

Примітки:

1. * – різниця з клінічною групою В статистично значима ($p < 0,01$).
2. # – різниця з клінічною групою С статистично значима ($p < 0,01$).

Як свідчать отримані дані, хворі клінічних груп В, С і D, які взяли участь у дослідженні, статистично значимо не відрізнялися за віком, коли був встановлений діагноз ХОЗЛ, середньою тривалістю ХОЗЛ, клінічними симптомами за шкалою mMRCDS і функціональними показниками. Проте хворі клінічних груп С і D мали статистично значимо більшу кількість загострень за останні 12 місяців в порівнянні з хворими клінічної групи В, а пацієнти клінічної групи D мали більш виражені клінічні симптоми за даними ХОЗЛ-тесту в порівнянні з пацієнтами клінічної групи С – ($23,7 \pm 0,9$) бали і ($9,4 \pm 0,3$) бали, $p < 0,01$ відповідно.

Усі хворі на ХОЗЛ отримували стандартну базисну терапію відповідно до клінічної групи. В складі протизапальної терапії 52 ($82,5 \pm 4,8$) % хворих на ХОЗЛ приймали кортикостероїди. Інгаляційні кортикостероїди в складі базисної терапії приймали 49 ($77,8 \pm 5,2$) % пацієнтів (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Протизапальна терапія, яку отримували хворі на ХОЗЛ ($M \pm m$)

Показник	Кількість	% хворих (n = 63)
Приймають кортикостероїди (курсами або постійно)	52	$82,5 \pm 4,8$
Не приймають кортикостероїди	11	$17,5 \pm 4,8$
Приймають постійно преднізолон	1	$1,6 \pm 1,6$
Приймали преднізолон курсами (під час загострення)	2	$3,2 \pm 2,2$
Приймали дексаметазон курсами (під час загострення)	42	$66,7 \pm 5,9$
Приймають інгаляційні кортикостероїди постійно (в складі базисної терапії)	49	$77,8 \pm 5,2$
Мають побічні дії:		
місцеві	—	—
системні	1	$1,6 \pm 1,6$

Ці хворі знаходилися на комбінованій базисній терапії, яка включала Серетид Дискус, дозований порошок для інгаляцій виробництва фірми “Glaxo Operations UK Limited”, Великобританія (кожна доза містить 250 мкг флютиказону пропіонату та 50 мкг сальметеролу) – по 1 - 2 інгаляції 2 рази на добу, Спіриву, капсули з порошком, виробництва фірми “Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG”, Німеччина (активна речовина – тіотропіум по 18 мкг для інгаляцій у комплекті з пристроєм Хенді Хейлер), по 1 капсулі на добу. В якості екстреної медикаментації хворі отримували β_2 -агоніст короткої дії – Сальбутамол, дозований аерозоль для інгаляцій виробництва фірми

“GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.”, Польща (кожна доза містить 0,1 мг сальбутамолу) – за вимогою.

Серед 63 хворих на ХОЗЛ 3 пацієнтів отримували преднізолон. При цьому 1 пацієнтка приймала преднізолон постійно в складі базисної медикаментозної терапії в дозі 5 мг на добу, а 2 пацієнтів приймали преднізолон курсами – з 20 мг протягом 20 діб (на курс – 250 мг). 42 ($66,7 \pm 5,9$) % пацієнти приймали дексаметазон курсами (60 мг на курс) у вигляді внутришньовенних ін'єкцій. Середня кількість курсів за 12 міс – ($1,4 \pm 0,1$), середня тривалість курсу – ($10,4 \pm 0,5$) діб.

Системні побічні дії відмічала лише 1 пацієнтка, яка постійно отримувала в складі базисної терапії 5 мг преднізолону на добу протягом 5 років (1.825 мг на рік). В анамнезі вона мала – остеопороз, діагностований методом денситометрії, в 2004 році – перелом стопи, а в 2008 році їй було проведено ендопротезування тазостегнового суглоба.

Супутні захворювання у пацієнтів I і II груп представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Супутні захворювання у пацієнтів I і II груп ($M \pm m$)

Супутні захворювання	I група (n = 63)		II група (n = 30)	
	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5
Остеопороз	3	$4,8 \pm 2,7$	-	-
Підтверджений денситометрією	3	$4,8 \pm 2,7$	-	-
Іншими методами	-	-	-	-
Переломи	14	$22,2 \pm 5,2$	11	$36,7 \pm 8,8$
Переломи з приводу остеопорозу	-	-	-	-
Травматичні переломи	14	$22,2 \pm 5,2$	11	$36,7 \pm 8,8$

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5
Стоматологічні захворювання (пародонтит)	22	$34,9 \pm 6,0$	21	$70,0 \pm 8,4\#$
Серцево-судинні захворювання	41	$65,1 \pm 6,0$	0	$0,0 \pm 12,2\#$
Ендокринні захворювання	12	$19,0 \pm 4,9$	0	$0,0 \pm 12,2$
Інші захворювання	15	$23,8 \pm 5,4$	0	$0,0 \pm 12,2$
Менопауза у жінок	22	100	9	$75,0 \pm 12,5$

Примітка. # – різниця між I і II групами статистично значима ($p < 0,01$)

Отримані дані свідчать, що пацієнти без соматичної патології не проходили обстеження на ОП, а із 63 хворих на ХОЗЛ лише 3-м ($4,8 \pm 2,7$) % була проведена денситометрія і встановлено діагноз – ОП. Травматичні переломи в анамнезі частіше мали пацієнти II групи – 11 ($36,7 \pm 8,8$) %, рідше хворі на ХОЗЛ – 14 ($22,2 \pm 5,2$) %, що з нашої точки зору було обумовлено меншою фізичною активністю пацієнтів I групи, але ця різниця не була статистично значимою.

Із супутніх соматичних захворювань у хворих на ХОЗЛ найбільш часто діагностували серцево-судинну патологію – у 41 ($65,1 \pm 6,0$) % пацієнтів.

З приводу стоматологічних захворювань (переважно ГП) частіше лікувалися особи без соматичної патології – 21 ($70,0 \pm 8,4$) %, ніж хворі на ХОЗЛ – 22 ($34,9 \pm 6,0$) %, $p < 0,01$. Пацієнти контрольної групи більш своєчасно зверталися за пародонтологічним лікуванням і ортопедичною стоматологічною допомогою. Пацієнти основної групи більше уваги приділяли лікуванню ХОЗЛ, а за стоматологічною допомогою зверталися лише при виражених симптомах

пародонтиту, больовому синдрому та при значній втраті зубів, коли з`являлось погіршення жувальної ефективності та виникала необхідність в протезуванні.

Всі 22 жінки I групи та 9 ($75,0 \pm 12,5$) % II групи знаходились в постменопаузальному періоді. У жінок обох груп приблизно в однаковому віці відмічено початок менопаузи – в I групі в ($49,2 \pm 1,0$) років і в II групі в ($50,9 \pm 0,9$) років. Середня тривалість менопаузи у жінок в I групі складала ($13,6 \pm 1,8$) років, а в контрольній групі – ($8,7 \pm 2,6$) років, $p > 0,05$.

Особливості харчових звичок, які можуть впливати на розвиток остеопорозу, тютюнокуріння та фізичної активності пацієнтів I і II груп представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Харчові звички, тютюнокуріння та фізична активність пацієнтів I і II груп ($M \pm m$)

Показник	I група (n = 63)		II група (n = 30)	
	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5
Курить на даний час	14	$22,2 \pm 5,2$	4	$13,3 \pm 6,2$
Не курить на даний час (але раніше кутив)	31	$49,2 \pm 6,3$	24	$80,0 \pm 7,3\#$
Обмежують продукти, які містять кальцій	6	$9,5 \pm 3,7$	1	$3,3 \pm 3,3$
Не обмежують продукти, які містять кальцій	57	$90,5 \pm 3,7$	29	$97,7 \pm 3,3$
Приймали препарати кальцію	10	$15,9 \pm 4,6$	1	$3,3 \pm 3,3^*$
Вживають каву	44	$69,8 \pm 5,8$	16	$53,3 \pm 9,1$

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
Кількість чашок кави на добу	$1,6 \pm 0,2$	–	$1,5 \pm 0,3$	–
Вживають (або вживали) алкоголь	30	$47,6 \pm 6,3$	19	$63,3 \pm 8,8$
Малорухливий спосіб життя	23	$36,5 \pm 6,1\&$	2	$6,7 \pm 4,6\&$
Середньорухливий спосіб життя	40	$63,5 \pm 6,1$	27	$90,0 \pm 5,5\#$
Високорухливий спосіб життя	–	–	1	$3,3 \pm 3,3$
Прояви рухливості				
Ранкова зарядка	16	$25,4 \pm 5,5$	13	$43,3 \pm 9,0$
Спортзал	0	0	5	$16,7 \pm 6,8$
Басейн	0	0	5	$16,7 \pm 6,8$
Пешії прогулянки	53	$84,1 \pm 4,6$	23	$76,7 \pm 7,7$
Велосепед	1	$1,6 \pm 1,6$	7	$23,3 \pm 7,7\#$
Регулярні прояви рухливості	19	$30,2 \pm 5,8$	11	$36,7 \pm 8,8$
Нерегулярні прояви рухливості	44	$69,8 \pm 5,8$	19	$63,3 \pm 8,8$
Перебувають на сонці	40	$63,5 \pm 6,1$	26	$86,7 \pm 6,2\#$
Перебувають на сонці багато часу	14	$22,2 \pm 5,2$	9	$30,0 \pm 8,4$
Перебувають на сонці помірно	26	$41,3 \pm 6,2$	17	$56,7 \pm 9,0$
Уникають перебування на сонці	23	$36,5 \pm 6,1$	4	$13,3 \pm 6,2\#$
М'язова слабкість	42	$66,7 \pm 5,9$	7	$30,0 \pm 8,4\&$
Біль в ногах	48	$76,2 \pm 5,4$	7	$23,3 \pm 7,7\&$
Біль в суглобах	43	$68,3 \pm 5,9$	9	$30,0 \pm 8,4\&$

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5
Наявність ортопедичного діагнозу	18	$28,6 \pm 5,7$	2	$6,7 \pm 4,6\#$

Примітки:

1. * – різниця між I і II групами статистично значима ($p < 0,05$).
2. # – різниця між I і II групами статистично значима ($p < 0,01$).
3. & – різниця між I і II групами статистично значима ($p < 0,001$).

Регулярні прояви рухливості, виконання ранкової зарядки, пешії прогулянки відмічали однаково часто пацієнти I і II груп. Але при цьому свій спосіб життя як малорухливий оцінювали 23 ($36,5 \pm 6,1$) % хворих I групи і лише 2 ($6,7 \pm 4,6$) % пацієнтів II групи, $p < 0,001$.

27 ($90,0 \pm 5,5$) % із 30 осіб, які не мали в анамнезі соматичної патології частіше вели середньорухливий спосіб життя в порівнянні з хворими на ХОЗЛ – 40 ($63,5 \pm 6,1$) %, $p < 0,01$. При цьому ні один із хворих на ХОЗЛ не відмітив схильності до високорухливого способу життя.

Особи II групи – 7 ($23,3 \pm 7,7$ %) частіше, ніж хворі на ХОЗЛ – 1 ($1,6 \pm 1,6$) %, $p < 0,01$ проводили активний відпочинок з пересуванням на велосепеді.

Про значне зниження фізичної активності та толерантності до фізичного навантаження хворих на ХОЗЛ свідчив тест з 6-хв. ходьбою. Так, середня кількість метрів, яку змогли пройти хворі на ХОЗЛ за 6 хвилин становила ($297,7 \pm 11,7$) м, в той час як пацієнти контрольної групи за той же час долали відстань ($630,7 \pm 14,9$) м, $p < 0,001$.

Відмічено, що пацієнти контрольної групи частіше перебували на сонці – 26 ($86,7 \pm 6,2$) % ніж хворі I групи – 40 ($63,5 \pm 6,1$) %, $p < 0,01$. Уникали перебування на сонці лише 4 ($13,3 \pm 6,2$) % пацієнта II групи, що статистично

достовірно відрізнялось від цього показника у хворих на ХОЗЛ – 23 ($36,5 \pm 6,1$) %, $p < 0,01$.

При анкетуванні виявлено, що пацієнти I і II груп не відрізнялися за харчовими звичками. Визначено, що тільки 6 ($9,5 \pm 3,7$) % пацієнтів I групи і 1 ($3,3 \pm 3,3$) % II групи обмежували продукти, які містять кальцій. Проте статистично значимо більше хворих на ХОЗЛ – 10 ($15,9 \pm 4,6$) % приймали препарати кальцію за рекомендаціями лікуючого лікаря в порівнянні з особами контрольної групи – 1 ($3,3 \pm 3,3$) %, $p < 0,05$.

При аналізі анамнезу тютюнокуріння з'ясовано, що курять на даний час 14 ($22,2 \pm 5,2$) хворих на ХОЗЛ і 4 ($13,3 \pm 6,2$) пацієнта контрольної групи. Не курять на даний час, але раніше курили, статистично більше пацієнтів контрольної групи – 24 ($80,0 \pm 7,3$) % в порівнянні з основною групою – 31 ($49,2 \pm 6,3$) %, $p < 0,01$.

Статус тютюнокуріння пацієнтів I і II груп представлено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Статус тютюнокуріння пацієнтів I і II груп ($M \pm m$)

Показник	I група (n = 63)	II група (n = 30)
Курить (або кутив), років	$17,5 \pm 2,3$	$7,4 \pm 2,2^*$
Кутив (кількість сигарет на добу)	$4,6 \pm 1,2$	$1,4 \pm 0,8^*$
Курить (кількість сигарет на добу)	$8,8 \pm 1,3$	$4,7 \pm 1,9^*$
Пачко-років	$21,6 \pm 3,3$	$7,1 \pm 2,7^\#$

Примітки:

1. * – різниця між I і II групами статистично значима ($p < 0,05$).
2. # – різниця між I і II групами статистично значима ($p < 0,01$).

Отримані результати свідчать про те, що хворі на ХОЗЛ мали статистично значимо більший стаж тютюнокуріння, викурювали або викурюють більшу кількість сигарет на добу. Середній індекс пачко-років в I групі складав $(21,6 \pm 3,3)$, а в II – $(7,1 \pm 2,7)$, $p < 0,01$.

Рівень якості життя за даними опитувальника якості життя госпіталю святого Георгія представлено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Результати опитувальника якості життя госпіталю святого Георгія у хворих на ХОЗЛ ($M \pm m$)

Показники опитувальника якості життя госпіталю святого Георгія (SGRQ)	Хворі на ХОЗЛ I група (n = 63)	Клінічна група В (n = 22)	Клінічна група С (n = 12)	Клінічна група D (n = 29)
1	2	3	4	5
Рахунок симптомів, бали	$73,1 \pm 1,7$	$70,4 \pm 2,7$	$71,0 \pm 4,5$	$76,0 \pm 2,5$
Обмеження фізичної активності, бали	$59,5 \pm 2,7$	$51,2 \pm 3,9$	$51,5 \pm 6,3$	$69,1 \pm 3,7^{* \#}$
Обмеження діяльності, бали	$52,1 \pm 2,2$	$48,3 \pm 3,8$	$46,2 \pm 5,0$	$57,3 \pm 3,3$
Загальний рахунок, бали	$57,8 \pm 2,0$	$52,9 \pm 3,1$	$51,9 \pm 4,6$	$64,0 \pm 2,9^{*}$

Примітки:

1. * – різниця між клінічними групами В і D статистично значима ($p < 0,01$).

2. # – різниця між клінічними групами С і D статистично значима ($p < 0,01$).

Аналіз отриманих даних виявив, що хворі клінічної групи D мали статистично значимо гірший стан якості життя за загальним рахунком – $(64,0 \pm 2,9)$ бали в порівнянні з хворими клінічної групи B – $(52,9 \pm 3,1)$ бали ($p < 0,01$).

При цьому в клінічній групі D пацієнти характеризувались більш вираженим обмеженням фізичної активності – $(69,1 \pm 3,7)$ бали ніж в клінічних групах B та C – $(51,2 \pm 3,9)$ бали та $(51,5 \pm 6,3)$ бали відповідно ($p < 0,01$).

Біохімічні показники крові статистично значимо не відрізнялись у пацієнтів I і II груп і знаходились в межах референтних значень (рис. 3.1).

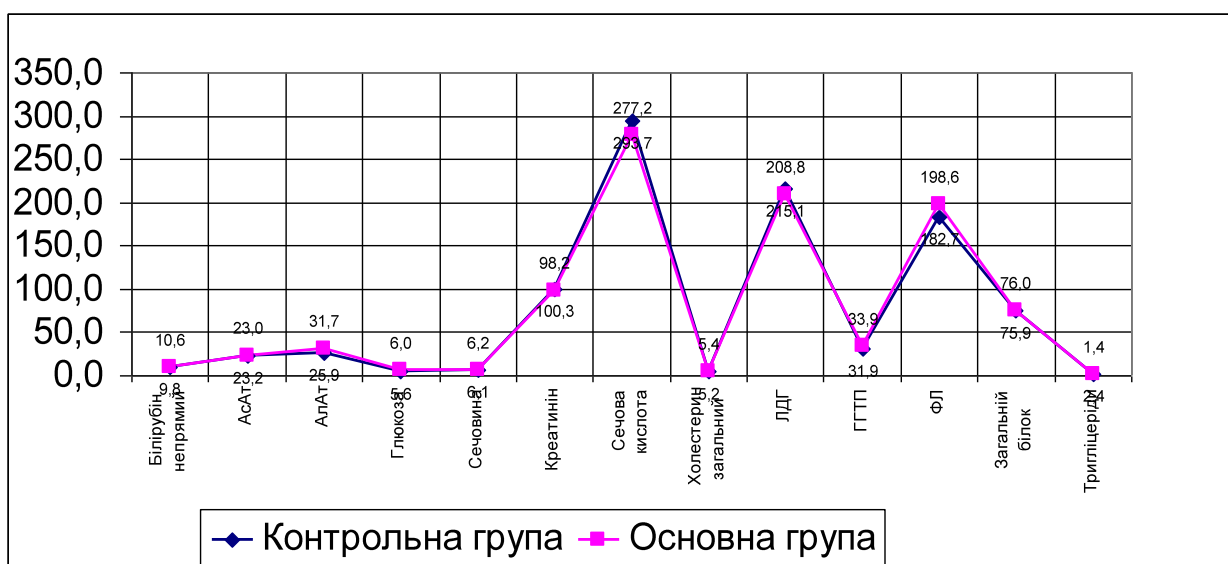


Рис. 3.1 – Біохімічні показники крові у пацієнтів I і II груп.

При дослідженні електролітів крові визначено, що вміст натрію і калію також статистично значимо не відрізнявся у хворих I і II груп і знаходився в межах референтних значень. Проте вміст кальцію був нижче референтних значень в обох групах, але статистично значимо не відрізнявся у хворих I і II груп, а також між клінічними групами хворих на ХОЗЛ (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Вміст електролітів крові у пацієнтів I і II груп ($M \pm m$)

Показник	Референтні значення	I група (n = 63)			II група (n = 30)
		Клінічна група В (n = 22)	Клінічна група С (n = 12)	Клінічна група D (n = 29)	
Са, ммоль/л	1,12 – 1,32	1,08 $\pm$ 0,01	1,03 $\pm$ 0,02	1,06 $\pm$ 0,05	1,08 $\pm$ 0,1
Na, ммоль/л	136 – 145	139,0 $\pm$ 0,7	140,2 $\pm$ 0,7	139,1 $\pm$ 3,8	138,3 $\pm$ 0,5
К, ммоль/л	3,5 – 5,0	4,6 $\pm$ 0,1	4,7 $\pm$ 0,1	4,7 $\pm$ 0,4	4,7 $\pm$ 0,1

Примітка. Статистично достовірних відмінностей не визначено.

Таким чином, більшість досліджуваних складали хворі на ХОЗЛ, які відносились до клінічної групи D – 29 (46,0 %) і статистично значимо відрізнялись від пацієнтів клінічних груп В і С за результатом САТ (ХОЗЛ-тесту), обмеженням фізичної активності та загальним рахунком опитувальника якості життя госпітала святого Георгія.

Аналіз анкетних даних не виявив статистично значимої різниці між харчовими звичками хворих на ХОЗЛ і особами без соматичної патології.

Методом статистичного аналізу не виявлено різниці між вмістом кальцію крові у пацієнтів I і II груп.

Факторами, які можуть впливати на мінеральний обмін у хворих на ХОЗЛ є тривалий стаж тютюнокуріння, високий індекс пачко-років ($21,6 \pm 3,3$), що значно перевищує цей показник в порівнянні з особами без соматичної патології – ($7,1 \pm 2,7$), $p < 0,01$, супутні стоматологічні та серцево-судинні захворювання, малорухливий спосіб життя, недостатній час перебування на сонці, застосування інгаляційних і системних глюкокортикостероїдів.

3.2. Аналіз патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ

При стоматологічному обстеженні лікарем-стоматологом у всіх досліджуваних хворих основної групи на підставі клінічних симптомів, даних пародонтологічного обстеження і БЗКТ було діагностовано захворювання пародонта. При цьому у 17 (27,0 %) із 63 хворих І групи визначено повну вторинну адентію. Ці пацієнти використовували знімні зубні протези. В інших 46 (73,0 %) хворих цієї самої групи спостерігалася втрата значної кількості зубів, що також потребувало ортопедичної допомоги. Але ортопедичне лікування було проведено лише 26 (56,5 %) із 46 хворих з неповною наявністю зубів. Іншим 20 (43,5 %) пацієнтам не було проведено своєчасної ортопедичної терапії, або була проведена лише частково, в результаті чого у цього контингенту хворих спостерігалась недостатня жувальна ефективність.

Слід відзначити, що серед 17 хворих на ХОЗЛ з повною вторинною адентією 7 (41,2 %) складали хворі клінічної групи В, 2 (11,8 %) – клінічної групи С. Значну частку – 8 (47,0 %) складали хворі клінічної групи D. Саме ця клінічна група характеризується тяжкими клінічними симптомами ХОЗЛ, низькими значеннями функціональних показників бронхіальної прохідності та високим ризиком можливих ускладнень ХОЗЛ.

В II групі пацієнтів була виявлена тільки часткова вторинна адентія, а ортопедичного лікування потребували 26 (66,7 %) із 30 досліджуваних осіб. При цьому своєчасну ортопедичну допомогу отримали 22 (84,6 %) із 26 пацієнтів. І лише у 4 (15,4 %) із 26 осіб спостерігалась недостатня жувальна ефективність. Це свідчило про те, що особи, які не мали соматичної патології також потребували ортопедичної корекції, але в значно меншому обсязі. При цьому вони отримували найбільш своєчасну і якісну ортопедичну допомогу порівняно з хворими на ХОЗЛ.

Таким чином, в структурі стоматологічних захворювань хворих на ХОЗЛ провідне місце займала патологія пародонта та її ускладнення.

При дослідженні лікарем-стоматологом на підставі даних пародонтологічного обстеження та БЗКТ у всіх хворих на ХОЗЛ діагностовано ГП: у 29 (46,0 %) хворих – I ступеня, у 17 (27,0 %) – II ступеня та у 17 (27,0 %) – повну вторинну адентію (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Розподіл пацієнтів I і II груп за патологічними процесами пародонта
($M \pm m$)**

Діагноз	I група (n = 63)		II група (n = 30)	
	Абс.	%	Абс.	%
ГП I ступеню	29	$46,0 \pm 6,3$	28	$93,3 \pm 4,6^*$
ГП II ступеню	17	$27,0 \pm 5,6$	2	$6,7 \pm 4,6^*$
Повна вторинна адентія	17	$27,0 \pm 5,6$	–	–

Примітка. * – різниця між I і II групами статистично значима ($p < 0,001$)

У всіх осіб, які не мали соматичних захворювань, також були виявлені ознаки ГП, але переважно початкового та I ступеня тяжкості. Так, у осіб II групи були діагностовані: ГП I ступеню – у 28 (93,3 %) пацієнтів і ГП II ступеню – у 2 (6,7 %) осіб. Це свідчило про те, що у хворих на ХОЗЛ за даними клінічного пародонтологічного обстеження статистично достовірно спостерігалися більш тяжкі ураження пародонта ніж у осіб без соматичної патології. Результати пародонтологічного обстеження представлені в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Пародонтальний статус пацієнтів I і II груп

Показник	I група (n = 46)	II група (n = 30)	p-value
Кількість зубів в порожнині рота	17,1 ± 0,8	25,3 ± 0,8	p < 0,001
Індекс Грин-Вермільона, бали	3,83 ± 0,15	2,57 ± 0,18	p < 0,001
Кровоточивість ясен, бали	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,1	p > 0,05
Рухливість зубів, бали	1,4 ± 0,1	1,2 ± 0,1	p > 0,05
Рецесія ясен, мм	1,68 ± 0,12	1,12 ± 0,08	p < 0,001
Глибина пародонтальної кишені, мм	3,84 ± 0,13	3,20 ± 0,12	p < 0,01
Втрата клінічного прикріплення ясен мм	5,16 ± 0,09	4,50 ± 0,13	p < 0,001
Індекс РМА, %	25,4 ± 1,3	33,7 ± 1,5	p < 0,001
ПІ, 0 – 8 бали	3,80 ± 0,11	2,57 ± 0,12	p < 0,001
Гноєтеча із пародонтальної кишені, 1 – 3 бали	1,90 ± 0,10	1,03 ± 0,01	p < 0,001
Втрата висоти альвеолярного відростка, мм	3,6 ± 0,1	2,2 ± 0,1#	p < 0,001
КПВ (карієс, пломба, видалення)	18,5 ± 0,8	16,9 ± 1,0	p > 0,05

Слід зазначити, що при обстеженні хворих на ХОЗЛ, карта пародонтологічного обстеження заповнювалась тільки для тих 46 хворих, у яких була виявлена хоча б часткова наявність зубів, що дозволяло оцінити відповідні показники і заповнити карту пародонтологічного обстеження.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що гігієнічний стан порожнини рота у групі дослідження був вірогідно гіршим, порівняно з контрольною групою. Разом із тим, активність запальних процесів в тканинах

пародонта вірогідно нижча у пацієнтів І групи, що, на нашу думку, пов'язано з тривалим прийомом інгаляційних кортикостероїдів у складі базисної медикаментозної терапії ХОЗЛ (табл. 3.8).

Про перевагу дистрофічно-деструктивних процесів в тканинах пародонта свідчили достовірно високі показники глибини пародонтальної кишені, рецесії та ступеня втрати клінічного прикріплення ясен у пацієнтів групи дослідження, порівняно з контрольною групою. Поганий гігієнічний стан порожнини рота, глибокі пародонтальні кишені, вірогідно більш високий показник гноєтечі з пародонтальних кишень, що виявлено в групі дослідження, підвищує ризик одонтогенного обсеєніння респіраторних шляхів та може негативно впливати на перебіг ХОЗЛ.

Про посилення дистрофічно-деструктивних процесів в тканинах пародонта в І групі свідчили високі темпи втрати висоти альвеолярного відростку та виявлення рухливості зубів. Так, у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень за результатами БЗКТ темпи втрати висоти альвеолярного відростку були вірогідно вищими – $(3,6 \pm 0,1)$ мм порівняно з контрольною групою $(2,2 \pm 0,1)$ мм, $p < 0,001$. Результатом активного перебігу дистрофічно-деструктивних процесів в тканинах пародонта у цього контингенту хворих була рання втрата значної кількості зубів (наявність повної або часткової вторинної адентії).

Особливістю перебігу генералізованих захворювань пародонта у хворих на ХОЗЛ було те, що переважали дистрофічно-деструктивні процеси, відмічено значну втрату клінічного прикріплення ясен, глибокі пародонтальні кармани та значний ступінь обсеєніння мікробним біофільмом на тлі хронічного перебігу запальних процесів. Такий стан тканин пародонта було зумовлено тим, що усі хворі на ХОЗЛ, які взяли участь у дослідженні, тривалий час отримували в комплексному лікуванні інгаляційні або системні глюкокортикостероїди, що значно зменшувало запальний процес слизової оболонки рота.

Індекс КПВ достовірно не відрізнявся між 46 хворими I групи, у яких зуби були частково збережені, і особами II групи. Але в його складовій у хворих на ХОЗЛ більшу частку займала не кількість каріозних і пломбованих зубів, а кількість втрачених зубів (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Індекс КПВ та його складові у пацієнтів I і II груп

Показник	Групи	
	I група (n = 46)	II група (n = 30)
К (карієс)	$1,9 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,4$
П (пломба)	$1,7 \pm 0,2$	$8,5 \pm 0,7\#$
В (видалення)	$14,9 \pm 0,8$	$6,7 \pm 0,8\#$
КПВ	$18,5 \pm 0,8$	$16,9 \pm 1,0$
Кількість зубів в порожнині рота	$17,1 \pm 0,8$	$25,3 \pm 0,8\#$

Примітка. # – різниця показника між клінічними групами статистично значима ($p < 0,001$).

Значна поширеність та інтенсивність карієсу зубів, патологічних процесів в тканинах пародонта у хворих на ХОЗЛ супроводжувались низьким рівнем гігієнічного догляду за порожниною рота, про що свідчив підвищений індекс Грин-Вермільона (табл. 3.8). Такий незадовільний стан гігієни порожнини рота та наявність над- та під'ясневих зубних відкладень значно ускладнює перебіг патологічних змін в тканинах пародонта.

Значна питома вага ускладнених форм карієсу зубів на фоні інгаляційної кортикостероїдної терапії, вторинного імунодефіциту та виражених резорбтивно-деструктивних процесів пародонта спричиняє значну питому вагу видалених зубів у структурі індексу КПВ – $(14,9 \pm 0,8)$ у порівнянні з контрольною групою $(6,7 \pm 0,8)$, $p < 0,001$ (табл. 3.9).

В результаті проведених клінічних досліджень встановлено, що у хворих на ХОЗЛ поширеність дефектів зубних рядів була вища і сягала 100 % із 46 хворих, у яких визначались зуби, ніж у осіб без соматичної патології 26 (66,7 %), $p < 0,05$. Поширеність великих дефектів зубного ряду (втрата більше 6-ти зубів) серед всіх хворих на ХОЗЛ складала $46 (73,0 \pm 5,6) \%$, що більше ніж в 4 рази перевищувало даний показник у контрольній групі $5 (16,7 \pm 6,8) \%$, $p < 0,001$.

Встановлено майже у 6 разів вищу частоту виникнення комбінованих дефектів зубних рядів у хворих на ХОЗЛ $46 (73,0 \pm 5,6) \%$ порівняно з контрольною групою $4 (13,3 \pm 6,2) \%$, $p < 0,001$.

Таким чином, в структурі стоматологічних захворювань хворих на ХОЗЛ провідне місце займає патологія пародонта, що клінічно проявляється симптомами ГП I – II ступеня тяжкості та його ускладненням – частковою або повною вторинною адентією, а при збереженні зубів – дефектами зубних рядів та порушеннями оклюзії, що потребує крім пародонтологічного лікування, широкого застосування ортопедичної допомоги даній категорії хворих.

Значну частку – 47,0 % серед хворих на ХОЗЛ з повною вторинною адентією складають хворі клінічної групи D, яка характеризується важкими клінічними симптомами ХОЗЛ, низькими значеннями функціональних показників бронхіальної прохідності та високим ризиком можливих ускладнень ХОЗЛ.

За даними клінічного пародонтологічного обстеження та БЗКТ у хворих на ХОЗЛ статистично достовірно встановлені більш тяжкі ураження пародонта ніж у осіб того самого віку і статті без соматичної патології. Високий ступінь мікробного обсіменіння тканин пародонта, порожнини рота у хворих групи дослідження сприяє ускладненню перебігу хронічного обструктивного захворювання легень. Особливостями місцевих клінічних ознак захворювання пародонта є помірно виражені ознаки запалення тканин пародонта та різко

виражені резорбтивно-деструктивні процеси кісткової тканини альвеолярного відростка, про що свідчить значна рецесія ясен, втрата клінічного прикріплення ясен та виражена втрата висоти альвеолярного відростка, яка у хворих на ХОЗЛ складає ($3,6 \pm 0,1$) мм порівняно з особами без соматичної патології ($2,2 \pm 0,1$) мм, $p < 0,001$.

Високі показники поширеності та інтенсивності карієсу зубів, патологічних процесів пародонта на фоні незадовільної гігієни порожнини рота, складають комплекс ризиків виникнення ускладнень стоматологічних захворювань, а також потенційно несприятливого впливу на загальний стан організму пацієнта і перебігу ХОЗЛ за рахунок поширення інфекції трахеобронхіальним шляхом та формування осередків одонтогенної інфекції в каріозних порожнинах та пародонті, які сприяють розвитку та прогресуванню хронічного системного запалення.

Основні наукові результати розділу опубліковані в роботах:

1. Клінічні прояви патологічних процесів в тканинах пародонта і денситометричні показники губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М. І. Гуменюк [та ін.] // Современная стоматология. – 2015. – № 2. – С. 16–22.
2. Особливості клінічних проявів патологічних процесів пародонта у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М. І. Гуменюк [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2015. – № 1. – С. 40–44.
3. Патологічні процеси пародонту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М. І. Гуменюк [та ін.] // Астма та алергія. – 2013. – № 3. – С. 28–34.
4. Харченко-Севрюкова, Г. С. Захворювання пародонту в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Г. С. Харченко-Севрюкова // Укр. пульмонол. Журн. – 2013. – № 3. Додаток – С. 233.

5. Особливості місцевого імунітету ротової порожнини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з генералізованим пародонтитом [Текст] / М. І. Гуменюк, В. І. Ігнат'єва, Ю. О. Матвієнко, Г. С. Харченко-Севрюкова // Астма та алергія. – 2014. – № 2. – С. 31–37. Журнал зареєстровано в наукометричній базі INDEX COPERNICUS.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ТА МІСЦЕВОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

Відомо, що перебіг ХОЗЛ супроводжується значними порушеннями системного імунітету, у т.ч. цитокінового профілю. Важлива роль в ініціації та прогресуванні запалення в бронхолегеневій системі належить цитокіновому дисбалансу, але до кінця питання про роль цитокінів в процесі хронізації запальних реакцій у хворих на ХОЗЛ залишається остаточно не визначеною [2].

Цитокіни забезпечують послідовність, стрункість та завершеність імунної відповіді [79]. Більшість цитокінів виступають ендогенними регуляторами імунних реакцій, вони не тільки індукують гострофазну запальну реакцію, але можуть безпосередньо здійснювати імунопатологічну дію на клітини та тканини [18, 80]. У першу чергу вони регулюють розвиток місцевих захисних реакцій у тканинах за участі різних типів клітин крові та ендотелію. Запалення розвивається у відповідь на пошкодження та проникнення у тканини патогенів при участі прозапальних цитокінів, до яких відносяться: IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, хемокіни. Вони викликають активацію ендотелію, що призводить до підвищення експресії адгезивних молекул та супроводжується виділенням низькомолекулярних медіаторів запалення – гістаміну, простагландинів, які відповідають за повноцінний розвиток запальної реакції. У разі порушень місцевих захисних реакцій запальна реакція поширюється, синтез цитокінів збільшується, вони попадають до кровотоку і проявляють свою дію вже на системному рівні. У цьому випадку прозапальні цитокіни впливають практично на всі органи і системи організму [18].

Розвиток ХОЗЛ супроводжується системними змінами, які включають оксидантний стрес і зміну рівнів як запальних медіаторів, так і гострофазових білків [159]. Серед біомаркерів запалення велике значення мають білки його

гострої фази, зокрема високочутливий С-реактивний протеїн (CRP-h), який з'являється в плазмі крові вже через 4-6 годин після ураження тканин внаслідок дії різноманітних пошкоджуючих факторів [1]. В період загострення хвороби CRP-h служить маркером активної бактеріальної інфекції [144], що важливо для вирішення питання про призначення антибактеріальної терапії. Порогове значення CRP-h для діагностики бактеріальної інфекції у хворих із загостренням ХОЗЛ складає $\geq 16,5$ мг/л [1].

CRP-h здійснює одразу декілька функцій: медіаторну, транспортну, імуномодельуючу. Він активує систему комплементу, блокує продукцію медіаторів запалення за рахунок зв'язування фосфоліпідів мембран, приймає участь у реалізації функцій імунокомпетентних клітин – стимулює захват макрофагами ліпопротеїдів, посилює адгезію лейкоцитів до ендотелію, тобто посилює запальний каскад. Він не тільки вважається маркером системного запалення, але і фактором розвитку атеросклерозу [15], частково активізує ендотелій і клітини гладкої мускулатури, може негативно впливати на синтез NO, підсилюючи дисфункцію ендотелію. У хворих на ХОЗЛ CRP-h є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань та летальності хворих [133], а підвищення його рівня служить несприятливим прогностичним фактором прогресування бронхообструкції та розвитку дихальної недостатності [137].

В свою чергу, поряд із ураженням легень, ХОЗЛ призводить до значних позалегеневих системних ефектів [59], до яких відноситься розвиток вторинного ГП [164]. Хронічний запальний процес в бронхах знижує загальну імунологічну реактивність організму, призводить до порушення механізмів резистентності слизової оболонки як бронхів, так і ротової порожнини, що сприяє прогресуванню запальних процесів в тканинах пародонту [83, 86]. Значна контактна поверхня слизових оболонок ($200-330 \text{ м}^2$ і більше) передбачає постійну та інтенсивну агресію з боку макро- і мікрооточення. При цьому захист слизових оболонок ротової порожнини здійснюється завдяки наявності

захисних механізмів специфічного та неспецифічного характеру, а також спеціалізованих структур [5, 100, 129].

Протягом останніх десятиліть склалася думка, що основними гуморальними факторами захисту слизових оболонок є імуноглобулін М, секреторний імуноглобулін А (sIgA) та ряд білково-вуглеводних сполук - протеази та антипротеази слини, лізоцим, лактоферин, глікопротеїди слизу та інше [145, 150, 195]. Проте рядом досліджень доведено, що недостатність утворення антитіл - основного специфічного захисного фактора імунітету, є наслідком та інтегральним вираженням порушення кількісного складу клітин та їх функціональних характеристик в процесах імуногенезу, включаючи клітини лімфоїдного і нелімфоїдного рядів та цитокінову регуляцію [51, 139]. Утворені при запальному процесі цитокіни ушкоджують тканини пародонту і призводять до резорбції альвеолярної кістки [114, 115, 200], що викликає подальшу активацію їх синтезу імунокомпетентними клітинами, в результаті чого продовжується хронізація запалення [18, 175]. При цьому найбільш шкідливу дію при захворюваннях пародонту спричиняє IL-1 [14, 52, 196].

Таким чином, визначення імунологічних маркерів системного запалення та дослідження місцевого імунітету ротової порожнини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень є однією з важливих задач у клінічній практиці.

Для оцінки вираженості системного запалення та стану місцевого імунітету ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з генералізованим пародонтитом проводилося:

1. Визначення особливостей змін рівнів прозапальних цитокінів IL-6 і IL-1 β та CRP-h, як маркерів системного запалення.

2. Визначення рівня секреторного імуноглобуліну sIgA, загального білку та концентрації прозапального цитокіну IL-1 β у змішаній слині хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з генералізованим пародонтитом.

Проводилась порівняльна оцінка показників системного та місцевого запалення у хворих на ХОЗЛ клінічних груп В, С і D та у осіб без соматичної патології відповідної вікової категорії (від 40 до 80 років).

4.1. Дослідження імунологічних маркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Імунологічне обстеження було проведено усім 63 хворим на ХОЗЛ основної групи і 25 пацієнтам контрольної групи.

З огляду на те, що контрольну групу було сформовано з осіб, тотожних групі обстежених хворих на ХОЗЛ за віком та статевим складом, першим етапом роботи було визначення у них меж коливань рівнів досліджуваних цитокінів та CRP-h і частоти їх відхилення від загальноприйнятих референтних значень [30–32]. Як свідчать отримані дані, найбільш значними і частими у осіб контрольної групи були відхилення вмісту CRP-h та IL-1 β .

Так, підвищений рівень у сироватці крові CRP-h мав місце у 12 випадках (48,0 %), підвищений рівень IL-1 β – у 11 (44,0 %), а зростання рівню IL-6 було виявлено лише у 4 осіб (16,0 %) з контрольної групи. Верхня межа коливань рівнів IL-6 у сироватці крові в контрольній групі перевищувала загальноприйняте референтне значення майже втричі, а верхня межа коливання рівнів IL-1 β та CRP-h була вищою вшестеро (табл. 4.1).

Це пов'язано з віковими змінами, які характерні для людей зрілого та похилого віку, зокрема зривом систем адаптації та послабленням імунологічного захисту.

Таблиця 4.1

**Маркери системного запалення у осіб контрольної групи та хворих на
ХОЗЛ**

Показники	Середнє значення, медіана та межі коливань показників сироватки крові			Частота зростання показників у порівнянні з референтними	
	М	Me	Межі коливань	n ¹	M ± m %
Референтні величини					
IL-6 пг/мл	6,3	–	0,0 – 12,5	–	–
IL-1β пг/мл	5,5	–	0,0 – 11,0	–	–
CRP-h мг/л	2,5	–	0,0 – 5,0	–	–
Контрольна група (n = 25)					
IL-6 пг/мл	7,5	5,2	2,8 – 34,7	4	16,0 ± 7,3
IL-1β пг/мл	10,6	3,6	0,1 – 71,4	12	48,0 ± 10,0
CRP-h мг/л	7,1	2,8	0,5 – 33,2	11	44,0 ± 9,9
Хворі на ХОЗЛ (n = 63)					
IL-6 пг/мл	7,5	3,5*	1,0 – 145,7	3	4,8 ± 2,7
IL-1β пг/мл	21,5	3,9	0,1 – 138,1	30	47,6 ± 6,3
CRP-h мг/л	21,5	18,3*	0,1 – 55,5	42	66,7 ± 5,9 [#]

Примітки:

1. n – кількість хворих у групі.
2. n¹ – кількість хворих з підвищенням показника
3. * – різницю показника в порівнянні з контролем статистично підтверджено за двовибірковим U-критерієм Уїлкоксона (p < 0,05).
4. # – різницю показника в порівнянні з контролем статистично підтверджено за t-критерієм Ст'юдента (p < 0,05).

При визначенні маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ майже в усіх виявлялися зміни рівнів досліджуваних цитокінів та CRP-h у порівнянні з загальноприйнятими референтними значеннями: у 30 (47,6 %) хворих було зафіксовано підвищення рівню IL-1β, у 42 (66,7 %) – підвищення вмісту CRP-h, а підвищення рівню IL-6 було визначено лише у 3 (4,8 %) пацієнтів. У той же

час порівняння з даними контрольної групи продемонструвало достовірне зростання лише рівня CRP-h – майже втричі та частоти підвищення цього маркеру – у 1,5 рази.

Результати визначення маркерів системного запалення у хворих на ХОЗЛ різних клінічних груп, які представлені у табл. 4.2, свідчать про те, що у більшості хворих із клінічних груп В, С і D спостерігалися: статистично значиме збільшення вмісту CRP-h в сироватці крові у порівнянні з контрольною групою, але достовірно підтвердженої різниці між середніми значеннями цього показника і частотою його підвищення у хворих різних клінічних груп визначено не було. При цьому чітко простежувалась тенденція до більш вираженого зростання рівнів CRP-h в сироватці крові у хворих клінічної групи D, яка характеризувалася тяжкими клінічними симптомами, низькими значеннями функціональних показників і високим ризиком можливих ускладнень ХОЗЛ. Середня концентрація CRP-h у сироватці крові цих хворих сягала 22,6 мг/л, майже такою ж вона була у хворих з групи С (19,0 мг/л, $p > 0,05$), в клінічній групі В – 12,0 мг/л ($p > 0,05$). При аналізі частоти виявлення підвищення вмісту CRP-h всередині клінічних груп визначено, що найчастіше його підвищення зустрічалось в групі D (у 72,4 % випадків), ніж в клінічних групах С і В, що також підтверджувало більш тяжкий перебіг ХОЗЛ саме в цій групі хворих.

Звертає на себе увагу зниження у порівнянні з контрольною групою середніх рівнів IL-6 у сироватці крові хворих на ХОЗЛ в клінічних групах С і D, що може свідчити про виснаження функціонального резерву клітин-продуцентів цього цитокіну.

При аналізі рівня концентрації IL-1 β у клінічних групах хворих на ХОЗЛ виявлено, що хворі клінічної групи В мали достовірно більш високий рівень цього цитокіну, ніж у групі практично здорових осіб. Хворі клінічних груп С і D – за значенням середніх концентрацій IL-1 β в сироватці крові достовірно не відрізнялися від осіб без соматичної патології,

Таблиця 4.2

**Маркери системного запалення у осіб контрольної групи та хворих на
ХОЗЛ різних клінічних груп**

Показники	Середнє значення, медіана та межі коливань показників сироватки крові			Частота зростання показників у порівнянні з референтними	
	М	Me	Межі коливань	n ¹	M ± m (%)
Референтні величини					
IL-6 пг/мл	6,3		0,0 – 12,5	–	
IL-1β пг/мл	5,5		0,0 – 11,0	–	
CRP-h мг/л	2,5		0,0 – 5,0	–	
Контрольна група (n = 25)					
IL-6 пг/мл	7,5	5,2	2,8 – 34,7	4	16,0 ± 7,3
IL-1β пг/мл	10,6	3,6	0,1 – 71,4	12	48,0 ± 10,0
CRP-h мг/л	7,1	2,8	0,5 – 33,2	11	44,0 ± 9,9
Хворі на ХОЗЛ група В (n = 22)					
IL-6 пг/мл	12,3	3,8	1,0 – 145,7	2	9,1 ± 6,1
IL-1β пг/мл	31,0	9,4* ^D	0,1 – 138,1	13	59,1 ± 10,5
CRP-h мг/л	18,0	12,0*	0,2 – 52,4	14	63,6 ± 10,3
Хворі на ХОЗЛ група С (n = 12)					
IL-6 пг/мл	7,5	3,5*	2,1 – 51,0	1	8,3 ± 8,0
IL-1β пг/мл	13,6	5,4	0,1 – 101,6	6	50,0 ± 14,4
CRP-h мг/л	20,6	19,0*	0,1 – 52,8	7	58,3 ± 14,2
Хворі на ХОЗЛ група D (n = 29)					
IL-6 пг/мл	3,8	3,1*	1,3 – 9,5	1	3,4 ± 3,4
IL-1β пг/мл	17,6	3,9 ^B	0,1 – 107,9	11	37,9 ± 9,0
CRP-h мг/л	24,7	22,6*	2,4 – 55,5	21	72,4 ± 8,3 [#]

Примітки:

1. n – кількість хворих у групі.
2. n¹ – кількість хворих з підвищенням показника.
3. * – різницю показника в порівнянні з контролем статистично підтверджено за двовибірковим U-критерієм Уїлкоксона (p < 0,05).
4. # – різницю показника в порівнянні з контролем статистично підтверджено за t-критерієм Ст'юдента (p < 0,05).
5. ^{B,C,D} – різницю показника в порівнянні між групами статистично підтверджено за двовибірковим U-критерієм Уїлкоксона (p < 0,05).

але чітко простежувалось зниження цього показника в залежності від тяжкості захворювання – від клінічної групи В до групи D (9,4 пг/мл, 3,5 пг/мл, 3,1 пг/мл, відповідно). Цей факт також можна пояснити зниженням функціональної активності імунних клітин, які синтезують дані цитокіни, але, з іншого боку, можливо, що у більш тяжких хворих відбувається трансформація характеру системного запалення з відповідними імунними реакціями, що характерно при переході від компенсованої до декомпенсованої стадії захворювання.

При аналізі частоти виявлення підвищеного вмісту IL-1 β у хворих різних клінічних груп ХОЗЛ визначено, що найчастіше його підвищення зустрічалось в групах С і В (у 59,1 % та у 50,0 % випадків відповідно), тоді як в клінічній групі D воно мало місце лише у 37,9 % випадків). Це також може свідчити про високий ризик несприятливого перебігу ХОЗЛ в даній клінічній групі, вищий рівень загострень та як наслідок – більший ризик госпіталізації.

Таким чином, було продемонстровано, що у хворих на ХОЗЛ зміни рівнів IL-1 β , IL-6 та CRP-h можуть бути пов'язані як з наявністю самого захворювання, так і з віковими змінами організму. Тому для коректного визначення даних показників доцільно користуватися не загальноприйнятими референтними значеннями, а тими, які відповідають віковій категорії старших за 40 років.

У хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ (клінічні групи С і D) має місце більш виражене підвищення вмісту CRP-h у сироватці крові (у 4 – 6 разів у порівнянні з загальноприйнятими референтними значеннями та у 2 – 3,5 разу у порівнянні з показниками контрольної групи, тотожної за віковим та статевим складом), а також зниження рівнів прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-6. Це свідчить про трансформацію характеру запалення у найбільш тяжких хворих.

Встановлено, що у пацієнтів із ХОЗЛ вираженість системного запалення, за рівнем CRP-h, від клінічної групи В до С та D збільшується в 1,5 рази, що віддзеркалює прогресування даної патології та обумовлює необхідність індивідуалізації підходів при виборі терапевтичних заходів.

4.2. Дослідження місцевого імунітету ротової порожнини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

При дослідженні місцевого імунітету ротової порожнини у пацієнтів I і II груп, першим етапом визначали межі коливань рівня секреторного імуноглобуліну sIgA, прозапального цитокіну IL-1 β і загального білку та виявляли частоти їх відхилення від загальноприйнятих референтних значень. Отримані дані представлені в таблиці 4.3.

Проаналізувавши частоти відхилення імунологічних маркерів місцевого запалення від загальноприйнятих норм у здорових осіб [24, 31, 33, 49, 62, 82, 89, 90, 103], виявлено наступне. Найбільш значними у осіб контрольної групи були відхилення вмісту IL-1 β і sIgA. У 24 (96,0 $\pm$ 3,9) % пацієнтів із 25 було виявлено підвищений рівень IL-1 β ; у 8 (32,0 $\pm$ 9,3) % – підвищений рівень sIgA та лише у 2 (8,0 $\pm$ 5,4) % – він був нижчий за загальноприйняті референтні величини. Підвищення рівню загального білку в слині виявлено не було.

В результаті проведеного обстеження майже в усіх хворих на ХОЗЛ було виявлено зміни імунологічних маркерів місцевого запалення в змішаній слині. У 39 (61,9 $\pm$ 6,1) % хворих із 63 було виявлено підвищений рівень IL-1 β , що вірогідно відрізнялось від частоти посилення продукції цього цитокіну в контрольній групі ($p < 0,05$) за t-критерієм Ст'юдента. У 19 (30,2 $\pm$ 5,8) % ($p < 0,05$) відмічався підвищений рівень sIgA, а у 15 (23,8 $\pm$ 5,4) % ($p < 0,05$) – знижений рівень sIgA, що у 3 рази перевищувало частоту зниження цього маркера в контрольній групі, ($p < 0,05$) за t-критерієм Ст'юдента. Підвищення рівню загального білку було виявлено лише у 3 пацієнтів (4,8 $\pm$ 2,7) % (табл. 4.3). При визначенні концентрації маркерів запалення у хворих на ХОЗЛ і осіб без соматичної патології того самого віку і статі було відмічено достовірне

Таблиця 4.3

Імунологічні показники місцевого запалення у осіб контрольної групи та хворих на ХОЗЛ

Покзники	Середнє значення, медіана та межі коливань показників слини			Відсоток хворих з показниками відмінними від референтних	Напрямок змін
	М	Me	Межі коливань	М ± m %	
Референтні величини					
IL-1β пг/мл	101,0		25,3-175,2		
sIgA мкг/мл	155,6		57,0-260,0		
Загальний білок мг/мл	1,58		0,7-3,0		
Контрольна група (n = 25)					
IL-1β пг/мл	642,0	595,7	27,0-1532,8	96,0 ± 3,9	↑
sIgA мкг/мл	217,0	211,5	37,0-471,2	32,0 ± 9,3 8,0 ± 5,4	↑ ↓
Загальний білок мг/мл	1,6	1,5	0,7-2,7	0,0 ± 0,0	↑
Хворі на ХОЗЛ (n = 63)					
IL-1β пг/мл	342,9	194,1*	11,5-1681,7	61,9 ± 6,1 [#]	↑
sIgA мкг/мл	181,4	154,0	10,1-533,0	30,2 ± 5,8 23,8 ± 5,4 [#]	↑ ↓
Загальний білок мг/мл	1,6	1,3	0,4-6,9	4,8 ± 2,7	↑

Примітки:

1. * – різницю показника в порівнянні з контролем статистично підтверджено за U-критерієм Уїлкоксона ($p < 0,05$);
2. [#] – різницю показника в порівнянні з контролем статистично підтверджено за t-критерієм Ст'юдента ($p < 0,05$);
3. ↑ – збільшення; ↓ – зменшення – напрямки змін.

зменшення вмісту IL-1β в змішаній слині до 194,1 пг/мл (межі коливань 11,5-1681,7 пг/мл) у хворих основної групи на відміну від осіб контрольної групи, де концентрації IL-1β становила 595,7 пг/мл (межі коливань 27,0-1532,8 пг/мл), що

було менше за референтні значення цього показника майже в 3,8 рази ($p < 0,05$) за U-критерієм Уїлкоксона. Це можна пояснити застосуванням в базисній терапії хворих на ХОЗЛ інгаляційних кортикостероїдів, які мають значну протизапальну та імуносупресивну дію. Також спостерігалось незначне зменшення концентрації sIgA до 154,0 мкг/мл (межі коливань 10,1-533,0 мкг/мл) на відміну від осіб контрольної групи за рахунок збільшення кількості хворих із зниженням цього показника.

З огляду на виразність клінічних симптомів, функціональних показників і ризик можливих ускладнень видно, що в клінічних групах В, С і D у більшості хворих спостерігаються: статистично значиме зменшення вмісту IL-1 β в змішаній слині та зміни від нормальної концентрації sIgA в групі В до послаблення антитілоутворення в групі D, що свідчить про зниження можливості формувати адекватну відповідь на мікробні антигени і метаболічні порушення в залежності від тяжкості захворювання. Дані представлені в таблиці 4.4.

Найбільш низькі концентрації IL-1 β та sIgA у складі слини були визначені у пацієнтів клінічної групи D, яка характеризувалася тяжкими клінічними симптомами, низькими значеннями функціональних показників і найбільшим ризиком можливих ускладнень ХОЗЛ.

Концентрація IL-1 β у хворих клінічної групи D сягала 198,7 пг/мл (межі коливань 11,5-1681,7 пг/мл), що статистично значимо відрізнялося від цього показника в клінічній групі В – 112,7 пг/мл (межі коливань 23,8-1460,4 пг/мл), $p < 0,05$ за U-критерієм Уїлкоксона. Показник у групі С займав проміжне значення між В і D і становив 210,5 пг/мл (межі коливань 11,5-1499,5 пг/мл).

При аналізі частоти виявлення підвищення вмісту IL-1 β всередині клінічних груп визначено, що найчастіше його підвищення зустрічалось в групі С (у $75,0 \pm 12,5$ % випадків) ніж в клінічних групах D і В, але дані вірогідно між собою не відрізнялись.

Таблиця 4.4

Імунологічні показники місцевого запалення у хворих на ХОЗЛ в клінічних групах В, С і D

Покзники	Середнє значення, медіана та межі коливань показників слини			Відсоток хворих з показниками відмінними від референтних М ± m %	Напрямок змін
	М	Ме	Межі коливань		
Референтні величини					
IL-1β пг/мл	101,0		25,3-175,2		
sIgA мкг/мл	155,6		57,0-260,0		
Загальний білок мг/мл	1,58		0,7-3,0		
Референтні величини (контрольна група) (n = 25)					
IL-1β пг/мл	642,0	595,7	27,0-1532,8	96,0 ± 3,9	↑
sIgA мкг/мл	217,0	211,5	37,0-471,2	32,0 ± 9,3 8,0 ± 5,4	↑ ↓
Загальний білок мг/мл	1,6	1,5	0,7-2,7	0,0 ± 0,0	↑
Хворі на ХОЗЛ група В (n =22)					
IL-1β пг/мл	335,3	112,7*	23,8-1460,4	54,5 ± 10,6 [#]	↑
sIgA мкг/мл	217,9	177,3 ^D	10,1-533,0	40,9 ± 10,5 ^D 27,3 ± 9,5	↑ ↓
Загальний білок мг/мл	1,7	1,3	0,8-6,9	8,3 ± 8,0	↑
Хворі на ХОЗЛ група С (n = 12)					
IL-1β пг/мл	393,2	210,5*	11,5-1499,5	75,0 ± 12,5	↑
sIgA мкг/мл	205,5	231,6	13,5-378,1	41,7 ± 14,2 25,0 ± 12,5	↑ ↓
Загальний білок мг/мл	1,7	1,2	0,4-5,3	4,5 ± 4,4	↑
Хворі на ХОЗЛ група D (n = 29)					
IL-1β пг/мл	327,8	198,7*	11,5-1681,7	62,1 ± 9,0 [#]	↑
sIgA мкг/мл	143,7	121,9* ^B	10,1-366,4	17,2 ± 7,0 ^B 20,7 ± 7,5	↑ ↓
Загальний білок мг/мл	1,5	1,4	0,5-3,2	4,8 ± 2,7	↑

Примітки:

1. ^{B,C,D} – різницю показника в порівнянні між групами статистично підтверджено за U-критерієм Уїлкоксона (p < 0,05).

2. B,C,D – різницю показника в порівнянні між групами статистично підтверджено за t-критерієм Ст'юдента ($p < 0,05$).
3. * – різницю показника в порівнянні з контролем статистично підтверджено за U-критерієм Уїлкоксона ($p < 0,05$).
4. # – різницю показника в порівнянні з контролем статистично підтверджено за t-критерієм Ст'юдента ($p < 0,05$).
5. ↑ – збільшення; ↓ – зменшення – напрямки змін.

При аналізі даних концентрації sIgA у клінічних групах хворих на ХОЗЛ виявлено, що хворі клінічної групи D мали достовірно більш низький рівень цього імуноглобуліну ніж у групі практично здорових осіб. Хворі клінічних груп C і B – за значенням даних концентрації sIgA в слині достовірно не відрізнялися від практично здорових осіб, але чітко простежувалось вірогідне зниження цього показника в залежності від тяжкості захворювання від клінічної групи B до групи D (від 177,3 мкг/мл до 121,9 мкг/мл, відповідно). Рівень загального білку між групами майже не відрізнявся.

При аналізі частоти виявлення підвищення вмісту sIgA всередині клінічних груп визначено, що найчастіше його підвищення зустрічалось в групах C і B (у $40,9 \pm 10,5$ % та $41,7 \pm 14,2$ % випадків відповідно) ніж в клінічній групі D (в $17,2 \pm 7,0$ % випадків), $p < 0,05$ за t-критерієм Ст'юдента. Це також може свідчити про високий ризик несприятливих подій перебігу генералізованого пародонтиту і ХОЗЛ в клінічній групі D. При аналізі частоти виявлення зниження вмісту sIgA достовірних відмінностей між групами не знайдено.

Встановлено, що для хворих клінічної групи D характерні виражені клінічні симптоми генералізованого пародонтиту, наявність його ускладнення – повна вторинна адентія, а також найбільш низькі рівні імунологічних показників запалення у змішаній слині IL-1 β та sIgA, що є несприятливим фактором перебігу генералізованого пародонтиту і ХОЗЛ. Це свідчить про знижені можливості формування адекватної імунної відповіді на мікробні патогени ротової порожнини, що призводить до колонізації ними слизової

оболонки бронхолегеневої системи.

Додатковим несприятливим фактором, який пригнічує імунну відповідь при ХОЗЛ є застосування інгаляційних кортикостероїдів, які з одного боку мають виражену протизапальну дію, та з іншого боку пригнічують антитілоутворення і синтез необхідних факторів місцевого захисту.

Встановлено, що у досліджуваних хворих відхилення імунологічних показників запалення у змішаній слині пов'язані як з захворюванням на ХОЗЛ і генералізованим пародонтитом, так і з віковими змінами організму, що продемонстрували результати контрольних досліджень у осіб відповідної вікової категорії (від 40 до 80 років).

Основні наукові результати розділу опубліковані в роботах:

1. Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М. І. Гуменюк [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 3. – С. 33–36.

2. Особливості місцевого імунітету ротової порожнини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з генералізованим пародонтитом [Текст] / М. І. Гуменюк, В. І. Ігнат'єва, Ю. О. Матвієнко, Г. С. Харченко-Севрюкова // Астма та алергія. – 2014. – № 2. – С. 31–37.

3. Харченко-Севрюкова, Г. С. Клініко-імунологічні особливості перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Г. С. Харченко-Севрюкова // Астма та алергія. – 2015. – № 1. – С. 45–50.

4. Показники місцевого імунітету ротової порожнини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з генералізованим пародонтитом [Текст]: тези доповідей / М. І. Гуменюк [та ін.] // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття». – Харків, 2015. – С. 78.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ ПОПЕРЕКОВИХ ХРЕБЦІВ І ДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ГУБЧАСТОЇ РЕЧОВИНИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКА ТА БУГРА ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Дистрофічно-деструктивні процеси в тканинах пародонта, а також процеси обміну в кістковій тканині альвеолярного відростка тісно пов'язані з структурно-функціональним станом кісткової системи організму, а також з активністю загальних метаболічних процесів та інтенсивністю ремоделювання кісток скелета [47, 48].

Але слід відзначити, що питання впливу метаболічних порушень кісткової системи на перебіг захворювань пародонту залишається мало вивченим, а представлені результати досліджень – суперечливі [71]. Тому найбільш достовірним методом дослідження структурно-функціонального стану кісткової системи слід вважати дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за допомогою кількісної комп'ютерної томографії (ККТ), яка на сьогодні є найбільш інформативним методом діагностики порушень мінерального обміну кісткової тканини [199, 153]. Застосування ККТ дозволяє одержувати тривимірне зображення та робити пряме визначення щільності, а також виконувати просторовий розподіл сигналів від трабекулярної та кортикальної частини кісток [104, 113].

Відомо, що денситометричні показники обчислюються як результат загального поглинання рентгенівських променів в обсязі зрізу КТ і є сумою всіх коефіцієнтів, що отримуються на ньому в результаті поглинання різними тканинами. Однак одержувані в такий спосіб щільнісні значення кісткової тканини не відбивають дійсного вмісту в ній мінералів через те, що кісткова

тканина складається із трьох денситометрично різних компонентів: багатої кальцієм кісткової сітки, гематогенної м'якої тканини й внутрішньокісткового жиру. Частка жирової тканини в кістці збільшується з віком, зміщуючи співвідношення даних трьох компонентів, що в результаті викликає зниження загального коефіцієнта поглинання в області виміру. Наприклад хребець виглядає з меншою кількістю кісткової тканини, ніж в реальності. Подібного роду проблеми існують для всіх методів остеоденситометрії, коли виміри проводяться в кістках або фрагментах, що містять губчасту речовину. На результати вимірів також впливають зміна жорсткості рентгенівського пучка при проходженні його через тканини, ефект «часткового обсягу» та інші фактори. Для забезпечення стійких стандартів і усунення цих недоліків при проведенні сучасної ККТ використовується спеціальний калібрований фантом, який містить матеріал з відомим еквівалентом кісткових мінералів (гідроксиапатитом кальцію або калію). У цьому випадку комп'ютерна аналітична програма перетворює денситометричні показники в області виміру в значення МЩКТ, які обчислюються по співвідношенню «лінії регресії» між середніми числами комп'ютерного томографа й МЩКТ відомих еквівалентів мінералу, встановленого на каліброваному фантомі.

Метод комп'ютерної денситометрії дозволяє кількісно аналізувати ступінь поглинання рентгенівського випромінювання різними тканинами. Томограф вимірює МЩКТ у поперечному перерізі кістки й дозволяє диференційовано оцінювати щільність у трабекулярній та кортикальній частині, одержуючи дійсні значення МЩКТ у г/см^3 . При використанні цього методу відсутнє проекційне накладення кісткових структур і навколишніх тканин, а також із зони дослідження виключаються змінені ділянки кістки.

При дослідженні можливостей різних методів виміру кісткової маси для оцінки ризику переломів хребців було доказано, що показники комп'ютерної денситометрії з відхиленням від нормальних величин нижче 2 SD на 40,0 % точніше вказують на ймовірність переломів у порівнянні з даними вимірів

рентгенівською денситометрією [13, 84].

Таким чином, комп'ютерна денситометрія має найбільш широкі можливості [13]. Цей метод на сьогодні вважається найбільш інформативним і чутливим у визначенні мінеральної щільності метаболічно більш активної трабекулярної кістки. Це єдиний метод, який дозволяє визначити дійсну густину губчастої речовини кісток з високою точністю й відтворюваністю та одержати візуальну інформацію про її структуру [153, 158].

Різні компоненти губчастої речовини кістки – багата кальцієм кісткова сітки, гематогенна м'яка тканина й внутрішньокістковий жир, мають різні денситометричні показники. Так, жирова тканина має щільність – 110 од. НУ, гематогенна м'яка тканина близько 50 од. НУ, кісткова сітка до 1000 од. НУ та більше. У зв'язку з цим доцільно досліджувати не лише середнє значення щільності на досліджуваній фіксованій площі, а його максимальне значення, яке характеризує наявність щільної кісткової сітки, та мінімальне значення щільності, яке характеризує наявність внутрішньокісткового жиру. Дослідження даних показників дозволить отримати більш повну характеристику структури альвеолярної кістки.

Слід відмітити, що ХОЗЛ виникає у осіб переважно зрілого та похилого віку – після 40 років, тому і вторинний остеопороз при ХОЗЛ розвивається на тлі розвитку інволюційного остеопорозу, який протікає за двома типами – постменопаузальним або сенильним.

Тому завданням дослідження було:

1. Визначити порушення мінерального обміну в клінічних групах хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за допомогою кількісної комп'ютерної денситометрії.
2. Дослідити денситометричні показники щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

3. Провести порівняльну оцінку показників мінерального обміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень і осіб без соматичної патології відповідної вікової категорії (від 40 до 80 років).

При обстеженні хворих на ХОЗЛ і осіб без соматичної патології того ж віку і статті методом кількісної комп'ютерної денситометрії було визначено середнє значення МЩ поперекових (L1–L3) хребців, Z- і T-критерії. За T-критерієм оцінювали наявність остеопенії або ОП. При цьому відмітимо, що під терміном остеопенія позначається доклінічна стадія остеопорозу. Значення T-критерію трактували таким чином: від 3,0 до -1,0 – норма; від -1,0 до -2,5 – остеопенія; від -2,5 до -5,0 – ОП.

За результатами проведеного обстеження встановлено, що у 62 (98,4 %) хворих на ХОЗЛ було виявлено системні патологічні зміни кісткової тканини. У 18 ($28,6 \pm 5,7$) % хворих із 63 було виявлено остеопенію, а у 44 ($69,8 \pm 5,8$) % – ОП, що в 6 разів перевищувало частоту діагностики ОП в контрольній групі. Патологічних змін кісткової системи у хворих І групи не було виявлено лише у 1 пацієнта.

В контрольній групі спостерігалось достовірно більше – 13 ($43,3 \pm 9,0$) % осіб без патології кісткової системи в порівнянні з І групою – 1 ($1,6 \pm 1,6$) %, $p < 0,01$ та достовірно менше осіб – 3 ($10,0 \pm 5,5$) % з наявністю ОП ніж в І групі – 44 ($69,8 \pm 5,8$) %, $p < 0,01$ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Частота виявлення порушень мінерального обміну у пацієнтів I і II груп

Порушення мінерального обміну	I група (n = 63)		II група (n = 30)	
	абс.	%	абс.	%
Без порушень мінерального обміну	1	$1,6 \pm 1,6$	13	$43,3 \pm 9,0\&$
Остеопенія	18	$28,6 \pm 5,7^*$	14	$46,7 \pm 9,1$
Остеопороз (ОП)	44	$69,8 \pm 5,8^{*\#}$	3	$10,0 \pm 5,5^{*\#}\&$

Примітки:

1. * – різниця порівняно з пацієнтами «без супутньої патології» всередині груп статистично значима ($p < 0,01$).
2. # – різниця між остеопенією і остеопорозом всередині груп статистично значима ($p < 0,01$).
3. & – різниця між групами статистично значима ($p < 0,01$).

ОП у II групі було виявлено лише у 3 жінок, які знаходились в постменопаузальному періоді. Але відмітимо, що в контрольній групі 14 ($46,7 \pm 9,1$) % осіб мали прояви остеопенії, які були обумовлені переважно похилим віком пацієнтів і наявністю інволюційних процесів, що відповідало загальностатистичним дослідженням в популяції за літературними даними [71].

Слід відмітити, що у хворих на ХОЗЛ визначення остеопенії або ОП відрізнялося за клінічними групами.

В таблиці 5.2 представлено результати дослідження – виявлення порушень мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ за клінічними групами.

Таблиця 5.2

Виявлення порушень мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ за клінічними групами

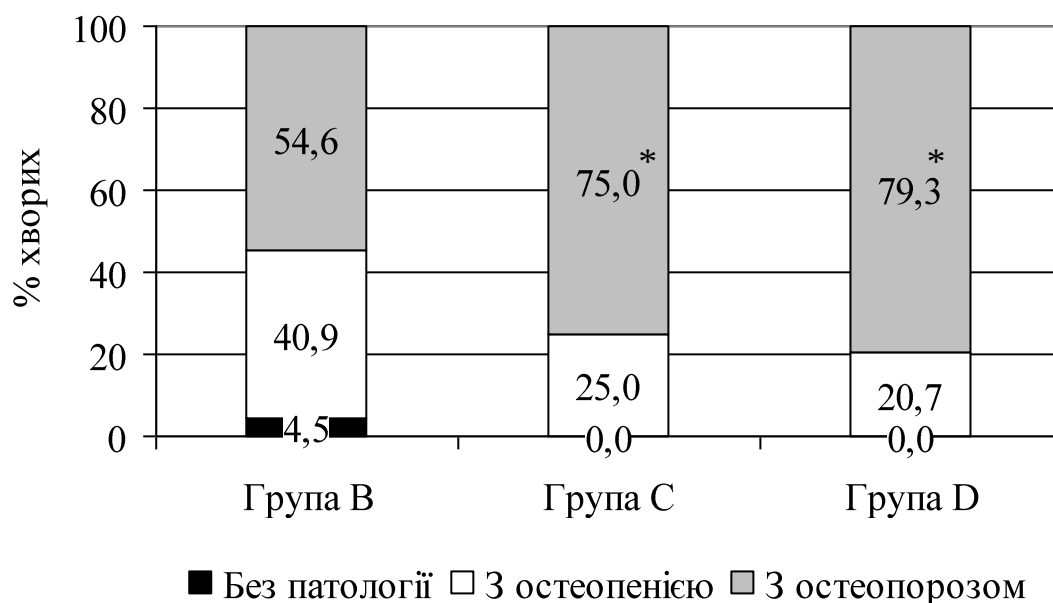
Порушення мінерального обміну	Клінічні групи (n = 63)					
	В (n = 22)		С (n = 12)		D (n = 29)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Остеопенія	9	14,3 ± 4,4	3	4,8 ± 2,7	6	9,5 ± 3,7
Остеопороз (ОП)	12	19,0 ± 4,9	9	14,3 ± 4,4	23	36,5 ± 6,1#

Примітка. # – різниця з групами В і С статистично значима ($p < 0,05$)

Із таблиці видно, що серед обстежених хворих клінічних груп В, С і D, у більшості хворих діагностували ОП. Найбільш чисельною групою, де спостерігалися структурно-функціональні порушення кісткової системи та найбільш часто виявляли остеопороз була клінічна група D, яка характеризувалася найбільш тяжкою вираженістю клінічних симптомів, найбільш низькими значеннями функціональних показників і найбільшим ризиком можливих ускладнень ХОЗЛ.

Так, серед хворих, яким діагностували ОП ($36,5 \pm 6,1$) % від усіх обстежених складали хворі клінічної групи D, що статистично значимо відрізнялось від цього показника в клінічних групах В – ($19,0 \pm 4,9$) %, $p < 0,05$ і С ($14,3 \pm 4,4$) %, $p < 0,05$.

При аналізі частоти виявлення остеопенії та ОП всередині клінічних груп визначено, що ОП діагностували достовірно частіше ніж остеопенію в клінічних групах С і D. Розподіл частоти порушень мінерального обміну всередині клінічних груп хворих на ХОЗЛ представлено на рис. 5.1. В клінічній групі В у ($54,6 \pm 10,6$) % пацієнтів діагностували ОП, у ($40,9 \pm 10,5$) % – остеопенію, а у – ($4,5 \pm 4,4$) % – порушень мінерального обміну не виявлено. В клінічній групі С у ($75,0 \pm 12,5$) % пацієнтів діагностували ОП, а у ($25,0 \pm 12,5$) % – остеопенію.



Примітка. * – різниця між остеопенією і ОП в клінічних групах ХОЗЛ статистично значима ($p < 0,01$).

Рис. 5.1. Частота виявлення порушень мінерального обміну всередині клінічних груп хворих на ХОЗЛ.

В клінічній групі D у $(79,3 \pm 7,5)$ % пацієнтів діагностували ОП та у $(20,7 \pm 7,5)$ % – остеопенію. Отримані дані свідчать про те, що у хворих клінічної групи В статистично значимої різниці між частотою діагностики остеопенії та ОП не спостерігалось. В клінічних групах С і D достовірно переважала частка хворих з ОП.

За Z-, T-критеріями і середнім значенням МЩ поперекових (L1–L3) хребців основна та контрольна групи достовірно відрізнялися між собою. Так, Z-критерій в I групі становив $(-1,03 \pm 0,13)$, а в II групі – $(0,59 \pm 0,23)$, $p < 0,001$. T-критерій в I групі становив $(-3,19 \pm 0,14)$, в II групі – $(-1,29 \pm 0,17)$, $p < 0,001$. Середнє значення МЩ поперекових (L1–L3) хребців в I групі дорівнювалось $(87,7 \pm 3,8)$ мг/см³, а в II групі – $(139,1 \pm 4,7)$ мг/см³, $p < 0,001$ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Z-, T- критерії та середнє значення МЩ поперекових (L1–L3) хребців
у хворих на ХОЗЛ і осіб без соматичної патології**

Показники денситометрії	І група (n = 63)	Клінічні групи хворих на ХОЗЛ			ІІ група (n = 30)
		В (n = 22)	С (n = 12)	Д (n = 29)	
Z	$-1,03 \pm 0,13^*$	$-0,78 \pm 0,23^*$	$-0,93 \pm 0,29^*$	$-1,25 \pm 0,17^*$	$0,59 \pm 0,23$
T	$-3,19 \pm 0,14^*$	$-2,79 \pm 0,26^*$	$-3,26 \pm 0,27^*$	$-3,45 \pm 0,20^*$	$-1,29 \pm 0,17$
МЩ поперекових хребців, мг/см ³	$87,7 \pm 3,8^*$	$97,8 \pm 7,0^*$	$86,0 \pm 7,7^*$	$80,8 \pm 5,3^*$	$139,1 \pm 4,7$

Примітка. * – різниця з ІІ групою статистично значима ($p < 0,001$)

При аналізі Z-, T-критеріїв і середнього значення МЩ поперекових (L1–L3) хребців у клінічних групах хворих на ХОЗЛ також виявлена статистично значима їх різниця в порівнянні з аналогічними показниками у практично здорових осіб.

Відмітимо, що у хворих на ХОЗЛ за клінічними та рентгенологічними даними визначали втрату значної кількості зубів або повну їх відсутність. У жодного із практично здорових осіб повної вторинної адентії не спостерігалось.

Виміри втрати висоти альвеолярного відростка проводилися лише за наявності збережених зубів, де вдавалося диференціювати емалево-цементну частину зуба. При цьому зазначимо, що у 16 (25,4 %) пацієнтів І групи спостерігалася повна вторинна адентія, що не дозволяло провести вимір втрати висоти альвеолярного відростка і обумовлювало велику розбіжність значень ЩАВ.

Втрата висоти альвеолярного відростка була визначена у 46 (73,0 %) хворих I групи і становила ($3,6 \pm 0,1$) мм, що свідчило про високу активність резорбтивно-деструктивних процесів в тканинах пародонту. У практично здорових осіб контрольної групи втрата висоти альвеолярного відростка становила ($2,2 \pm 0,1$) мм, що статистично достовірно відрізнялося від значення цього показника у хворих на ХОЗЛ, $p < 0,001$.

Для оцінки структурно-функціональних порушень щелепно-лицьової ділянки щільність губчастої речовини досліджували в анатомічних зонах, які несуть різне механічне навантаження на кістку – в зоні альвеолярного відростку, де розташовані зуби і відбувається максимальне механічне навантаження, і в зоні бугра верхньої щелепи (ретромаларний простір), де механічне навантаження відсутнє.

При дослідженні ЩАВ враховували фактори, які можуть впливати на структурно-функціональні характеристики губчастої речовини альвеолярного відростка. Слід зазначити, що середнє значення ЩАВ відображає узагальнену структуру ділянки, що досліджується, і не завжди точно характеризує структуру губчастої речовини кістки. Тому для більш детального вивчення структурно-функціональних порушень, додатково досліджували максимальне і мінімальне значення щільності альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи, які дають більш детальне уявлення про структуру губчастої речовини на ділянці дослідження.

Виміри проводили у трьох фіксованих точках з правого та лівого боку: точка 1 – між 1-м і 2-м зубом, точка 2 – між 3-м і 4-м зубом, точка 3 – бугор верхньої щелепи, а за відсутності зубів – враховували місця їх проекції (табл. 5.4, 5.5).

Таблиця 5.4

Щільність губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи (од. Хаусфільда (НУ)) у хворих на ХОЗЛ

Значення щільності губчастої речовини	Права сторона			Ліва сторона		
	1 точка	2 точка	3 точка	1 точка	2 точка	3 точка
Середнє	305,7 ± 23,2	304,9 ± 25,9	92,1 ± 19,4#&	382,6 ± 25,0	314,9 ± 22,5	84,1 ± 17,6#&
Максимальне	776,8 ± 41,7*	835,0 ± 51,5*	539,9 ± 40,9*#&	899,8 ± 38,4*	824,3 ± 45,4*	526,0 ± 38,4*#&
Мінімальне	- 132,1 ± 20,7*	- 129,9 ± 20,4*	- 255,2 ± 19,0*#&	- 29,1 ± 27,4*	- 104,7 ± 23,4*	- 240,7 ± 20,0*#&

Примітки:

1. * – різниця статистично значима порівняно з середнім значенням щільності губчастої речовини ($p < 0,001$).
2. # – різниця статистично значима порівняно з 1 точкою.
3. & – різниця статистично значима порівняно з 2 точкою.

Таблиця 5.5

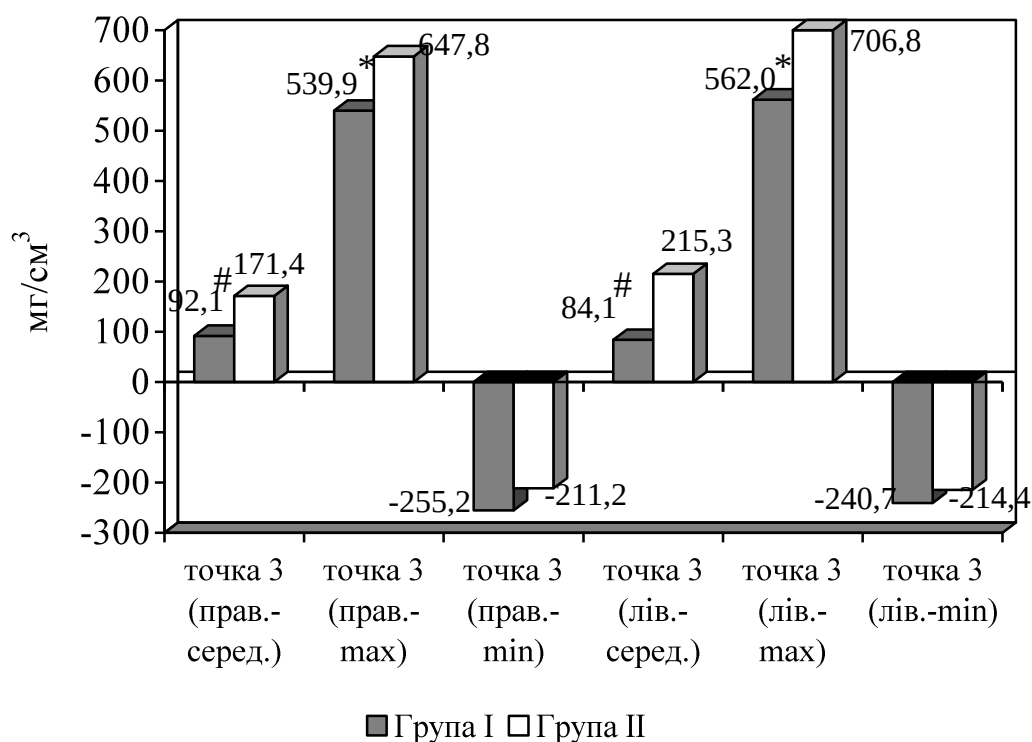
Щільність губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи (од. Хаусфільда (НУ)) у осіб без соматичної патології

Значення щільності губчастої речовини	Права сторона			Ліва сторона		
	1 точка	2 точка	3 точка	1 точка	2 точка	3 точка
Середнє	361,4 ± 33,2	340,3 ± 30,1	171,4 ± 30,7#&	422,1 ± 25,4	376,3 ± 32,8	215,3 ± 49,5#&
Максимальне	903,4 ± 67,5*	948,8 ± 62,8*	647,8 ± 49,0*#&	1018,7 ± 56,8*	956,8 ± 55,0*	706,8 ± 55,7*#&
Мінімальне	- 92,5 ± 29,5*	- 117,0 ± 24,3*	- 211,2 ± 28,9*#&	- 16,5 ± 32,7*	- 106,3 ± 29,3*	- 214,4 ± 32,1*#&

Примітки:

1. * – різниця статистично значима порівняно з середнім значенням щільності губчастої речовини ($p < 0,001$).
2. # – різниця статистично значима порівняно з 1 точкою.
3. & – різниця статистично значима порівняно з 2 точкою.

Отримані дані свідчать, що у всіх досліджуваних значення щільності губчастої речовини в 3-й точці була достовірно ($p < 0,001$) нижче ніж в 1-й і 2-й, що було обумовлено анатомічними особливостями даних ділянок (табл. 5.4, 5.5). Проте у хворих на ХОЗЛ щільність губчастої речовини майже в усіх 3-іх точках була достовірно ($p < 0,05 - 0,01$) нижче, ніж у практично здорових осіб (рис. 5.2).



Примітки:

1. * – різниця між групами статистично значима ($p < 0,05$).
2. # – різниця між групами статистично значима ($p < 0,01$).

Рис. 5.2 – Щільність губчастої речовини бугра верхньої щелепи у хворих на ХОЗЛ і осіб без соматичної патології

В обох групах була відмічена достовірна різниця ($p < 0,001$) між середнім і мінімальним та середнім і максимальним значеннями щільності губчастої речовини по всім заданим точкам (табл. 5.4, 5.5).

Як свідчать отримані дані, в I і II групах середнє і мінімальне значення щільності губчастої речовини у заданих точках статистично значимо не відрізнялися.

Проте максимальне значення щільності губчастої речовини у пацієнтів II групи по всім точкам була достовірно вище, що свідчило про менш виражені резорбтивно-деструктивні процеси кісткової тканини у осіб контрольної групи порівняно з хворими на ХОЗЛ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Максимальна щільність губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи (од. Хаусфільда (НУ)) у пацієнтів I і II груп

Групи хворих	Права сторона			Ліва сторона		
	1 точка	2 точка	3 точка	1 точка	2 точка	3 точка
I група	776,8 ± 41,7	835,0 ± 51,5	539,9 ± 40,9	899,8 ± 38,4	824,3 ± 45,4	526,0 ± 38,4
II група	903,4 ± 67,5*	948,8 ± 62,8*	647,8 ± 49,0*	1018,7 ± 56,8*	956,8 ± 55,0*	706,8 ± 55,7*

Примітка.* – різниця між I і II групами статистично значима ($p < 0,05$)

Отримані результати доводять те, що для характеристики резорбтивно-деструктивних процесів кісток щелепно-лицевої ділянки, доцільно проводити БЗКТ і аналізувати не тільки середні, а й максимальні значення ЩАВ.

Наводимо конкретні приклади даного обстеження хворих I та II груп, які не відрізнялися за віком і статтю.

Як видно з рис. 5.3 на 3D реконструкції кісток лицевого черепа у пацієнта К контрольної групи збережені майже всі зуби верхньої щелепи. На сагітальних зрізах визначаються збережені маляри та нормальна структура альвеолярного відростка.



Рис. 5.3 – 3D та сагітальна реконструкція базових аксіальних зрізів БЗКТ кісток лицевого черепа пацієнта К, 1956 р.н., II групи.

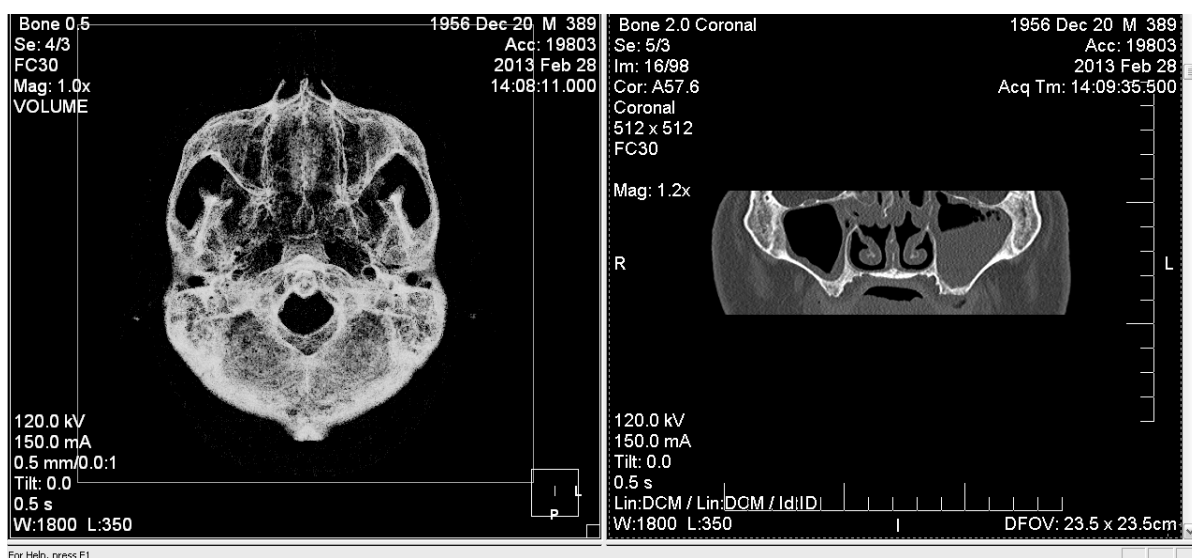


Рис. 5.4 – 3D та сагітальна реконструкція базових аксіальних зрізів БЗКТ кісток лицевого черепа пацієнта Б, 1956 р.н., I групи.

На рис. 5.4 на 3D реконструкції кісток лицевого черепа хворого на ХОЗЛ Б визначається адентія верхньої щелепи, а на сагітальному зрізі – атрофія альвеолярного відростка та наявність поліпу лівої гайморової пазухи.

Таким чином, аналіз тільки клінічних симптомів, які визначають при пародонтологічному обстеженні, не дає повної уяви про ступінь запалення і резорбтивно-деструктивні процеси тканин пародонта у хворих на ХОЗЛ.

За результатами проведених досліджень встановлено, що у хворих на ХОЗЛ спостерігається системне порушення мінерального обміну, що проявляється в значному зменшенні мінеральної щільності кісткової системи, а клінічно діагностується як остеопенія та остеопороз. Остеопороз у хворих на ХОЗЛ виявляється в 6 разів частіше, ніж у практично здорових осіб того ж віку і статті.

Структурно-функціональні порушення губчастої речовини альвеолярного відростка, а також найбільш часте виявлення остеопорозу (у 79,3 % пацієнтів) спостерігається у хворих в клінічній групі D, яка характеризується тяжкою вираженістю клінічних симптомів, низькими значеннями функціональних показників і високим ризиком можливих ускладнень ХОЗЛ.

Системні порушення мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ впливають на розвиток резорбтивно-деструктивних процесів альвеолярної кістки, що призводить до втрати значної кількості зубів або повної вторинної адентії. Для характеристики резорбтивно-деструктивних процесів кісток щелепно-лицьової ділянки доцільно проводити БЗКТ і аналізувати середні і максимальні значення ЩАВ.

Втрата значної кількості зубів або повна вторинна адентія значно впливає на щільність губчастої речовини альвеолярного відростка. Тому для об'єктивної оцінки резорбтивно-деструктивних процесів щелепно-лицьової ділянки і тканин пародонту доцільно додатково досліджувати щільність губчастої речовини бугра верхньої щелепи.

Основні наукові результати розділу опубліковані в роботах:

1. Дослідження мінеральної щільності поперекових хребців і денситометричних показників щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М. І. Гуменюк [та ін.] // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 1. – С. 18–24.
2. Mineral metabolism and pathological process of periodontal in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Electronic resource] / L. O. Iashyna [et al.]. – Access mode:
http://www.thepharmajournal.com/vol3Issue2/Issue_april_2014/15.1.pdf
3. Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М. І. Гуменюк, В. І. Ігнат'єва, Ю. О. Матвієнко, І. Ф. Ільїнська, Г. С. Харченко-Севрюкова // Укр. пульмонол. журн. – 2014. – № 3. – С. 33–36. Журнал зареєстровано в наукометричній базі INDEX COPERNICUS.
4. Харченко-Севрюкова, Г. С. Клініко-імунологічні особливості перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Г. С. Харченко-Севрюкова // Астма та алергія. – 2015. – № 1. – С. 45–50. Журнал зареєстровано в наукометричній базі INDEX COPERNICUS.
5. Клінічні прояви патологічних процесів в тканинах пародонта і денситометричні показники губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М. І. Гуменюк, І. П. Мазур, В. І. Ігнат'єва, М. І. Линник, Г. С. Харченко-Севрюкова, В. В. Куц // Современная стоматология – 2015. – № 2. – С. 16–22.

6. Osteoporosis detection in chronic obstructive pulmonary disease patients
[Text] : тезсы докладов / L. A. Iashyna [et al.] // Материалы VIII съезда
фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. – Ташкент, 2015. – С. 293 – 294.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ДОСЛІДЖУВАНИХ ПАРАМЕТРІВ

Для виявлення взаємозв'язків між перебігом ХОЗЛ і основними чинниками виникнення вторинного системного остеопорозу і генералізованого пародонтиту було проведено кореляційний аналіз в I і II групах.

Вивчались кореляційні зв'язки між критеріями остеопорозу (Z-, T-критеріями, середнім значенням МЩ поперекових (L1–L3) хребців) та щільністю губчастої речовини альвеолярного відростка, бугра верхньої щелепи, тривалістю ХОЗЛ, клінічними симптомами ХОЗЛ і генералізованого пародонтиту, імунологічними показниками, показниками ФЗД, харчовими звичками пацієнтів, тютюнокурінням, переломами кісток в анамнезі, фізичною активністю і якістю життя пацієнтів.

Основними факторами, які призводять до порушення мінерального обміну кісток у хворих на ХОЗЛ слід вважати:

- хронічний запальний процес, збільшення рівня прозапальних цитокінів;
- гіпоксію, яка виникає при прогресуванні бронхіальної обструкції, виникненні гіперінфляції та гіповентиляції легень, зменшенні хвилинного об'єму дихання, недостатності кровообігу, накопиченні CO_2 , молочної кислоти в крові та розвитку хронічного респіраторного ацидозу;
- зниження фізичної активності та толерантності до фізичного навантаження;
- застосування інгаляційних і системних ГКС.

За даними деяких авторів у 90 % хворих на ХОЗЛ із тяжким перебігом спостерігається гіперрезорбція кісткової тканини, що пов'язано з дефіцитом вітаміну D та зниженням фізичної активності. Відомо, що іммобілізація хворого на 6 – 8 тижнів призводить до втрати 10 % щільності кісток та приблизно в 2

рази збільшує ризик переломів [57, 66, 166].

Важливим фактором слід вважати вік хворого. Відомо, що ХОЗЛ розвивається після 40 років [59, 102, 147], тому і вторинний ОП при ХОЗЛ розвивається на тлі розвитку інволюційного остеопорозу, який може протікати за двома типами – постменопаузальним або сенильним.

Харчові звички та образ життя мають велике значення в профілактиці та лікуванні ОП [65, 113]. На Всесвітньому конгресі остеопорозу, остеоартриту і захворювань кістково-м'язової системи (WCO-IOF-ESCEO-2014) були представлені дослідження впливу харчових звичок і фізичної активності на стан кісткової тканини у жінок у віці від 40 до 60 років. Визначено чіткий зв'язок між низьким рівнем вживання молочних продуктів, птиці та м'яса і високим ризиком розвитку ОП. Встановлено, що високий рівень фізичної активності, щоденне перебування під дією прямого сонячного випромінювання, здорове харчування, вживання їжі багатой вітамінами і мінералами, знижує ризик втрати кісткової маси. Фізична активність позитивно впливає на зниження ризику виникнення патології опорно-рухового апарату і пов'язаного з нею больового синдрому. Відмічено, що ранній початок менопаузи підвищує ризик ОП [65].

Загальними факторами ризику розвитку вторинного ОП прийнято вважати: похилий вік, зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), низький індекс маси тіла (ІМТ), переломи в анамнезі до 50-літнього віку, тютюнокуріння, низький рівень вживання кальцію з їжею, сімейний анамнез, застосування ГКС – більше 5 мг преднізолону на добу протягом більше 3 місяців, зловживання алкоголем, наявність системних захворювань [65, 138].

Тому для оцінки можливих зв'язків між Z-, T-критеріями, середнім значенням МЩЦ поперекових (L1–L3) хребців та щільністю губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи було проведено кореляційний аналіз. Оскільки в I групі числові ряди, що їх описують, в основному не підпорядковувались нормальному закону розподілення, для

виявлення кореляційних зв'язків ми використовували непараметричний критерій кореляції Спірмана (табл 6.1). В II групі, в тих випадках, коли числові ряди підпорядковувались нормальному закону розподілення, використовували параметричний критерій кореляції Пірсона (табл 6.2).

Зазначимо, що проведений кореляційний аналіз не виявив кореляційних зв'язків між критеріями ОП і втратою висоти альвеолярного відростка як в I, так і в II групі що могло бути обумовлено неможливістю у даному дослідженні отримати інформативне значення цього показника через втрату значної кількості зубів або повну їх відсутність у багатьох хворих на ХОЗЛ і вікову втрату зубів у пацієнтів контрольної групи.

Кореляційного зв'язку критеріїв ОП з мінімальним значенням щільності альвеолярного відростку та бугра верхньої щелепи також не спостерігалось в обох групах.

Проте в результаті кореляційного аналізу виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між Z-, T-критеріями, середнім значенням МЩ поперекових (L1–L3) хребців та середнім і максимальним значенням щільності альвеолярного відростку та бугра верхньої щелепи у хворих на ХОЗЛ (табл. 6.1).

В II групі кореляційні зв'язки середньої сили спостерігались лише між T-критерієм, МЩ поперекових (L1–L3) хребців та середнім і максимальним значенням щільності альвеолярного відростка тільки в декількох заданих точках, причому тільки в тих, які несуть максимальне навантаження на кістку – 1 і 2 точки (табл. 6.2). Кореляційних зв'язків між Z-критерієм та середнім і максимальним значенням щільності альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи не було виявлено. Це свідчить про те, що у пацієнтів II групи мали місце переважно вікові порушення мінерального обміну, які носили переважно місцевий характер, були пов'язані з віковою втратою зубів і суттєво не впливали на резорбцію кісткової тканини та виникнення системного ОП.

Таблиця 6.1

Кореляційні зв'язки між Z-, Т-критеріями, середнім значенням МЩ поперекових (L1–L3) хребців та середнім і максимальним значенням щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у пацієнтів І групи

Показники	Коефіцієнт кореляції	Права сторона						Ліва сторона					
		1 точка		2 точка		3 точка		1 точка		2 точка		3 точка	
		Середня ЩАВ	Максимальна ЩАВ	Середня ЩАВ	Максимальна ЩАВ	Середня ЩАВ	Максимальна ЩАВ	Середня ЩАВ	Максимальна ЩАВ	Середня ЩАВ	Максимальна ЩАВ	Середня ЩАВ	Максимальна ЩАВ
МЩ поперекових хребців	ρ	-	-	0,3353	0,3348	0,3211	0,3771	0,3786	0,4385	0,4647	0,4127	0,3406	0,3942
	P	-	-	0,0077	0,0078	0,0109	0,0025	0,0024	0,0004	0,0001	0,0009	0,0068	0,0015
Z-критерій	ρ	-	-	0,3174	0,3245	-	0,2845	0,3718	0,4665	0,2955	0,3880	0,3575	0,3771
	P	-	-	0,0119	0,0101	-	0,0250	0,0029	0,0001	0,0197	0,0018	0,0043	0,0025
Т-критерій	ρ	-	-	0,3231	0,3270	0,3231	0,3694	0,3688	0,4268	0,4434	0,4018	0,3446	0,3925
	P	-	-	0,0104	0,0095	0,0104	0,0031	0,0032	0,0005	0,0003	0,0012	0,0061	0,0016

Таблиця 6.2

Кореляційні зв'язки між Z-, T-критеріями, середнім значенням МЩКТ поперекових (L1–L3) хребців та середнім і максимальним значенням щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у пацієнтів II групи

Показники	Коефіцієнт кореляції	Права сторона						Ліва сторона					
		1 точка		2 точка		3 точка		1 точка		2 точка		3 точка	
		Середня ЩАВ	Максимальна ЩАВ	Середня ЩАВ	Максимальна ЩАВ	Середня ЩАВ	Максимальна ЩАВ	Середня ЩАВ	Максимальна ЩАВ	Середня ЩАВ	Максимальна ЩАВ	Середня ЩАВ	Максимальна ЩАВ
МЩ поперекових хребців	ρ (r)	0,4031*	-	0,3706*	-	-	-	0,5608*	-	-	0,4410*	-	-
	P	0,0272	-	0,0438	-	-	-	0,0013	-	-	0,0147	-	-
Z-критерій	ρ (r)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T-критерій	ρ (r)	0,4687#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	P	0,0090	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка. * – коефіцієнт кореляції Пірсона r; # – коефіцієнт кореляції Спірмена r.

Таким чином, отримані результати кореляційного аналізу свідчать про наявність зв'язку між системним порушенням мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ і розвитком резорбтивно-деструктивних процесів верхньої щелепи, що призводило до втрати значної кількості зубів або повної вторинної адентії. Тому для характеристики резорбтивно-деструктивних процесів кісток щелепно-лицьової ділянки доцільно проводити БЗКТ і аналізувати середні і максимальні значення ЩАВ.

Доведено, що у досліджуваних хворих порушення мінерального обміну пов'язані як з захворюванням на ХОЗЛ, так і з віковими змінами організму, що продемонстрували результати контрольних досліджень у осіб відповідної вікової категорії (від 40 до 80 років) без соматичної патології.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено від'ємний зв'язок між Т-критерієм і тривалістю ХОЗЛ ($\rho = -0,255$, $p < 0,05$), що свідчить про підвищення ризику виникнення остеопорозу при тривалому перебігу ХОЗЛ. Зауважимо, що в проведеному дослідженні тривалість перебігу ХОЗЛ враховували від моменту встановлення діагнозу. В клінічній групі В тривалість ХОЗЛ складала ($8,0 \pm 2,2$) років, в групі С – ($14,0 \pm 2,7$) років, в групі D – ($11,1 \pm 0,9$) років. При цьому слід відмітити той факт, що у багатьох хворих перші симптоми захворювання з'являлися набагато років раніше встановленого діагнозу, а деякі хворі лікувалися з приводу інших захворювань доки не було встановлено остаточний діагноз – ХОЗЛ. Тому відслідити справжній термін перебігу ХОЗЛ у цього контингенту хворих залишається малоімовірним. Вирішити проблему гіподіагностики ХОЗЛ і встановлення діагнозу на ранніх стадіях, коли клінічні симптоми маловиражені або ще не проявляються, можливо лише шляхом проведення скринінгових досліджень (за допомогою спірометрії).

Встановлено кореляційний зв'язок між Z-критерієм і ОФВ₁ ($\rho = 0,260$, $p < 0,05$), від'ємний зв'язок між Z-, Т-критеріями і тривалістю тютюнокуріння ($\rho = -0,200$, $p < 0,05$). При цьому не виявлено кореляційних зв'язків критеріїв ОП з

клінічними симптомами ХОЗЛ і ГП, харчовими звичками пацієнтів, переломами кісток в анамнезі, фізичною активністю і якістю життя.

Таким чином, проведений кореляційний аналіз свідчить про те, що у хворих на ХОЗЛ крім вікових змін, має місце вторинне системне порушення мінерального обміну, що клінічно проявляється системним ОП і ГП. Патогенез вторинного системного остеопорозу тісно пов'язан з патогенезом ХОЗЛ.

Методом кореляційного аналізу доведено, що вірогідність виникнення ОП у хворих на ХОЗЛ підвищується з тривалістю основного захворювання, з тривалістю тютюнокуріння та прогресуванням бронхообструкції. Тому своєчасну діагностику і лікування ХОЗЛ, боротьбу з тютюнокурінням слід вважати базовими заходами профілактики розвитку вторинного системного ОП.

Основні наукові результати розділу опубліковані в роботі:

1. Особливості харчових звичок, тютюнокуріння та фізичної активності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з порушеннями мінерального обміну [Текст] / М. І. Гуменюк [та ін.] // Астма та алергія. – 2014. – № 4. – С. 18–27.

РОЗДІЛ 7

АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ПАТОЛОГІЧНИМИ ПРОЦЕСАМИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Дихальна і травнева системи мають багато спільного. Обидві системи анатомічно і функціонально сполучаються через ротову порожнину, а захворювання дихальної системи та порожнини рота мають спільні чинники розвитку, такі як тютюнокуріння, мікробний чинник. Розвиток патологічних процесів в одній із систем безпосередньо впливає на іншу та весь організм в цілому [176].

Але у зв'язку з відсутністю стандартних схем обстеження хворих і діагностики ХОЗЛ із супутніми патологічними процесами ротової порожнини, профілактичні і лікувальні заходи цієї поєднаної патології не розробляються належним чином.

На даний час встановлено, що у хворих на обструктивні захворювання легень відбувається масивна колонізація патогенними та умовно патогенними бактеріями як дихальних шляхів, так і ротової порожнини [78, 169]. Запальні захворювання ротової порожнини безпосередньо впливають на розвиток ХОЗЛ. У свою чергу ХОЗЛ ускладнює перебіг патологічних процесів ротової порожнини. Так, вторинні системні порушення мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ впливають на розвиток резорбтивно-деструктивних процесів альвеолярної кістки, що призводить до втрати значної кількості зубів або повної вторинної адентії.

Регулярне отримання високих доз інгаляційних ГКС у складі базисної інгаляційної терапії сприяє поглибленню дисбалансу мікробіоценозу слизової оболонки дихальних шляхів і ротової порожнини.

Розвиток ГП також залежить від загального мікробного обсеєміння

порожнини рота, кількості зубних нашарувань та концентрації мікробів у них, гігієнічного стану порожнини рота [176].

Як довели проведені дослідження, клініко-імунологічними особливостями перебігу ГП у хворих на ХОЗЛ є виражені дистрофічно-деструктивні процеси тканин пародонта, високі темпи втрати висоти альвеолярного відростку та виявлення рухливості зубів зі значною втратою клінічного прикріплення ясен, глибокими пародонтальними кишнями та значним ступенем мікробного обсіменіння. ГП та його ускладнення у хворих на ХОЗЛ розвиваються на тлі пригнічення місцевого імунітету ротової порожнини, про що свідчить зниження вмісту IL-1 β і sIgA в змішаній слині в порівнянні з особами того самого віку і статті без соматичної патології.

Додатковим несприятливим фактором, який пригнічує імунну відповідь при ХОЗЛ є застосування інгаляційних ГКС, які з одного боку мають виражену протизапальну дію, та з іншого боку пригнічують антитілоутворення і синтез необхідних факторів місцевого захисту, що безпосередньо позначається на мікрофлорі ротової порожнини і трахеобронхіального дерева.

Таким чином, високі показники поширеності та інтенсивності карієсу зубів, патологічних процесів пародонта на фоні незадовільної гігієни порожнини рота, складають комплекс ризиків виникнення ускладнень стоматологічних захворювань, а також потенційно несприятливого впливу на загальний стан організму пацієнта і перебігу ХОЗЛ за рахунок поширення інфекції трахеобронхіальним шляхом та формування осередків одонтогенної інфекції в каріозних порожнинах та пародонті, які сприяють розвитку хронічного системного запалення.

При цьому велика роль відводиться цитокіновій регуляції [11, 12, 81]. Утворені при запальному процесі цитокіни ушкоджують тканини пародонту і призводять до резорбції альвеолярної кістки, що викликає подальшу активацію їх синтезу імунокомпетентними клітинами, в результаті чого продовжується хронізація запалення [54, 161, 168, 188].

У разі порушень місцевих захисних реакцій запальна реакція поширюється, синтез цитокінів збільшується, вони попадають до кровотоку і проявляють свою дію вже на системному рівні. У цьому випадку прозапальні цитокіни впливають практично на всі органи і системи організму, посилюють системне запалення характерне для ХОЗЛ [3, 19-21, 88].

Розвиток запалення при ХОЗЛ супроводжується оксидантним стресом і зміною рівнів як запальних медіаторів, так і гострофазових білків. Серед біомаркерів запалення велике значення має високочутливий С-реактивний протеїн (CRP-h) [1].

В результаті проведених досліджень доведено, що у хворих на ХОЗЛ зміни рівнів IL-1 β , IL-6 та CRP-h можуть бути пов'язані як з наявністю самого захворювання, так і з віковими змінами організму. Тому для коректного визначення даних показників доцільно користуватися не загальноприйнятими референтними значеннями, а тими, які відповідають віковій категорії старших за 40 років.

У хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ (клінічні групи С і D) має місце більш виражене підвищення вмісту CRP-h у сироватці крові (у 4 – 6 разів у порівнянні з загальноприйнятими референтними значеннями та у 2 – 3,5 разу у порівнянні з показниками контрольної групи, тотожної за віковим та статевим складом), а також зниження рівнів прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-6. Це свідчить про трансформацію характеру запалення у найбільш тяжких хворих.

Встановлено, що у пацієнтів із ХОЗЛ вираженість системного запалення, за рівнем CRP-h, від клінічної групи В до С та D збільшується в 1,5 разу, що віддзеркалює прогресування даної патології та обумовлює необхідність індивідуалізації підходів при виборі терапевтичних заходів.

Таким чином, до загальних факторів розвитку патологічних процесів пародонту слід віднести вираженість системного запалення при ХОЗЛ, тяжкість бронхообструкції, знижену фізичну активність і толерантність до фізичного навантаження [5]. Особливої уваги заслуговує виникнення вторинного

системного ОП — як наслідок довготривалої гіпоксії, яка виникає на тлі дихальної недостатності та зниження фізичної активності у хворих на ХОЗЛ із тяжким перебігом, прийому високих доз інгаляційних або системних ГКС [183, 186].

Важливим фактором слід вважати вік хворого, в якому виникає захворювання. Відомо, що ХОЗЛ розвивається у осіб переважно зрілого та похилого віку — після 40 років, тому і вторинний ОП та ГП при ХОЗЛ розвиваються на тлі розвитку інволюційних порушень мінерального обміну, метаболічних та імунологічних розладів [194, 197, 198].

У розвинених країнах ОП — одна з основних проблем охорони здоров'я. Зарубіжні фахівці вважають, що захворювання вже набуло характеру епідемії. Головне, що відрізняє його від інших захворювань опорно-рухового апарату, — це майже повна відсутність клінічних проявів аж до виникнення перелому.

Як показали проведені дослідження, у хворих на ХОЗЛ з вторинним ОП переломи кісток спостерігаються значно рідше в порівнянні з особами без соматичної патології, що пов'язано з поступовим розвитком легенево-серцевої недостатності та зниженням фізичної активності. Тому у цього контингенту хворих ОП часто залишається не діагностованим, у відповідності з чим, лікування супутнього ОП не проводиться своєчасно.

Відомо, що ОП уражає від третини до половини всіх жінок у постменопаузальному періоді. Втрата кісткової маси розпочинається у жінок приблизно із 35–40 років і становить 0,5 – 1 % на рік, та посилюється з настанням менопаузи. У перші 3–5 років постменопаузи цей показник зростає до 3 – 7 % на рік [23, 43, 167].

Втрата кісткової тканини скелету з віком, порушення метаболізму кісткової тканини прискорює процеси резорбції альвеолярного відростка, що обумовлює передчасну втрату зубів [47].

В проведеному дослідженні доведено, що у хворих на ХОЗЛ крім вікових змін, має місце вторинне системне порушення мінерального обміну, що

клінічно проявляється системним ОП і ГП. Патогенез вторинного системного остеопорозу тісно пов'язан з патогенезом ХОЗЛ.

Методом кореляційного аналізу доведено, що ризик виникнення ОП у хворих на ХОЗЛ підвищується з тривалістю основного захворювання, з тривалістю тютюнокуріння та прогресуванням бронхообструкції. Тому своєчасну діагностику і лікування ХОЗЛ, боротьбу з тютюнокурінням слід вважати базовими заходами профілактики розвитку вторинного системного ОП і ГП.

Найбільш вірогідним методом дослідження структурно-функціонального стану кісткової системи слід вважати дослідження МЦКТ. При цьому найбільш інформативним методом діагностики ОП на сьогодні є кількісна комп'ютерна денситометрія. Це єдиний метод, який дозволяє визначити дійсну густину губчастої речовини кісток з високою точністю й відтворюваністю та одержати візуальну інформацію про її структуру [153].

Проведені дослідження довели наявність взаємозв'язку ХОЗЛ з ОП і патологічними процесами пародонту, що стало підставою для розробки сучасного алгоритму діагностики та лікування ХОЗЛ у хворих із патологічними процесами ротової порожнини.

У вирішенні даної проблеми повинні приймати участь лікарі різних спеціальностей (сімейні лікарі, пульмонологи, стоматологи, а при розвитку вторинного системного ОП і високим ризиком виникнення патологічних переломів або вже їх наявністю – й ортопеди-травматологи). Тому для раннього виявлення і лікування ХОЗЛ, патологічних процесів ротової порожнини і вторинного ОП рекомендується наступний алгоритм, розроблений на підставі отриманих результатів проведених досліджень та за даними нормативних документів [1, 23, 59 – 61, 147, 158, 176].

Першою ланкою, куди звертаються хворі з ранніми симптомами даної патології є сімейні лікарі. Підозра на ХОЗЛ повинна виникати у наступних пацієнтів [59, 126]:

- у віці старше 35 років;
- у курців або колишніх курців;
- у пацієнтів, що мають будь-який з симптомів: задишку, хронічний кашель, регулярне виділення харкотиння, часті зимові бронхіти, хрипи в легенях;
- які не мають симптомів, характерних для бронхіальної астми.

При підозрі на ХОЗЛ (рис. 7.1) хворий направляється на консультацію до пульмонолога для остаточного встановлення діагнозу, а також до стоматолога – для виявлення патологічних процесів ротової порожнини. В ситуації, коли не сімейний лікар, а стоматолог вперше виявляє в анамнезі хворого легеневі симптоми, які є підозрою на ХОЗЛ, послідовність дій лікаря має бути наступною. Паралельно з проведенням лікування (за Наказом МОЗ України від 23.11.2004 № 566 “Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги за спеціальностями “Ортопедична стоматологія”, “Терапевтична стоматологія”, “Хірургічна стоматологія”, “Ортодонтія”, “Дитяча терапевтична стоматологія”, “Дитяча хірургічна стоматологія””[61]) патології ротової порожнини, хворий направляється на консультацію та обстеження до сімейного лікаря, яким при підтвердженні легеневих симптомів, які є підозрою на ХОЗЛ, призначається консультація пульмонолога і остаточно визначається діагноз.

У випадку, коли за клініко-рентгенологічними даними стоматологом встановлено діагноз ГП, але без наявності легеневих симптомів, хворому призначається лікування ГП та його ускладнень за відповідним наказом [61], проводяться реабілітаційні заходи та додатково призначається обстеження на ОП.

Діагноз ХОЗЛ підтверджується, якщо при спірометрії визначено $FEV_1/FVC < 0,7$. Вимірювання FEV_1 потрібно для визначення ступеню тяжкості бронхообструкції. Тест на зворотність бронхообструкції зазвичай непотрібний для планування початкової терапії.

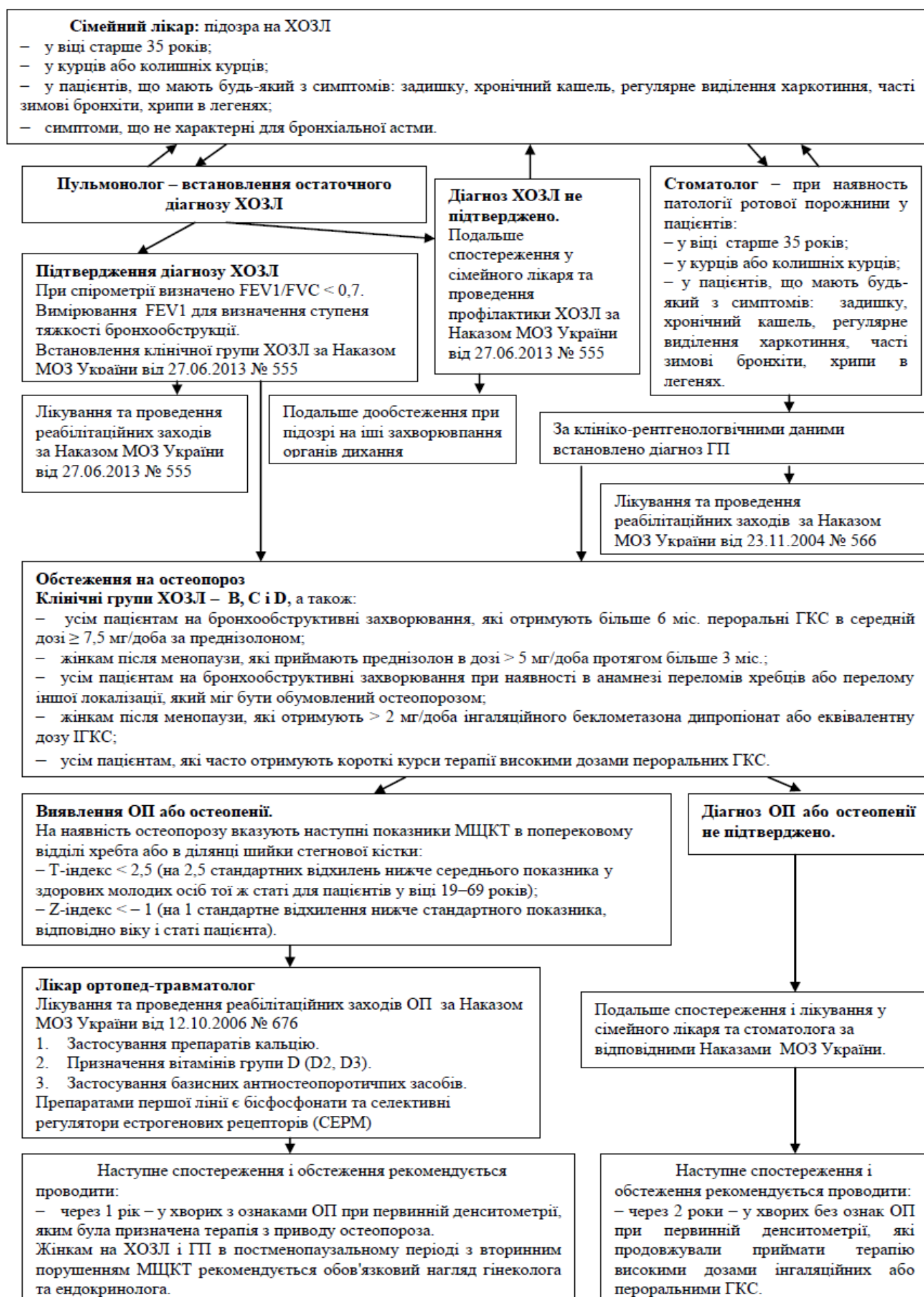


Рис. 7.1 – Алгоритм діагностики та лікування ХОЗЛ у хворих із паталогічними процесами ротової порожнини

При підтвердженні діагноза ХОЗЛ хворий спостерігається у сімейного лікаря (при необхідності призначаються додаткові консультації пульмонолога), проводиться лікування і реабілітаційні заходи за Наказом МОЗ України від 27.06.2013 № 555 “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, “Хронічне обструктивне захворювання легень”” [59]. Якщо діагноз не підтверджено, хворий продовжує спостерігатися у сімейного лікаря за програмою профілактики ХОЗЛ за відповідним наказом [59]. При виявленні патології ротової порожнини хворий одночасно проходить лікування у стоматолога (пародонтолога) з послідовним диспансерним спостереженням [61].

Таким чином, комплексна профілактика, раннє виявлення та лікування ХОЗЛ і патологічних процесів ротової порожнини позитивно вплине на епідеміологічну ситуацію з ХОЗЛ та ГП, сприятиме зниженню рівня виникнення вторинного системного ОП.

Всім хворим на ХОЗЛ з ГП бажано пройти обстеження на ОП. Дослідження МЩКТ рекомендується наступним категоріям хворих [147]:

- усім пацієнтам на ХОЗЛ клінічних груп В, С і D;
- усім пацієнтам на бронхообструктивні захворювання, які отримують більше 6 міс. пероральні ГКС в середній дозі $\geq 7,5$ мг/доба за преднізолоном;
- жінкам після менопаузи, які приймають преднізолон в дозі > 5 мг/доба протягом більше 3 міс.;
- усім пацієнтам на бронхообструктивні захворювання при наявності в анамнезі переломів хребців або перелому іншої локалізації, який міг бути обумовлений остеопорозом;
- жінкам після менопаузи, які отримують > 2 мг/доба інгаляційного беклометазона дипропіонат або еквівалентну дозу інгаляційних ГКС;
- усім пацієнтам, які часто отримують короткі курси терапії високими дозами пероральних ГКС.

На наявність ОП вказують наступні показники МЩКТ в поперековому відділі хребта або в ділянці шийки стегнової кістки [60]:

- Т-індекс $< -2,5$ (на 2,5 стандартних відхилень нижче середнього показника у здорових молодих осіб тої ж статті для пацієнтів у віці 19–69 років);
- Z-індекс < -1 (на 1 стандартне відхилення нижче належного показника, відповідно віку і статі пацієнта).

На наявність остеопенії вказують відхилення Т-індексу в межах від 1 до $-2,5$ стандартних відхилень нижче середнього показника у здорових молодих осіб тої ж статті для пацієнтів у віці 19–69 років.

Хворі на ХОЗЛ і ГП з ОП тяжкого ступеня і наявністю патологічних переломів підлягають стаціонарному лікуванню в спеціалізованих ортопедо-травматологічних відділеннях обласних чи міських лікарень. Пацієнти із підтвердженим денситометрично ОП можуть знаходитися під наглядом лікаря ортопеда-травматолога за місцем проживання в районних поліклініках. До базисної терапії ХОЗЛ і лікування ГП додатково призначається антиостеопоротична терапія та проводяться реабілітаційні заходи за Наказом МОЗ України від 12.10.2006 № 676 “Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеопорозом” [60]. Призначають препарати кальцію, вітаміни групи D (D2, D3), базові антиостеопоротичні засоби. Препаратами першої лінії є бісфосфонати та селективні регулятори естрогенових рецепторів (SERM).

Фармакологічне лікування ОП у хворих на ХОЗЛ і ГП довготривале, спрямоване на ефективне зниження ризику переломів. Недотримання режиму лікування може призвести до погіршення перебігу захворювання. В Україні на сьогодні зареєстровані стронцію ранелат та бісфосфонати (алендронат, ібандронат, ризендронат, золендронат), які в Європі належать до основної групи, та кальцитонін і замісна гормональна терапія. Усі ці препарати

знижують ризик переломів хребців. Деякі з них також знижують ризик неverteбральних переломів та переломів стегнової кістки.

ХОЗЛ розвивається у осіб старше 35 – 40 років, коли в організмі вже відбуваються вікові порушення мінерального обміну, а більшість жінок знаходяться в постменопаузальному періоді. Тому всім жінкам на ХОЗЛ і ГП в постменопаузальному періоді з порушенням МЦКТ рекомендується обов'язковий нагляд гінеколога та ендокринолога [60].

Наступне обстеження на ОП рекомендується проводити [147]:

- через 2 роки – у хворих без ознак ОП при первинній денситометрії, які продовжували приймати терапію високими дозами інгаляційних ГКС або пероральними ГКС;

- через 1 рік – у хворих з ознаками ОП при первинній денситометрії, яким була призначена терапія з приводу ОП.

Основними критеріями ефективності лікування вторинного ОП є відсутність нових патологічних переломів, а також нормалізація або зростання показників мінеральної насиченості та мінеральної щільності кісткової тканини за даними кісткової денситометрії [60].

Запропонований «Алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини» був апробований у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”.

За алгоритмом було обстежено 63 хворих на ХОЗЛ ($FEV_1 - (46,2 \pm 2,0) \%$; $FEV_1/FVC - (50,6 \pm 1,6)$), які склали I групу, із них – 41 чоловік і 22 жінки у віці від 40 до 80 років, середній вік – $(63,8 \pm 1,1)$ роки. Пацієнтів направляли в клініки інституту з інших медичних закладів для уточнення діагнозу, лікування загострень і корекції базисної терапії ХОЗЛ.

Контрольну (II групу) склали 30 осіб без соматичної патології, із них 18 чоловіків і 12 жінок, у віці від 40 до 80 років, середній вік – $(59,6 \pm 1,3)$ року, які добровільно погодилися взяти участь у дослідженні.

За оцінкою вираженості клінічних симптомів, функціональних показників і ризику можливих ускладнень усіх хворих на ХОЗЛ було розподілено на клінічні групи (за Наказом МОЗ України від 27.06.2013 № 555 “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, “Хронічне обструктивне захворювання легень”). 22 (34,9 %) із 63 обстежених хворих були віднесені до клінічної групи В, 12 (19,1 %) – до клінічної групи С, 29 (46,0 %) – до клінічної групи D.

При дослідженні лікарем-стоматологом на підставі даних пародонтологічного обстеження та багатозрізової комп'ютерної томографії щелепно-лицьової ділянки у всіх хворих на ХОЗЛ діагностовано ГП: у 29 (46,0 %) хворих – I ступеня, у 17 (27,0 %) – II ступеня та у 17 (27,0 %) – ускладнення ГП – повну вторинну адентію. Значну частку – 8 (47,0 %) із 17 хворих на ХОЗЛ з повною вторинною адентією складали хворі клінічної групи D, яким крім проведення пародонтологічного лікування, потребувалось широке застосування ортопедичної допомоги.

У всіх осіб контрольної групи, які не мали соматичних захворювань, також були виявлені ознаки ГП, але переважно початкового та I ступеня тяжкості.

Таким чином, за даними клініко-рентгенологічного пародонтологічного обстеження у хворих на ХОЗЛ встановлені більш тяжкі ураження пародонта ніж у осіб того самого віку і статті без соматичної патології.

Із анамнеза відомо, що тільки 3 (4,8 %) хворих на ХОЗЛ мали діагностований супутній діагноз – ОП. Проте за алгоритмом всім 63 хворим на ХОЗЛ і ГП та 30 особам контрольної групи з ГП було проведено обстеження на ОП.

Для виявлення ОП аналізували результати кількісної комп'ютерної денситометрії.

В результаті проведеного обстеження майже у всіх досліджуваних – у 62 (98,4 %) із 63 хворих на ХОЗЛ було виявлено системні порушення мінерального обміну кісткової тканини. У 18 (28,6 %) хворих виявлено остеопенію, а у 44 (69,8 %) – ОП, що в 6 разів перевищувало частоту діагностики ОП в контрольній групі.

Всередині клінічних груп хворих на ХОЗЛ визначено, що ОП діагностували частіше в клінічних групах С і D – у 9 (75,0 %) із 12 і у 23 (79,3 %) із 29 хворих відповідно. В клінічній групі В ОП виявлено у 12 (54,6 %) із 22 пацієнтів.

В контрольній групі, в порівнянні з І групою, спостерігалось достовірно більше осіб без патології кісткової системи – 13 ($43,3 \pm 9,0$) % і 1 ($1,6 \pm 1,6$) %, $p < 0,01$ та достовірно менше осіб з наявністю ОП – 3 ($10,0 \pm 5,5$) % і 44 ($63,8 \pm 5,8$) %, $p < 0,01$ відповідно.

14 (46,7 %) осіб II групи мали прояви остеопенії, які були обумовлені переважно похилим віком пацієнтів і наявністю інволюційних процесів, що відповідало загальностатистичним дослідженням в популяції.

Застосування алгоритму діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини дозволило виявити хворих на ХОЗЛ з ГП і порушеннями мінерального обміну, у яких остеопенія і ОП не були своєчасно діагностовані.

Таким чином, була доведена висока розповсюдженість ОП у хворих на ХОЗЛ, яка в групі, що досліджувалась, складала 69,8 %, а ГП спостерігався у всіх хворих.

Встановлено, що ОП у хворих на ХОЗЛ з ГП виявляється в 6 разів частіше, ніж у осіб без соматичної патології з ГП того самого віку і статті, що

дає підставу вважати наявність ХОЗЛ вагомим фактором ризику розвитку вторинного системного ОП.

Доведено, що обстеження на ОП потребують всі хворі на ХОЗЛ з ГП клінічних груп – В, С і D. Найбільш чисельною групою, де спостерігаються структурно-функціональні порушення кісткової системи є клінічна група D, яка характеризується тяжкими клінічними симптомами, низькими значеннями функціональних показників і найбільшим ризиком можливих ускладнень ХОЗЛ. В цій клінічній групі найбільш часто виявляється ОП – у 79,3 % пацієнтів, спостерігаються більш тяжкі форми ГП та його ускладнення – повна вторинна адентія.

Хворим на ХОЗЛ із патологічними процесами ротової порожнини, а також особам контрольної групи з ГП, у яких були виявлені порушення мінерального обміну, було призначене комплексне лікування (за відповідними наказами) та рекомендовано повторне обстеження на ОП відповідно запропанованому алгоритму.

Даний алгоритм є якісно новим підходом до діагностики та лікування ХОЗЛ у хворих із патологічними процесами ротової порожнини, оскільки дозволяє проводити профілактику, ранню діагностику і лікування ХОЗЛ та патологічних процесів ротової порожнини, що значно запобігає тяжкому перебігу ХОЗЛ, розвитку вторинного системного ОП і ГП.

В якості основних принципів профілактичних і лікувальних заходів при вторинному остеопенічному синдромі у хворих на ХОЗЛ і ГП можна рекомендувати наступні:

1. Профілактика, раннє виявлення та лікування ХОЗЛ і патологічних процесів ротової порожнини;
2. Контроль активності запального процесу; підтримання тривалої ремісії захворювання. Скорочення частоти загострень шляхом адекватного

- застосування інгаляційних кортикостероїдів і бронходилататорів, а також вакцинопрофілактики;
3. Призначення мінімально ефективних доз інгаляційних ГКС в базисній терапії. Використання коротких курсів системних ГКС при загостреннях ХОЗЛ. Уникати, у разі можливості, повторних курсів системних ГКС;
 4. Застосування препаратів із мінімальним остеопоротичним ефектом;
 5. Зниження негативного впливу інших факторів розвитку ОП — паління, зловживання алкоголем, малорухомого способу життя, тривалого голодування тощо;
 6. Своєчасне виявлення і лікування іншої супутньої патології, що впливає на кістковий метаболізм: гіпертиреозидизму, гіперпаратиреозидизму, ураження нирок і системи крові тощо;
 7. Збереження і підтримання позитивного кальцієвого балансу (дієта, додатковий прийом препаратів кальцію в поєднанні з вітаміном D або його активними метаболітами);
 8. Підтримка індексу маси тіла не менше 19 кг/м²;
 9. Проведення фізичної реабілітації, підтримка активного образу життя з адекватним перебуванням на сонці;
 10. Призначення пацієнтам з вираженою остеопенією або ОП базисних антиостеопоротичних препаратів;
 11. За відсутності протипоказань у жінок у постменопаузальний період — препарати замісної гормональної терапії; у передменопаузальний період при порушеннях оваріально-менструального циклу — контроль 17β-естрадіолу і, за необхідності, препарати замісної гормонотерапії, в тому числі андрогени, з урахуванням гормонального профілю;
 12. У чоловіків — контроль рівня тестостерону, за необхідності - замісна терапія андрогенами;

13. Проведення контрольного денситометричного обстеження хворих на ХОЗЛ, які мають підвищений ризик розвитку ОП — клінічні групи В, С і D, а також пацієнтам, яким планується призначення ГКС або які знаходяться на ГКС-терапії;
14. Щорічний денситометричний контроль показників мінеральної насиченості та мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на ХОЗЛ із загрозою розвитку остеопенії або вже наявності зниження кісткової маси в поєднанні з контролем лабораторних маркерів метаболізму.

Основні наукові результати розділу опубліковані в роботах:

1. Алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини [Текст] / М. І. Гуменюк [та ін.] // Астма та алергія. – 2015. – № 2. – С. 12 – 20.
2. Алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини [Текст] : інформаційний лист / Ю. І. Фещенко [та ін.] ; Державна установа “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”. – Київ : НІФП НАМН, 2015. – 4 с.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з наявністю супутньої патології – одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем в усьому світі [46, 59, 147]. Особливої уваги потребують захворювання ротової порожнини.

Дихальна і травнева системи мають багато спільного. Обидві системи анатомічно і функціонально сполучаються через ротову порожнину, а захворювання дихальної системи та порожнини рота мають спільні чинники розвитку, такі як тютюнокуріння, мікробний чинник. Розвиток патологічних процесів в одній із систем безпосередньо впливає на іншу та весь організм в цілому [176].

У хворих на ХОЗЛ масивна колонізація патогенними та умовно патогенними бактеріями виявляється не лише у мокроті, а й у носі, роті та зіві [47, 48]. Регулярне отримання високих доз інгаляційних кортикостероїдних препаратів у складі базисної інгаляційної терапії сприяє поглибленню дисбалансу мікробіоценозу слизової оболонки рота, дихальних шляхів, персистенції патогенних мікроорганізмів [107].

Захист слизових оболонок ротової порожнини здійснюється завдяки наявності захисних механізмів специфічного та неспецифічного характеру. При цьому велика роль відводиться цитокіновій регуляції. Запалення розвивається у відповідь на пошкодження та проникнення у тканини патогенів при участі прозапальних цитокінів, до яких відносяться: IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, хемокіни. Найбільш шкідливу дію при захворюваннях пародонту спричиняє IL-1 [18].

У разі порушень місцевих захисних реакцій запальна реакція поширюється, синтез цитокінів збільшується, вони попадають до кровотоку і проявляють свою дію вже на системному рівні, посилюють системне запалення характерне для ХОЗЛ [3, 88].

Серед біомаркерів системного запалення велике значення має високочутливий С-реактивний протеїн (CRP-h) [1].

Гіпоксичні стани, які виникають при тривалому перебігу ХОЗЛ, призводять до порушення киснево-відновлювальних процесів [142] і трофіки тканин пародонту [146]. Доведено, що хворі на ХОЗЛ відносяться і до групи ризику виникнення порушень мінерального обміну [170, 171]. Остеопороз (ОП) у хворих на ХОЗЛ виникає вторинно – як наслідок системного запального процесу, метаболічних порушень, довготривалої гіпоксії, застосування інгаляційних та системних глюкокортикостероїдів (ГКС), зниження фізичної активності, і носить системний характер [132, 165, 166].

Важливим фактором слід вважати вік хворого, в якому виникає захворювання. ХОЗЛ розвивається у осіб переважно зрілого та похилого віку – після 40 років [22], тому і вторинний ОП при ХОЗЛ розвивається на тлі розвитку інволюційних порушень мінерального обміну, метаболічних та імунологічних розладів [47], що в свою чергу може негативно впливати на виникнення та перебіг генералізованого пародонтиту (ГП).

У зв'язку з відсутністю стандартних схем обстеження хворих і діагностики ХОЗЛ із супутніми патологічними процесами ротової порожнини, профілактичні і лікувальні заходи цієї поєднаної патології не розробляються належним чином.

Тому, метою нашого дослідження було: покращити діагностику патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ шляхом дослідження клінічних симптомів ХОЗЛ, патологічних процесів тканин пародонту, стану місцевого імунітету ротової порожнини та імунологічних маркерів системного запалення, показників системного остеопорозу та дослідження денситометричних показників щільності губчастої речовини альвеолярного відростка, розробити алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини.

Для вирішення цієї мети нами були поставлені наступні задачі:

1. Вивчити клінічні симптоми хронічного обструктивного захворювання легень та особливості супутніх патологічних процесів ротової порожнини.
2. Вивчити стан місцевого імунітету ротової порожнини та імунологічних маркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
3. Визначити порушення мінерального обміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень за допомогою кількісної комп'ютерної денситометрії.
4. Дослідити денситометричні показники щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.
5. Провести аналіз взаємозв'язків досліджуваних параметрів.
6. Розробити алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини.

Обстежено 63 хворих на ХОЗЛ і 30 осіб без соматичної патології того ж віку і статі (від 40 до 80 років). Відбір хворих на ХОЗЛ проводився відповідно до критеріїв Наказу № 555 МОЗ України від 27 червня 2013 року “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, “Хронічне обструктивне захворювання легень”” та основного міжнародного керівництва з діагностики та лікування ХОЗЛ – GOLD [59, 147].

Усі 63 хворих на ХОЗЛ були включені в дослідження і віднесені до основної I групи, із них 41 чоловік і 22 жінки, середній вік – $(63,8 \pm 1,1)$ роки. FEV_1 до проби з бронхолітиком складав $(46,2 \pm 2,0)$ %; FEV_1/FVC – $(50,6 \pm$

1,6). FEV₁ після проби з бронхолітиком – $(48,8 \pm 2,1) \%$; FEV₁/FVC – $(51,6 \pm 1,6)$. Середня тривалість ХОЗЛ складала $(11,2 \pm 1,3)$ роки.

Контрольну (II групу) склали 30 осіб без соматичної патології, із них 18 чоловіків і 12 жінок, середній вік – $(59,6 \pm 1,3)$ року. FEV₁ – $(111,0 \pm 3,3) \%$; FEV₁/FVC – $(78,0 \pm 0,6)$, які добровільно погодились взяти участь у дослідженні.

Для вирішення запланованих завдань були використані такі методи обстеження хворих: клінічні, біохімічні, імунологічні, функціональні, статистичні та додаткові (анкетування, консультація лікаря-стоматолога, кількісна комп'ютерна томографія на багатозрізовому комп'ютерному томографі. Отримані дані заносили до індивідуальної карти хворого.

Для оцінки якості життя хворим на ХОЗЛ пропонувалось заповнювати опитувальник якості життя госпіталю святого Георгія [157].

Для визначення загальних факторів ризику розвитку ОП проводилось додаткове опитування пацієнтів, яке включало: визначення статусу тютюнокуріння, зловживання алкоголем, дослідження харчових звичок, способу життя, проявів рухливості, перебування на сонці, переносимості фізичного навантаження.

Усім пацієнтам додатково проводилась консультація лікаря-стоматолога, яким здійснювалось клінічне стоматологічне та пародонтологічне дослідження з визначенням параклінічних індексів [6]. Результати дослідження вносили в карту пародонтологічного обстеження.

При імунологічному обстеженні визначали маркери системного запалення – IL-6, IL-1 β , CRP-h у сироватці крові [30 – 32, 82]. Маркери місцевого запалення – IL-1 β , sIgA та загальний білок визначали в змішаній слині хворих [31, 33, 63, 82].

Діагностику остеопорозу проводили на багатозрізовому комп'ютерному томографі Aquilion TSX-101A «Toshiba» (Японія) за

допомогою ліцензійної програми «QST Pro» на основі дослідження мінеральної щільності (МЩ) поперекових (L1–L3) хребців.

Щільність губчастої речовини альвеолярного відростка (ЩАВ) і втрату висоти альвеолярного відростка досліджували за допомогою багатозрізової комп'ютерної томографії (БЗКТ), яка проводилась на КТ сканері Aquilion TSX-101A «Toshiba» (Японія) з використанням вільно поширеної програми K-Pacs, з визначенням середнього, мінімального та максимального значення щільності на заданій площі в од. Хаусфільда (од. HU) [13, 153]. Для визначення втрати висоти альвеолярного відростка визначали відстань від емалево-цементного краю до вершини міжзубної перегородки (альвеолярного гребня) [71, 164].

Для визначення особливостей клінічних ознак поєднаної патології хронічного обструктивного захворювання легень із патологічними процесами ротової порожнини проведено комплексний аналіз клінічних симптомів ХОЗЛ і патологічних процесів ротової порожнини.

За оцінкою вираженості клінічних симптомів, функціональних показників і ризику можливих ускладнень усіх 63 хворих на ХОЗЛ було розподілено на клінічні групи [59]. Серед 63 обстежених хворих 22 (34,9 %) були віднесені до клінічної групи В, 12 (19,1 %) – до клінічної групи С, 29 (46,0 %) – до клінічної групи D. Таким чином, більшу частку хворих на ХОЗЛ, які направлялися з інших медичних закладів в клініки інституту для уточнення діагнозу, лікування загострень і корекції базисної терапії, складали хворі з клінічною групою D.

Хворі клінічних груп В, С і D, які взяли участь у дослідженні статистично значимо не відрізнялися за віком, коли був встановлений діагноз ХОЗЛ, середньою тривалістю ХОЗЛ, клінічними симптомами за шкалою mMRCDS і функціональними показниками. Проте хворі клінічних груп С і D мали статистично значимо більшу кількість загострень за останні 12 місяців в порівнянні з хворими клінічної групи В, а пацієнти клінічної групи D мали

більш виражені клінічні симптоми за даними ХОЗЛ-тесту в порівнянні з пацієнтами клінічної групи С – $(23,7 \pm 0,9)$ бали і $(9,4 \pm 0,3)$ бали, $p < 0,01$ відповідно.

В складі протизапальної терапії $52 (82,5 \pm 4,8) \%$ хворих на ХОЗЛ приймали кортикостероїди. Інгаляційні кортикостероїди в складі базисної терапії приймали $49 (77,8 \pm 5,2) \%$ пацієнтів.

Системні побічні дії кортикостероїдів відмічала лише 1 пацієнтка, яка постійно отримувала в складі базисної терапії 5 мг преднізолону на добу протягом 5 років (1.825 мг на рік). В анамнезі вона мала – ОП, діагностований методом денситометрії, в 2004 році – перелом стопи, а в 2008 році їй було проведено ендопротезування тазостегнового суглоба.

Пацієнти без соматичної патології ніколи не проходили обстеження на ОП, а із 63 хворих на ХОЗЛ лише 3-м $(4,8 \pm 2,7) \%$ була проведена денситометрія і встановлено діагноз – ОП. Травматичні переломи в анамнезі частіше мали пацієнти II групи – $11 (36,7 \pm 8,8) \%$, рідше хворі на ХОЗЛ – $14 (22,2 \pm 5,2) \%$, що з нашої точки зору було обумовлено меншою фізичною активністю пацієнтів I групи, але ця різниця не була статистично значимою.

Із супутніх соматичних захворювань у хворих на ХОЗЛ найбільш часто діагностували серцево-судинну патологію – у $41 (65,1 \pm 6,0) \%$ пацієнтів.

У жінок обох груп приблизно в однаковому віці відмічено початок менопаузи – в I групі в $(49,2 \pm 1,0)$ років і в II групі в $(50,9 \pm 0,9)$ років. Середня тривалість менопаузи у жінок в I групі складала $(13,6 \pm 1,8)$ років, а в контрольній групі – $(8,7 \pm 2,6)$ років, $p > 0,05$.

Регулярні прояви рухливості, виконання ранкової зарядки, пешії прогулянки відмічали однаково часто пацієнти I і II груп. Але при цьому свій спосіб життя як малорухливий оцінювали $23 (36,5 \pm 6,1) \%$ хворих I групи і лише $2 (6,7 \pm 4,6) \%$ пацієнтів II групи, $p < 0,001$.

27 ($90,0 \pm 5,5$) % із 30 осіб, які не мали в анамнезі соматичної патології частіше вели середньорухливий спосіб життя в порівнянні з хворими на ХОЗЛ – 40 ($63,5 \pm 6,1$) %, $p < 0,01$. При цьому ні один із хворих на ХОЗЛ не відмітив схильності до високорухливого способу життя.

Особи II групи – 7 ($23,3 \pm 7,7$ %) частіше ніж хворі на ХОЗЛ – 1 ($1,6 \pm 1,6$) %, $p < 0,01$ проводили активний відпочинок з пересуванням на велосипеді.

Про значне зниження фізичної активності та толерантності до фізичного навантаження хворих на ХОЗЛ свідчив тест з 6-хв. ходьбою. Так, середня кількість метрів, яку змогли пройти хворі на ХОЗЛ за 6 хвилин становила ($297,7 \pm 11,7$) м, в той час як пацієнти контрольної групи за той же час долали відстань ($630,7 \pm 14,9$) м, $p < 0,001$.

Відмічено, що пацієнти контрольної групи частіше перебували на сонці – 26 ($86,7 \pm 6,2$) % ніж хворі I групи – 40 ($63,5 \pm 6,1$) %, $p < 0,01$. Уникали перебування на сонці лише 4 ($13,3 \pm 6,2$) % пацієнта II групи, що статистично достовірно відрізнялось від цього показника у хворих на ХОЗЛ – 23 ($36,5 \pm 6,1$) %, $p < 0,01$.

При анкетуванні виявлено, що пацієнти I і II груп не відрізнялися за харчовими звичками. Визначено, що тільки 6 ($9,5 \pm 3,7$) % пацієнтів I групи і 1 ($3,3 \pm 3,3$) % II групи обмежували продукти, які містять кальцій. Проте статистично значимо більше хворих на ХОЗЛ – 10 ($15,9 \pm 4,6$) % приймали препарати кальцію за рекомендаціями лікуючого лікаря в порівнянні з особами контрольної групи – 1 ($3,3 \pm 3,3$) %, $p < 0,05$.

При аналізі анамнезу тютюнокуріння з'ясовано, що курять на даний час 14 ($22,2 \pm 5,2$) хворих на ХОЗЛ і 4 ($13,3 \pm 6,2$) пацієнта контрольної групи. Не курять на даний час, але раніше курили, статистично більше пацієнтів контрольної групи – 24 ($80,0 \pm 7,3$) % в порівнянні з основною групою – 31 ($49,2 \pm 6,3$) %, $p < 0,01$. Хворі на ХОЗЛ мали статистично

значимо більший стаж тютюнокуріння, викурювали або викурюють більшу кількість сигарет на добу. Середній індекс пачко-років в І групі складав $(21,6 \pm 3,3)$, а в II – $(7,1 \pm 2,7)$, $p < 0,01$.

Аналіз якості життя за даними опитувальника госпіталю святого Георгія виявив, що хворі клінічної групи D мали статистично значимо гірший стан якості життя за загальним рахунком – $(64,0 \pm 2,9)$ бали в порівнянні з хворими клінічної групи B – $(52,9 \pm 3,1)$ бали ($p < 0,01$). При цьому в клінічній групі D пацієнти характеризувались більш вираженим обмеженням фізичної активності – $(69,1 \pm 3,7)$ бали ніж в клінічних групах B та C – $(51,2 \pm 3,9)$ бали та $(51,5 \pm 6,3)$ бали відповідно ($p < 0,01$).

Біохімічні показники крові статистично значимо не відрізнялись у пацієнтів І і II груп і знаходились в межах референтних значень. Проте вміст кальцію був нижче референтних значень в обох групах, але статистично значимо не відрізнявся у хворих І і II груп, а також між клінічними групами хворих на ХОЗЛ.

Таким чином, більшість досліджуваних складали хворі на ХОЗЛ, які відносились до клінічної групи D – 29 (46,0 %) і статистично значимо відрізнялись від пацієнтів клінічних груп B і C за результатом САТ (ХОЗЛ-тесту), обмеженням фізичної активності та загальним рахунком опитувальника якості життя госпіталю святого Георгія.

Аналіз анкетних даних не виявив статистично значимої різниці між харчовими звичками хворих на ХОЗЛ і особами без соматичної патології.

Серед факторів, які сприяють порушенню мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ є тривалий стаж тютюнокуріння, високий індекс пачко-років $(21,6 \pm 3,3)$, що значно перевищує цей показник в порівнянні з особами без соматичної патології – $(7,1 \pm 2,7)$, $p < 0,01$, супутні стоматологічні та серцево-судинні захворювання, малорухливий спосіб життя, недостатній час

перебування на сонці, застосування інгаляційних і системних глюкокортикостероїдів.

З приводу стоматологічних захворювань частіше лікувалися особи без соматичної патології – 21 ($70,0 \pm 8,4$) % ніж хворі на ХОЗЛ – 22 ($34,9 \pm 6,0$) %, $p < 0,01$. Пацієнти контрольної групи більш своєчасно зверталися за пародонтологічним лікуванням і ортопедичною стоматологічною допомогою.

При дослідженні лікарем-стоматологом на підставі даних пародонтологічного обстеження та БЗКТ у всіх хворих на ХОЗЛ діагностовано ГП: у 29 (46,0 %) хворих – I ступеня, у 17 (27,0 %) – II ступеня та у 17 (27,0 %) – повну вторинну адентію. У всіх осіб, які не мали соматичних захворювань, також були виявлені ознаки ГП, але переважно початкового та I ступеня тяжкості.

Значна питома вага ускладнених форм карієсу зубів на фоні інгаляційної кортикостероїдної терапії, вторинного імунodefіциту та виражених резорбтивно-деструктивних процесів пародонта спричиняє значну питому вагу видалених зубів у структурі індексу КПВ – ($14,9 \pm 0,8$) у порівнянні з контрольною групою ($6,7 \pm 0,8$), $p < 0,001$.

Таким чином, в структурі стоматологічних захворювань хворих на ХОЗЛ провідне місце займає патологія пародонта, яка клінічно проявляється симптомами ГП I – II ступеня тяжкості та його ускладненням – частковою або повною вторинною адентією, а при збереженні зубів – дефектами зубних рядів та порушеннями оклюзії, що потребує крім пародонтологічного лікування, широкого застосування ортопедичної допомоги даній категорії хворих.

Значну частку – 47,0 % серед хворих на ХОЗЛ з повною вторинною адентією складають хворі клінічної групи D, яка характеризується тяжкими клінічними симптомами ХОЗЛ, низькими значеннями функціональних

показників бронхіальної прохідності та високим ризиком можливих ускладнень ХОЗЛ.

За даними клінічного пародонтологічного обстеження та БЗКТ у хворих на ХОЗЛ статистично достовірно встановлені більш тяжкі ураження пародонта ніж у осіб того ж самого віку і статі без соматичної патології. Особливостями місцевих клінічних ознак захворювання пародонта є помірно виражені ознаки запалення тканин пародонта та різко виражені резорбтивно-деструктивні процеси кісткової тканини альвеолярного відростка, про що свідчить значна рецесія ясен, втрата клінічного прикріплення ясен та виражена втрата висоти альвеолярного відростка, яка у хворих на ХОЗЛ складає ($3,6 \pm 0,1$) мм порівняно з особами без соматичної патології ($2,2 \pm 0,1$) мм, $p < 0,001$.

Високі показники поширеності та інтенсивності карієсу зубів, патологічних процесів пародонта на фоні незадовільної гігієни порожнини рота, складають комплекс ризиків виникнення ускладнень стоматологічних захворювань, а також потенційно несприятливого впливу на загальний стан організму пацієнта і перебігу ХОЗЛ за рахунок поширення інфекції трахеобронхіальним шляхом та формування осередків одонтогенної інфекції в каріозних порожнинах та пародонті, які сприяють розвитку та прогресуванню хронічного системного запалення.

Аналіз результатів імунологічного обстеження продемонстрував, що у хворих на ХОЗЛ зміни рівнів IL-1 β , IL-6 та CRP-h можуть бути пов'язані як з наявністю самого захворювання, так і з віковими змінами організму. Тому для коректного визначення даних показників доцільно користуватися не загальноприйнятими референтними значеннями, а тими, які відповідають віковій категорії старших за 40 років.

У всіх хворих на ХОЗЛ з генералізованим пародонтитом виявлено порушення рівнів маркерів системного запалення та імунологічних показників місцевого імунітету. У хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ (клінічні

групи С і D) мало місце більш виражене підвищення вмісту CRP-h у сироватці крові (у 4 – 6 разів у порівнянні з загальноприйнятими референтними значеннями та у 2 – 3,5 рази у порівнянні з показниками контрольної групи, тотожної за віковим та статевим складом), а також зниження рівнів прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-6, що свідчить про трансформацію характеру запалення у найбільш тяжких хворих.

Встановлено, що рівень високочутливого С-реактивного протеїну (CRP-h) сироватки крові прогресивно збільшується зі зростанням тяжкості перебігу та частоти загострень ХОЗЛ – від клінічної групи В (Me = 12,0 мг/л), при значенні цього показника для даної вікової групи 2,8 мг/л, до клінічної групи С (Me = 19,0 мг/л) та до клінічної групи D (Me = 22,6 мг/л), що віддзеркалює напруженість системного запалення та прогресування ХОЗЛ і генералізованого пародонтиту, обумовлює необхідність індивідуалізації підходів при виборі терапевтичних заходів.

При дослідженні імунологічних маркерів місцевого запалення в змішаній слині визначено, що найбільш низькі значення показників місцевого імунітету (рівня IL-1 β та sIgA) характерні для тяжких хворих (клінічної групи D), що є несприятливим фактором перебігу генералізованого пародонтиту і ХОЗЛ.

Додатковим несприятливим фактором, який пригнічує імунну відповідь при ХОЗЛ є застосування інгаляційних кортикостероїдів, які з одного боку мають виражену протизапальну дію, та з іншого боку пригнічують антитілоутворення і синтез необхідних факторів місцевого захисту.

Аналіз показників мінеральної щільності поперекових хребців і денситометричних показників губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень довів, що дослідження тільки клінічних симптомів, які визначають при пародонтологічному обстеженні, не дає повної уяви про ступінь

запалення і резорбтивно-деструктивні процеси тканин пародонта у хворих на ХОЗЛ.

За результатами проведених досліджень встановлено, що у 98,4 % хворих на ХОЗЛ клінічних груп В, С і D спостерігається системне порушення мінерального обміну, що проявляється в значному зменшенні мінеральної щільності кісткової системи, а клінічно діагностується як остеопенія у 28,6 % хворих та ОП – у 69,8 %, який виявляється в 6 разів частіше, ніж у осіб без соматичної патології того ж самого віку і статі.

Структурно-функціональні порушення губчастої речовини альвеолярного відростка, а також найбільш часто виявлення ОП спостерігається у хворих в клінічній групі D – у 79,3 % пацієнтів.

Встановлено, що системні порушення мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ впливають на розвиток резорбтивно-деструктивних процесів альвеолярної кістки, що призводить до втрати значної кількості зубів або повної вторинної адентії. Для характеристики резорбтивно-деструктивних процесів кісток щелепно-лицьової ділянки доцільно проводити БЗКТ і аналізувати середні і максимальні значення ЩАВ. Втрата значної кількості зубів суттєво впливає на щільність губчастої речовини альвеолярного відростка. Тому для об'єктивної оцінки резорбтивно-деструктивних процесів щелепно-лицьової ділянки і тканин пародонту доцільно додатково досліджувати щільність губчастої речовини бугра верхньої щелепи.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено від'ємний зв'язок між Т-критерієм і тривалістю ХОЗЛ ($\rho = -0,255$, $p < 0,05$), що свідчить про підвищення ризику виникнення ОП при тривалому перебігу ХОЗЛ. Зауважимо, що в проведеному дослідженні тривалість перебігу ХОЗЛ враховували від моменту встановлення діагнозу. В клінічній групі В тривалість ХОЗЛ складала $(8,0 \pm 2,2)$ років, в групі С – $(14,0 \pm 2,7)$ років, в групі D – $(11,1 \pm 0,9)$ років. При цьому слід відмітити той факт, що у багатьох

хворих перші симптоми захворювання з'являлися набагато років раніше встановленого діагнозу, а деякі хворі лікувалися з приводу інших захворювань доки не було встановлено остаточний діагноз – ХОЗЛ. Тому відслідити справжній термін перебігу ХОЗЛ у цього контингенту хворих залишається малоімовірним.

Встановлено кореляційний зв'язок між Z-критерієм і FEV_1 ($\rho = 0,260$, $p < 0,05$), від'ємний зв'язок між Z-, T-критеріями і тривалістю тютюнокуріння ($\rho = -0,200$, $p < 0,05$). При цьому не виявлено кореляційних зв'язків критеріїв ОП з клінічними симптомами ХОЗЛ і ГП, харчовими звичками пацієнтів, переломами кісток в анамнезі, фізичною активністю і якістю життя.

Таким чином, проведений кореляційний аналіз свідчить про те, що у хворих на ХОЗЛ крім вікових змін, має місце вторинне системне порушення мінерального обміну, що клінічно проявляється системним ОП і ГП. Патогенез вторинного системного ОП тісно пов'язан з патогенезом ХОЗЛ.

Вірогідність виникнення ОП у хворих на ХОЗЛ підвищується з тривалістю основного захворювання, з тривалістю тютюнокуріння та прогресуванням бронхообструкції. Тому своєчасну діагностику і лікування ХОЗЛ, боротьбу з тютюнокурінням слід вважати базовими заходами профілактики розвитку вторинного системного ОП і ГП.

На підставі отриманих результатів проведених досліджень та за даними нормативних документів розроблений і рекомендується для впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини.

У вирішенні даної проблеми повинні брати участь лікарі різних спеціальностей (сімейні лікарі, пульмонологи, стоматологи, а при розвитку вторинного системного ОП й ортопеди-травматологи). Першою ланкою, куди звертаються хворі з ранніми симптомами даної патології є сімейні лікарі. Підозра на ХОЗЛ повинна виникати у наступних пацієнтів: у віці старше 35

років; у курців або колишніх курців; у пацієнтів, що мають будь-який з симптомів: задишку, хронічний кашель, регулярне виділення харкотиння, часті зимові бронхіти, хрипи в легенях, які не мають симптомів, характерних для бронхіальної астми. При підозрі на ХОЗЛ хворий направляється на консультацію до пульмонолога для остаточного встановлення діагнозу, а також до стоматолога – для виключення патологічних процесів ротової порожнини. В ситуації, коли не сімейний лікар, а стоматолог вперше виявляє в анамнезі хворого легеневі симптоми, які є підозрою на ХОЗЛ, послідовність дій лікаря має бути наступною. Паралельно з проведенням лікування (за Наказом МОЗ України від 23.11.2004 № 566 “Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги за спеціальностями “Ортопедична стоматологія”, “Терапевтична стоматологія”, “Хірургічна стоматологія”, “Ортодонтія”, “Дитяча терапевтична стоматологія”, “Дитяча хірургічна стоматологія””) патології ротової порожнини, хворий направляється до сімейного лікаря, яким при підтвердженні легневих симптомів, які є підозрою на ХОЗЛ, призначається консультація пульмонолога і остаточно визначається діагноз. У випадку, коли за клініко-рентгенологічними даними стоматологом встановлено діагноз ГП, але без наявності легневих симптомів, хворому проводиться лікування ГП та його ускладнень за відповідним наказом та призначається обстеження на ОП.

Діагноз ХОЗЛ підтверджується, якщо при спірометрії визначено $FEV_1/FVC < 0,7$. Вимірювання FEV_1 потрібно для визначення ступеня тяжкості бронхообструкції. При підтвердженні діагноза ХОЗЛ хворий спостерігається у пульмонолога і підлягає лікуванню й реабілітації за Наказом МОЗ України від 27.06.2013 № 555 “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, “Хронічне обструктивне захворювання легень””. Якщо діагноз не підтверджено, хворий продовжує спостерігатися у сімейного лікаря за програмою профілактики ХОЗЛ

відповідного наказу. При виявленні патології ротової порожнини хворий одночасно проходить лікування у стоматолога (пародонтолога) з наступним диспансерним спостереженням.

Всім хворим на ХОЗЛ і ГП бажано пройти обстеження на ОП. Відзначимо, що ХОЗЛ розвивається в осіб старших за 35 – 40 років, коли в організмі вже відбуваються вікові порушення мінерального обміну, а більшість жінок знаходяться в постменопаузальному періоді. Тому всім жінкам на ХОЗЛ і ГП в постменопаузальному періоді з вторинним порушенням мінеральної щільності кісткової тканини рекомендується обов'язковий нагляд гінеколога та ендокринолога.

За даним алгоритмом обстежено 63 хворих, яким за клініко-функціональним обстеженням було встановлено діагноз ХОЗЛ, а за пародонтологічним обстеженням – діагностовано ГП. У 62 (98,4 %) із 63 хворих на ХОЗЛ з ГП виявлено системні порушення мінерального обміну кісткової тканини. У 18 (28,6 %) хворих було визначено остеопенію, а у 44 (69,8 %) – ОП. Хворим призначено комплексне лікування (за відповідними наказами) та рекомендовано повторне обстеження на ОП.

Підводячи підсумок проведеної роботи, можна відмітити, що даний алгоритм є якісно новим підходом до діагностики та лікування ХОЗЛ у хворих із патологічними процесами ротової порожнини, оскільки дозволяє проводити профілактику, ранню діагностику та лікування ХОЗЛ і патологічних процесів ротової порожнини, що значно запобігає тяжкому перебігу ХОЗЛ, розвитку вторинного системного ОП і ГП.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі шляхом вивчення клінічних симптомів ХОЗЛ, патологічних процесів тканин пародонту, стану місцевого імунітету ротової порожнини та імунологічних маркерів системного запалення, показників системного остеопорозу та дослідження денситометричних показників щільності губчастої речовини альвеолярного відростка представлено вирішення актуальної задачі пульмонології – покращення діагностики патологічних процесів ротової порожнини у хворих на ХОЗЛ.

1. У хворих на ХОЗЛ клінічних груп В, С і D провідне місце в структурі стоматологічних захворювань займає патологія пародонта, що клінічно проявляється симптомами генералізованого пародонтиту I – II ступеня тяжкості та його ускладненням – частковою або повною вторинною адентією. Особливостями клінічного перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на ХОЗЛ є помірно виражені ознаки запалення тканин пародонта та різко виражені резорбтивно-деструктивні процеси кісткової тканини альвеолярного відростка, про що свідчить значна рецесія ясен, втрата клінічного прикріплення ясен та виражена втрата висоти альвеолярного відростка, яка у хворих на ХОЗЛ складає $(3,6 \pm 0,1)$ мм порівняно з особами без соматичної патології того самого віку і статі – $(2,2 \pm 0,1)$ мм, $p < 0,001$.

2. У хворих на ХОЗЛ з генералізованим пародонтитом виявлено порушення рівнів маркерів системного запалення та імунологічних показників місцевого імунітету.

Доведено, що найбільш низькі значення показників місцевого імунітету (рівнів IL-1 β та sIgA) характерні для тяжких хворих (клінічна група D), що є несприятливим фактором перебігу генералізованого пародонтиту і ХОЗЛ.

Установлено, що рівень високочутливого С-реактивного протеїну (CRP-h) сироватки крові прогресивно збільшується зі зростанням тяжкості перебігу та частоти загострень ХОЗЛ – від клінічної групи В (Me = 12,0 мг/л), при

значенні цього показника для даної вікової групи 2,8 мг/л, до клінічної групи С (Me = 19,0 мг/л) та до клінічної групи D (Me = 22,6 мг/л), що відображає напруженість системного запалення та прогресування ХОЗЛ і генералізованого пародонтита, обумовлює необхідність індивідуалізації підходів при виборі терапевтичних заходів.

3. Установлено, що у 98,4 % хворих на ХОЗЛ клінічних груп В, С і D спостерігається системне порушення мінерального обміну, що проявляється в значному зменшенні мінеральної щільності кісткової системи, а клінічно діагностується як остеопенія у 28,6 % хворих та остеопороз – у 69,8 %, який виявляється в 6 разів частіше, ніж в осіб без соматичної патології того ж самого віку і статі.

4. На підставі дослідження денситометричних показників щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень доведено, що системні порушення мінерального обміну у хворих на ХОЗЛ відбуваються паралельно з резорбтивно-деструктивними процесами альвеолярної кістки, що супроводжується розвитком генералізованого пародонтиту та призводить до втрати значної кількості зубів або повної вторинної адентії.

5. Вірогідність виникнення остеопорозу у хворих на ХОЗЛ підвищується з тривалістю основного захворювання ($\rho = -0,255$, $p < 0,05$), тривалістю тютюнокуріння ($\rho = -0,200$, $p < 0,05$) та прогресуванням бронхообструкції ($\rho = 0,260$, $p < 0,05$). Тому своєчасну діагностику і лікування ХОЗЛ, боротьбу з тютюнокурінням слід вважати базовими заходами профілактики розвитку вторинного системного остеопорозу.

6. Розроблений алгоритм діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Всім хворим на ХОЗЛ та підозрою на ХОЗЛ, рекомендується проводити стоматологічне обстеження з метою раннього виявлення патологічних процесів ротової порожнини і проведення своєчасної санації вогнищ запалення, а також дослідження рівня маркера системного запалення CRP-h – як додаткового критерію для визначення тяжкості перебігу ХОЗЛ і генералізованого пародонтиту.

2. Для визначення вираженості резорбтивно-деструктивних процесів кісток щелепно-лицьової ділянки хворим на ХОЗЛ рекомендується обстеження на остеопороз та проведення багатозрізової комп'ютерної томографії з додатковим дослідженням щільності губчастої речовини альвеолярного відростка та бугра верхньої щелепи.

3. Рекомендується застосування алгоритму діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із патологічними процесами ротової порожнини, суть якого полягає у застосуванні додаткових методів обстеження: анкетування для раннього виявлення хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та супутньої патології ротової порожнини, проведення кількісної комп'ютерної денситометрії для виявлення вторинного системного остеопорозу (ОП), консультації лікаря-стоматолога, а при необхідності – інших спеціалістів, якими встановлюється діагноз патології ротової порожнини та порушень мінерального обміну кісткової тканини, і на підставі отриманих даних до базисної терапії ХОЗЛ призначається відповідна терапія супутніх захворювань. Застосування даного алгоритму запобігає тяжкому перебігу ХОЗЛ, розвитку вторинного системного остеопорозу і генералізованого пародонтиту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авдеев, С. Н. С-реактивный белок – новый или старый маркер бронхолегочных инфекций [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 4. – С. 26–32.
2. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 27–30.
3. Алтынбаева, Е. И. Клинико-иммунологические нарушения и их коррекция у больных на ранних стадиях ХОБЛ, работающих в условиях радиохимического производства [Электронный ресурс] : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.43, 14.00.36 / Алтынбаева Екатерина Ивановна; государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию российской федерации». – Самара, 2007. – Режим доступа : <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-immunologicheskie-narusheniya-i-ih-korreksiya-u-bolnyh-na-rannih-stadiyah-hobl-rabotayuschih-v-usloviyah-radiohi#ixzz2oHtGEfgT>
4. Барабанова, Л. В. Иммунные нарушения при воспалительных заболеваниях пародонта (обзор литературы) [Текст] / Л. В. Барабанова, Л. М. Цепов, Р. Я. Мешкова // Вестн. Смоленской мед. акад. – 2000. – № 3. – Р. 63–66.
5. Барер, Г. Роль интерферона и других цитокинов в возникновении и развитии заболеваний пародонта [Текст] / Г. Барер, С. Григорян, Н. Постнова // Cathedra. – 2006. – Том 5, № 3. – С. 54–60.

6. Белоклицкая, Г. Ф. Азбука ручного скейлинга [Текст] / Г. Ф. Белоклицкая, Т. Б. Волинская; Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України. – Київ : «КИТ», 2011. – 67 с.
7. Богдан, А. С. Структурно-функціональний стан пародонта і опорного скелета у жінок в пре- та постменопаузі та шляхи корекції їх порушень [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.22 / А. С. Богдан. – Київ, 2002. – 20 с.
8. Болезни пародонта. Руководство для врачей [Текст] / А. С. Григорян, А. И. Грудянов, Н. А. Рабухина, О. А. Фролова. – Москва : [б. в.], 2004. – 320 с.
9. Борисенко, А. В. Вплив захворювань пародонту на загальний стан організму [Текст] / А. В. Борисенко // Здоров'я суспільства. – 2013. – № 1. – С. 32–37.
10. Булгакова, А. И. Совершенствование местной терапии хронического генерализованного пародонтита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Булгакова А. И. – Москва, 1999. – 22 с.
11. Ветра, Я. Я. Цитокины [Текст] / Я. Я. Ветра, Л. В. Иванова, И. Э. Крейле // Гематология и трансфузиология. – 2000. – Т. 45, № 4. – С. 45–49.
12. Викторова, Т. В. Поиск генетических маркеров ХОБЛ (на примере генной сети ферментов биотрансформации ксенобиотиков) [Текст] / Т. В. Викторова, Г. Ф. Корытина, Д. Г. Янбаева // Материалы 14 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2004. – С. 345.
13. Власова, И. С. Компьютерная томография в диагностике остеопороза [Текст] / И. С. Власова // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 2. – С. 13–15.
14. Волкова, М. Н. Исследование интерлейкина 1 β , интерферона γ , интерлейкина 2 в ротовой жидкости пациентов с хроническим

генерализованным периодонтитом, хроническим гингивитом и периодонтально здоровых [Текст] / М. Н. Волкова, В. В. Янченко // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 46–51.

15. Воронков, Л. Г. Класифікація хронічної серцевої недостатності [Текст] / Л. Г. Воронков [и др.] – Київ : Четверта хвиля, 2002. – 20 с.

16. Вядро, М. М. Цитокины – полифункциональные регуляторы защитных реакций в норме и при патологии [Текст] / М. М. Вядро, С. М. Навашин // Антибиотики и химиотерапия. – 1989. – Т. 34, № 11. – С. 863–869.

17. Данилевський, М. Ф. Заболсвания пародонта [Текст] / М. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко; Нац. медичний ун-т імені О. О. Богомольця. – Київ : Здоров'я, 2000. – 464 с.

18. Демьянов, А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике [Текст] / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 20–35.

19. Добрянський, Д. В. Імунологічно-реологічні порушення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Електронний ресурс] / Д. В. Добрянський. – Режим доступа : <http://izn.com.ua/publikacii/3.doc>.

20. Долгих, В. Т. Основы иммунопатологии [Текст] / В. Т. Долгих. – Москва : [б. в.], 2000. – 200 с.

21. Дудка, П. Ф. Гемореологічні порушення та імунна відповідь у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / П. Ф. Дудка, Д. В. Добрянський, Н. Г. Бичкова // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 3 (додаток). – С. 113.

22. Дядык, А. И. Симпозиум: «Хроническое обструктивное заболевание легких: определение, эпидемиология, патофизиология, клиническая характеристика, диагностические критерии, классификация» [Текст] / А. И. Дядык [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2013. – № 454. – С. 52–60.

23. Європейські рекомендації з діагностики та ведення остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді [Текст] / J. A. Kanis [et al.] // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 4 (34). – С. 10–15.

24. Железняк, В. А. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении кандидоза полости рта [Текст] : Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Железняк Владимир Андреевич; ФГОУ ВПО «Самарский военно-медицинский институт» Министерства Обороны Российской Федерации и НОУ ВПО Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ». – Самара, 2010. – 25 с.

25. Зайцева, Е. М. Клинико-микробиологические параллели и цитокиновый профиль у больных пародонтитом на фоне комплексного лечения с использованием линимента циклоферона [Текст] : Автореф. дис. ... канд. мед. Наук: 14.01.14 / Зайцева Е. М. – Саратов, 2007. – 24 с.

26. Иванова, А. А. Изменения основных показателей общего и местного иммунного статуса у больных с воспалительными заболеваниями пародонта [Текст] / А. А. Иванова, М. М. Морозова, Л. К. Буренкова // Перспективы современной стоматологии. – Екатеринбург, 1997. – Р. 89–91.

27. Иванов, Е. М. Прогнозная оценка течения неспецифических воспалительных заболеваний легких [Текст] / Е. М. Иванов, Е. П. Калинина, Н. В. Козявина // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 1. – С. 14–18.

28. Ільницький, Р. І. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Р. І. Ільницький // Укр. пульмонол. журн.. – 2007. – № 2. – С. 21–25.

29. Иммунологические аспекты болезней пародонта и внутренних органов [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.mifu-ua.com/archive/article_print/12379

30. Инструкция по применению набора реактивов для иммуноферментного анализа интерлейкина – 6 человека «ИФА- ІІL-6» / [Інструкція до набору]. – Санкт-Петербург, Росія : «Цитокин», 2013. – 4 с.

31. Инструкция по применению иммуноферментного набора для определения человеческого интерлейкина – IL-1 β / [Інструкція до набору]. – Санкт-Петербург, Росія : «Цитокин», 2013. – 4 с.
32. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения С-реактивного белка в сыворотке (плазме) крови «СРБ – ИФА» / [Інструкція до набору]. – Москва, Росія : «Хема-Медика», 2013. – 17 с.
33. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения секреторного IgA в биологических жидкостях «Секркторный - IgA – ИФА» / [Інструкція до набору]. – Москва, Росія : «Хема-Медика», 2013. – 17 с.
34. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей [Текст] / Р. Ф. Клемент [и др.] – Л., 1986. – С. 79.
35. Іщук, С. Г. Діагностика порушень газообміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / С. Г. Іщук // Астма та алергія. – 2012. – № 2 – С. 42–56.
36. Кароли, Н. А. Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 70–75.
37. Кароли, Н. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология [Текст] / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиницист. – 2007. – № 1. – С. 13–19.
38. Коваленко, В. М. Патогенетичні аспекти розвитку остеопорозу у пацієнтів із ревматологічними хворобами як основа концепції лікування [Текст] / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба, О. П. Борткевич // Український медичний журнал. – 2011. – № 5 (85). – С. 46–53.

39. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите / Т. П. Иванюшко [и др.] // Стоматология. – 2000. – № 4. – С. 13–16.

40. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико–биологических исследованиях с использованием Excel. [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Київ : Морион, 2000. – 320 с.

41. Лемецкая, Т. Н. Клинико-экспериментальное обоснование классификации болезней пародонта и патогенетические принципы лечебнопрофилактической помощи больным с патологией пародонта [Текст] : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Лемецкая Т. Н. ; М., 1998. – 62 с.

42. Линник, Н. И. Многосрезовая компьютерная томография во фтизиопульмонологии: стандартизация исследования и программное обеспечение [Текст] / Н. И. Линник, Н. Н. Мусиенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 3 – С. 65–69.

43. Літовка, І. Г. Кісткова тканина в умовах дефіциту навантаження [Текст] / І. Г. Літовка // Київ : ДП «Інформаційно – аналітичне агентство», 2011. – 243 с.

44. Леснухіна, Г. Л. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту з корекцією порушень перекисного окислення ліпідів [Текст] : Автореф. дис. канд. мед. наук / Леснухіна Г. Л. – Київ, 2000. – 20 с.

45. Лисенко, Г. І. Цитокіновий дисбаланс у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості його корекції індукторами інтерферону [Текст] / Г. І. Лисенко, Т. О. Ситюк // Укр. Пульмонол. журн. – 2008. – № 1. – С. 22–25.

46. Ляшук, П. М. Актуальні питання хронічних обструктивних захворювань легень [Текст] / П. М. Ляшук, Г. Д. Коваль, Р. П. Ляшук // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 2 (41). – С. 38–40.

47. Мазур, І. П. Взаємозв'язок стану тканин пародонта, перебігу генералізованого пародонтиту та структурно-функціонального стану кісткової системи [Текст] / І. П. Мазур // Проблеми остеології. – 2004. – № 1. – С. 44–49.

48. Мазур І. П. // Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань пародонта при порушенні системного кісткового метаболізму та їх корекція [Текст]: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.01.22 / Ірина Петрівна Мазур; Інститут стоматології академії медичних наук України. – Одеса, 2006. – 32 с.

49. Малежик, М. С. Состояние адаптивного иммунитета при хроническом генерализованном пародонтите у лиц пожилого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца [Електронний ресурс]. – Режим доступа : http://стоматолог/литература/7_100702.doc.htm

50. Мащенко, І. С. Новые аспекты патогенеза и лечения генерализованного пародонти та [Текст] / І. С. Мащенко, А. В. Самойленко // Вісник стоматології. – 2002. – № 1. – С. 12–15.

51. Мащенко, І. С. Обмен цитокинов у больных с генерализованным пародонтитом [Текст] / І. С. Мащенко // Современная стоматология. – 2004. – № 1. – С. 73–75.

52. Мельников, О. Ф. Концепция диагностики иммунной недостаточности на основе определения уровня защитных белков в секретах [Електронний ресурс] / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2006. – №3. – Режим доступа : <http://kiai.com.ua/article/54.html>.

53. Мельничук, Г. М. Гінгівіт, пародонти, пародонтоз: особливості лікування [Текст] / Г. М. Мельничук, М. М. Рожко, Н. В. Нейко. – Івано–Франківськ, 2004. – 284 с.

54. Михайлюк, І. О. Стан імунної системи легенів в нормі і при хронічних неспецифічних захворюваннях [Текст] / І. О. Михайлюк, О. Г.

Курик, Ю. П. Артиш // Галицький лікарський вісник. – 2005. – Т. 12, № 4. – С. 152–154.

55. Мищенко, Н. Контроль над ХОЗЛ – возможен ли он сегодня? [Текст] / Н. Мищенко // Здоров'я України. – 2011. – № 1 (13). – С. 10–11.

56. Моисеева, Е. Л. Опыт клинического применения Полиоксидония в комплексной терапии заболеваний органов дыхания [Текст] / Е. Л. Моисеева, К. И. Соловьёв, Г. В. Гришенков // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, №7. – С. 595–599.

57. Мостовой, Ю. М. Дисфункція скелетних м'язів при хронічному обструктивному захворюванні легень [Текст] / Ю. М. Мостовой, Г. В. Демчук, В. Л. Побережець // Медичний журнал «Здоров'я України». – 2014. – № 1 (25) – С. 12–15.

58. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 № 128 “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія””. – [Чинний від 2007-03-19]. – Київ : Міністерство Охорони Здоров'я України, 2007. – 146 с.

59. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 “Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, “Хронічне обструктивне захворювання легень””. – [Чинний від 2013-06-27]. – Київ : Міністерство Охорони Здоров'я України, 2013. – 92 с.

60. Наказ МОЗ України від 12.10.2006 № 676 “Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеопорозом” : [Електронний ресурс] / МОЗ України. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061012_676.html

61. Наказ МОЗ України від 23.11.2004 № 566 “Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги за спеціальностями “Ортопедична стоматологія”, “Терапевтична стоматологія”, “Хірургічна стоматологія”,

“Ортодонтія”, “Дитяча терапевтична стоматологія”, “Дитяча хірургічна стоматологія”” : [Електронний ресурс] / МОЗ України. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20040831_435.html

62. Нормы лабораторных анализов: слюна [Електронний ресурс] / Медицинская информационно-консультационная система. – Режим доступа : <http://ill.ru/>

63. Определение белка методом Лоури-Фолина [Текст] / Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К Джонс // Справочник биохимика: «Мир». – 1991. – С. 466.

64. Особенности микрофлоры полости рта и локальные факторы иммунитета у больных хроническим пародонтом [Текст] / Т. П. Иванюшко [и др.] // Материалы 6-го Съезда ассоциации стоматологов России. – Москва, 2000. – С. 206–207.

65. Остеопороз и остеоартроз: что нового [Текст] / По материалам Всемирного конгресса по остеопорозу, остеоартриту и заболеваниям костно-мышечной системы (WCO-IOF-ESCEO-2014), г. Севилья (испания) // Новости медицины и фармации. – 2014. – № 7-8 (499-500). – С. 6–8.

66. Остеопороз и хроническое обструктивное заболевание лёгких [Текст] / А. В. Глухов [и др.] // Медичний журнал «Новости медицины и фармации». – 2010. – № 318. – С. 28–32.

67. Островський, М. М. Гендерні особливості хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / М. М. Островський // Здоров'я України. – 2011. – № 3/1. – С. 20–21.

68. Оценка эффективности и переносимости иммуносупрессивной терапии в комплексном лечении красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта [Текст] / Ю. Н. Перламутров, Ю. П. Глазкова, А. В. Терещенко, Г. В. Виха // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 4. – С. 40–44.

69. Оцінка результатів функціональних легеневих тестів у хворих на бронхообструктивні захворювання легень з тяжким перебігом [Текст] / Ю. І. Фещенко [та ін.] // Матеріали науково-практичної конференції «Пріоритетні питання діагностики і терапії внутрішніх хвороб». – Харків, 2008. – С. 139.

70. Палковский, С. В. Переносимость физической нагрузки у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / С. В. Палковский // Астма та алергія. – 2008. – № 1–2. – С. 106.

71. Поворознюк, В. В. Костная система и заболевания пародонта. [Текст] / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур. – Київ : Экспрес, 2003. – 446 с.

72. Поворознюк, В. В. Роль FRAX в прогнозировании риска переломов [Электронный ресурс] / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21687>.

73. Поворознюк, В. В. Менопауза и костно-мышечная система. – [Текст] / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева. – К. : Экспрес, 2004. – 512 с.

74. Полянская, М. А. Спирометрия в оценке нарушений функции дыхательной системы [Текст] / М. А. Полянская // Здоров'я України. – 2008 р. – № 3/1. – С. 48–49.

75. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания [Текст] : справочник врача “Пульмонолог. Фтизиатр” / под ред. Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина. – Київ : ТОВ “Доктор-Медиа”, 2007. – 430 с.

76. Риггз, Б. Л. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение [Текст] / Б. Л. Риггз, Л. Д. Мелтон. – Москва : СПб., 2000. – 273 с.

77. Ривелл, П. А. Патология кости [Текст] / П. А. Ривелл : Пер. с англ. – Москва : Медицина, 1993. – 386 с.

78. Ріпецька, О. Р. Значення цитологічного та мікробіологічного аналізу вмісту пародонтальних кишень для контролю ефективності лікування пародонтиту [Текст] / О. Р. Ріпецька, В. С. Кухта, Г. Н. Саричева // Новини стоматології. – 2005. – № 1 (42). – С. 29–32.

79. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в тканях пародонта [Текст] / Л. В. Ковальчук [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 24–26.

80. Садрутдинова, Н.Р. Эффективность неспецифической иммунопрофилактики обострений хронической обструктивной болезни лёгких у работников машиностроительного предприятия [Электронный ресурс] : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.43, 14.00.36 / Садрутдинова Наиля Рауфовна; государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию российской федерации». – Самара, 2007. – Режим доступа : <http://medical-diss.com/medicina/effektivnost-nespetsificheskoy-immunoprofilaktiki-obostreniy-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-u-rabotnikov-mashi#ixzz2oHsKbKb5>

81. Самойленко, А. В. Дисбаланс в системе цитокинов больных генерализованным пародонтитом и его коррекция цитокинотерапией [Текст] /А. В. Самойленко, И. С. Мащенко, А. Ю. Макаревич // Современная стоматология. – 2001. – № 2. – С. 41–43.

82. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа [Текст] / Л. В. Ковальчук [и др.]. – М. : Изд-во Российского гос. мед. ун-та., 2001. – 81 с.

83. Соболева, Л. А. Клинико-иммунологические аспекты использования линимента циклоферона в терапии больных пародонтитом [Текст] : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Соболева Л. А. – Волгоград, 2004. – 22 с.

84. Соболевская, А. А. Диагностика постменопаузального остеопороза методом количественной компьютерной томографии и мониторинг заместительной гормональной терапии [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / А. А. Соболевская – Москва, 2003. – 165 с.

85. Современный взгляд на этиологию и патогенез заболеваний пародонта [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://stomatolog-24.narod.ru/r_45.html

86. Сравнительная оценка местного применения иммуномодуляторов при пародонти те [Текст] / Г. М. Барер, С. С. Григорян, Б. Ю. Суражев, Н. В. Постнова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 105-летию со дня рождения проф. Е. Е. Платонова. – Москва, 2006. – С. 21–25.

87. Стоматологический компендиум – заболевания пародонта: гингивит [Текст]. – Medical World Bisness Press. – 2004. – 19 с.

88. Суркова, Е. А. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ [Текст] / Е. А. Суркова, Н. А. Кузубова, Т. П. Сесь, Арег А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 4–5. – С. 340–354.

89. Тарасенко, Л. М. Биохимия органов полости рта [Текст] : Учебное пособие для студентов факультета подготовки иностранных студентов / Л. М. Тарасенко, К. С. Непорада .– Полтава : видавництво «Полтава», 2008. – 70 с.

90. Теплова, С. Н. Секреторный иммунитет [Текст] / С. Н. Теплова, Д. А. Алексеев. – Челябинск : [б. в.], 2002. – 200 с.

91. Терапевтична стоматологія. Захворювання пародонта [Текст]: учб. посібник для студентів медичних вузів / М. Ф. Данилевський, А. В. Борисенко, А. М. Політун та ін.; під заг. ред. М. Ф. Данилевського; Нац. медичний ун-т імені О. О. Богомольця (Київ, Україна). – К.: Медицина, 2008. – 616 с.

92. Фещенко, Ю. І. Бронхообструктивні захворювання: сучасний стан проблеми [Текст] / Ю. І. Фещенко / Здоров'я України – 2011. – № 4 (16) – С. 8–11.

93. Фещенко, Ю. І. Динаміка колонізуючої мікрофлори верхніх дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму в процесі лікування [Текст] / Ю. І. Фещенко // Астма та алергія. Науково-практичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 5–8.

94. Фещенко, Ю. І. Стандарти діагностики и лечения бронхиальной астмы и ХОЗЛ [Текст] / Ю.І. Фещенко // Здоров'я України. – 2012. – № 4 (20). – С. 11–13.

95. Фещенко, Ю. І. Место хронического воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких, способы его коррекции [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2008. – № 3/1. – С. 20–21.

96. Фещенко, Ю. І. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ [Текст] / Ю. І. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2 – С. 6–8.

97. Фещенко, Ю. І. Основы спирометрии и ее особенности при хроническом обструктивном заболевании легких [Текст] / Ю. І. Фещенко, Л. А. Яшина, М. А. Полянская // Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 22–27.

98. Фещенко, Ю. І. Трудно переоценить важность пульмонологических проблем для современного общества [Текст] / Ю. І. Фещенко // Здоров'я України. – 2008. – № 3/1. – С. 3.

99. Фещенко, Ю. І. Хроническое обструктивное заболевание лёгких – актуальная медико-социальная проблема [Текст] / Ю.І. Фещенко // Украинский пульмонологический журнал – 2011. – № 2. – С. 6.

100. Фрейдлин, И. С. Иммунная система и ее дефекты [Електронний ресурс] / И. С. Фрейдлин. – Режим доступа : <http://www.medbookaide.ru/books/fold9001/book2032/p6.php>.

101. Френке, Ю. Остеопороз [Текст] / Ю. Френке, Г. Рунге // М. : Медицина, 1995. – С. 12–15.

102. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (національна угода) [Текст] / Ю. І.

Фещенко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал – 2013. – № 3. Додаток – С. 7–12.

103. Цитокины. Цитокиновый статус *ex vivo*/ [Інструкція-посібник до наборів]. – Новосибирск, Росія : «Вектор-Бест», 2013. – 12 с.

104. Чернова, Т. О. Рентгенологическая диагностика остеопороза [Текст] / Т. О. Чернова, В. Я. Игнатков // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т.2, №1. – С. 71–77.

105. Черняев, А. Л. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза [Электронный ресурс] /А. Л. Черняев, М. В. Самсонова // ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва. – Режим доступа : <http://www.evrika.ru>

106. Широбоков, В. П. Бактериологический спектр содержимого пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом [Текст] / В. П. Широбоков, А. В. Борисенко, Л. И. Тивоненко // Современная стоматология. – 2003. – № 2. – С. 29–32.

107. Шихнабиева, Э. Д. Клинико-иммунологическое обследование комплексного лечения пародонта, сочетанного с хронической обструктивной болезнью легких, с применением полиоксидония [Электронный ресурс] : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.21 / Шихнабиева, Эльмира Даировна; Дагестанская государственная медицинская академия (ДГМА). – Волгоград, 2007. – Режим доступа : <http://www.dissercat.com/catalog/meditsinskie-nauki/stomatologiya>

108. Шуба, Н. М. Остеопороз – актуальная проблема XXI века: современное представление о патогенезе и терапии [Текст] / Н. М. Шуба // Український ревматологічний журнал. – 2008. – № 2 (32). – С. 5–11.

109. Яшина, Л. А. Базисная терапия больных ХОЗЛ [Текст] / Л. А. Яшина // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2 – С. 7–8.

110. Яшина, Л. А. Контроль над воспалительным процессом при ХОЗЛ [Текст] // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2 – С. 23–24.
111. Яшина, Л. А. Обоснование целесообразности и анализ эффективности комбинированной терапии хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Л. А. Яшина // Астма та алергія. – 2011. – № 2. – С. 37–42.
112. Яшина, Л. А. Современные тенденции в лечении ХОЗЛ: от купирования симптомов к целенаправленному патогенетическому лечению [Текст] / Л. А. Яшина / Здоров'я України. – 2011. – № 4 (16). – С. 3–5.
113. A reference standard for the description of osteoporosis [Text] / J. A. Kanis [et al.] // Bone. – 2008. – Vol. 42. – P. 467–475.
114. Airway inflammation in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8 [Text] / Y. C. Yamamoto [et al.] // Chest. – 1997. – Vol. 112. – P. 505–510.
115. Analysis of IL-1 α (-889) and TNF α (-308) gene polymorphism in Brazilian patients with generalized aggressive periodontitis [Text] / M. N. de Freitas, A. V. Imbronito, A. C. Neves, F. D. Nunes // Eur Cytokine Netw. – 2007. – № 18. – P. 142–147.
116. Anti-Tissue Antibodies Are Related to Lung Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / B. Núñez [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. 1025–1031.
117. Andress, D. L. Bone histomorphometry of renal osteodystrophy in diabetic patients [Text] / D. L. Andress, G. Herez, J. B. Kopp // J. Bone Miner. Res. – 1987. – № 2. – P. 525–531.
118. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond [Text] / J. R. W. Van Den Bergh [et al.] // Current Osteoporosis Reports. – 2010. – Vol. 8. – P. 131–137.
119. Association of the IL-1RN2 allele with periodontal diseases [Text] / A. Berdeli [et al.] // Clin Biochem. – 2006. – № 39. – P. 357–362.

120. ATS Statement : Guidelines for the Six—Minute Walk Test [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 111–117.
121. Avdonina, L. I. Tuberculous periodontitis [Text] / L. I. Avdonina, L. E. Gedymin, W. Erokhin // Probl. Tuberk. – 1993. – Vol. 4. – P. 4–7.
122. Barnes, P. J. ABC of chronic pulmonary disease. Future treatments [Text] / P. J. Barnes // BMJ. – 2006. – № 333. – P. 246–248.
123. Barrett, A. P. Significance of oral bacteria in acute leukemia [Text] / A. P. Barrett // J. Oral Med. – 1987. – Vol. 42. – P. 248–250.
124. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma [Text] / T. T. Dam [et al.] // Osteoporosis International. – 2010. – Vol. 21. – P. 1341–1349.
125. Borg G. A. Psycho-physical bases of perceived exertion [Text] / G. A. Borg // Med. Sci Sports Exerc. – 1982. – Vol. 14. – P. 377–381.
126. Buist, A. S. Risk factors for COPD [Text] / A. S. Buist // Eur. Resp. Rev. – 1996. – Vol. 6, № 39. – P. 253–258.
127. Buist, A. S. Smoking and other risk factors [Text] / A. S. Buist, W. M. Vollmer // Textbook of respiratory medicine / In: Murray J.F., Nadel J.A., eds. – Philadelphia: W. B. Saunders, 1994. – P. 1259–1287.
128. Candidate genes for COPD in two large data sets [Text] / P. S. Bakke [et al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 37. – P. 255–263.
129. Celenligil, H. In situ characterization of gingival mononuclear cells in rapidly progressive periodontitis [Text] / H. Celenligil // J. Clin. Periodontal. – 1990. – Vol. 17, № 4. – P. 207–210.
130. Chemotactic mediators of Th₁ T-cell trafficking in smokers and COPD patients [Text] / S. Brozyna [et al.] // COPD. – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. 4–16.
131. Chronic Cigarette Smoke Exposure Primes NK Cell Activation in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / G. T. Motz [et al.] // The Journal of Immunology. – 2010. – Vol. 184. – P. 4460–4469.

132. Chronic obstructive pulmonary disease and mortality following hip fracture: a population-based cohort study [Text] / C. de Luise [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. – 2008. – Vol. 23. – P. 115–122.

133. Circulating fibronectine to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD [Text] / S. F. Man [at al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32. – P. 1451–1457.

134. COPD, bone metabolism and osteoporosis [Text] / A. Lehouck [et al.] // *Chest*. – 2011. – Vol. 139. – P. 648–657.

135. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / R. A. Incalzi [et al.] // *Respir. Med.*. – 2000. – Vol. 94. – P. 1079–1084.

136. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review [Text] / L. Verboom [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 34. – P. 209–218.

137. Dahl, M. C-reactive protein is a strong predictor of prognosis in COPD [Text] / M. Dahl // *Respiratory Medicine*. – 2007. – Vol. 3, № 4. – P. 122.

138. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease. Contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadalfunction [Text] / F. Igbal [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. – 2008. – Vol. 23. – P. 115–122.

139. Dongari-Bagtzoglou, A. I. Increased presence of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis [Text] / A. I. Dongari-Bagtzoglou, J. L. Ebersole, M. Herrera-Abreu // *J. Periodontol.* – 1998. – Vol. 69, № 8. – P. 899–910.

140. Dual Energy X-ray Absorptiometry Outcomes in Male COPD Patiens After Treatment With Different Glucocorticoid Regimens [Text] / E. F. Dubois [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 1456–1463.

141. Ebeling, P. R. Osteoporosis in men [Text] / P. R. Ebeling // *The New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358. – P. 1474–1482.

142. Feshchenko, Y. Evaluation of the gas exchange abnormalities in COPD patients with the use of capnometry [Text] / Y. Feshchenko, L. Iashyna, S. Ishchuk // ERS 21th Annual Congress : abstracts. – Barcelona, 2011. – P. 3578.

143. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK [Text] / J. A. Kanis [et al.] // Osteoporosis International. – 2008. – Vol. 19. – P. 385–397.

144. Gabay, C. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation [Text] / C. Gabay, I. Kushner // N. Engl. J. Med. – 1999. – № 340. – P. 448–454.

145. Genetic segregation analyses of serum IgG2 levels [Text] / M. L. Marazita [et al.] // Am. J. Hum. Gene. – 1996. – № 58. – P. 1042–1049.

146. Ghali, R. F. The Potential Link Between Periodontitis and Systemic Diseases – An overview [Text] / R. F. Ghali // Journal of Advanced Medical Research. – 2011. – Vol. 1. – P. 24–35.

147. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // National Institutes of Health National Heart & Lung and Blood Institute. – Updated 2013. – 80 p.

148. Gurses, N. Immunohistochemical characterization of lymphoid subsets in chronic adult periodontitis [Text] / N. Gurses, F. Uhlu, M. Hekimgil // J. of Nihon Univ. School of Dentistry. – 1996. – Vol. 38, № 2. – P. 94–101.

149. Haffajee, A. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases [Text] / A. Haffajee, S. S. Socransky // Periodontol. – 2000. – 1994. – № 5. – P. 78–111.

150. Hayday, A. The ins and outs of body surface immunology [Text] / A. Hayday, J. L. Viney // Science. – 2000. – № 290. – P. 97–100.

151. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes [Text] / J. Garcia-Aymerich [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66. – P. 430–437.

152. Influence of Smoking Status on Cough Reflex Sensitivity in Subjects with COPD [Text] / K. Sitkauskienė [et al.] // *Lung*. – 2009. – V. 187, № 1. – P. 37–42.

153. Issever, A. S. New techniques for the diagnosis of osteoporosis [Text] / A. S. Issever, T. M. Link // *Radiology*. – 2006. – Vol. 46. – P. 872–880.

154. Jeffcoat, M. K. Systemic osteoporosis and oral bone loss: evidence shows increased risk factors [Text] / M. K. Jeffcoat, C. H. Chesnut // *J. of the American Dental Association*. – 1993. – Vol. 124 (11). – P. 49–56.

155. Jeffcoat, M. K. Oral bone loss, osteoporosis, and preterm birth: What do we tell our patients now? [Text] / M. K. Jeffcoat, N. Geurs // *Compendium*. – 2001. – Vol. 22. – P. 22–27.

156. Jeffcoat, M. K. Postmenopausal bone loss and its relationship to oral bone loss [Text] / M. K. Jeffcoat, C. E. Lewis, M. S. Reddy // *Periodontology*. – 2000. – Vol. 23. – P. 94–102.

157. Jones, P. W. St George's respiratory questionnaire for COPD patients (SGRQ-C) manual [Text] / P. W. Jones, Y. Forde; St George's University of London. – London, 2008. – 15 p.

158. Jorgensen, N. R. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients [Text] / N. R. Jorgensen, P. Schwarz // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2008. – Vol. 14. – P. 122–127.

159. Karadag, F. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease [Text] / F. Karadag, S. Kirdar, A. B. Karulc // *European Journal of Internal Medicine*. – 2008. – Vol. 19. – P. 104–108.

160. Klemetti, E. Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease [Text] / E. Klemetti [et al.] // *J. Clin. Periodontol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 184–188.

161. Koj, A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines [Text] / A. Koj // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1996. – № 131. – P. 84–94.

162. Langhammer, A. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? [Text] / A. Langhammer, S. Forsmo, U. Syversen // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2009. – Vol. 4. – P. 365–380.

163. Lee, J. EPHX1 polymorphisms, COPD and asthma in 47,000 individuals and in meta-analysis [Text] / J. Lee, B.G. Nordestgaard, M. Dahl // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 37. – P. 18–25.

164. Linden, G. J. Periodontal systemic associations: review of the evidence [Text] / G. J. Linden, A. Lyons, F. A. Scannapieco // J. Clin. Periodontol. – 2013. – Vol. 40, Suppl. 14. – P. 8–19.

165. Management of osteoporosis in men: an update and case example [Text] / A. Khan [et al.] // Canadian Medical Association Journal. – 2007. – Vol. 176. – P. 345–348.

166. McEvoy, C. O. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. O. McEvoy [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 704–709.

167. Mohammad, A.R. The strength of association between systemic postmenopausal osteoporosis and periodontal disease [Text] / A. R. Mohammad, M. Brunsvold, R. Bauer // International Journal of Prosthodontics. – 1996. – 9. – P.479–483.

168. Mukhopadhyay, S. Role of TNF α in pulmonary pathophysiology [Text] / S. Mukhopadhyay, J. R. Hoidal, T. K. Mukherjee // Respiratory Research. – 2006. – Vol. 125, № 7. – P. 1465–1467.

169. Oral infections and systemic diseases [Text] / P. Holmstrup, A. H. Poulsen, L. Andersen, T. Skuldbol, N. E. Fiehn // Dent. Clin. North. Am. – 2003. – Vol.47, №3. – P. 575–598.

170. Osteoporosis Prevalence and Associated Factors in Patients With COPD: A Cross-Sectional STUDY [Text] / D. R. Silva [et al.] // Respiratory Care. – 2011. – Vol. 56. – P. 961–968.

171. Praet, J. P. Risk osteoporosis in men with chronic bronchitis [Text] / J. P. Praet [et al.] // Osteoporos Int. – 1992. – Vol. 2. – P. 257–261.
172. Quantitative assessment of inflammatory cytokine gene expression in chronic adult periodontitis [Text] / F. A. Roberts, R. D. Jr. Hockett, R. P. Bucy, S. M. Michalek // Oral Microbiology & Immunology. – 1997. – Vol. 12, № 6. – P. 336–344.
173. Quantitative computed tomography and aerosol morphometry in COPD and α 1-antitrypsin deficiency [Text] / S. B. Shaker [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 25. – P. 23–30.
174. Ringe, J. D. Osteoporosis in men [Text] / J. D. Ringe // Medicographia. – 2010. – Vol. 32. – P. 71–78.
175. Role of soluble interleukin-6 receptor in inflamed gingiva for binding of interleukin-6 to gingival fibroblasts [Text] / K. Naruishi [et al.] // J. Periodontol. Res. – 1999. – Vol. 34, № 6. – P. 296–300.
176. Scannapieco, F. A. Periodontal Disease and Overall Health: A Clinician's Guide [Text] / F. A. Scannapieco, J. M. Mylotte. – Pennsylvania : Colgate-Palmolive Company, 2010. – 178 p.
177. Screening for osteoporosis, screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians [Text] / A. Qaseem [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2008. – Vol. 148. – P. 680–684.
178. Severe chronic obstructive pulmonary disease: Association with marginal bone loss in periodontitis [Text] / I. Leuckfeldt [et al.] // Respiratory Medicine. – 2008. – Vol. 102. – P. 488–494.
179. Shi, F. Measurement and analysis of bone mineral density of lumbar vertebrae and alveolar bone in patients with periodontitis [Text] / F. Shi, S. Yu, L. Xu // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 1996. – Vol. 31 (1). – P. 3–5.
180. Silverman, S. L. The utility and limitations of FRAX: a US perspective [Text] / S. L. Silverman, A. D. Calderon // Current Osteoporosis Reports. – 2010. – Vol. 8. – P. 192–197.

181. Skeletal microstructural abnormalities in postmenopausal women with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. A. Kulak [et al.] // *Jornal of Bone and Mineral Research*. – 2010. – Vol. 25. – P. 1931–1940.

182. Smoke exposure as a determinant of autoantibody titre in $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency and COPD [Text] / A. M. Wood [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 32–38.

183. Stockley, R. A. Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention [Text] / R. A. Stockley // *Curr. Med. RES. Opin.* – 2009. – № 25(5). – P. 1235–1245.

184. Straka, M. Parodontitis и atherosclerosis существует ли между ними связь? [Text] / M. Straka // *Новое в стоматологии*. – 2001. – Том 8, № 98. – С. 26–33.

185. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: resalt of a 2-year study [Text] / J. D. Ringe // *Respiratory International*. – 2009. – Vol. 29. – P. 311–315.

186. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis [Text] / P. Vestergaard [et al.] // *Calcified Tissue International*. – 2008. – Vol. 82. – P. 249–257.

187. The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study [Text] / J. W. Dodd [et al.] // *Thorax*. – 2011. – Vol. 66. – P. 425–429.

188. The Cytokine Handbook. [Text] / Ed. A.W. Thomson and M.T. Lotze. – London : «Academic Press», 2003. – 189 p.

189. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Cigarette Smoke-induced Emphysema [Text] / J. J. Atkinson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – P. 876–884.

190. Underestimation of airflow obstruction among young adults using $FEV_1/FVC < 70\%$ as a fixed cut-off : a longitudinal evaluation of clinical and

functional outcomes [Text] / I. Cerveri [et al.] // Thorax. – 2008. – Vol. 63. – P. 1040–1045.

191. Use of non-steroid antiinflammatory therapy in COPD patients – Clinical effectiveness and influence on the physical tolerance [Text] / L. Iashyna [et al.] // ERS 20-th Annual Congress : abstracts. – Barcelona, 2010. – P. 4012.

192. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction [Text] / M. P. Swann [et al.] // Thorax. – 2008. – Vol. 63. – P. 1046–1051.

193. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act [Text] / W. Janssens [et al.] // American Journal of Respiratory and Clinical Care Medicine. – 2009. – Vol. 179. – P. 630–636.

194. Wactawski-Wende, J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms [Text] / J. Wactawski-Wende // Ann. Periodontol. – 2001. – 6 (1). – P. 197–208.

195. Walsh, N. P. The effects of high – intensity intermittent exercise on saliva IgA, total protein and alpha-amylase [Text] / N. P. Walsh, A. K. Blannin, A. M. Clark // J. Sports Sci. – 1999. – Vol. 17, № 2. – P. 129–134.

196. Wilson, T.G. Fundamentals of periodontics [Text] / T. G. Wilson, K. S. Kornman // Tokyo: Quintessence Publishing Co. – 1996. – P. 564.

197. von Wowern, N. General and oral aspects of osteoporosis: a review [Text] / N. von Wowern // Clin. Oral Investig. – 2001. – Vol. 5 (2). – P. 71–82.

198. Whalen, J. P. Periodontal diseases as the early manifestation of osteoporosis [Text] / J. P. Whalen, L. Krook // Nutrition. – 1996. – Vol. 12. – P. 53–54.

199. Whole-body versus local DXA-scan for the diagnosis of osteoporosis in COPD patients [Text] / L. Graat-Verboon [et al.] // Journal of Osteoporosis. – 2010. – Vol. 2010. – P. 640–878.

200. Zhang, H. X. Relevance of FcγRIIIb genotype, IgG G2 m (23) factor to the susceptibility of aggressive periodontitis (Chinese) [Text] / H. X. Zhang, H. Xie, T. G. Ren // Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2003. – № 38. – P. 129–131.